

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

VII. PEDIATRIČNA NEFROLOŠKA ŠOLA

Zbornik predavanj



MLADOSTNIK Z BOLEZNIJO LEDVIC

12. september 2025 Višja strokovna šola za gostinstvo
in turizem Maribor (velika dvorana)

Urednik:

Nataša Marčun Varda

Avtor naslovnice srečanja:

Ingrid Ladinek Korez

Avtor logotipa:

Ingrid Ladinek Korez

Recenzenta:

Prof. dr. Robert Ekart, dr. med., svetnik

Doc. dr. Petra Klanjšek, mag. zdr. nege, spec. managementa

Lektor za slovenščino:

Jože Faganel

Lektorica za angleščino:

Mag. Dianne Jones, dr. med.

Izdal in založil:

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, Maribor

Priprava:

Dravski tisk, Maribor

Objavljeno:

www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.62-053.6(082)(0.034.2)

PEDIATRIČNA nefrološka šola (7 ; 2025 ; Maribor)

VII. Pediatrična nefrološka šola [Elektronski vir] : zbornik predavanj : mladostnik z boleznijo ledvic : 12. september 2025 Višja strokovna šola za gostinstvo in turizem Maribor (velika dvorana) / [urednik Nataša Marčun Varda]. - E-zbornik. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2025

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

ISBN 978-961-7196-88-7 (PDF)
COBISS.SI-ID 247682819

Organizacijski odbor:

Mladen Crnobrnja

Sonja Golob Jančič

Martina Filipič

Mirjam Močnik

Tadej Petek

Rebeka Gerlič

Bojana Klobasa

Nataša Marčun Varda

Strokovni odbor:

Mladen Crnobrnja

Sonja Golob Jančič

Martina Filipič

Mirjam Močnik

Monika Pevec

Nataša Marčun Varda

KAZALO

SEZNAM SODELUJOČIH	7
ZBORNIKU NA POT	9
PATOFIZIOLOGIJA LEDVIČNE FUNKCIJE PRI DEBELOSTI Andraž Stožer	15
TRANZICIJA, OBRAVNAVA IN NADALJNJE SPREMLJANJE KRONIČNIH PEDIATRIČNIH NEFROLOŠKIH BOLNIKOV – POGLED INTERNISTA Eva Jakopin, Sebastjan Bevc	29
KLINIČNI PRIMER PERSISTENTNE MIKROHEMATURIJE Z NEJASNO GENETSKO OSNOVO Ivana Trutin, Tamara Nikuševa Martić, Danijela Krgović	35
POMEN LEDVIČNE BIOPSIJE PRI DIAGNOSTICIRANJU BOLEZNI LEDVIC PRI MLADOSTNIKI Nika Kojc	43
PREVENTIVA, OBRAVNAVA IN TRANZICIJA MLADOSTNIKA Z BOLEZNIJO LEDVIC – POGLED PEDIATRA NEFROLOGA Nataša Marčun Varda	49
MLADOSTNIK S HEMATURIJO – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU Martina Filipič, Sonja Golob Jančič	63
MLADOSTNIK S PROTEINURIJO – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda	69
MLADOSTNIK Z OKUŽBO SEČIL – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU Tadej Petek, Nataša Marčun Varda	81
OBRAVNAVA IN SPREMLJANJE MLADOSTNIKA S PRIROJENO NAPAČNO SEČIL Sonja Golob Jančič	89
MLADOSTNIK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO IN NADOMESTNO ZDRAVLJENJE KONČNE LEDVIČNE ODPOVEDI Mladen Crnobrnja	99
OBRAVNAVA IN SPREMLJANJE MLADOSTNIKA Z GENETSKO ALI SINDROMSKO BOLEZNIJO, KI PRIZADENE LEDVICE Mirjam Močnik, Danijela Krgović, Špela Stangler Herodež, Nataša Marčun Varda	109
OBRAVNAVA IN SPREMLJANJE MLADOSTNIKA S TUBULOPATIJO Martina Filipič	121
MLADOSTNIK Z BOLEZNIJO LEDVIC S PRIKAZOM PRIMERA – POGLED PEDIATRA NA PRIMARNI RAVNI Špela Žnidaršič Reljič	133
SODELOVANJE MED ZDRAVLJENJEM PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI Jernej Vidmar, Žiga Kovačič	137
VLOGA MEDICINSKE SESTRE PRI MLADOSTNIKU Z ESENCIALNO ARTERIJSKO HIPERTENZIJO Polonca Krt, Teja Mukenauer	149
SLIKOVNE ZNAČILNOSTI AKUTNEGA LOBARNEGA NEFRITISA – PRIKAZ PRIMERA Irminda Sefić Pašić, Ivana Kodrič, Matija Žerdin	157
PROBLEMATIKA UŽIVANJA PREHRANSKIH DODATKOV PRI MLADOSTNIKI IN NJIHOV VPLIV NA LEDVICE Mojca Podgoršek	163
ZDRAVSTVENA NEGA OTROKA IN MLADOSTNIKA Z NEFROTSKIM SINDROMOM Mateja Kaučič	169
KLINIČNI SPEKTER ALPORTOVEGA SINDROMA S PRIKAZOM PRIMERA Tjaša Hertiš Petek, Robert Ekart, Nataša Marčun Varda	175
VZGOJNO-IZOBRAŽEVALNI MATERIALI ZA BOLNIKE IN STARŠE	183

SEZNAM SODELUJOČIH

Prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., spec. internist, svetnik
Mladen Crnobrnja, dr. med., spec. pediater in spec. neonatolog
Prof. dr. Robert Ekart, dr. med., spec. internist in spec. nefrolog, svetnik
Martina Filipič, dr. med., spec. pediater
Asist. Sonja Golob Jančič, dr. med., spec. pediater
Tjaša Hertiš Petek, dr. med.
Doc. dr. Eva Jakopin, dr. med., spec. nefrolog
Mateja Kaučič, dipl. m. s.
Ivana Kodrič, dr. med., spec. radiolog
Izr. prof. dr. Nika Kojc, dr. med., spec. patolog
Žiga Kovačič, mag. psih.
Doc. dr. Danijela Krgovič, univ. dipl. biokem.
Polonca Krt, dipl. m. s.
Prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med., spec. pediater, svetnik
Prof. dr. Tamara Nikuševa Martić, univ. dipl. biol.
Asist. dr. Mirjam Močnik, dr. med.
Teja Mukenauer, dipl. m. s.
Asist. Tadej Petek, dr. med., spec. pediater
Monika Pevec, dipl. m. s., mag. zdrav. – soc. manag.
Mojca Podgoršek, mag. inž. živ.
Irmína Sefić Pašić, dr. med., spec. radiolog
Doc. dr. Špela Stangler Herodež, univ. dipl. inž. kem. teh.
Prof. dr. Andraž Stožer, dr. med.
Doc. dr. Ivana Trutin, dr. med., spec. pediater nefrolog
Asist. Jernej Vidmar, spec. klin. psih.
Matija Žerdin, dr. med., spec. radiolog
Špela Žnidaršič Reljič, dr. med., spec. pediater

MODERATORJI POSAMEZNIH SKLOPOV

PRVI SKLOP: Nataša Marčun Varda, Mladen Crnobrnja

DRUGI SKLOP: Mirjam Močnik, Robert Ekart

TRETJI SKLOP: Monika Pevec, Sonja Golob Jančič

ČETRTI SKLOP: Martina Filipič, Tadej Petek

ZBORNIKU NA POT

Kot posamezniki smo kapljice.

Povezani smo ocean.

(R. Satoro)

Ob urejanju letošnjega zbornika prispevkov, že 7. po vrsti, sem veliko razmišljala o že prehojeni poti v zadnjih 7. letih, in viziji nadaljnjega delovanja pediatrične nefrologije v Mariboru. S ponosom ugotavljam, da smo skupaj naredili res veliko, tako na področju napredka stroke kot organiziranja izobraževalnih srečanj. V Nefrološki šoli smo dejansko celovito predstavili posamezne sklope obravnave bolnikov, ki skupaj že danes omogočajo celovit pregled področja, a je še nekaj prostora za prihajajoča leta. In moram priznati, da so prenekateri članki, tako v letošnjem kot v prejšnjih zbornikih, res izjemni.

Nehote sem pri tem razmišljala tudi o pripadnosti in lojalnosti. Kakšen je v današnjem času njun pomen? Menim najprej, da se teh kategorij danes res ne sme pozabiti. A za »našo enoto« lahko rečem, da smo ju negovali in se zavedamo, da sta pomembni sestavini tvornega sodelovanja in optimalnih rezultatov. Kaj pa tradicija? Brez nje nas ne bi bilo. Zato je danes, ko smo vsi zazrti v prihodnji napredek, pomembno zavedati se, da so nam dobro osnovo tudi za vizije v prihodnosti dali predhodniki. Do njih čutimo globoko hvaležnost in jih spoštujemo. To omogoča, da uspešno delo tudi zaradi tradicije, ki jo spoštljivo nadaljujemo, žanje uspehe v korist naših bolnikov. Na področju pediatrične nefrologije tradicija traja že več kot 60 let! Izobraževalno delo, katerega del je tudi naša Nefrološka šola, je bilo v teh desetletjih nadvse pomemben segment dejavnosti in izvajamo ga na vseh ravneh. Raziskovalno delo razumemo kot pomemben gradnik razvoja stroke. Tako si raziskovalna vprašanja večinoma zastavljamo ob reševanju konkretnih problemov, rezultate teh raziskav pa poskušamo sproti umeščati v vsakdanje klinično delo. Tudi tega so nas učili naši učitelji, ki so že pred tolikimi leti prepoznali pravi pomen raziskovanja in v tem duhu skušamo tudi mi usmerjati sposobne mlade generacije. Čemu bi zaradi lažne skromnosti prikrivali dejstvo, da je v sedmih letih naše srečanje preraslo v pravcato živahno platformo za učenje, praktično izpopolnjevanje, iskreno sodelovanje in tudi ustvarjanje novih raziskovalnih zamisli? Ob strokovnem združevanju zdravnikov, medicinskih sester oz. tehnikov in drugih vrst zdravstvenih delavcev, predanih trudu za izboljšanje oskrbe otrok in mladih z ledvično boleznijo, vztrajamo pri timski in multidisciplinarni obravnavi, ki ob tem pokaže svoj praktični pomen. Na tem mestu je potrebno posebej omeniti tudi tvorno sodelovanje s kolegi nefrologi. Vsa ta leta nam pri obravnavi naših bolnikov nudijo pomoč in oporo, kar se je izkazalo še posebej pomembno v kontekstu letošnjega srečanja, ki obravnava problematiko mladostnikov in mladih odraslih z ledvično boleznijo. Vsekakor zaradi nujnosti kontinuirane visoko kakovostne obravnave naših varovancev računamo na plodno nadaljnje sodelovanje.

Letošnja rdeča nit srečanja je namreč mladostništvo, posebej pomembno obdobje na življenjski poti bolnika z boleznijo ledvic. Ker smo se lansko leto osredotočali na obdobje novorojenčka in dojenčka, je bila odločitev za letošnjo temo spontano nadaljevanje prestopa iz ključnega obdobja na začetku življenja v naslednje odločilno življenjsko obdobje, da se ohrani doseženi napredek stroke. Mladostniška leta so čas velikih telesnih, duševnih in socialnih sprememb. Za tiste, ki živijo z ledvično boleznijo, so te spremembe zaradi izzivov kronične bolezni in zapletenosti zdravljenja še zahtevnejše. Tudi zaradi pogosto težkega prehoda iz pediatrične oskrbe v zdravstveno oskrbo odraslih.

Naša letošnja tema »Mladostnik z boleznijo ledvic« odslikava zavezanost razumevanju in obravnavi edinstvenih medicinskih, razvojnih in psihosocialnih potreb te starostne skupine. V zborniku boste našli prispevke, ki predstavljajo širok spekter znanja in kliničnih izkušenj, in sicer od napredka pri diagnosticiranju in medicinski obravnavi ter preventivnih ukrepov do strategij za aktivno vključevanje bolnikov v vsakodnevno življenje s tem, da mlade usposobimo pri samostojni skrbi za lastno zdravje.

Trdno upamo, da ne bo šlo le za zapis o strokovnem napredku, temveč bo tudi spodbuda za nove ideje in zavzeta sodelovanja. Naj vam bo letošnja nefrološka šola navdih, da bomo skupaj še naprej zagotavljali najboljše možne izide zdravljenja za naše mladostnike – danes in kasneje, ko bodo kot odrasli postali del naše generacije.

Naj se ob zaključku uvoda v letošnji zbornik iskreno zahvalim vsem sodelujočim za predanost, vztrajnost in pripadnost letnemu srečanju in pediatrični nefrologiji. Na srečanju pričakujem živahno razpravo in se je veselim. Tako bomo pridobili novo znanje, še izboljšali medsebojno sodelovanje ter se odločili za realizacijo smelih idej, kakor doslej.

Nataša Marčun Varda

VII.

PEDIATRIČNA

NEFROLOŠKA

ŠOLA

MLADOSTNIK Z BOLEZNIJO LEDVIC

PATOFIZIOLOGIJA LEDVIČNE FUNKCIJE PRI DEBELOSTI

PATHOPHYSIOLOGY OF KIDNEY FUNCTION IN OBESITY

Andraž Stožer

Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Epidemija debelosti ima številne merljive zdravstvene posledice, ki segajo od zvečanih stroškov, slabše kakovosti in krajšega življenja na javnozdravstveni ravni do značilnih morfoloških in funkcionalnih posledic na celični ravni v številnih organskih sistemih. V ledvicah se pri debelosti morfološko tipično pojavi z debelostjo povezana glomerulopatija, za katero sta značilni glomerulomegalija in žariščna (fokalna) segmentna glomeruloskleroza. Funkcionalni vzrok za te morfološke spremembe je zvišana hitrost glomerulne filtracije posameznih nefronov, do katere pride zaradi za debelost značilnih hemodinamskih sprememb v obliki zvišane hitrosti pretoka plazme skozi ledvice, hitrosti glomerulne filtracije in filtracijske frakcije. Ko se zaradi skleroze začne število funkcionalnih nefronov zmanjševati, se hitrost glomerulne filtracije v preostalih nefronih dodatno zviša, to pa vodi v začarani krog in napredovanje sprememb. Nastanek teh sprememb pri debelosti razlagata dve hipotezi. Po hemodinamski hipotezi pride pri debelosti do zvečane aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron in zato do zvečanja upora eferentnih arteriol in do povečane aktivnosti dušikovega oksida in zato zmanjšanja upora aferentnih arteriol. Po tubulni hipotezi pride primarno do povečane reabsorpcije natrijevega klorida v proksimalnih tubulih, do deaktivacije tubulo-glomerulne povratne zveze in zvišane hitrosti glomerulne filtracije zaradi zmanjšanja upora aferentnih in zvečanja upora eferentnih arteriol. Prispevek na kratko predstavi strukturne elemente glomerulne filtracijske pregrade in dejavnike, ki določajo hitrost glomerulne filtracije, nato pa podrobneje obravnava najnovejša spoznanja o patogenezi morfoloških in strukturnih sprememb pri debelosti in njihovo povezavo s kliničnimi lastnostmi in strategijami zdravljenja.

Ključne besede: debelost, glomerulna hiperfiltracija, z debelostjo povezana glomerulopatija, glomerulomegalija, glomeruloskleroza, podocit.

ABSTRACT

The obesity epidemic has numerous measurable health consequences, ranging from increased healthcare costs, poorer quality of life and decreased life expectancy at the public health level, to distinct morphological and functional effects at the cellular level across various organ systems. In the kidneys, obesity is morphologically associated with obesity-related glomerulopathy, characterised by glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis. The functional cause of these morphological changes is an increased glomerular filtration rate in individual nephrons, which arises due to haemodynamic changes typical of obesity, i.e., increased renal plasma flow, glomerular filtration rate, and filtration fraction. As glomerular sclerosis progresses and the number of functioning nephrons declines, the filtration rate in the remaining nephrons further increases, leading to a vicious cycle and progression of kidney damage. Two main hypotheses explain the development of these changes in obesity. According to the haemodynamic hypothesis, obesity leads to increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, resulting in increased efferent arteriolar resistance; at the same time, enhanced nitric oxide activity lowers afferent arteriolar resistance. The tubular hypothesis proposes that increased reabsorption of sodium chloride in the proximal tubules leads to deactivation of the tubuloglomerular feedback, causing a rise in glomerular filtration rate through reduced afferent and increased efferent arteriolar resistance. This article briefly reviews the structural elements of the glomerular filtration barrier and the factors that determine glomerular filtration rate. It then discusses in detail the latest findings on the pathogenesis of morphological and structural changes in obesity, as well as their relationship to clinical features and treatment strategies.

Key words: obesity, glomerular hyperfiltration, obesity-related glomerulopathy, glomerulomegaly, glomerulosclerosis, podocyte.

UVOD

Prevalenca kronične ledvične bolezni (KLB) raste vzporedno z epidemijo debelosti (1,2). Debelost je namreč tesno povezana z dvema vodilnima vzrokoma KLB, tj. hipertenzivno glomerulosklerozo in diabetično nefropatijo, ki sta skupaj odgovorni za skoraj 3 od 4 končnih ledvičnih odpovedi (KLB stopnje 5, KLO) (3). Debelost kot dejavnik tveganja povečuje verjetnost za napredovanje KLB katerega koli vzroka in je tudi neodvisni dejavnik tveganja za nastanek KLB (4). KLB do skrajne stopnje, tj. KLO, napreduje pri majhnem deležu bolnikov z debelostjo, tipično pri tistih s polno izraženim presnovnim sindromom in s prisotnimi še drugimi dejavniki tveganja, pogostejša pa je posebna oblika počasi napredujoče KLB, ki se imenuje z debelostjo povezana glomerulopatija (*angl.* obesity-related glomerulopathy, ORG) in ki se lahko pojavi tudi pri bolnikih z manj izrazito debelostjo in manjšim številom drugih dejavnikov tveganja (5). V nadaljevanju je podrobno predstavljena etiopatogeneza funkcionalnih in morfoloških sprememb pri tej klinično-patološki entiteti, ki je bila prvič opisana leta 1974 (6) in se intenzivno proučuje v zadnjih dobrih 2 desetletjih (7). Za podrobnejše podatke o epidemioloških in kliničnih povezavah med debelostjo in KLB pa bralcu priporočamo druge odlične pregledne članke (5,8,9).

KLJUČNI STRUKTURNI IN FUNKCIONALNI DEJAVNIKI NORMALNE GLOMERULNE FILTRACIJE

Filtracija (F) primarnega urina preko glomerulne filtracijske pregrade je prvi korak v ledvični homeostazi vode in topljencev, sledijo pa mu selektivna in uravnavana reabsorpcija (R) topljencev, ki jih telo potrebuje, in sekrecija (S) topljencev, ki jih telo ne potrebuje (10). Vsota vseh 3 procesov je izločanje z urinom ali ekskrecija (E), kar povzema enačba 1.

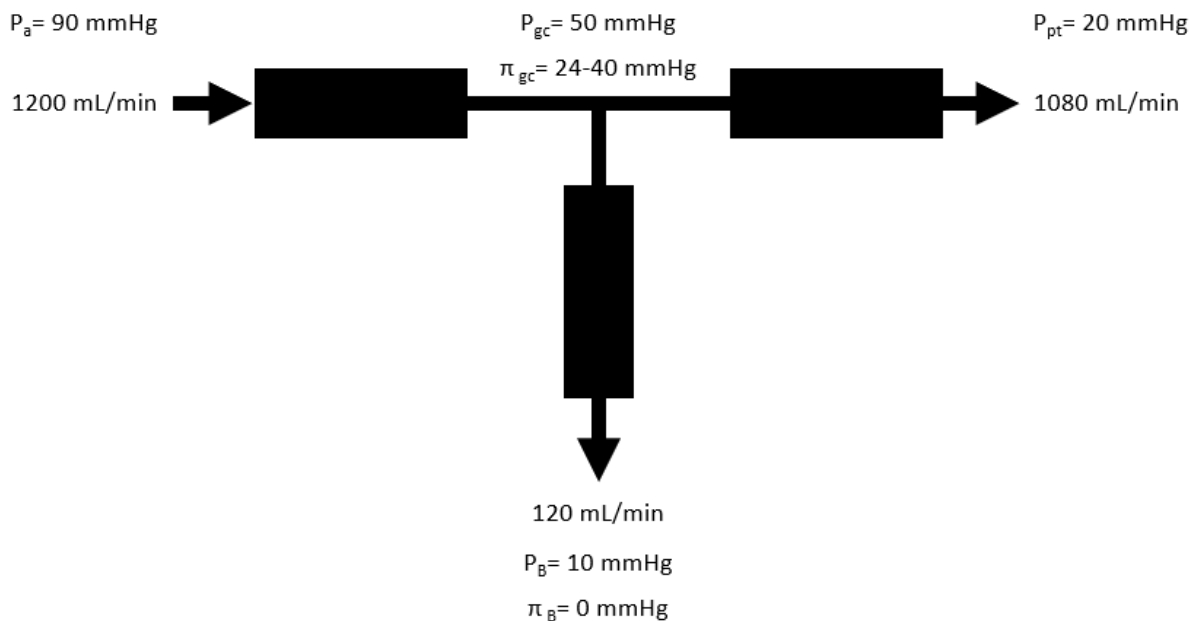
$$E = F + S - RE = F + S - R \quad (1)$$

Glomerulna filtracijska pregrada je strukturno sestavljena iz 3 slojev. Najbolj notranjega tvorijo fenestrirane endotelne celice, na površini katerih se nahaja negativno nabiti glikokaliks iz sialoproteinov in proteoglikanov in v katerih se nahajajo številne fenestre premera do 100 nm, ki predstavljajo 20–50 % površine kapilar. Glikokaliks prispeva k selektivnosti filtracije topljencev. V sredini je glomerulna bazalna membrana (GBM) debeline okrog 300 nm, ki je sestavljena predvsem iz kolagena tipa IV, proteoglikanov, laminina in nidogena. Navzkrižno

prepletena mreža kolagena v GBM nudi oporo proti raztegu, najbrž pa ne prispeva odločilno k selektivnosti pregrade. V tem pogledu naj bi bil pomembnejši laminin, predvsem pa naj bi GBM prispevala večino upora proti pretoku vode. Zunanji sloj tvorijo prepletene nožice podocitov. Nožice podocitov so trdno pritrjene na GBM, hkrati pa so nožice sosednjih podocitov trdno povezane med seboj preko membrani podobne strukture, ki pokriva reže med nožicami in ji pravimo reženjska prepona (*angl.* slit diaphragm). Za povezave nožic na GBM so pomembni integrin, distroglikan in nemišični aktin. Bistvenega pomena za prenos strukturne opore sloja podocitov na GBM pa naj bi bil laminin. Membrano med nožicami tvorijo predvsem molekule nefrina, ki izhajajo iz podocitov in se na sredini povezujejo v obliki zadrge, in druge oporne beljakovine, denimo kadherin, aktinin, podocin, neph1 in neph2. Ta prepona je po trenutnem razumevanju najpomembnejši dejavnik selektivnosti pregrade (11) in hkrati signalno vozlišče, ki pomembno določa dinamično prilagajanje in obnavljanje pregrade (12–15). Omeniti velja še, da se ontogenetsko pregrada razvije hkrati z razvojem ledvičnega telesca iz nastavka za nefrone, ta pa se pojavi po vzpostavitvi stika med ureterjevim brstičem in metanefrogenim blastomom (16). Po tem, ko smo spoznali nekatere ključne strukturne elemente pregrade in njihovo vlogo, naj poudarimo, da se filtracija tipično izrazi kot količina vode na časovno enoto in se v tej obliki imenuje hitrost glomerulne filtracije (*angl.* glomerular filtration rate, GFR). GFR je vsota vseh glomerulnih filtracij posameznih nefronov (*angl.* single nefron GFR, SNGFR). SNGFR je odvisna od razlike med neto hidrostatskim transkapilarnim tlačnim gradientom in neto onkotskim transkapilarnim tlačnim gradientom. Pri tem je prvi gradient razlika med hidrostatskim tlakom v glomerulnih kapilarah (P_{gc}) in v Bowmanovem prostoru (P_B), ki spodbuja filtracijo, drugi pa razlika med onkotskim tlakom v glomerulnih kapilarah (π_{gc}) in v Bowmanovem prostoru (π_B), ki filtracijo zavira (17). Na hitrost GFR ob določenem tlačnem gradientu vpliva tudi hidravlična prevodnost glomerulne pregrade (K), ki je odvisna od intrinzične permeabilnosti pregrade (k) in njene skupne površine (S). Navedene dejavnike povzemata enačba 2 in Slika 1 (18):

$$SNGFR = k \cdot S \cdot [(P_{gc} - P_B) - (\pi_{gc} - \pi_B)]$$

$$SNGFR = k \cdot S \cdot [(P_{gc} - P_B) - (\pi_{gc} - \pi_B)] \quad (2)$$

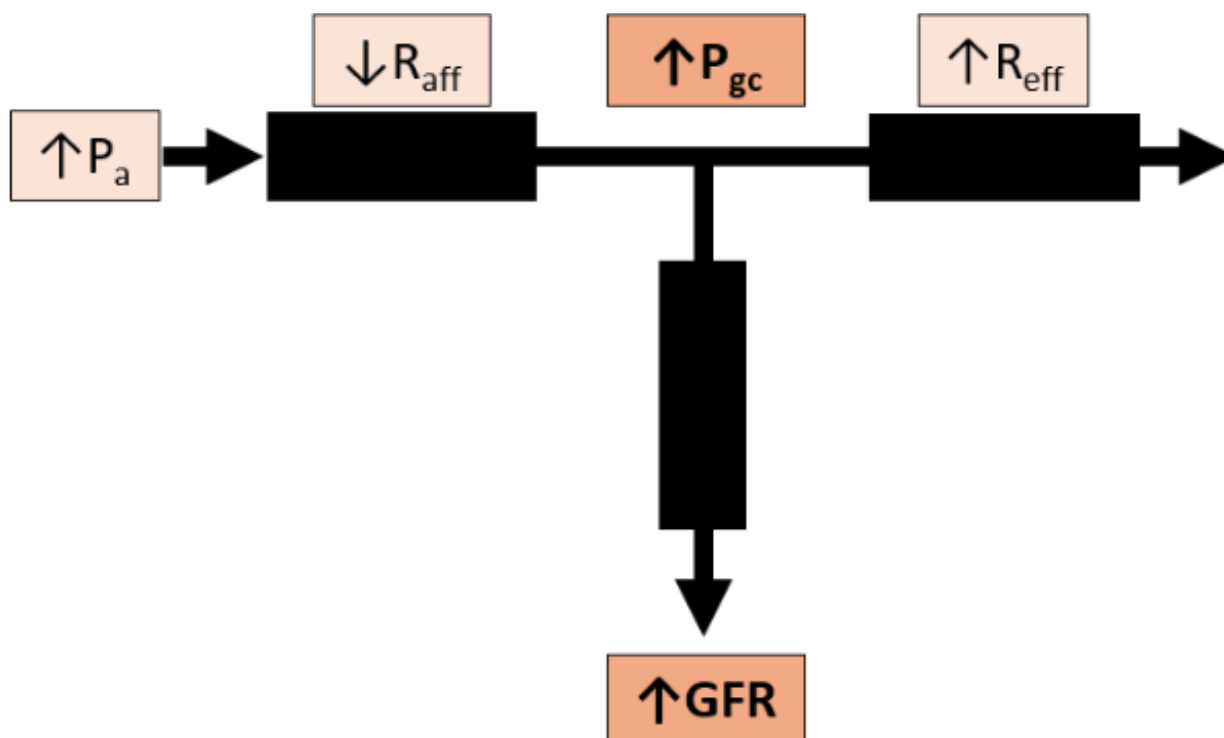


Slika 1: Dejavniki, ki določajo tlake in pretoke v glomerulu. Hitrost pretoka krvi znaša približno 1.200 mL/min, od tega se približno 10 % filtrira v obliki GFR, 90 % pa teče dalje v peritubulne kapilare. Upora aferentne in eferentne arteriole sta skoraj enaka in znašata približno 30 mmHg/L/min. Če za neto filtracijski tlak upoštevamo hidrostatske in onkotske prispevke, je njegova vrednost približno 3- do 4-krat nižja od tlačne razlike med glomerulnim in peritubulnim hidrostatskim tlakom (P_{pt}) (8 mmHg proti 30 mmHg), GFR pa približno 9-krat nižja od pretoka plazme do peritubulnih kapilar. To pomeni, da je učinkoviti upor glomerulne filtracijske pregrade približno 3-krat do 2,5-krat večji od upora eferentne arteriole.

Če privzamemo, da se ostali parametri večinoma ne spreminjajo bistveno, je večina sprememb SNGFR posledica sprememb P_{gc} . Zvišan P_{gc} vodi v zvišanje SNGFR, vzroki za to pa so lahko zvišan sistemski arterijski tlak, zmanjšan upor aferentne arteriole in zvečan upor eferentne arteriole.

Vzrok za zvišan sistemski arterijski tlak je denimo lahko arterijska hipertenzija. Upor aferentne arteriole se denimo zmanjša pri manjši aktivnosti tubulo-glomerulne povratne zveze zaradi povečane reabsorpcije filtrata v proksimalnih tubulih (pri sladkorni bolezni in debelosti), upor eferentne arteriole pa se tipično zveča ob povečani aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), in sicer pri debelosti in pri prirojeno ali pridobljeno zmanjšani masi funkcionalnega parenhima. Zvišanje SNGFR se lahko na ravni celotnega organa izrazi kot absolutna ali relativna hiperfiltracija. Absolutna glomerulna hiperfiltracija (angl. glomerular hyperfiltration, GHF) je navadno opredeljena kot GFR, ki je višja od vrednosti, ki je 2 standardni deviaciji nad povprečjem določenega spola in starosti, in se v kliničnem kontekstu pojavi po zaužitju obroka, bogatega z beljakovinami, med nosečnostjo, pri debelosti in sladkorni bolezni. Relativna GHF je zvišanje SNGFR, ki se zaradi dovolj zmanjšane števila nefronov ne izrazi kot absolutna hiperfiltracija in se tipično pojavi pri prirojeno ali pridobljeno zmanjšanem številu nefronov (10).

Kljub specifični statistični definiciji absolutne hiperfiltracije se v literaturi pojavljajo spodnje mejne vrednosti od 90 do 175 mL/min/1,73m² (19). Poleg razlik v opredelitvi velja omeniti tudi razlike v metodah, ki jih raziskovalci uporabljajo za merjenje GFR. Segajo od očistka različnih eksogenih snovi (inulin, ioheksol, iotalamat) do očistka endogenih razgradnih produktov (kreatinin, cistatin) (20). Posebej velja poudariti, da enačbe za oceno GFR, ki temeljijo na endogenih produktih, tipično podcenijo GFR v območju normalnih do visoko normalnih vrednosti (21). Ocena SNGFR je metodološko zelo zahtevna in praktično nedostopna za rutinsko klinično prakso, saj zahteva merjenje GFR, oceno gostote delujočih nefronov v biopsijskem vzorcu in oceno volumna ledvičnega korteksa z računalniško tomografijo. Novejša študija, ki je uporabila te metodološke korake na vzorcu 1.388 živih darovalcev, je ocenila, da je povprečna vrednost GFR 115 mL/min, število nefronov posamezne ledvice približno 900.000 in SNGFR približno 80 nL/min (22). SNGFR je višja pri debelosti, družinski anamnezi ledvične insuficience, telesni višini nad 190 cm in pri večjih nefronih. Prav tako je SNGFR višja pri nefrosklerozi, a v tem primeru neodvisno od velikosti nefronov, kar pomeni, da velikost nefronov ni idealen kazalnik višje SNGFR (23).



Slika 2: Patogenetski dejavniki, ki vplivajo na zvišanje hidrostatskega tlaka v glomerulnih kapilarah. Hidrostatski tlak v glomerulnih kapilarah se zviša zaradi zvišanega arterijskega tlaka (P_a), zaradi zmanjšanja upora aferentnih arteriol (R_{aff}) ali zaradi zvečanja upora eferentnih arteriol (R_{eff}). Zvišan hidrostatski tlak v glomerulnih kapilarah (P_{gc}) vodi v zvišanje hitrosti glomerulne filtracije (GFR).

FUNKCIONALNE SPREMEMBE PRI DEBELOSTI

GHF je najverjetnejši patogenetski mehanizem povezave med debelostjo in tveganjem za nastanek in napredovanje KLB (4,24). V živalskih modelih debelosti se hitro po zvečanju telesne mase pojavi zvišanje pretoka plazme skozi ledvice (*angl.* renal plasma flow, RPF) in GFR (25). Prav tako je zvečanje obeh parametrov prisotno pri ljudeh z debelostjo (26). Zvišanje GFR je navadno večje od zvišanja RPF, kar pomeni, da je pri debelosti prisotno zvišanje filtracijske frakcije (27). Do tega lahko teoretično pride zaradi zmanjšanja aferentnega upora ali zvečanja eferentnega upora, kar oboje vodi v zvišan P_{gc} zaradi zvečanja hidravlične prevodnosti ali zaradi zvečanja površine membrane. Od teh je pri debelosti verjetno daleč najpomembnejše zvišanje P_{gc} (Slika 2).

HEMODINAMSKA IN TUBULNA HIPOTEZA NASTANKA FUNKCIONALNIH SPREMEMB

Zvišanje P_{gc} pri debelosti razlagata 2 hipotezi. Po hemodinamski hipotezi, ki jo je prvi predstavil Brenner s sod., pride pri debelosti do zvečane aktivnosti sistema RAAS in posledično do zvečanega upora eferentnih

arteriol ter do povečane aktivnosti dušikovega oksida (NO) in zmanjšanja upora aferentnih arteriol (28). Po tubulni hipotezi, katere glavni predlagatelj in zagovornik je Hall s sod., pride primarno do povečane reabsorpcije natrijevega klorida v proksimalnih tubulih, zaradi tega do manjše dostave do *macule dense* in zmanjšane aktivnosti tubulo-glomerulne povratne zveze in zmanjšanja upora aferentnih in do zvečanja upora eferentnih arteriol (29).

Barry Morton Brenner (1937–2024) je velikan bazične in aplikativne ledvične fiziologije (30). Odločilno je prispeval k razumevanju pretokov in tlakov v ledvicah. S sod. so GHF kot posledico hemodinamskih sprememb izvorno opisali in razložili v povezavi z zvečanim vnosom beljakovin s hrano (31) in v povezavi z zmanjšanim številom nefronov (32), nato pa so to teorijo tudi drugi prenesli na patogenezo sprememb pri debelosti. Čeprav pri debelosti tudi brez povečanega vnosa beljakovin in brez zmanjšanja števila nefronov pride do enakih hemodinamskih sprememb, vsaj za nekatere bolnike in vsaj v kasnejših fazah bolezni, ko se število nefronov začne zmanjševati, ta dva dejavnika dodatno prispevata k hemodinamskim spremembam (10). John Edward Hall (1946–) je učenec Arthurja Cliftona Guytona (1919–2003) in soavtor koncepta ledvične funkcije kot ključne determinante srednjega arterijskega tlaka in koncepta premika krivulje funkcije na desno kot

vzroka za hipertenzijo (33). Ker hiperfiltracija ni dejavnik, ki bi neposredno vodil v hipertenzijo, ne preseneča, da se Hallova hipoteza primarno osredinja na povečano reabsorpcijo v tubulih, hiperfiltracijo pa obravnava bolj kot posledico hipertenzije (29).

Obema teorijama je torej skupen učinek na upor aferentne in eferentne arteriole, razlikujeta pa se v vzroku za te spremembe. Po hemodinamski hipotezi naj bi poleg systemskega učinka RAAS na eferentno arteriolo prišlo do dodatno lokalno zvečane produkcije angiotenzina II in do tvorbe signalnih molekul sistema RAAS v maščevju. K povečanemu upor naj bi prispeval tudi vazokonstriksijsko delujoči endotelin 1. K vazodilataciji aferentne arteriole pa naj bi poleg NO prispevali tudi različni prostanoidi, ki izvirajo iz signalne poti, ki vključuje ciklooksigenazo 2 (10). Po tubulni hipotezi naj bi prav tako več dejavnikov botrovalo povečani proksimalni reabsorpciji. Kot najpomembnejši se omenjajo kompresija ledvičnega tkiva zaradi visceralnega, perirenalnega in intrarenalnega maščevja, aktivacija RAAS in v okviru tega učinek angiotenzina II na proksimalno reabsorpcijo ter povečana aktivnost simpatičnega živčnega sistema (SŽS), ki sama spodbuja proksimalno reabsorpcijo in dodatno zvečuje aktivnost sistema RAAS (10). K povečani reabsorpciji naj bi prispeval tudi adipokin leptin, ki lahko zveča aktivnost SŽS in zato tudi aktivnost RAAS (34). Prav tako povečana filtracijska frakcija vodi v hemokoncentracijo in zvišanje onkotskega tlaka v postglomerulnih oziroma peritubulnih kapilarah. To pa povečuje tubulno reabsorpcijo v skladu s konceptom t. i. glomerulo-tubulnega ravnovesja (35).

Prevalenco GHF je v pediatrični populaciji težko oceniti, in sicer delno zaradi malo študij, delno pa zaradi neenotne meje za definicijo spodnje meje (36). Ta meja se giblje med 120 in 180 mL/1,73 m². Študija Leeja in sod. je pokazala, da je pri adolescentih brez sladkorne bolezni in ne glede na prisotnost debelosti prevalenca GHF približno 12 %, če se kot meja upošteva vrednost 120 mL/1,73 m². Posamezniki z GHF so pogostejše imeli pridruženo hipertrigliceridemijo in inzulinsko rezistenco (37). Podobno prevalenco je ugotovila tudi študija Xargay-Torrentove in sod. na populaciji šolskih otrok (38). Prevalenca GHF in ORG v pediatrični populaciji z izraženo debelostjo se po različnih študijah ocenjuje na 7–31 % (36).

VLOGA SISTEMSKEGA ARTERIJSKEGA TLAKA

Poudariti velja, da se zvišanje P_{GC} lahko pojavi ob normalnem systemskem arterijskem tlaku. Ker pa debelost pogosto spremlja zvišanje systemskega arterijskega tlaka zaradi premika krivulje ledvične funkcije na desno, to zvišanje seveda dodatno prispeva k zvišanju P_{GC} . To zvišanje pa se v še večji meri prenese do ravni glomerulnih kapilar, ker je upor aferentne arteriole tipično zmanjšan, kot smo že razložili, in zaradi česar je padec tlaka preko nje manjši kot normalno (10). Zanimivo je, da premik krivulje ledvične funkcije na desno in s tem systemsko arterijsko hipertenzijo povzročajo v veliki meri isti dejavniki, ki povzročajo tudi GHF pri debelosti, in sicer predvsem povečana aktivnost SŽS (29) in sistema RAAS (33); poleg tega pa še moteno delovanje natriuretičnega peptidnega sistema (39), hiperinzulinemija ob inzulinski rezistenci (40–42) in intrarenalno maščevje, ki naj bi zviševalo intersticijski tlak (43). Zvišan intersticijski hidrostatski tlak naj bi poleg zvišanega onkotskega tlaka v peritubulnih kapilarah favoriziral reabsorpcijo v proksimalnih tubulih (27,44). Prav tako pa naj bi predvsem maščevje v ledvičnih sinusih povzročalo kompresijo medularnih tubulov in v *vasa recta*, zvečanje upora proti toku tekočine in krvi, s čimer pa bi večalo delež reabsorbiranega NaCl predvsem v Henlejevi zanki (29,45).

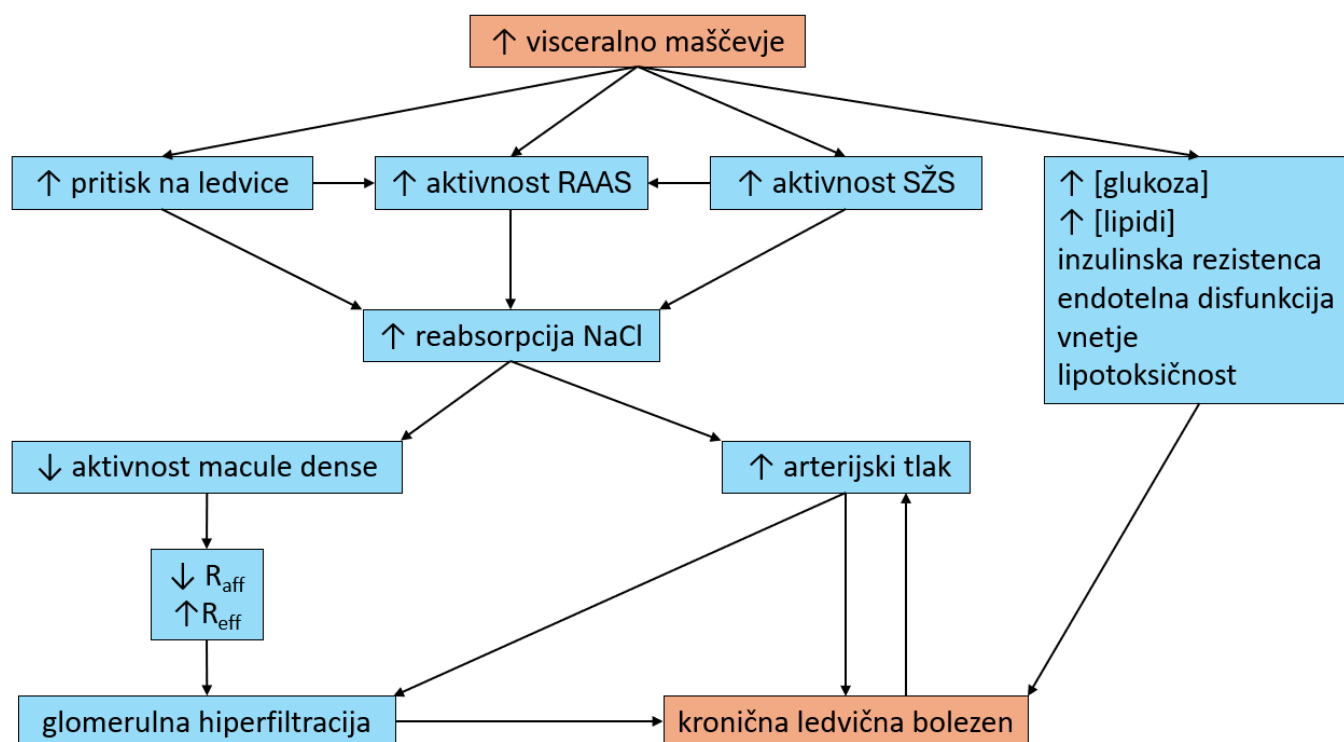
Po klasični teoriji Guytona in Halla se premik ledvične funkcije na desno lahko zgodi zaradi 4 različnih skupin vzrokov: čezmerne tubulne reabsorpcije, zmanjšane števila nefronov, zmanjšane filtracijskega koeficienta glomerulne filtracijske pregrade ali zaradi zvečanja upora v predglomerulnih žilah. Pri tem je samo zadnji vzrok povezan s hipertenzijo, ki je na sol neobčutljiva, ostali 3 pa zmanjšujejo naklon krivulje ledvične funkcije in vodijo v nastanek na sol občutljive hipertenzije (33). Glede na etiopatogenezo sprememb, ki smo jih prej že opisali, ne preseneča, da večina bolnikov z debelostjo razvije na sol občutljivo hipertenzijo. Maloštevilne študije na populacijah otrok in mladostnikov so nakazale, da tudi v tem obdobju debelost največkrat spremlja na sol občutljiva hipertenzija in da je lahko omejitev vnosa soli poleg ostalih terapevtskih ukrepov učinkovit pristop (46).

To poglavje zaključujemo z ugotovitvijo, da pri ORG pride do neugodne in napredujoče pozitivne povratne zveze med dvema sicer ključnima fiziološkima mehanizmoma v ledvicah. Glomerulo-tubulno ravnovesje povzroča, da hiperfiltracija vodi v večjo reabsorpcijo, tako da hiperfiltracija ne premakne krivulje ledvične funkcije na levo oz. jo morda zaradi stimulacije proksimalnih

reabsorpcijskih mehanizmov celo premika na desno, večja reabsorpcija pa pomeni aktiviranje tubulo-glomerulne povratne zveze in vodi v nadaljnje zviševanje GFR (9).

Hiperinzulinemija, ki je delno posledica delno pa morda tudi vzrok inzulinske rezistence (IR) pri debelosti (47), najverjetneje pri razvoju ORG igra pomembno vlogo, ki pa ni dokončno razjasnjena (42). Inzulinski receptorji so prisotni v vseh glavnih tipih celic nefrona in inzulin vpliva tako na ledvično hemodinamiko kot tudi na tubulno reabsorpcijo NaCl. V fizioloških razmerah inzulin najverjetneje preko vpliva na gladke mišične celice in endotelne celice ledvičnih žil zvečuje pretok plazme skozi ledvice in GRF (42), preko vpliva na podocyte vzdržuje njihovo integriteto in jim pomaga pri adaptaciji na zvišano GFR (48), preko vpliva na mezangijske celice omogoči razteg glomerula in zavira povečanje mezangijskega matriksa, preko vpliva na tubulne epitelijske celice pa zvečuje reabsorpcijo NaCl tako v proksimalnem tubulu kot tudi v Henlejevi zanki in distalnem tubulu, kar prispeva k premiku krivulje ledvične funkcije na desno, povečuje reabsorpcijo filtrirane glukoze in inhibira glukoneogenezo (49). Te funkcije so smiselne v smislu sistemske bioloških učinkov, če pomislimo, da je inzulin ključni postprandialni hormon. V ledvicah med razvojem IR najverjetneje tako

kot v nekaterih drugih organih, npr. jetrih, pride do t. i. selektivne IR, kar pomeni, da nekatere znotrajcelične signalne poti inzulinskega receptorja postanejo odporne na inzulin, druge pa ne. Zaradi hkrati prisotne hiperinzulinemije so lahko te neodporne signalne poti celo aktivnejše kot v normalnih razmerah. Za ledvice obstajajo dokazi o tem, da v celicah tubulov pride do IR v signalni poti, ki inhibira glukoneogenezo. Zato ledvice v okoliščinah IR še naprej sintetizirajo glukozo, kar poslabšuje hiperglikemijo. Hkrati ne pride do IR v signalni poti, ki spodbuja reabsorpcijo filtrirane glukoze in NaCl, zaradi česar to prispeva k premiku ledvične funkcije na desno in k zavrtju tubulo-glomerulne povratne zveze (50,51). Kot bomo predstavili v nadaljevanju, je za razvoj ORG ključnega pomena okvara podocitov. IR v podocitih bi k temu lahko prispevala preko zmanjšane prilagodljivosti podocitov v smislu preurejanja nožic in s tem zmanjšane sposobnosti prilagoditve na zvišano filtracijo, hkrati pa naj bi IR v podocitih prispevala k zlepljanju nožic podocitov (48,49). Dodatno naj bi IR zmanjševala sintezo NO v žilnih stenah in endotelnih celicah in prispevala k povečanju mezangijskega matriksa (42,49).



Slika 3: Patogeneza funkcionalnih sprememb v ledvični funkciji in glomerulne hiperfiltracije pri debelosti.

ETIOPATOGENEZA PATOMORFOLOŠKIH SPREMENB PRI DEBELOSTI

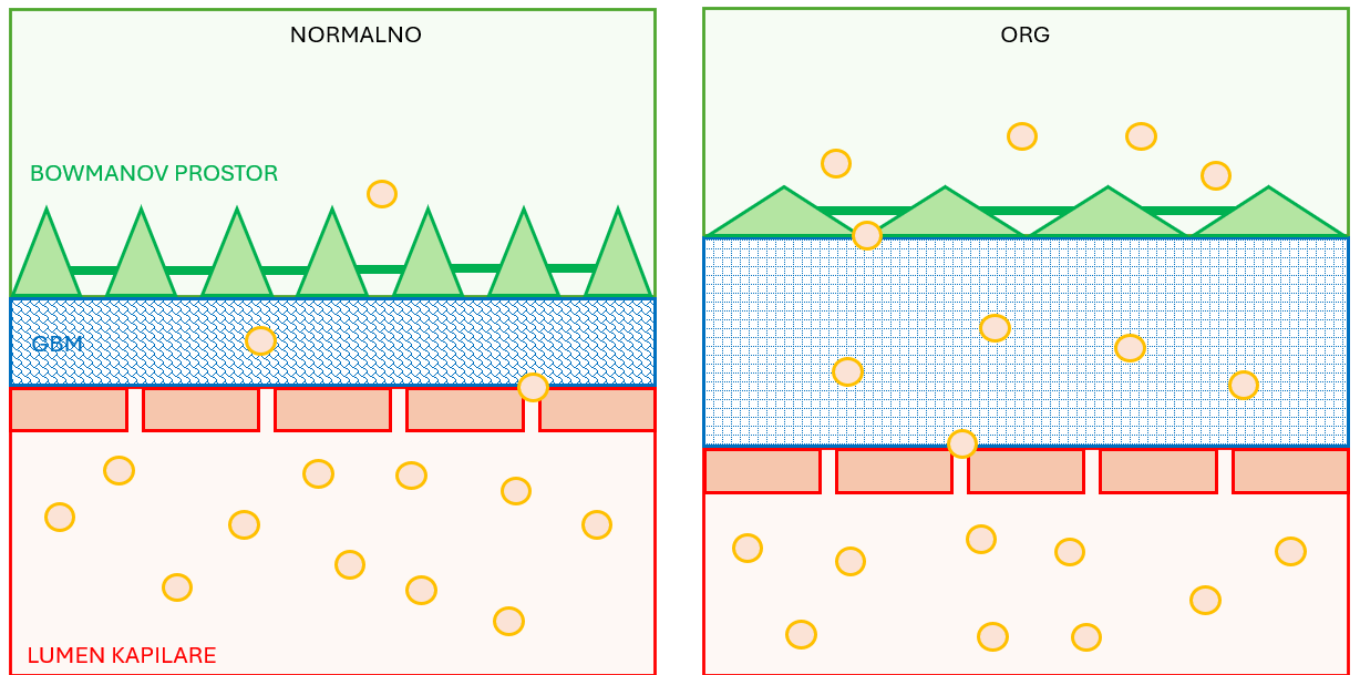
Zaradi kronično zvišanega P_{GC} se lahko poškoduje glomerulna filtracijska pregrada. Številni posamezniki z debelostjo prej ali slej, številni že v obdobju otroštva in adolescence, razvijejo kliničnopatološki sindrom, za katerega se je uveljavilo ime ORG. Ta lahko napreduje v KLB (10). Na patohistološki ravni ta sindrom opredeljujeta glomerulomegalija oz. hipertrofija glomerulov in perihilusna fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS). Pri ORG pa se pogosto pojavi še zmanjšana gostota glomerulov in blago do zmerno zlepljanje nožic podocitov (5,52). Določitev glomerulomegalije zahteva merjenje premerov glomerulov (53). Obsežna študija, ki je vključevala biopsijske vzorce ljudi od 1. do 9. deкаде starosti, je pokazala, da so premeri glomerulov pri ORG v povprečju za tretjino večji od normalnih glomerulov (230 μm v primerjavi s 170 μm) (7). Razpon vrednosti zvečanja glomerulov v literaturi pa sega od približno za tretjino do več kot dvakrat v premeru in od približno za dobro polovico do skoraj trikrat več po volumnu (9). FSGS je opredeljena kot žariščna (prizadeti so nekateri glomeruli) segmentna (prizadeti so deli glomerulov) konsolidacija glomerulnega klobčiča z zunajceličnim matriksom ali hialinim materialom, ki vodi v zaporo kapilar (54). Ta oblika skleroze tipično prizadene hipertrofirane glomerule ob hilusih (blizu žilnega pola), lahko pa se razširi na kateri koli del glomerula. Pri ORG je delež skleroziranih glomerulov navadno okrog 10 %, kar je manj kot pri primarni FSGS, kjer je ta delež navadno okrog 40 % (7). Predilekcijsko mesto je ob hilusih najverjetneje zato, ker je ultrafiltracijski neto tlak najvišji na aferentnem delu kapilarnega klobčiča, še posebej v okoliščinah dilatacije aferentne arteriole (26). V skladu s tem biopsijski vzorci pri ORG pogosto pokažejo povečane premere aferentnih arteriol in glomerulnih kapilar. Od treh komponent glomerulne filtracijske pregrade so najbolj ranljivi podociti. Glavna razloga za to sta najbrž dejstvo, da njihova telesa niso v stiku z GBM, ampak so prosto v Bowmanovem prostoru, in da filtrat izteka skozi reže med nožicami skozi labirint subpodocitnih prostorov pod njihovimi telesi in jih s tem izpostavlja nevarnosti odlučanja in podociti postanejo postmitotične celice (55). S povečevanjem glomerulov se zato nujno začne zmanjševati površinska gostota terminalno diferenciranih podocitov. Z zvečevanjem velikosti glomerulov se sicer zveča tudi velikost podocitov, a za manj kot velikost glomerulov. Ker podociti ne morejo proliferirati, njihova sposobnost hipertrofije pa je omejena, doseže mehanski stres nanje zaradi raztezanja glomerula in strižnih sil ob hiperfiltraciji prej ali slej kritično točko, na

kateri se začne izguba podocitov (56). Nesorazmerje med velikostjo glomerula in številom podocitov in zmanjšana površinska gostota podocitov sta se izkazala tudi kot ključna napovednika napredovanja ORG (52).

Sekvenca dogodkov, ki vodijo v odlepljanje podocitov z GBM je po več desetletij trajajočem raziskovalnem delu najbolje opisal Wilhelm Kriz s sod., ki je tudi jasno pokazal, da je izguba podocitov skupni imenovalec različnih oblik glomeruloskleroze in da so najpomembnejši dejavniki, ki vodijo v to izgubo, hipertrofija, hipertenzija in hiperfiltracija. Razumevanje izgube podocitov je izjemno zahtevno, saj se v istem glomerulu in celo na različnih delih istega podocita v okoliščinah povečanega mehanskega stresa najdejo znaki tako popolnega zlepljanja z GBM kot znaki luščenja od GBM. To nakazuje, da se določen podocit od GBM najverjetneje ne odlepi zato, ker ne bi bil sposoben adaptivnega zlepljanja z GBM, ampak zato, ker sile, ki prispevajo k odlepljanju, presežejo sile, ki temu nasprotujejo (57–59).

Hipotetični scenarij procesa izgube podocita oz. njegove dokončne izgube stika z GBM se začne na točki, ko podocit doseže maksimalno možno povečanje celičnega volumna oz. hipertrofije, ki ravno še omogoča, da nožice v celoti pokrijejo povečano površino GBM. Če hiperfiltracija skozi reže med nožicami še naprej narašča, je edina možnost nasprotovanja naraščajočemu mehanskemu stresu ta, da sosednja podocita nožice povežeta s tesnimi stiki in režo praktično zapreta. Poleg zapečatenja prej funkcionalne reže s tesnimi stiki se ojača povezava nožic z GBM, kar imenujemo tudi zlepljanje nožic (*angl.* foot process effacement, FPE). Delno zlepljanje nekaterih nožic podocita lahko napreduje v popolno zlepljanje, pri čemer se zlepijo vse nožice, pogosto pa tudi telo podocita (59). To nujno pomeni, da zapečateni površina ni več na voljo za filtriranje. Filtracija poteka preko zmanjšane površine GBM in zato se poveča stres na preostale podocite oz. regije glomerula. Če so ostali podociti sposobni nadaljnje hipertrofije, ostane stanje vsaj nekaj časa stabilno.

Med oblikovanjem tesnih stikov prihaja v režah med nožicami podocitov do masivnih preoblikovanj morfologije in do prehodne proteinurije, ki pa se ob uspešnem zlitju nožic neha. Zato je tradicionalni pogled, da so zlepljene nožice morfološki substrat proteinurije, skoraj zagotovo nepopoln ali celo neustrezen (57). Po zlepljanju nožic in povečanju subpodocitnih prostorov naj bi hidravlični upor zaradi oteženega odtekanja narastel in odločilno prispeval k odlepljanju oz. k luščenju podocitov (60). Ob zlepljenih nožicah se pogosto se pogosto že pojavljajo tudi odseki



Slika 4: Model glomerulne ultrafiltracije, ki temelji na kompresiji glomerulne bazalne membrane. Zeleni trikotniki označujejo nožice podocitov, črte med njimi so režnjske prepone. Modra mreža je glomerulna bazalna membrana (GBM), rdeči pravokotniki pa endotelne celice. Prostori med njimi so fenestre. Oranžni krogi so molekule albumina. V normalnih razmerah normalni podociti nasprotujejo sili, ki razteguje glomerulne kapilare proti Bowmanovemu prostoru. Še posebej pomembno je to ob zvišanem glomerulnem kapilarnem tlaku. To učinkovito nasprotovanje pomeni, da se GBM ohranja v stisnjem položaju, kar ohranja visoko gostoto mreže beljakovin, kar preprečuje filtriranje albumina v Bowmanov prostor. V primeru zmanjšane površinske gostote podocitov in preoblikovanja nožic (ORG, angl. obesity-related glomerulopathy, desno) je to nasprotovanje raztegovanju manjše, toda GBM se zato ne stisne dovolj. Raztegnjena GBM ima manjšo gostoto mreže beljakovin, kar poleg ostalih dejavnikov (glej besedilo) povečuje filtriranje albumina in vodi v albuminurijo.

razgaljene GBM, ki so skoraj zanesljivo dejanski morfološki substrat proteinurije. Dejstvo, da se ob proteinuriji pogosto pojavi tudi zmanjšana GFR, se da razložiti s kombinacijo zmanjšane skupne razpoložljive površine pregrade zaradi popolnega zapečatenja in skleroze na eni strani in zaradi razgaljenih delov GBM na drugi strani (61). Najnovejša teorija nastanka albuminurije ob zlepljanju nožic Thomasa Benzingerja in Williama Fissela predpostavlja, da normalna morfolologija podocitov nudi mehansko oporo proti dilataciji glomerulnih kapilar in omogoči stisnjenje in zgostitev GBM, kar v okoliščinah zvišanega P_{GC} prispeva k preprečevanju pojava albuminurije. Podociti z zlepljenimi nožicami naj ne bi bili po tem modelu sposobni razviti normalne mehanske opore v radialni smeri, zaradi česar se glomerulne kapilare bolj povečajo, GBM pa stisne in zgosti manj, kar vodi v povečano prepustnost za albumin (62–64).

Za razvoj proteinurije je odločilno neuspešno zlepljanje nožic in izguba stika z GBM. Ob povečevanju mehanskega stresa in neuspešnem zapečatenju dela površine GBM nožice najšibkejšega podocita izgubijo stik z GBM in pojavi se razgaljena površina GBM. V najboljšem primeru jo lahko pokrijejo nožice neprizadetih sosednjih podocitov. Toda tipično se zaradi razgaljenja filtracija lokalno

še poveča, s tem pa tudi strižne sile, ki prispevajo k nadaljnjemu luščenju podocita in sosednjih podocitov z GBM, saj sosednji podociti na prizadetem področju nimajo več lateralne stabilizacije s strani režnjskih beljakovin. Med razgaljeno GBM in odlepljenimi nožicami oziroma primarnimi odrastki se pojavijo razširjeni prostori, imenovani psevdociste. V preteklosti so te morfološke spremembe pogosto opisovali kot vakuolarno degeneracijo podocitov, saj so zmotno mislili, da gre za znotrajcelične prostore. V te prostore doteka primarni filtrat in jih razteguje, hkrati pa odteka v Bowmanov prostor skozi ožine med odrastki podocita. Psevdociste se povečujejo, zlivajo, naraščajoče raztezanje pa postopno dviguje od GBM cel podocit in ga potiska proti parietalnemu listu Bowmanove kapsule in proti urinskemu ustju na začetku tubula. Celice, ki se luščijo proti urinskemu ustju, se lahko kot žive odlučijo in izločijo z urinom. Tiste pa, ki se luščijo od GBM proti parietalnemu listu, ostanejo ujetе v prostoru med glomerulom in parietalnim listom. Podociti med seboj vsaj mestoma ohranjajo močne medcelične stike (najverjetneje tesne stike), kar pomeni, da luščenje določenega podocita vodi v luščenje sosednjih, hkrati pa, da ohranjajo medsebojne stike tudi v fazi, ko so mnogi že odlučeni in ujeti v prostoru med glomerulom

in parietalnim listom Bowmanove kapsule. Ob tem se strukturno preoblikujejo, izgubljajo odrastke, zaradi česar izginjajo stene psevdocist; postanejo kroglaste do kockaste oblike. Najbolj zunanje celice vzpostavijo tesne stike s parietalnimi epitelnimi celicami, najbolj notranje pa ohranjajo stike s podociti, ki so še v stiku z GBM (58). Po drugi strani razgaljeni deli GBM pridejo v stik s parietalnimi epitelnimi celicami. Te navadno pokrijejo defekt v GBM, a za ceno tega, da se pojavijo razgaljeni predeli parietalne bazalne membrane (PBM). Med parietalnimi epitelnimi celicami, ki vraščajo proti GBM, se začno odlagati komponente zunajceličnega matriksa. Takšna celično-vezivna povezava med GBM in PBM se imenuje adhezija. Hkrati se v medcelične prostore med epitelnimi celicami adhezije boči vsaj ena glomerulna kapilara z razgaljeno GBM. Zato se vanje steka filtrat, ki se tako namesto v Bowmanov prostor oz. v svetlino tubula filtrira v peritubulne prostore oz. v intersticijski korteksa. To pa ustvarja z beljakovinami in tekočino bogat obglomerulni prostor, ki razriva in postopoma nadomešča normalno PBM (65). Ta patološka filtracija se navadno zameji zaradi proliferacije fibroblastov, ki oblikujejo večplastni pečat okrog središča napačno usmerjene filtracije. To vodi v nastanek beljakovinskega polmeseca okrog adhezije na parietalni strani in v hialinozo med kapilarami v tistem delu glomerula, ki se boči v adhezijo. V primeru, da se prizadeto območje vezivno zabrazgotini, se nadaljnja rast adhezije in napačno usmerjena filtracija ustavi. Tako nastala brazgotina, ki je pri glomerulopatiji zaradi hiperfiltracije navadno umeščena na robu lobula, se imenuje sinehija (segmentna glomeruloskleroza) (66). Ob sprva nespremenjeni velikosti tubulov zmanjšanje funkcionalne mase glomerula vodi v sorazmerno večjo reabsorpcijo in pomehanizmu tubulo-glomerulne povratne zveze v zvišanje P_{GC} , kar pa dodatno obremeni preostale podocyte. Adhezije oz. sinehije se zato pogosto širijo, saj so zdravi podociti na robu adhezij izpostavljeni večjemu mehanskemu stresu in se luščijo še naprej. K njihovi degeneraciji pa naj bi dodatno prispevalo biokemično breme zaradi obremenitve lizosomov z materialom iz filtrata in povečano izločanje FGF-2 iz poškodovanih podocitov. Prav tako pa patološki filtrat parietalne celice na robu adhezije, ki so v stiku z glomerulnim klobčičem, potiska navzven, kar razgalja nova področja GBM. Tudi to prispeva k širjenju adhezije. Začetna točka GBM, ki je prišla v stik s t. i. robom parietalnih epitelnih celic (*angl.* beach head) se ob tem pomika vse bolj v notranjost adhezije (proti parietalni strani), ki pa zajema vse večje število kapilarnih zank. Te kapilare postopoma kolabirajo zaradi nabiranja hialinega materiala in mikrotromboz (65).

Čeprav največ študij poudarja ključno vlogo podocitov pri nastanku in napredovanju FSGS, bi lahko bil pomemben tudi prispevek mezangijskih celic. Disfunkcija kapilarnega endotelija, ki je značilna za debelost, vodi v povečano prepustnost za lipoproteine. To pa mezangijske celice izpostavi visoki koncentraciji lipoproteinov, saj med njimi in glomerulnimi endotelnimi celicami ni bazalne membrane. Mezangijske celice, ki posedujejo receptorje za LDL in receptorje lovilce, v teh okoliščinah začno kopičiti estre holesterola in dolgoveržne maščobne kisline. Ob tem pa se spremenijo v penaste celice, napolnjene z lipidi, in izgubijo kontraktilno funkcijo. Ker tako nudijo manj strukturne opore, bi to lahko prispevalo k razvoju glomerulomegalije. Po drugi strani naj bi znotrajcelično kopičenje lipidov, predvsem nezaestrenih maščobnih kislin, prispevalo k nastanku IR v podocitih in s tem k zmanjšanju njihove prilagodljivosti na postprandialna zvečanja GFR in zmanjšanju sposobnosti adaptivne hipertrofije ob nastajanju glomerulomegalije, prav tako pa k selektivni IR v celicah proksimalnih tubulov. Z napredkom slikovnih metod bi ektopično kopičenje lipidov v ledvičnih celicah oz. prisotnost t. i. zamaščenih ledvic lahko postala pomembna biološka označevalca (8).

ZA KLINIČNO OBRAVNAVO POMEMBNE IMPLIKACIJE

Na klinični ravni se ta oblika glomerulopatije kaže kot subnephrotska proteinurija, ki sčasoma napreduje. Prave incidence in prevalence ORG ne poznamo, opazovalne in epidemiološke študije pa nakazujejo, da se proteinurija (semikvantitativne stopnje 1+ ali več) in makroalbuminurija (razmerje albumin:kreatinin > 300 mg/g) pojavljata pri 4–10 % bolnikov z debelostjo (5,67). Nekateri bolniki lahko razvijejo masivno proteinurijo (> 5 g na dan), ob tem pa ostale komponente nephrotskega sindroma, kot so edemi, hiperlipidemija in hipoproteinemija, pogosto ali celo tipično manjkajo. Ta lastnost lahko diferencialno diagnostično pomaga ločiti ORG od ostalih oblik proteinurije, ki se prav tako lahko pojavijo pri bolnikih z debelostjo, kot so primarna žariščna (fokalna) segmentna glomeruloskleroza, bolezen z minimalnimi spremembami in membranska nefropatija (5,10).

Kako se spreminja ledvična funkcija pri bolnikih z ORG, je obravnavalo le malo študij. Brez terapije je pri večini najverjetnejši klinični potek stabilna ali počasi napredujoča proteinurija. Ocenjuje pa se, da pri 10–33 % bolnikov pride do napredovanja KLB, predvsem po daljšem obdobju (5,68). Posebno ogroženi naj bi bili bolniki z nizko porodno težo, ki imajo prirojeno manjše število nefronov in so bolj nagnjeni k razvoju debelosti (69).

Glede na pomen čezmerne telesne mase in čezmerne aktivacije sistema RAAS ne preseneča, da se kot najpomembnejša terapevtska pristopa uveljavljata zmanjšanje telesne mase, bodisi z dieto, bodisi z bariatrično kirurgijo, in blokada sistema RAAS. Blokada sistema RAAS pri bolnikih s proteinurijo in debelostjo z inhibitorji angiotenzin konvertaze ali blokatorji angiotenzinskih receptorjev vodi v značilno zmanjšanje proteinurije in napredovanje v KLB, ki sta tudi bistveno bolj izraziti kot pri bolnikih z normalno telesno maso (68,70). Kot možen pristop se omenja tudi dodatna blokada receptorjev za aldosteron s spironolaktonom ali finerenonom, ki lahko dodatno zmanjša albuminurijo in arterijski tlak pri bolnikih z debelostjo (71,72).

Zanimivo je, da so inhibitorji receptorjev za aldosteron učinkoviti tudi pri ljudeh, ki nimajo zvišanih koncentracij aldosterona, in da so bolj učinkoviti kot eksperimentalni zaviralci sinteze aldosterona. Zato obstaja možnost, da se v kontekstu debelosti receptorji za aldosteron aktivirajo s čim drugim kot z aldosteronom. Kot najverjetnejša signalna molekula se omenja majhna GTPaza Rac1, katere aktivnost vzpodbujajo citokini iz povečanih adipocitov, hiperglikemija in oksidativni stres (73).

Obetaven potencialni terapevtski mehanizem predstavlja tudi aktivacija tubulo-glomerulne povratne zveze zaradi povečane dostave NaCl do *macule dense*, ki vodi v zmanjšanje GFR, denimo ob uporabi zaviralca karbonske anhidraze, kot je acetazolamid, ali ob uporabi inhibitorjev SGLT2, kot je dapagliflozin (74,75). Glede na mehanizem delovanja bi lahko pri zdravljenju ORG pomagali tudi zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP4) in agonisti receptorjev za glukagonu podoben peptid 1 (GLP-1R) (76). Zaviralci DPP4 zavirajo razgradnjo številnih v kontekstu ORG ugodno delujočih peptidov, kar vodi v manjšo aktivnost sistema RAAS in SŽS, zmanjšuje vnetje in fibrozo (77). Agonisti GLP-1R spodbujajo natriurezo z zaviranjem izmenjevalca za natrijeve ione in protone tipa 3 v proksimalnem tubulu, zmanjšujejo aktivnost sistema RAAS, imajo neposredne zaviralne učinke na vnetje in fibrozo v ledvicah, prav tako pa klinično pomemben in trajen učinek na zmanjšanje telesne mase (glej spodaj) (76,78).

Vpliv hujšanja (v kombinaciji s telesno vadbo ali brez nje) pri ljudeh z debelostjo in proteinurijo je proučevalo več študij, ki so pokazale, da zmanjšanje telesne mase zmanjša proteinurijo in da to zmanjšanje korelira z izgubo telesne mase. Pri tem se proteinurija zmanjša že nekaj dni po začetku hipokalorične diete in se pri tistih z zmanjšanjem telesne mase za do 10 % popravi, lahko tudi za do 70 %, Hkrati pa so učinki zmanjšanja proteinurije

pri hujšanju lahko primerljivi z učinki inhibicije sistema RAAS (79,80). Pri zmanjševanju proteinurije so učinkoviti tudi različni bariatrični pristopi, predvsem pri bolnikih z izrazito proteinurijo in ORG (81,82). Pri tem pa velja omeniti, da lahko bariatrični posegi vodijo v zaplete, kot so nefrolitiaz, oksalatna nefropatija in akutna ledvična odpoved, pogostnost teh zapletov pa je povezana s stopnjo prisotne KLB (83). Zaradi tega je za potrditev učinkovitosti in varnosti bariatrične kirurgije pri bolnikih s proteinurijo, ORG in kronično ledvično insuficienco potrebnih še več študij (5).

ZAKLJUČKI

ORG je pomembna nova klinično-patološka diagnoza, katere etiopatogenetski substrat je z debelostjo povzročena hiperfiltracija. Dobro poznavanje etiopatogeneze te bolezni omogoča racionalno izbiro terapevtskih pristopov, predvsem pa iskanje bioloških označevalcev, ki bi v prihodnosti lahko omogočali zgodnejše odkrivanje bolnikov z zvečanim tveganjem za razvoj ORG, ki potrebujejo dokončno potrditev diagnoze z biopsijo in zgodnje intenzivno zdravljenje. Tovrstno zgodnje odkrivanje pa je še posebej relevantno v obdobju otroštva in adolescence.

LITERATURA

1. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levinet A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013; 382: 158–69.
2. Phelps NH, Singleton RK, Zhou B, Heap RA, Mishra A, Bennett JE, et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024; 403: 1027–50.
3. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61(1 Suppl 1): A7, e1–476.
4. Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int*. 2017; 91: 1224–35.
5. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M, Praga M. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12: 453–71.
6. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med*. 1974; 81: 440–7.
7. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001; 59: 1498–509.
8. de Vries AP, Ruggenenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 417–26.
9. Tsuboi N, Okabayashi Y. The renal pathology of obesity: structure-function correlations. *Semin Nephrol*. 2021; 41: 296–306.

10. Cortinovis M, Perico N, Ruggerenti P, Remuzzi A, Remuzzi G. Glomerular hyperfiltration. *Nat Rev Nephrol.* 2022; 18: 435–51.
11. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int.* 2003; 63: 809–25.
12. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Pathophysiology of proteinuria. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1387–401.
13. Patrakka J, Tryggvason K. Molecular make-up of the glomerular filtration barrier. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 396: 164–9.
14. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev.* 2008; 88: 451–87.
15. Haydak J, Azeloglu EU. Role of biophysics and mechanobiology in podocyte physiology. *Nat Rev Nephrol.* 2024; 20: 371–85.
16. Abrahamson DR. Glomerulogenesis in the developing kidney. *Semin Nephrol.* 1991; 11: 375–89.
17. Pollak MR, Quaggin SE, Hoenig MP, Dworkin LD. The glomerulus: the sphere of influence. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 1461–9.
18. Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. A model of glomerular ultrafiltration in the rat. *Am J Physiol.* 1972; 223: 1178–83.
19. Cachat F, Combescurre C, Cauderay M, Girardin E, Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 382–9.
20. Porrini E, Ruggerenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries APJ, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15: 177–90.
21. Gaspari F, Ruggerenti P, Porrini E, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, et al. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int.* 2013; 84: 164–73.
22. Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, et al. Single-nephron glomerular filtration rate in healthy adults. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2349–57.
23. Denic A, Alexander MP, Kaushik V, Lerman LO, Lieske JC, Stegall MD, et al. Detection and clinical patterns of nephron hypertrophy and nephrosclerosis among apparently healthy adults. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68: 58–67.
24. Hsu C-Y, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 21–8.
25. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 1211–7.
26. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gaftor U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000; 278: F817–22.
27. Chagnac A, Herman M, Zingerman B, Erman A, Rozen-Zvi B, Hirsh J, Gaftor U. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 3946–52.
28. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996; 49: 1774–7.
29. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15: 367–85.
30. Bonventre JV, Remuzzi G. In remembrance of Barry Morton Brenner, MD (1937–2024). *Kidney Int.* 2024; 106: 766–70.
31. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med.* 1982; 307: 652–9.
32. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol.* 1981; 241: F85–93.
33. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubin J, George E, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol.* 2012; 2: 2393–442.
34. Shi Z, Li B, Brooks VL. Role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the sympathoexcitatory effects of leptin. *Hypertension.* 2015; 66: 1034–41.
35. Brenner BM, Troy JL. Postglomerular vascular protein concentration: evidence for a causal role in governing fluid reabsorption and glomerulotubular balance by the renal proximal tubule. *J Clin Invest.* 1971; 50: 336–49.
36. Adebayo OC, Nkoy AB, van den Heuvel LP, Labarque V, Levchenko E, Delanaye P, Pottel H. Glomerular hyperfiltration: part 2 – clinical significance in children. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38: 2529–47.
37. Lee AM, Charlton JR, Carmody JB, Gurka MJ, DeBoer MD. Metabolic risk factors in nondiabetic adolescents with glomerular hyperfiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 32: 1517–24.
38. Xargay-Torrent S, Puerto-Carranza E, Marcelo I, Mas-Parés B, Gómez-Vilarrubla A, Martínez-Calcerrada JM, et al. Estimated glomerular filtration rate and cardiometabolic risk factors in a longitudinal cohort of children. *Sci Rep.* 2021; 11: 11702.
39. Asferg CL, Andersen UB, Linneberg A, Goetze JP, Jeppesen JL. Obese hypertensive men have lower circulating proatrial natriuretic peptide concentrations despite greater left atrial size. *Am J Hypertens.* 2018; 31: 645–50.
40. Sarafidis PA, Bakris GL. The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? *Am J Nephrol.* 2007; 27: 44–54.
41. Brosolo G, Da Porto A, Bulfone L, Vacca A, Bertin N, Scandolin L, et al. Insulin resistance and high blood pressure: mechanistic insight on the role of the kidney. *Biomedicines.* 2022; 10: 2374.
42. Artunc F, Schleicher E, Weigert C, Fritsche A, Stefan N, Häring HU. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12: 721–37.
43. Hall JE, Mouton AJ, da Silva AA, Omoto ACM, Wang Z, Li X, do Carmo JM. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2021; 117: 1859–76.
44. Aukland K, Bogusky RT, Renkin EM. Renal cortical interstitium and fluid absorption by peritubular capillaries. *Am J Physiol.* 1994; 266: F175–84.
45. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension. *Circ Res.* 2015; 116: 991–1006.
46. Hanevold CD. Salt sensitivity of blood pressure in childhood and adolescence. *Pediatric Nephrol.* 2022; 37: 993–1005.
47. Johnson JD. On the causal relationships between hyperinsulinaemia, insulin resistance, obesity and dysglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2021; 64: 2138–46.
48. Lay AC, Coward RJM. The evolving importance of insulin signaling in podocyte health and disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 693.
49. Hale LJ, Coward RJ. Insulin signalling to the kidney in health and disease. *Clin Sci (Lond).* 2013; 124: 351–70.
50. Horita S, Nakamura M, Suzuki M, Satoh N, Suzuki A, Seki G. Selective insulin resistance in the kidney. *BioMed Res Int.* 2016; 2016: 5825170.
51. Pina AF, Borges DO, Meneses MJ, Branco P, Birne R, Vilasi A, Macedo MP. Insulin: trigger and target of renal functions. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 519.
52. Haruhara K, Okabayashi Y, Sasaki T, Kubo E, D'Agati VD, Bertram JF, et al. Podocyte density as a predictor of long-term kidney outcome in obesity-related glomerulopathy. *Kidney Int.* 2024; 106: 496–507.
53. Hughson MD, Hoy WE, Douglas-Denton RN, Zimanyi MA, Bertram JF. Towards a definition of glomerulomegaly: clinical-pathological and methodological considerations. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 2202–8.

54. D'Agati, VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2398–411.
55. Kriz W, Lemley KV. Mechanical challenges to the glomerular filtration barrier: adaptations and pathway to sclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 405–17.
56. Fukuda A, Chowdhury MA, Venkatareddy MP, Wang SQ, Nishizono R, Suzuki T, et al. Growth-dependent podocyte failure causes glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 1351–63.
57. Kriz W, Shirato I, Nagata M, LeHir M, Lemley KV. The podocyte's response to stress: the enigma of foot process effacement. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013; 304: F333–47.
58. Kriz W, Hähnel B, Hosser H, Rösener S, Waldherr R. Structural analysis of how podocytes detach from the glomerular basement membrane under hypertrophic stress. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014; 5: 207.
59. Kriz W, Lemley KV. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 258–69.
60. Remuzzi A, Conti S, Ene-Iordache B, Tomasoni S, Rizzo P, Benigni A, Remuzzi G. Role of ultrastructural determinants of glomerular permeability in ultrafiltration function loss. *JCI Insight.* 2020; 5: e137249.
61. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2006; 69: 2131–47.
62. Butt L, Unnersjö-Jess D, Höhne M, Edwards A, Binz-Lotter J, Reilly D, et al. A molecular mechanism explaining albuminuria in kidney disease. *Nat Metab.* 2020; 2: 461–74.
63. Benzing T, Salant D. Insights into glomerular filtration and albuminuria. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1437–46.
64. Fissell WH. Reconsidering Garth Robinson: fluid flow and the glomerular filtration barrier. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020; 29: 273–9.
65. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int.* 1998; 54: 687–97.
66. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases – insights from animal models. *Kidney Int.* 2005; 67: 404–19.
67. Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, Senmaru T, Hamaguchi M, Asano M, et al. Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 578–83.
68. Praga M, Hernández E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martínez MA, León M. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1790–8.
69. Abitbol CL, Chandar J, Rodríguez MM, Berho M, Seeherunvong W, Freundlich M, Zilleruelo G. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 1363–70.
70. Tsuboi N, Koike K, Hirano K, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17: 379–85.
71. Bombardieri AS, Muskala P, Bald E, Chwatko G, Nowicki M. Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage. *Clin Nephrol.* 2009; 72: 449–56.
72. Qiu D-D, Liu J, Chen R-H, Zhang F, An Y, Jiang S. Efficacy and safety of finerenone in obesity-related glomerulopathy. *Clin Kidney J.* 2025; 18: sfaf157.
73. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 1148–55.
74. Lee-Boey J-WS, Tan J-K, Lim Z-F, Zaccardi F, Khunti K, Ezzati M, et al. Obesity-related glomerulopathy: how it happens and future perspectives. *Diabet Med.* 2025; 42: e70042.
75. Zingerman B, Herman-Edelstein M, Erman A, Bar Sheshet Itach S, Ori Y, Rozen-Zvi B, et al. Effect of acetazolamide on obesity-induced glomerular hyperfiltration: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2015; 10: e0137163.
76. Martínez-Montoro JI, Morales E, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ, Fernández-García JC. Obesity-related glomerulopathy: current approaches and future perspectives. *Obes Rev.* 2022; 23: e13450.
77. Musso G, Cassader M, Cohney S, De Michieli F, Pinach S, Saba F, Gambino R. Fatty liver and chronic kidney disease: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Diabetes Care.* 2016; 39: 1830–45.
78. Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, Holst JJ, Jonassen T, Rittig S, Christiansen JS. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: E664–71.
79. Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 319–27.
80. Praga M, Hernández E, Andrés A, León M, Ruilope LM, Rodicio JL. Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron.* 1995; 70: 35–41.
81. Fowler SM, Kon V, Ma L, Richards WO, Fogo AB, Hunley TE. Obesity-related focal and segmental glomerulosclerosis: normalization of proteinuria in an adolescent after bariatric surgery. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 851–5.
82. Serra A, Esteve A, Navarro-Díaz M, López D, Bancu I, Romero R. Long-term normal renal function after drastic weight reduction in patients with obesity-related glomerulopathy. *Obes Facts.* 2015; 8: 188–99.
83. Turgeon NA, Perez S, Mondestin M, Davis SS, Lin E, Tata S, et al. The impact of renal function on outcomes of bariatric surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 885–94.

Avtor za dopisovanje:

Prof. dr. Andraž Stožer, dr. med.

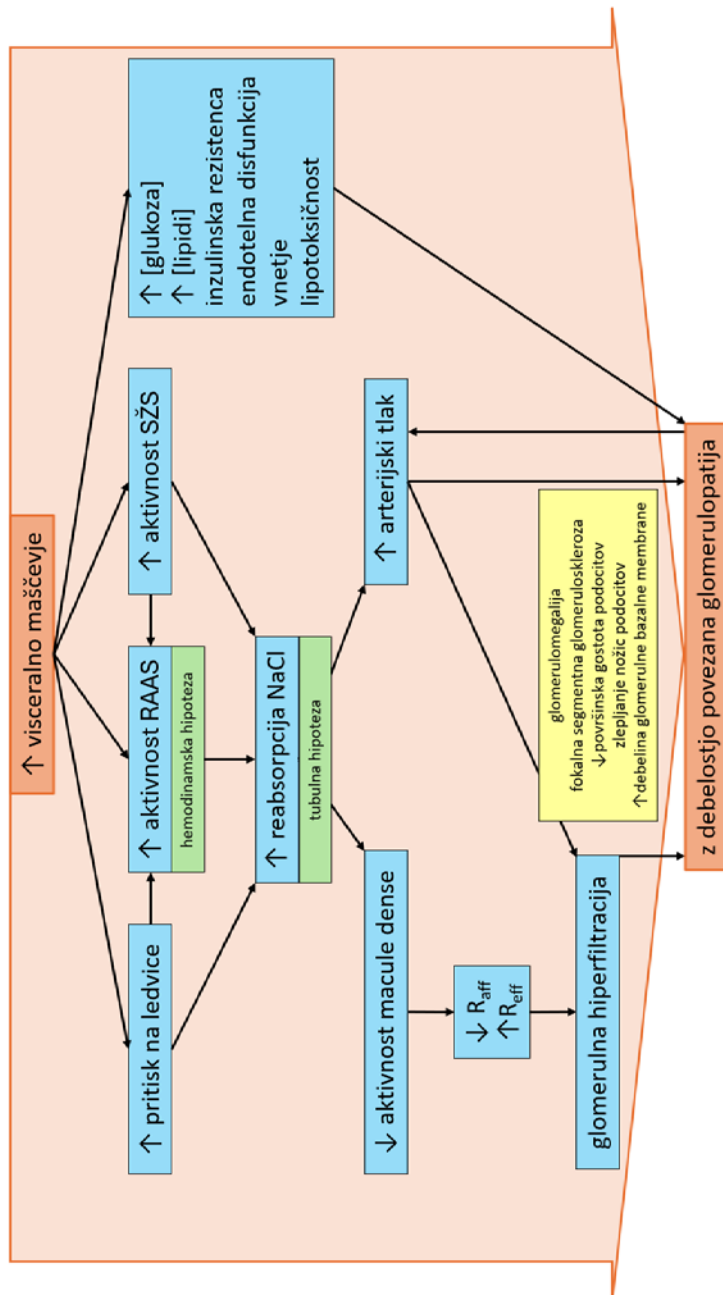
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Inštitut za fiziologijo

Taborska ulica 8, 2000 Maribor

e-mail: andraz.stozer@um.si

ETIOPATOGENEZA Z DEBELOSTJO POVEZANE GLOMERULOPATIJE



Zvečana masa visceralnega maščevja preko zvišanja pritiska na ledvice, zvečane aktivnosti sistema RAAS in SŽS ter preko drugih dejavnikov (desno), posredno preko zvečane reabsorpcije NaCl in zato zmanjšane aktivnosti *macule dense* in zvišanega arterijskega tlaka, prav tako pa preko ostalih dejavnikov neposredno vpliva na razvoj z debelostjo povezane glomerulopatije. Z zeleno sta označena etiopatogenetska dejavnika, ključnega pomena glede na obe glavni hipotezi o nastanku z debelostjo povezane glomerulopatije, z rumeno pa ključne patomorfološke spremembe.

TRANZICIJA, OBRAVNAVA IN NADALJNJE SPREMLJANJE KRONIČNIH PEDIATRIČNIH NEFROLOŠKIH BOLNIKOV – POGLED INTERNISTA

TRANSITION, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF CHRONIC PAEDIATRIC NEPHROLOGY PATIENTS – AN INTERNIST'S PERSPECTIVE

Eva Jakopin,¹ Sebastjan Bevc^{1,2}

¹Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor
²Katedra za farmakologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Zaradi napredka medicine večina otrok s kronično ledvično boleznijo (KLB) preživi in zato v določenem trenutku njegova obravnava preide od pediatričnega nefrologa k nefrologu za odrasle. Prehod (tranzicija) in premik (transfer) mladostnikov s KLB iz pediatrične v odraslo nefrološko oskrbo je pomemben proces, ki zahteva skrbno načrtovanje in izvajanje. Nezadostna priprava lahko vodi v slabo sodelovanje (komplianco) ter zato slabši uspeh nadaljnjega zdravljenja. Med ključnimi izzivi so pomanjkanje samostojnega obvladovanja bolezni, čustvena navezanost na pediatrično enoto ter pomanjkanje usklajenosti med zdravstvenimi službami za otroke in odrasle. Mednarodna priporočila priporočajo začetek tranzicije že v zgodnji adolescenci (12–14 let), a s postopnim uvajanjem v samostojno obvladovanje bolezni. Pomembno je tudi določiti optimalni čas za prehod, ko je stanje bolnika stabilno in se ugotovi zadostna psihosocialna zrelost. Za uspešno tranzicijo je ključnega pomena usklajeno sodelovanje zdravstvenega osebja za otroke in odrasle ter vključitev celostne podpore za mlade bolnike.

Ključne besede: tranzicija, mladostniki, nefrologija, kronična ledvična bolezen.

ABSTRACT

Due to progress in medicine, most children with chronic kidney disease (CKD) survive into adulthood; therefore, at some point, their care is transferred from a paediatric to an adult nephrologist. This transition and transfer process is critical and requires careful planning and implementation. Inadequate preparation can lead to poor compliance and suboptimal success of further treatment.

Key challenges include a lack of self-management skills, emotional attachment to paediatric care teams, and insufficient coordination between paediatric and adult healthcare services. International guidelines recommend initiating the transition process during early adolescence (12–14 years), with a gradual introduction to self-management of the disease. Determining the optimal timing for transfer is essential when the patient's condition is stable, and they have reached an appropriate level of psychosocial maturity. Successful transition requires coordinated efforts between paediatric and adult healthcare providers, along with comprehensive support for young patients.

Key words: transition, adolescents, nephrology, chronic kidney disease.

UVOD

Zaradi napredka v medicini preživi vedno več otrok s kroničnimi boleznimi, vključno s kronično ledvično boleznijo (KLB). Desetletno preživetje teh otrok znaša 85–90 %, kar pomeni povečanje števila bolnikov, ki potrebujejo prehod (tranzicijo) iz pediatrične oskrbe v oskrbo odraslih bolnikov. Ta premik (transfer) obravnave se običajno zgodi med 18. in 24. letom starosti, kar je obdobje, ko mladi doživljajo različne življenjske izzive. V tem obdobju je veliko več tudi nesodelovanja (nekompliance) in zato slabših izidov zdravljenja (1,2).

RAZLIKOVANJE MED TRANZICIJO IN TRANSFERJEM

V literaturi naletimo na dva pojma: tranzicija in transfer. Kennedy in Sawyer definirata tranzicijo kot obdobje priprave pred in po samem transferju, medtem ko transfer opredelita kot konec procesa tranzicije oz. kot dejanski premik iz zdravstvene oskrbe otrok v zdravstveno oskrbo odraslih. Cilj tranzicije je zagotoviti neprekinjeno visokokakovostno zdravstveno oskrbo (2,3).

RAZLIKE MED OSKRBAMA OTROK IN ODRASLIH

Vzroki KLB se razlikujejo glede na starost; medtem ko gre pri mladostnikih pogosteje za glomerulne bolezni, je pri mlajših otrocih KLB najpogosteje posledica prirojenih anomalij (npr. ledvična displazija, refluksna bolezen) in dednih bolezni (2). Za odrasle nefrologe bi bilo zato priporočljivo, da bi se s temi, njim manj znanimi boleznimi (predvsem glede prirojenih anomalij in genetskih bolezni), seznanili že v času specializacije (2).

V splošnem velja, da se pediatrični tip oskrbe osredinja na podporo otroku in celotni družini, medtem ko je pri odrasli oskrbi najprej v ospredju le bolnik sam (2). Pri otrocih s KLB naj bi bila ob starših tako vključena multidisciplinarna ekipa, ki vključuje zdravnike, medicinske sestre, dietetike, socialne delavce, terapevte za igro, psihologe in učitelje.

PSIHOSOCIALNI IZZIVI IN POMEN ZGODNJE PRIPRAVE

V obdobju adolescence se od posameznikov pričakuje, da bodo razvili sposobnost samostojno obvladovati svojo kronično bolezen in da se bodo sami znašli v zanje zapletenem zdravstvenem sistemu. Nepopolna

psihosocialna zrelost lahko to oteži, saj težko krmarijo med zdravstvenim sistemom in svojim izobraževanjem oz. zaposlitvijo.

Nekateri mladostniki ne sprejmejo in ne upoštevajo svoje bolezni, nekateri se počutijo izolirani, imajo občutek, da sploh ne sodijo v odrasli zdravstveni sistem. Pri njih je večja verjetnost za razvoj depresije, nizke samopodobe, tveganega oz. impulzivnega vedenja, učnih težav ter nekompliance pri zdravljenju (2,4–5).

Če je tranzicija slabo zasnovana, zelo neugodno vpliva na napoved izida bolezni in lahko poveča tveganje za napredovanje KLB s potrebo po nadomestnem zdravljenju (4). Zato je ključnega pomena razvoj standardiziranih protokolov za tranzicijo mladostnikov iz pediatrične v odraslo dobo. Takšni protokoli morajo vključevati zgodnjo pripravo, oceno pripravljenosti na tranzicijo, načrtovanje transferja oskrbe ter aktivno vključevanje mladostnikov in njihovih družin v proces odločanja. Poleg tega je nujno učinkovito medsebojno povezovanje med zdravstvenim osebjem za otroke in odrasle. Uvedba strukturiranih programov tranzicije, ki vključujejo te elemente, je pokazala boljši izid zdravljenja, večje zadovoljstvo bolnikov in zmanjšano potrebo po nujni oskrbi (4).

PODROČJA, POVEZANA S PREHODOM

Crawford s sod. je opravil metaanalizo raziskav, ki so se ukvarjale s tranzicijo mladostnikov v zdravstveni sistem za odrasle. Zaključil je, da bi bilo zaželeno, da bi proces tranzicije trajal več let in bi vključeval pripravo mladostnika na to, da se bo znašel v zdravstvenem sistemu za odrasle. Pri tem omenja štiri področja:

- 1. Pripravljenost.** Obdobje tranzicije mora biti namenjeno temu, da mladostnika pripravi na dejanski transfer. Odločitev zanj mora biti časovno usklajena med njim, starši in pediatričnim nefrologom. Nihče ne sme imeti občutka, da je bil v določenem trenutku "postavljen na cesto".
- 2. Čustvena navezanost.** Mladostniki in njihovi starši se dolga leta srečujejo s pediatrično ekipo, ki običajno ni zelo številčna, zaradi česar poznajo vse člane in oni njih. Počutijo se varno in sproščeno, saj s to ekipo odraščajo. Zato je tudi komunikacija med njimi dobra. Po prehodu v oskrbo za odrasle potrebujejo čas, da osebju (zdravnikom in medicinskim sestram) spet zaupajo svoje skrbi in strahove. Ob zavedanju, da bodo morali zapustiti pediatrično enoto, nekateri od njih občutijo zaskrbljenost, včasih celo anksioznost.
- 3. Prilagajanje na sistem oskrbe odraslih.** Mladostniki

in njihovi starši so navajeni na pediatrične ambulate, kjer so v družbi ostalih otrok oz. mladostnikov. V ambulantah za odrasle se počutijo tuje, saj je že samo okolje bolj neosebno, pa tudi ostali bolniki, ki jih srečujejo v čakalnicah, so v večini precej starejši od njih. Nekateri so v zadregi, če z njimi še vedno hodijo na preglede starši.

4. **Samostojnost.** Prehod v sistem za odrasle pomeni tudi spremembo vlog med mladostniki in njihovimi starši. Cilj tranzicije je, da mladostnik postaja vse bolj samostojen in da se vloga staršev kot spremljevalcev ob obiskih ambulant ter "skrbnikov njihovega zdravja" postopno zmanjšuje (6).

ORODJA ZA OCENO PRIPRAVLJENOSTI NA TRANZICIJO

V pediatrični nefrologiji so razvili več standardiziranih vprašalnikov za oceno pripravljenosti mladostnikov in mladih odraslih na prehod iz pediatrične v odraslo oskrbo. Ti vprašalniki se osredinjajo na ključne veščine za samostojno obvladovanje svoje bolezni in zdravljenja, kot so:

- odmerjanje zdravil;
- dogovarjanje za ambulantne preglede;
- spremljanje zdravstvenih težav;
- komunikacija z zdravstvenim osebjem;
- usklajevanje vsakodnevnih aktivnosti s svojo boleznijo.

Med najbolj uporabljenimi vprašalniki so: TRAQ, Am I ON TRAC, TRxANSITION Index, RTQ, Got Transition tools (<http://www.gottransition.org>).

PRIPOROČILA MEDNARODNIH NEFROLOŠKIH STROKOVNIH ZDRUŽENJ

Glede tranzicije iz pediatrične nefrološke oskrbe v oskrbo za odrasle obstaja dokument, ki sta ga pripravili International Society of Nephrology (ISN) in International Pediatric Nephrology Association (IPNA). Navajamo nekaj najpomembnejših točk tega dokumenta glede priporočil in želja glede tranzicije:

- Transfer naj bi bil individualiziran in vnaprej načrtovan, odvisen od zaključene rasti bolnika ter od zaključenega psihosocialnega razvoja in izobraževanja.
- Usklajen bi moral biti z bolnikom in njegovimi starši ter z nefrologoma za otroke in odrasle.
- Izvede naj se v stabilnem zdravstvenem stanju, zlasti če mladostnik nima dobre socialne podpore.

- Izvede naj se po zaključku šolanja.

Mladostnike bi morali s konceptom tranzicije seznaniti že zelo zgodaj, tj. med 12. in 14. letom starosti. Postopoma, prilagojeno starosti in razvoju, naj bi jim posredovali nove informacije glede prehoda, jih seznanjali z novimi zadolžitvami in pričakovanji ter jih v končni fazi tudi predstavili odrasli nefrološki ekipi (2).

Tabela 1: Primer obravnave pogojev za transfer glede na starost (2).

Starost v letih	Vrsta pogojev
12–14	Razumem svojo bolezen in jo znam opisati tudi drugim.
12–14	Poznam svoja zdravila in njihov namen.
14–16	Znam in zmorem sprejemati odločitve glede svojega zdravljenja.
14–16	Poznam sistem naračanja v ambulanti za odrasle in vem, kdo bo moj nefrolog.
14–16	Sam se znam naročiti na pregled.
14–16	Sam si znam organizirati prevoz do ambulate.
16–18	Poznam številko, na katero je treba poklicati v primeru nujnih stanj.
16–18	Zmorem se pogovoriti o svojih skrbih glede izidov in zdravljenja.
16–18	Poznam dietne ukrepe, ki jih moram upoštevati, in pomen telesne dejavnosti.
18–20	Imam ustrezno znanje o spolnem zdravju.
18–20	Pogovarjal sem se o težavah z alkoholom, kajenjem in drogami.

Tudi na področju cistinoze, ki je le ena od dednih bolezni ledvic, so pripravili poseben dokument za obdobje tranzicije, ki obravnava podobne teme. Protokol se imenuje RISE, kar je akronim za:

- *"Recognition"* ali prepoznavanje (Kaj je bolezen? Kakšni so dolgoročni cilji zdravljenja?);
- *"Insight"* ali uvid (Dolgoročni učinki bolezni in zdravljenja. Posledice slabega sodelovanja oz. nekompliance);
- *"Self-reliance/management"* (Samostojnost pri obiskih v ambulanti in jemanju zdravil);
- *"Establishment"* (Vzpostavitev zdravih življenjskih navad).

Protokol RISE se uporablja v vseh starostnih obdobjih, vendar je za vsako razvojno obdobje prilagojen starosti bolnika (7).

POGLED NEFROLOGA ZA ODRASLE

Prüfe s sod. je opravil raziskavo o tranziciji s perspektive nefrologa za odrasle. Pripravil je anketo, ki jo je poslal leta 1984 registriranim nemškimi nefrologom; odgovorilo

jih je 119. V povprečju je vsak obravnaval 4 bolnike, ki so opravili tranzicijo od pediatra do odraslega nefrologa. Večina je opisala, da jim delo z mladostniki predstavlja izziv na več ravneh. Zavedali so se vrzeli v njihovem znanju, predvsem na področju nekaterih prirojenih oz. genetskih bolezni. Zavedali so se tudi, da je njihov odnos, v primerjavi s pediatričnim, bolj neoseben. Želeli bi si boljše komunikacije z mladostniki. Navajali so, da pri teh bolnikih traja dalj časa, da si pridobijo njihovo zaupanje. Za te bolnike bi si želeli imeti na voljo več časa in sredstev ter več ostalih sodelavcev (medicinske sestre, socialni delavci). Po njihovem mnenju naj bi pretirana vključenost staršev zavirala sposobnost mladostnikov, da bi se zavedali resnosti in narave svoje bolezni ter postali bolj samostojni, kajti ti bolniki niso le polnoletni, ampak v večini stari že več kot 20 let. Zato tudi prisotnosti njihovih staršev ob pregledih niso dojemali kot prednost. Poudarili so, da bi si želeli prehodno obdobje hkratne in med seboj deljene obravnave bolnikov z nefrologi pediatri (8).

Po priporočilih iz literature bi lahko velik del bolnikov, ki jih je kot otroke in mladostnike obravnaval pediatrični nefrolog, nadaljeval svojo obravnavo pri družinskem zdravniku. To velja zlasti za bolnike s KLB 1. in 2. stopnje, ki naj bi jih napotili k nefrologu le v primeru napredujoče ledvične okvare, arterijske hipertenzije ali proteinurije (2).

Bolnikov, ki v naši regiji potrebujejo tranzicijo od pediatričnega nefrologa do nefrologa za odrasle, ni veliko. Veseli smo dobrega sodelovanja s pediatri, ki nam vsakega od teh bolnikov osebno predstavijo, kar je v skladu z obstoječimi mednarodnimi priporočili.

K dodatnemu izboljšanju tranzicije teh bolnikov bi lahko pripomoglo tudi upoštevanje dejstva, da se obrazci za izračun ocene glomerulne filtracije (oGF) za otroke in odrasle razlikujejo in tudi niso povsem primerljivi. Za premostitev težav, za lažjo primerjavo ter bolj dopolnjujoče spremljanje se zato predlaga uporaba obrazca Ckid U25, ki je namenjen za obravnavo bolnikov, starih od 1 do 25 let (9). Prav tako bi k dobrem transferju lahko veliko prispevala predstavitev bolnika v obliki kratkega strukturiranega obrazca, v katerem bi bili zajeti podatki o klinični prezentaciji bolezni, histološki izvid ob morebitni ledvični biopsiji, dosedanje nespecifično in specifično zdravljenje ter predvideni načrt nadaljnjega zdravljenja.

ZAKLJUČKI

Tranzicija mladih bolnikov s KLB iz pediatrične zdravstvene oskrbe v oskrbo odraslih je kompleksen proces, ki zahteva skrbno načrtovanje in sodelovanje različnih strokovnjakov.

Z zgodnjo pripravo, individualiziranim pristopom in multidisciplinarno podporo lahko zagotovimo neprekinjeno in kakovostno oskrbo, ki bo prispevala k boljšim izidom zdravljenja in večjemu zadovoljstvu bolnikov.

LITERATURA

1. Nishi L, Langman C, Ghossein C. A nephrology pediatric to adult transition clinic: a pilot program. *Kidney Med.* 2019; 1: 405–6.
2. Watson AR, Harden PN, Ferris ME, Kerr PG, Mahan JD, Ramzy MF. 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.
3. Degnan A, Henderson A, Nau A. transition from pediatric to adult renal care: education, preparation and collaboration for successful patient outcomes; 2025 [cited 2025 July 16]. Available from: www.kidney.org/sites/default/files/v36b_a6.pdf.
4. Rupesh R, Sidhart KS. Pediatric to adult transition: identifying important comorbidities and considerations for adult and pediatric nephrology health care teams. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2022; 29: 219–20.
5. Diaz-Gonzalez de Ferris ME, Ferris MT, Filler G. Transition from paediatric to adult-focused care: unresolved issues. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17: 705–6.
6. Crawford K, Wilson C, Low JK, Manias E, Williams A. Transitioning adolescent to adult nephrology care: a systematic review of the experiences of adolescents, parents, and health professionals. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 555–67.
7. Rupesh R, Wang J, Krishnappa V. Structured transition protocol for children with cystinosis. *Front Pediatr.* 2017; 5: 191.
8. Prüfe J, Pape L, Kreuzer M. Barriers to the successful health care transition of patients with kidney disease: a mixed-methods study on the perspectives of adult nephrologists. *Children.* 2022; 9: 803.
9. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. eGFR equations for children, adolescents, & young adults; 2025 [cited 2025 June 16] Available from: <https://www.niddk.nih.gov/research-funding/research-programs/kidney-clinical-research-epidemiology/laboratory/glomerular-filtration-rate-equations/children-adolescents-young-adults>.

Avtor za dopisovanje:

Doc. dr. Eva Jakopin, dr. med.

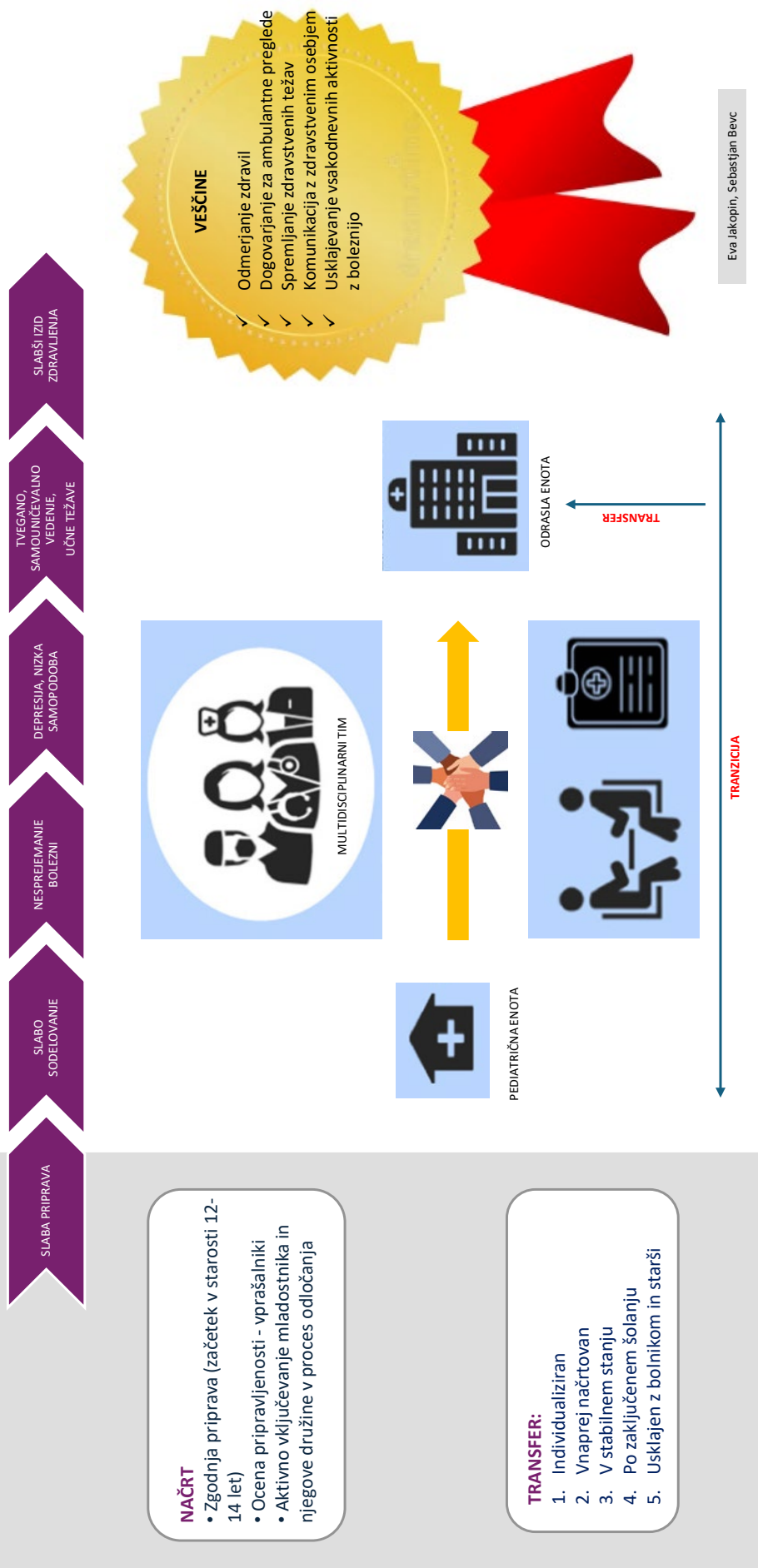
Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

Oddelek za nefrologijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: e.jakopin@gmail.com

Tranzicija, obravnava in nadaljnje spremljanje kroničnih pediatričnih nefroloških bolnikov – pogled internista



KLINIČNI PRIMER PERSISTENTNE MIKROHEMATURIJE Z NEJASNO GENETSKO OSNOVO

A CASE OF PERSISTENT MICROHAEMATURIA WITH AN UNCERTAIN GENETIC BASIS

Ivana Trutin^{1,2}, Tamara Nikuševa Martić³, Danijela Krgović⁴

¹Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Sveučilište u Zagrebu

²Medicinski fakultet u Rijeci, Sveučilište u Rijeci

³Katedra za medicinsku biologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

⁴Klinični inštitut za genetsko diagnostiko, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

To poročilo prikazuje klinični pomen primera 11-letne deklice s sumom na Alportov sindrom zaradi vztrajajoče mikrohematurije in proteinurije, ki sta bili prvotno odkriti naključno med rutinskim pregledom ob vpisu v šolo. Pomembno odkritje pa je bilo identificiranje genetske različice v genu *LAMB2*, ki vpliva na nepravilnosti glomerulne bazalne membrane.

Po naključni ugotovitvi mikrohematurije brez simptomov so deklico spremljali 4 leta. Vse obdobje spremljanja je mikrohematurija glomerulnega izvora vztrajala, hkrati pa se je pojavila proteinurija, ki je trajala več kot 6 mesecev. Opravljena biopsija ledvice je s svetlobno mikroskopijo pokazala normalno ledvično tkivo. Rezultati imunofluorescence so bili negativni, elektronska mikroskopija pa je pokazala znatne razlike v debelini glomerulne bazalne membrane z žariščno cepitvijo. Čeprav je bil sprva postavljen sum na Alportov sindrom, je genetsko testiranje to izključilo. Identificirana je bila različica v genu *LAMB2*, kar bi lahko bil možni vzrok za deklidine ledvične simptome. Bolnica ni potrebovala aktivnega zdravljenja in je v obdobju enega leta spremljanja ohranila normalno delovanje ledvic brez pomembne proteinurije ali hipertenzije. Ves čas je bila prisotna le vztrajajoča mikrohematurija.

Opisan primer poudarja potrebo po stalnem nefrološkem spremljanju in preiskavah pri bolnikih z glomerulnimi nepravilnostmi. Identificiranje različice v genu *LAMB2* pomeni potencialno edinstveno genetsko etiologijo bolničnega ledvičnega stanja. Redno spremljanje je pomembno tudi zaradi morebitnega napredovanja v končno ledvično odpoved.

Ključne besede: z *LAMB2* povezana ledvična bolezen, Piersonov sindrom, Alportov sindrom, mikrohematurija, proteinurija.

ABSTRACT

This case report highlights the clinical significance of an 11-year-old girl with suspected Alport syndrome due to persistent microhaematuria and proteinuria, initially discovered incidentally during a routine school enrolment. The novelty of this case is identifying a genetic variant in the *LAMB2* gene, which contributes to glomerular basement membrane abnormalities.

An 11-year-old girl was monitored for four years after the incidental finding of asymptomatic microhaematuria. Throughout the follow-up, microhaematuria of glomerular origin persisted, along with the onset of proteinuria of more than six months duration. A kidney biopsy was performed, revealing normal renal tissue on light microscopy and negative immunofluorescence results. However, electron microscopy demonstrated significant variations in the thickness of the glomerular basement membrane with focal splitting. Although Alport syndrome was initially suspected, this was excluded by genetic testing, leading to the identification of a variant in the *LAMB2* gene as a potential cause of her renal symptoms. The patient did not require active treatment, and over the one-year follow-up period, she has maintained normal renal function without significant proteinuria or hypertension, with only persistent microhaematuria noted.

This case highlights the need for continuous nephrological monitoring and work up in patients presenting with glomerular abnormalities. Identifying the *LAMB2* variant highlights a potentially unique genetic aetiology of the patient's renal condition. Regular follow-up is also important to monitor for any progression toward end-stage renal disease.

Key words: *LAMB2*-associated renal disorder, Pierson syndrome, Alport syndrome, microhaematuria, proteinuria.

CASE REPORT

BACKGROUND

Microhaematuria is present in 4.1% of children, but only a small number have persistent haematuria or proteinuria (1). Many benign and serious conditions can cause microhaematuria, including urinary tract infection, mineral imbalances in the urine, malignant lesions, structural anomalies of the urinary tract, glomerulonephritis, and inherited kidney diseases such as polycystic kidney disease and Alport syndrome (AS). Children with persistent microhaematuria should be evaluated, especially if high blood pressure, abnormal blood tests, a family history of kidney disease, or proteinuria, are present.

The glomerular basement membrane (GBM) is a specialised extracellular matrix that separates two cellular layers: endothelial cells and podocytes. The GBM plays a critical role in filtration and in maintaining glomerular morphology (2). The basement membrane (BM) is usually composed of four major extracellular matrix proteins: laminin, collagen IV, nidogen, and sulphated proteoglycan. The GBM contains an atypical assortment of BM protein isoforms, including collagen $\alpha 3$, $\alpha 4$, and $\alpha 5$ (IV) and laminin-521 (LM521; $\alpha 5$, $\beta 2$, $\gamma 1$) (3). Mutations in collagen $\alpha 3$, $\alpha 4$, and $\alpha 5$ (IV) cause AS, a kidney disease characterised by variable ear and eye defects (4). Laminin-521, composed of $\alpha 5$, $\beta 2$, and $\gamma 1$ chains, is a major laminin heterotrimer found in the GBM, basal lamina of the intraocular muscle, and the synaptic basement membrane of neuromuscular junctions (5). Mutations in the laminin $\beta 2$ gene (*LAMB2*) cause Pierson syndrome (PS), which is characterised by congenital nephrotic syndrome with severe ocular and neuromuscular defects and occasionally milder nephropathy without extrarenal abnormalities (6). Although patients with *LAMB2* variants typically exhibit severe phenotypes, as mentioned above, milder phenotypes associated with various *LAMB2* mutations have been reported (7).

We present a patient with a mild phenotype of a renal disorder, where next-generation sequencing (NGS) revealed a variant in the *LAMB2* gene.

CASE PRESENTATION

An 11-year-old girl, previously treated for phlegmonous appendicitis, but otherwise healthy, has been followed for the last four years due to the incidental finding of asymptomatic microhaematuria (6–10 red blood cells per high-power field) during school enrolment. Extensive laboratory workup initially showed normal urea (2.2 mmol/L) and creatinine (41 μ mol/L), without significant proteinuria (< 4 mg/m²/h) or hypercalciuria

(1.4 mmol/24h). The glomerular filtration rate (GFR) measured by the Schwartz formula was normal (129 mL/min/1.73 m²). Antinuclear antibody (ANA) was positive (titre 1:160), anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) was negative, and the complement components were normal (C3 1.25 g/L, C4 0.35 g/L). Ultrasound examination showed a normal appearance of the kidneys and urinary tract. No haematuria was found in family members. During follow-up, microhaematuria of glomerular origin persisted with the onset and duration of proteinuria over a six-month period (7.5 mg/m²/h); therefore, a diagnostic kidney biopsy was performed. The kidney tissue appeared normal by light microscopy, and the immunofluorescence was negative. On electron microscopy (EM), there was a significant variation in the thickness of the GBM (measuring 160–470 nm, mean 274 nm, standard deviation 62 nm) with focal splitting, which fits into the spectrum of AS (Figure 1). Extended examinations were performed in search of additional characteristics of AS, but none were found. The patient had normal vision and hearing, as well as normal neurological development. NGS was requested to determine a possible genetic cause of the disease. The patient's condition did not require active treatment. During a one-year follow-up period, the patient continued to have microhaematuria with normal kidney function without significant proteinuria or signs of arterial hypertension. The NGS panel for progressive kidney diseases (Invitae Diagnostic) failed to show mutations causing AS. Variants were found in seven different genes, all classified as variants of unknown significance (VUS), including a *LAMB2* c.5039C>T (p.Ala1680Val) variant as one of the seven identified variants. Variants were found in seven different genes, all classified as VUS. Additional whole exome sequencing (WES) analysis based on the phenotype-genotype correlation, using the Human Phenotype Ontology Term Proteinuria, Haematuria, and Glomerular Basement Membrane Lamellation, identified three candidate variant genes (Table 1). One of them was *LAMB2*:c.5039C>T (p.Ala1680Val), for which the patient was heterozygous.

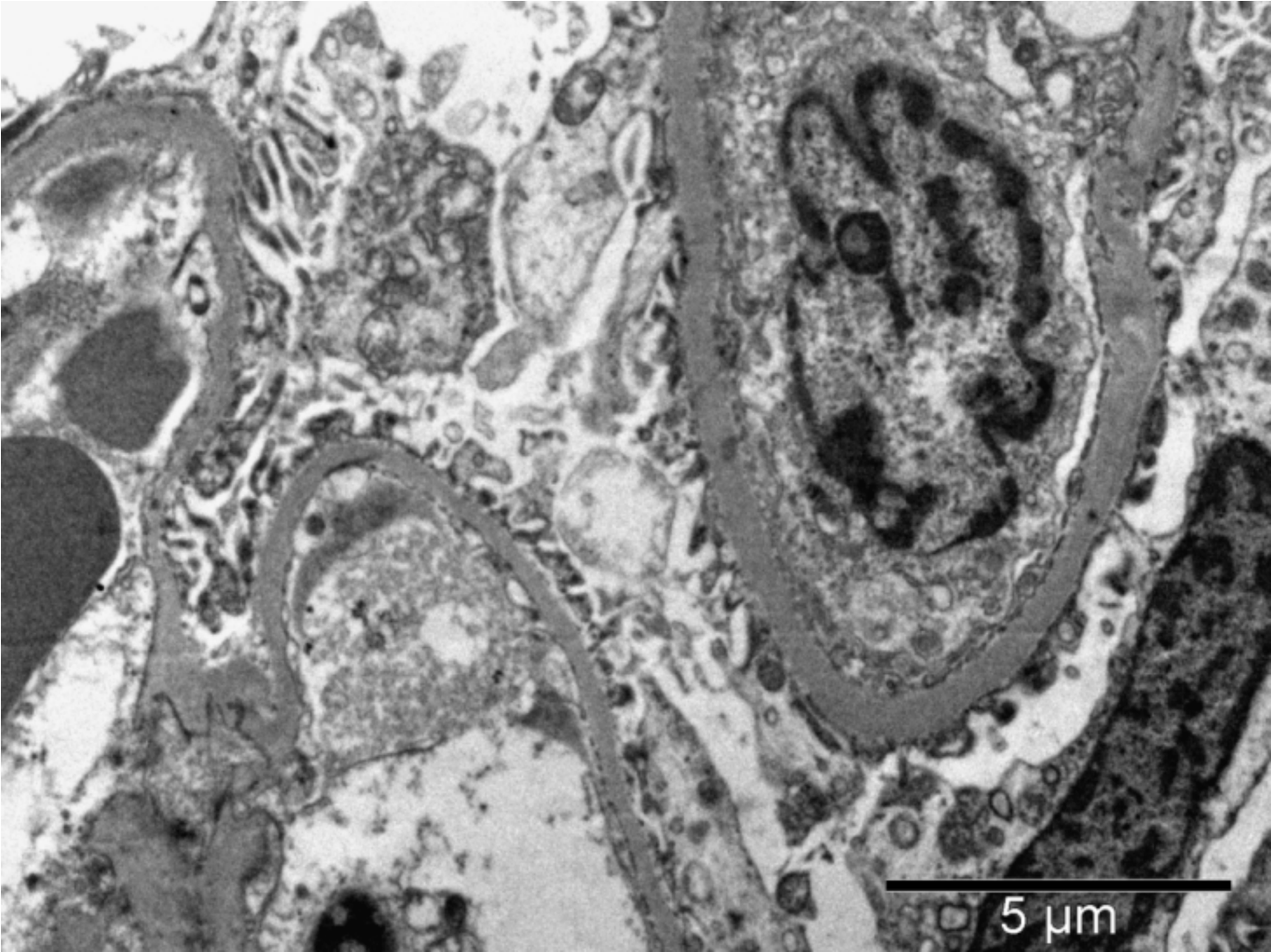


Figure 1: There is a significant variation in the thickness of the glomerular basement membrane (GBM) (transmission electron microscopy).

Table 1: Three candidate genes variants in our patient, identified by whole exome sequencing analysis based on the phenotype-genotype correlation.

Gene	HOGA1	SDHD	LAMB2
Genomic position (GrCH37)	chr10:99361747 G>A	chr1:17359608 T>C	chr3:49159178 G>A
mRNA change (HGVS)	NM_138413.4: c.834G>A	NM_003000.3: c.233A>G	NM_002292.4: c.5039C>T
Amino acid change	p.(Ala278=)	p.(Lys78Arg)	p.(Ala1680Val)
Variant type	Synonymous	Missense	Missense
Zygosity	het	het	het
OMIM	Hyperoxaluria, primary, type III 613616 AR	Pheochromocytoma/paraganglioma syndrome 4 115310 AD	Nephrotic syndrome, with or without ocular abnormalities 614199 AR

Legenda: HOGA1 – 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase 1, SDHD – succinate dehydrogenase complex subunit D, LAMB2 – laminin β2 gene, het – heterozygous.

DISCUSSION

LAMB2 mutations have been consistently associated with the severe phenotype of PS, characterised by congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis and early-onset renal failure, as well as distinct ocular malformations including microcoria, abnormal lens shape with cataracts, and retinal abnormalities (8,9). This report presents a case of microhaematuria and mild proteinuria and expands the spectrum of *LAMB2*-associated disorders. The phenotype of patients with a severe clinical picture of PS is associated with mutations leading to the complete loss of laminin $\beta 2$ expression (10). Patients with PS possessing pathogenic missense variants in at least one allele tend to show milder phenotypes, with later onset of nephrotic syndrome and delayed occurrence of end-stage renal disease (ESRD) (10). Some milder phenotypes may be underreported due to late diagnosis or misdiagnosis. A case description in the literature of a girl with an accidental finding of asymptomatic proteinuria and microhaematuria, along with a negative family history and unremarkable clinical status, who underwent a kidney biopsy due to suspicion of IgA nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), or AS, further indicates the necessity for genetic testing. NGS and Sanger sequencing were performed, and biallelic variants of a splice site variant (c.3797+5G>A) and a truncating variant (c.5073_5076dupCCAG) in the *LAMB2* gene (NM_002292.3) were detected (10). A similar case involving a boy with a *LAMB2* mutation exhibited a mild phenotype characterised by proteinuria and haematuria. Transcript analysis, in that case, revealed that a splicing site variant (c.3797+5G>A) produced transcripts of varying lengths, including a small proportion of correctly spliced transcripts. This partial preservation of normal splicing may have contributed to the milder clinical presentation observed. Although the specific variant in our patient differs, the presence of a missense mutation (c.5039C>T, p.(Ala1680Val)) could similarly allow partial laminin $\beta 2$ function, potentially mitigating the severity of the disease phenotype. This suggests that different *LAMB2* mutations may lead to variable phenotypic outcomes, emphasising the complexity of genotype-phenotype correlations in laminin $\beta 2$ -related nephropathies (11). The study by Kikkawa et al. discusses cases where individuals with heterozygous *LAMB2* variants exhibit mild nephropathy symptoms (12). Mutations in the *LAMB2* gene, which encodes laminin $\beta 2$, are primarily associated with PS but can also manifest as milder forms of isolated nephropathy without extrarenal abnormalities. Variants linked to isolated nephropathy are distributed throughout the molecule and are specifically

found in the $\beta 2$ LEa-LF-LEb domains. Clinical features of isolated nephropathy were identified with *LAMB2* variants p.R469Q, p.G699R, and p.R1078C, which were shown to be efficiently secreted yet exhibited altered biochemical behaviour. Unlike PS mutations that impair secretion, these variants maintained secretion but exhibited loss of pH dependency for heparin binding and increased deposition in the GBM, potentially affecting its perm selectivity and structural integrity. This evidence supports the conclusion that certain heterozygous *LAMB2* mutations may cause mild nephropathy symptoms by influencing GBM properties without the more severe manifestations seen in PS (12). The variability in phenotypes associated with *LAMB2* mutations can arise from several factors influencing the severity of the clinical presentation: loss-of-function mutations typically result in complete absence or dysfunction of laminin $\beta 2$ (encoded by *LAMB2*), leading to severe phenotypes such as PS, characterised by congenital nephrotic syndrome and ocular abnormalities. Missense mutations may allow for partial function of laminin $\beta 2$, resulting in milder phenotypes or late-onset symptoms. The severity of the phenotype is largely influenced by the amount of functional laminin $\beta 2$ produced. It has been proposed that the level of residual laminin $\beta 2$ function is the key factor in determining the clinical presentation, with more functional laminin $\beta 2$ leading to a milder phenotype (6,13). Variations in other genes that interact with *LAMB2* or are involved in similar biological pathways may modulate the phenotype. Modifier genes could compensate for or exacerbate the effects of the mutation. Non-genetic factors such as diet, infections, and epigenetic modifications may influence disease onset and progression. By understanding these contributing factors, clinicians and researchers can better predict phenotypic outcomes and provide tailored treatment strategies for individuals with *LAMB2* mutations. Regarding the EM findings of kidney biopsies, in most cases with a mild clinical picture, we observe thinned or lamellated GBM, given that laminin is one of the main components of the GBM (10). AS is a GBM disorder caused by mutations in various genes for type IV collagen, specifically encoded by the genes *COL4A3*, *COL4A4*, and *COL4A5*. Variants in these genes lead to classical AS and its variants, including thin basement membrane nephropathy (3). The first signs of the disease generally appear in childhood as microhaematuria. In most patients, the GBM is initially thinner than normal on EM and becomes irregularly thickened with age (14). The disease is primarily inherited in an X-linked manner (15). A positive family history, classical clinical signs, and pathohistological findings strongly suggest AS. However, genetic testing is crucial for diagnosis (14). The typical clinical presentation

and pathohistological findings in our patient suggested AS, which was not confirmed by genetic analyses. Genotype-phenotype analysis of exome sequencing performed on the patient's DNA identified three possible variants in the genes *HOGA1*, *SDHB*, and *LAMB2*, with the variant in the *LAMB2* gene showing the greatest correlation with the observed clinical picture in our patient (Table 1). All of the aforementioned genes are associated with different forms of recessive diseases that affect kidney function. Among them, the potential candidate gene based on clinical presentation is *LAMB2*. Variants in the *LAMB2* gene are linked to autosomal recessive nephrotic syndrome type 5, with or without ocular abnormalities, and PS (6,16). Additionally, a correlation between the *LAMB2* gene and autosomal recessive congenital myasthenic syndrome has been established (17). The variation in the *LAMB2* gene, c.5039C>T p.(Ala1680Val), may be responsible for our patient's persistent haematuria and proteinuria, particularly if present in either a homozygous state or in compound heterozygosity with another pathogenic variant in *LAMB2*. Pathological findings in PS often include lamellation of the GBM, as observed through EM. Additionally, cases of PS with missense variants in the *LAMB2* gene typically present with milder phenotypes, including a later onset of ESRD. These clinical characteristics closely resemble those seen in AS (5,18). Although algorithms for predicting the effects of missense mutations on protein structure and function do not reach a consensus regarding the potential impact of this variant, the possibility that the *LAMB2* alteration contributed to the kidney disorder in our patient cannot be excluded. Since exome sequencing was performed in our patient, we cannot rule out the presence of deep intronic variants (more than +/-25 bp in intron) in the *LAMB2* gene or the disruption of the gene due to larger deletions, duplications, or other structural rearrangements that could affect proper gene function.

Several limitations could influence the conclusions and generalizability of this study. Family genetic testing was not performed due to the absence of clinical indications in family members and a lack of consent. Efforts to encourage testing will continue as part of the ongoing clinical follow-up. Despite the absence of functional assays, the comprehensive clinical evaluation, genetic findings, and histological evidence provide a strong basis for suspecting the involvement of the *LAMB2* variant in the patient's phenotype. The *LAMB2* variant p.(Ala1680Val) is classified according to American College of Medical Genetics (ACMG) guidelines as a VUS, and its pathogenicity has not been conclusively proven. In silico tools used to predict the impact of the *LAMB2* mutation on protein function yielded conflicting results, adding uncertainty to

the interpretation. This limits the ability to associate the patient's phenotype with this genetic alteration definitively. Furthermore, the absence of family segregation analysis to confirm inheritance patterns reduces the robustness of the genotype-phenotype correlation. Without genetic testing on family members, it is impossible to assess whether the identified variant is inherited or de novo. The study also lacks functional assays to determine the effect of the *LAMB2* variant on protein expression or function, which would have strengthened the genotype-phenotype correlation. There are no curative therapeutic approaches for podocyte-specific GBM (PS and *LAMB2*-associated phenotypes) or other GBM-associated diseases. Current treatments are nonspecific, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors to reduce proteinuria and blood pressure (3). Kidney transplantation is an option for patients with ESKD (3).

CONCLUSIONS

This case is particularly challenging because the kidney biopsy and clinical course initially suggested AS, and there were no findings to confirm the diagnosis of a disease associated with *LAMB2* mutations. Genetic analysis played a critical role in differentiating this condition from other hereditary kidney diseases and guided the application of targeted therapy, avoiding unnecessary and potentially harmful treatments, such as immunosuppressive therapy. Accurate diagnosis and confirmation of the genetic mutation are crucial for monitoring the patient's renal function and providing genetic counselling to the family. The primary indication for additional genetic testing is a discrepancy between the clinical presentation and the pathohistological findings of the kidney biopsy, as seen in this case. This case also highlights the need to consider *LAMB2* mutations in children presenting with asymptomatic proteinuria and microhaematuria, even in the absence of extrarenal manifestations. Although the appearance of the GBM is suggestive of AS, as is the clinical presentation, in this patient, *LAMB2* nephritis was confirmed through NGS.

REFERENCES

1. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilska J, Hallman N. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr*. 1979; 94: 623–9.
2. Miner JH. The glomerular basement membrane. *Exp Cell Res*. 2012; 318: 973–8.
3. Funk SD, Lin MH, Miner JH. Alport syndrome and Pierson syndrome: diseases of the glomerular basement membrane. *Matrix Biol*. 2018; 71–72: 250–61.
4. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2543–56.
5. Matejas V, Hinkes B, Alkandari F, Al-Gazali L, Annexstad E, Aytac MB, et al. Mutations in the human laminin beta 2 (*LAMB2*) gene and the associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat*. 2010; 31: 992–1002.
6. Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V, Hinkes BG, Mucha B, Hoskins BE, et al. Recessive missense mutations in *LAMB2* expand the clinical spectrum of *LAMB2*-associated disorders. *Kidney Int*. 2006; 70: 1008–12.
7. Zhang H, Cui J, Wang F, Xiao H, Ding J, Yao Y. *LAMB2* mutation with different phenotypes in China. *Clin Nephrol*. 2017; 87: 145–51.
8. Zenker M, Pierson M, Jonveaux P, Reis A. Demonstration of two novel *LAMB2* mutations in the original Pierson syndrome family reported 42 years ago. *Am J Med Genet A*. 2005; 138: 33–40.
9. Zenker M, Tralau T, Lennert T, Pitz S, Mark K, Madlon H, et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004; 130: 138–45.
10. Sakuraya K, Nozu K, Murakami H, Nagano C, Horinouchi T, Fujinaga S, et al. An extremely mild clinical course in a case with *LAMB2*-associated nephritis diagnosed with next-generation sequencing. *CEN Case Rep*. 2021; 10: 82–7.
11. Minamikawa S, Miwa S, Inagaki T, Nishiyama K, Kaito H, Ninchoji T, et al. Molecular mechanisms determining severity in patients with Pierson syndrome. *J Hum Genet*. 2020; 65: 143–50.
12. Kikkawa Y, Hashimoto T, Takizawa K, Urae S, Masuda H, Matsunuma M, et al. Laminin B2 variants associated with isolated nephropathy that impact matrix regulation. *JCI Insight*. 2021; 6: e145908.
13. Kagan M, Cohen AH, Matejas V, Vlangos C, Zenker M. A milder variant of Pierson syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 187–91.
14. Heidet L, Gubler MC. The renal lesions of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 1210–5.
15. Hertz JM. Alport syndrome. Molecular genetic aspects. *Dan Med Bull*. 2009; 56: 105–52.
16. Zenker M, Aigner T, Wendler O, Tralau T, Müntefering H, Fenski R, et al. Human laminin B2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet*. 2004; 13: 2625–32.
17. Maselli RA, Ng JJ, Anderson JA, Cagney O, Arredondo J, Williams C, et al. Mutations in *LAMB2* causing a severe form of synaptic congenital myasthenic syndrome. *J Med Genet*. 2009; 46: 203–8.
18. Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2019; 23: 158–68.

Avtor za dopisovanje:

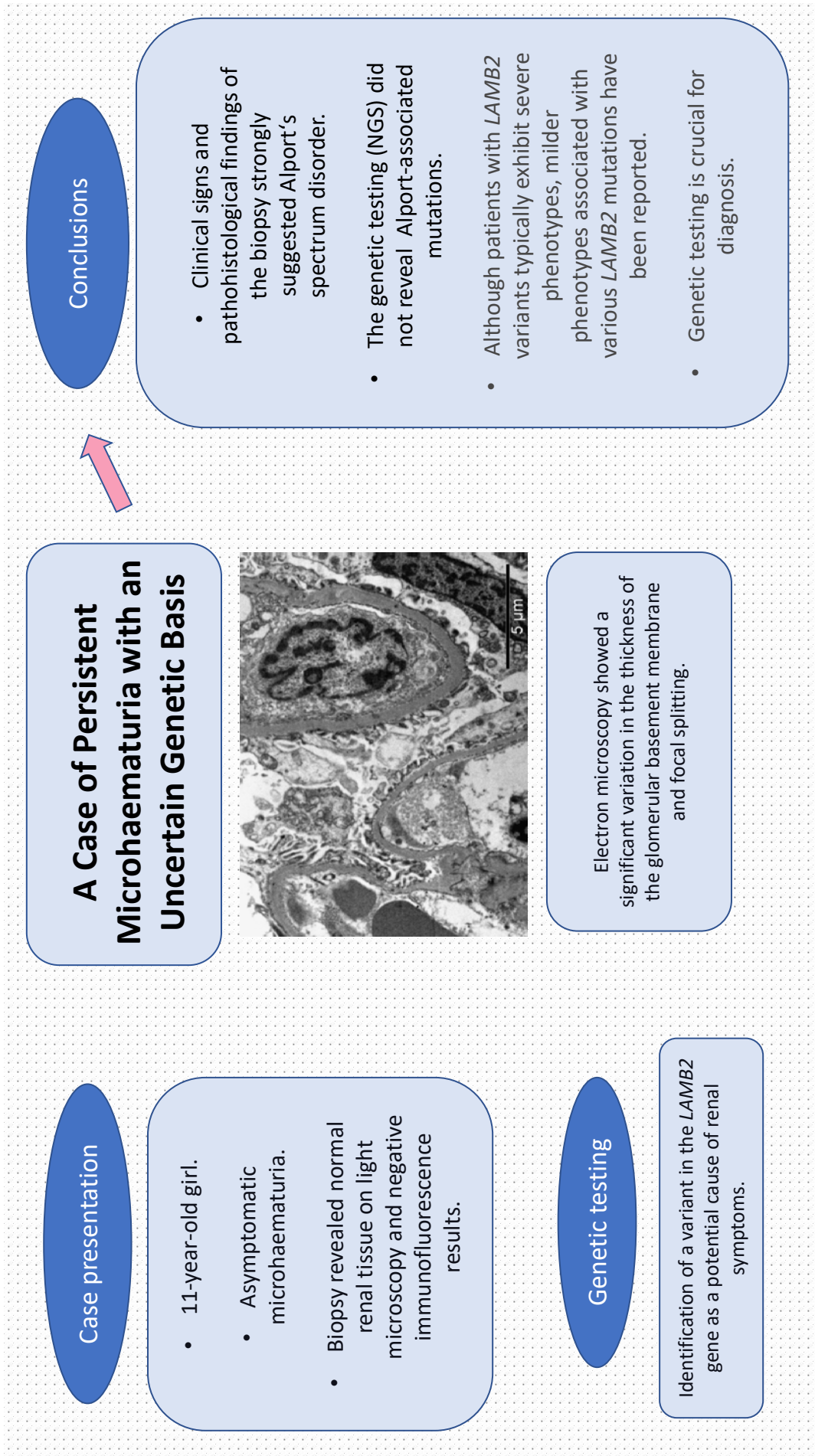
Doc. dr. Danijela Krgović, univ. dipl. biokem.

Univerzitetni klinični center Maribor

Klinični inštitut za genetsko diagnostiko

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

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



POMEN LEDVIČNE BIOPSIJE PRI DIAGNOSTICIRANJU BOLEZNI LEDVIC PRI MLADOSTNIKI

THE IMPORTANCE OF KIDNEY BIOPSY IN DIAGNOSING KIDNEY DISEASE IN ADOLESCENTS

Nika Kojc

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Ledvična biopsija ima ključno vlogo pri diagnosticiranju in obravnavi predvsem glomerulnih ledvičnih bolezni. Tudi v otroškem obdobju velja za učinkovit in varen poseg, ki v 99 % omogoča postavitev diagnoze ledvične bolezni. Zapleti pa so prisotni le redko, in sicer v le 4 % primerov. Ledvična biopsija je še posebej pomembna pri mladostnikih, saj se v tej starostni skupini pogosteje pojavljajo bolezni z manj ugodnim potekom, kot je žariščna segmentna glomeruloskleroza (FSGS). Medtem ko so minimalne glomerulne spremembe (MCD) najpogostejše pri mlajših otrocih, se pri mladostnikih pojavlja širši spekter glomerulnih bolezni, ki poleg FSGS in MCD vključuje tudi lupusni nefritis, nefropatijo IgA in vaskulitis IgA, polmesečasti glomerulonefritis, membransko nefropatijo, glomerulopatijo C3 in Alportov sindrom ter bolezen tanke glomerulne bazalne membrane. Pri mladostnikih v starostni skupini med 13 in 19 leti je najpogostejši klinični razlog za biopsijo nefrotski sindrom, sledijo hitro napredujoči glomerulonefritis ali nefritični sindrom. Pri otrocih v starosti do 12 let s klinično sliko idiopatskega nefrotskega sindroma (INS) smernice priporočajo razmisliti o biopsiji, saj se v tej starostni skupini najpogostejše pojavlja MCD; pri posameznikih, starejših od 12 let, pa smernice večinoma priporočajo ledvično biopsijo zaradi večje verjetnosti, da gre za druge oblike glomerulnih bolezni, predvsem FSGS v primerjavi z mlajšimi bolniki. Pri mladostnikih se priporoča individualna presoja, saj zgodnja ledvična biopsija lahko bistveno prispeva k bolj ciljno usmerjeni obravnavi in zdravljenju ter prepreči neželene stranske učinke zdravljenja. V zadnjih letih se vse bolj uveljavljajo tudi genetsko testiranje in biološki označevalci, čeprav biopsija ostaja nepogrešljivi del diagnosticiranja pri sumu na glomerulne ledvične bolezni.

Ključne besede: ledvična biopsija, glomerulna bolezen, mladostnik, nefrotski sindrom, fokalna segmentna glomeruloskleroza, minimalne glomerulne spremembe, pediatrična nefrologija.

ABSTRACT

Renal biopsy is the gold standard for the diagnosis and management of renal diseases, particularly glomerular disorders. It is considered a safe and effective procedure, providing diagnostic tissue in 99% of cases, with complications occurring in only about 4%. Biopsy is especially important in adolescents, as this age group more frequently presents with glomerular diseases associated with poorer prognosis, such as focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). While minimal change disease (MCD) is the most common diagnosis in younger children, adolescents exhibit a broader spectrum of glomerular pathology, including FSGS, MCD, lupus nephritis, IgA nephropathy, IgA vasculitis, crescentic glomerulonephritis, membranous nephropathy, C3 glomerulopathy, Alport syndrome, and thin basement membrane disease.

Among adolescents aged 13 to 19 years, nephrotic syndrome is the leading clinical indication for biopsy, followed by rapidly progressive glomerulonephritis or nephritic syndrome. In children under 12 years with idiopathic nephrotic syndrome (INS), current guidelines advise considering biopsy primarily in atypical cases, as MCD predominates in this age group. However, for patients over 12 years, biopsy is more broadly recommended due to the increased likelihood of alternative histopathological diagnoses, particularly FSGS.

An individualised approach is advised in adolescents, as early biopsy can contribute to more targeted treatment strategies and reduce the risk of unnecessary treatment-related side effects. Although genetic testing and non-invasive biomarkers may provide clinical relevance, kidney biopsy remains a cornerstone in the diagnostic evaluation of suspected glomerular disease.

Key words: renal biopsy, glomerular disease, adolescents, nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, minimal change disease, paediatric nephrology.

UVOD

Ledvična biopsija igra pomembno vlogo pri diagnosticiranju in obravnavi ledvičnih bolezni, med katerimi so najpogostejše glomerulne bolezni. Ledvično biopsijo opravimo predvsem zato, da odgovorimo na vprašanje, ali se napoved bolezni in zdravljenje razlikujeta glede na izvid biopsije. Tudi pri otrocih in mladostnikih velja za rutinski in varen poseg. V obsežni retrospektivni analizi 438 ultrazvočno vodenih perkutanih ledvičnih biopsij pri 295 otrocih in mladostnikih so želeli oceniti varnost in učinkovitost ledvične biopsije. Pokazali so, da so v kar 99 % primerih pridobili zadostno količino tkiva za patohistološko analizo, kar kaže na visoko diagnostično uspešnost postopka. Pomembni zapleti so se pojavili le pri 4 % primerov in so vključevali večje krvavitve in redko potrebo po ukrepanju, čeprav ni bilo hujših zapletov ali smrti. Ultrazvok (UZ), zlasti z dopplerskim nadzorom, je imel ključno vlogo pri izbiri mesta punkcije, natančnem vodenju igle in zgodnjem odkrivanju zapletov. Z UZ vodena biopsija je varen in zanesljiv postopek v pediatrični nefrologiji, pod pogojem, da se dosledno izvaja po standardiziranem protokolu (1).

LEDVIČNA BIOPSIJA PRI DIAGNOSTICIRANJU BOLEZNI LEDVIC PRI MLADOSTNIKIH

Retrospektivna analiza vzorcev ledvičnih biopsij pri 177 mladostnikih (126 moških in 51 žensk) v starostni skupini med 13 in 19 leti je pokazala, da je bil najpogostejši klinični razlog za biopsijo nefrotski sindrom, ki je bil prisoten pri 125 bolnikih (71 %), sledil je hitro napredujoči glomerulonefritis pri 25 bolnikih (14 %), akutni nefritični sindrom pri 14 bolnikih (8 %) in urinske spremembe brez simptomov pri 8 bolnikih (4 %) (2). Med glomerulnimi boleznimi so najpogostejše diagnosticirali žariščno segmentno glomerulosklerozo (FSGS), minimalne glomerulne spremembe (MCD), lupusni nefritis in nefropatijo IgA (Tabela 1). FSGS je bila najpogostejša primarna glomerulopatija, zlasti pri moških; zabeležena je bila pri 25,4 % bolnikov, medtem ko je MCD sledila z 21,6 %. lupusni nefritis v sklopu sistemskega eritematoznega lupusa pa je prevladoval pri ženskah. Pri 12 % so ugotovili polmesečasti glomerulonefritis, ki je klinično pri 10 % od 12 % bolnikov potekal kot hitro napredujoči glomerulonefritis. Po 9 bolnikov (5,1 %) je imelo difuzni proliferativni glomerulonefritis in membranoproliferativni glomerulonefritis tipa 1. Pri 5 % biopsij mladostnikov so ugotovili bolezen z gostimi imunskimi depoziti (*angl.* dense deposit disease, DDD) in pri 2 % glomerulonefritis C3. Alportov sindrom so ugotovili pri 3 % bolnikov, 2 %

pa jih je imelo amiloidozo. Elektronsko mikroskopiranje je v znatnem deležu primerov pomembno prispevalo k potrditvi ali spremembi diagnoz v znatnem deležu primerov. Glede na spol so med mladostniki, vključenimi v raziskavo, prevladovali moški. Pri lupusnem nefritisu so opazili izrazito nagnjenost k obolenju pri ženskah (razmerje moški : ženske = 1 : 8,5). Nasprotno pa sta bila MCD (razmerje moški : ženske = 6,6 : 1) in FSGS (razmerje moški : ženske = 5,4 : 1) pogostejša pri moških (2).

Tudi druga raziskava, pri kateri so analizirali nefrotski sindrom in poskušali ugotoviti razlike med bolniki, mlajšimi od 12 let, in tistimi, starejšimi od 12 let, je pokazala podobne rezultate: bolezen MCD je bila najpogostejši vzrok nefrotskega sindroma pri otrocih, mlajših od 12 let (42,9 %), medtem ko je bila pri starejših od 12 let najpogostejša diagnoza FSGS s 46,3 % (3). V skupini vseh biopsij v pediatriji (otroci in mladostniki) je bila MCD najpogostejša bolezen, če pa se upošteva samo populacijo mladostnikov, je bila najpogostejša FSGS.

Nekoliko drugačni so bili rezultati obsežne nacionalne raziskave na Kitajskem (2004–2014), kjer so analizirali 7.962 otrok z biopsijo potrjenimi glomerulnimi boleznimi (4). Najpogostejša indikacija za biopsijo je bil nefrotski sindrom (50 %), sledili sta proteinurija in hematurija (26 %). Med primarnimi boleznimi je prevladovala MCD (29 %), sledila je nefropatija IgA (17 %) (Tabela 1). Najpogostejši sekundarni bolezen sta bili vaskulitis IgA (13 %) in lupusni nefritis (9 %). Pri mladostnikih (13–18 let) so najpogostejše ugotovili MCD, mlajši otroci (< 12 let) pa so najpogostejše imeli vaskulitis IgA. MCD je bila pogostejša pri dečkih, lupusni nefritis pa pri deklicah. V obdobju raziskave se je povečala pogostost MCD, vaskulitisa IgA in membranske nefropatije, medtem ko se je delež FSGS zmanjšal (4).

Priporočila svetovnih nefroloških združenj glede izvedbe ledvične biopsije pri otrocih in mladostnikih z idiopatskim nefrotskim sindromom (INS) prikazuje Tabela 2 (5,6). INS je najpogostejša glomerulna bolezen pri otrocih, za katero zboli po vsem svetu letno od 1,15 do 16,9 otrok na 100.000 otrok (7). Pri otrocih v starosti do 12 let s klinično sliko INS smernice priporočajo razmisliti o biopsiji, saj se v tej starostni skupini najpogostejše pojavlja MCD, za katero je ultrastrukturno značilno difuzno zlitje nožic podocitov (5,6). Po zdravljenju s kortikosteroidi pride pri 85–90 % otrok, starih od 1 do 12 let, do popolne remisije proteinurije. Med bolniki s steroidno občutljivim nefrotskim sindromom bo imelo 70–80 % vsaj en zagon bolezni med spremljanjem, do 50 % teh pa bo imelo pogoste zagone ali pa bodo postali odvisni od glukokortikoidov za vzdrževanje remisije (7). Čeprav svetovna priporočila načeloma ne podpirajo rutinske biopsije pri vseh otrocih z INS, se

mladostniki obravnavajo kot posebna skupina, pri kateri lahko biopsija zgodaj v poteku bolezni bistveno prispeva k postavitvi pravilne diagnoze in nato k zdravljenju. Mladostniki, starejši od 12 let, imajo večjo verjetnost za glomerulne spremembe, kot je npr. FSGS, ki so povezane s slabšim odzivom na zdravljenje s kortikosteroidi in z manj ugodno napovedjo izida ledvične bolezni. Biopsija v tej starostni skupini omogoča zgodnje prepoznavanje specifičnih oblik glomerulnih bolezni in tako prispeva k bolj ciljno usmerjenemu zdravljenju (5–7). Čeprav večina smernic priporoča biopsijo šele ob odpornosti na zdravljenje s steroidi ali pri netipični klinični sliki, nekateri avtorji zagovarjajo bolj proaktivni pristop k biopsiji mladostnikov že ob postavitvi diagnoze INS. Ob tem poudarjajo, da genetski in neinvazivni biološki označevalci sicer pridobivajo na pomenu, a danes še ne nadomeščajo diagnostične vrednosti biopsije. Glede na mnenje nekaterih avtorjev bi bilo priporočila smiselno posodobiti tako, da bi biopsijo priporočili pri vseh mladostnikih, starejših od 12 let z INS, še posebej v primeru atipičnih znakov (8).

Trautmannova in sod. so predstavili celovita klinična priporočila združenja IPNA (*angl.* The International Pediatric Nephrology Association, Mednarodno združenje za pediatrično nefrologijo) za diagnosticiranje in zdravljenje otrok, ki imajo po 4–6 tednih zdravljenja na steroide neodzivni nefrotski sindrom (SRNS) (7). Opozarjajo, da ima 10–30 % teh bolnikov genetske različice (mutacije) v genih, ki kodirajo proteine, ki tvorijo membrano »slit« (*angl.* slit diaphragm) podocitov, medtem ko gre pri preostalih verjetno za imunsko posredovano obliko, ki jo povzroča krožeči dejavnik v sistemskem obtoku. Novejše raziskave kažejo, da so krožeči dejavniki pri nekaterih bolnikih protitelesa, ki so usmerjena proti nefrinu ali podocinu. Priporočila vključujejo sistematičen pregled literature, celostno obravnavo bolnika (npr. merjenje proteinurije, histologija, genetsko testiranje) in zdravljenje (prva izbira: zaviralci kalcinevrina z opustitvijo prednisolona po 6 mesecih). Predlagali so tudi spremljanje zapletov kronične ledvične bolezni, npr. lipidni profil, tirotropin (TSH), krvni tlak, ter poudarili farmakogenetsko in imunološko heterogenost SRNS, ki zahteva individualni pristop k obravnavi in zdravljenju bolnika (7).

V zadnjih letih so vedno bolj dostopne molekularno-genetske preiskave, ki pri nekaterih ledvičnih boleznih poleg ali celo namesto ledvične biopsije zagotavljajo podrobne in bolj specifične informacije o naravi ledvične bolezni. Ker so te preiskave postale hitre, občutljive in tudi cenovno dostopne, predstavljajo pomemben prispevek predvsem pri diagnosticiranju dednih bolezni ledvic, kar je pomembno zlasti pri mladostnikih (9). Pri

nekaterih dednih ledvičnih boleznih, kot sta avtosomno dominantna tubulointersticijska ledvična bolezen (ADTKD) in nefronoftiza z ledvično biopsijo ne ugotovimo specifičnih sprememb. Zato je v diagnosticiranju dednih bolezni pomembno vključiti tudi druge metode, predvsem molekularno-genetsko analizo. ADTKD vključuje skupino bolezni, pri katerih gre primarno za prizadetost ledvičnih tubulov, kar postopno vodi do zmanjšanja ledvične funkcije. Bolezni se dedujejo po avtosomno dominantnem vzorcu in za diagnosticiranje predstavljajo pomemben diagnostični izziv, saj nimajo značilnih kliničnih ali patohistoloških znakov. Pri ledvični biopsiji običajno najdemo nespecifične spremembe, kot so intersticijska fibroza, tubulna atrofija, mikrocistične spremembe ter lamelacija bazalne membrane tubulov, medtem ko so glomeruli in krvne žile večinoma ohranjeni ali kažejo sekundarne spremembe (9). Nekateri avtorji menijo, da bi pri nekaterih boleznih genetsko testiranje lahko nadomestilo ledvično biopsijo kot prvi diagnostični korak. Ledvična biopsija je na mestu, kadar klinična slika ni v skladu z rezultati genetske analize ali če genetska različica lahko povzroči različne histološke spremembe (10).

ZAKLJUČKI

Pri mladostnikih se glomerulna bolezen najpogosteje kaže z nefrotskim sindromom, pri čemer je FSGS najpogostejši vzrok, redkeje pa gre za MCD, lupusni nefritis, nefropatijo IgA in vaskulitis IgA, polmesečasti glomerulonephritis, membransko nefropatijo, glomerulopatijo C3 in Alportov sindrom. Za mladostnike je značilen specifičen spekter glomerulnih bolezni, ki se razlikuje od tistega pri mlajših otrocih in odraslih, ledvična biopsija pa se je izkazala za varen in dragocen diagnostični postopek. Pri mladostnikih z nefrotskim sindromom se v primerjavi z mlajšimi bolniki večinoma priporoča ledvična biopsija zaradi večje verjetnosti drugih oblik glomerulnih bolezni, predvsem FSGS. Mladostniki predstavljajo posebno starostno skupino, za katero imamo izrazito pomanjkljive podatke. Zato bi bilo potrebno vzpostaviti nacionalne registre ledvičnih biopsij. Tak skupni register bi omogočil enoten način poročanja, poleg tega pa bi omogočal vpogled v geografske razlike in časovne trende pri pojavljanju bolezni.

Tabela 1: Najpogostejše histopatološko ugotovljene glomerulne bolezni pri otrocih (< 12 let) in mladostnikih (≥ 12 let) in primerjava med otroki ter mladostniki.

Otroci (<12 let) (4)	Mladostniki (≥12 let) (4)	Mladostniki (13–19 let) (2)	Diagnoza
19 %	33 %	21,6 %	Minimalne glomerulne spremembe
16 %	18 %	9,6 %	Nefropatija IgA
23 %	9 %	Ni navedeno.	Vaskulitis IgA (Henoch–Schönleinova purpura)
6 %	10 %	10,7 %	Lupusni nefritis
5 %	6 %	25,4 %	FSGS
3 %	9 %	12 %	Membranska nefropatija
Ni navedeno.	Ni navedeno.	12 %	Polmesečasti GN
Ni navedeno.	Ni navedeno.	5 %/2 %	DDD/C3 GN
6 %	1 %	Ni navedeno.	TBMN
2 %	0,3 %	3 %	Alportov sindrom

Legenda: FSGS – žariščna (fokalna) segmentna glomeruloskleroza, GN – glomerulonefritis, TBMN – bolezen tanke glomerulne bazalne membrane, DDD – bolezen z gostimi imunskimi depoziti (angl. dense deposit disease), C3 GN – glomerulonefritis C3.

Tabela 2. Priporočila svetovnih nefroloških združenj glede izvedbe ledvične biopsije pri otrocih in mladostnikih z idiopatskim nefrotskim sindromom.

Združenje	Priporočilo glede biopsije	Starostna meja	Indikacije	Posebne okoliščine	Referenca
IPNA (2023)	Biopsija ni rutinska; razmislek pri starejših otrocih.	12 let	Atipična predstavitev, hematurija, zmanjšana oGf.	Sum na lupus, vaskulitis, hitro napredujoči GN, atipična predstavitev, hematurija, zmanjšana oGf.	Trautmann et al., <i>Pediatr Nephrol.</i> 2023;38(3):877–919. doi:10.1007/s00467-022-05739-3
KDIGO (2021)	Biopsija se ne priporoča ob tipičnem INS.	Ni določene, razmislek >12 let	Odpornost na steroide, hematurija, zmanjšana oGFR, sistemski znaki.	Hematurija, hipokomplementemija, zmanjšana oGf, sistemski znaki.	KDIGO GN Guidelines 2021. <i>Kidney Int.</i> 2021;99(4S):S1–S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021

Legenda: GN – glomerulonefritis, oGFR – ocena glomerulne filtracije, INS – idiopatski nefrotski sindrom.

LITERATURA

1. Franke M, Kramarczyk A, Taylan C, Maintz D, Hoppe B, Koerber F. Ultrasound-guided percutaneous renal biopsy in 295 children and adolescents: role of ultrasound and analysis of complications. *PLoS One.* 2014; 9: 1147–37.
2. Muthu V, Ramachandran R, Nada R, Kumar V, Rathu M, Kohli HS, et al. Clinicopathological spectrum of glomerular diseases in adolescents: a single-center experience over 4 years. *Indian J Nephrol.* 2018; 28: 15–20.
3. Gulati S, Sural S, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Spectrum of adolescent-onset nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 1045–8.
4. Nie S, He W, Huang T, Liu D, Wang G, Geng J, et al. The spectrum of biopsy-proven glomerular disease in children in China: a national, cross-sectional survey. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13: 1047–54.
5. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 Suppl.: S1–276.
6. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 1529–61.
7. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38: 877–919.
8. Bigatti C, Chiarenza DS, Angeletti A. To biopsy or not to biopsy a teenager with idiopathic nephrotic syndrome? Biopsy first. *Pediatr Nephrol.* 2025; 40: 571–8.
9. Murray SL, Fennelly NK, Doyle B, Lynch SA, Conlon PJ. Integration of genetic and histopathology data in interpretation of kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35: 1113–32.
10. Murray SL, Dorman A, Benson KA, Connaughton DM, Stapleton CP, Fennelly NK, et al. Utility of genomic testing after renal biopsy. *Am J Nephrol.* 2020; 51: 43–53.

Avtor za dopisovanje:

Izr. prof. dr. Nika Kojc, dr. med.

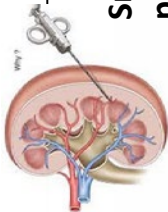
Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani

Inštitut za patologijo

Korytkova 2, 1000 Ljubljana

e-mail: nika.kojc@mf.uni-lj.si

Pomen ledvične biopsije pri diagnostiki mladostnikov z boleznijo ledvic



Postavitev diagnoze
Odločitev o zdravljenju
Varen poseg, v 99 % učinkovit, zapleti pri 4 %
Mladostniki: >12 let, prevladujejo moški
Najpogostejši klinični vzrok za biopsijo

- nefrotski sindrom (>50 % primerov)
- hitro napredujoči glomerulonefritis
- nefritični sindrom

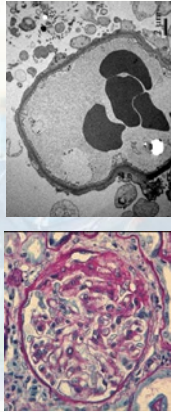
Najpogostejše ugotovljene bolezni

- fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS),
- minimalne glomerulne spremembe
- lupusni nefritis
- nefropatija IgA
- polmesečast glomerulonefritis
- membranska nefropatija
- glomerulopatija C3 (DDD in GN C3)
- spremembe v sklopu Alportovega sindroma (kot prvi korak priporočajo molekularno genetske preiskave)

Smernice za ledvično biopsijo pri mladostnikih

Združenje	Priporočilo glede biopsije	Starostna meja	Indikacije	Posebne okoliščine
IPNA (2023)	Biopsija ni rutinska; razmislek pri starejših otrocih	>12 let	Atipični znaki Hematurija ↓ oGF	Sum na lupus Vaskulitis Hitro napredujoči GN Atipična predstavitev Hematurija ↓ oGF
KDIGO (2021)	Biopsija ni priporočena ob tipičnem INS	Ni določene, razmišljati pri >12 let	Steroidna odpornost Hematurija ↓ oGF Sistemski znaki	Hematurija Hipo-komplemitemija ↓ oGF, Sistemski znaki

Diagnoza na ledvični biopsiji
Fokalna segmentna glomeruloskleroza
Zlitje nožic podocitov



FSGS - vzroki

- mutacije v enem od podocitnih genov NPHS1, NPHS2, WT1 , ...
- neznani krožeči dejavniki v sistemskem obtoku (protitelesa proti nefrinu, podocinu,)

PREVENTIVA, OBRAVNAVA IN TRANZICIJA MLADOSTNIKA Z BOLEZNIJO LEDVIC – POGLED PEDIATRA NEFROLOGA

PREVENTION, MANAGEMENT AND TRANSITION OF THE ADOLESCENT WITH KIDNEY DISEASE – A PAEDIATRIC NEPHROLOGIST'S PERSPECTIVE

Nataša Marčun Varda^{1,2}

¹Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

²Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Adolescenca je obdobje intenzivnega telesnega, kognitivnega, socialnega in čustvenega razvoja, kar je v okviru razvojne specifikke potrebno upoštevati tudi na področju zdravstvene obravnave, zdravljenja in spremljanja mladostnikov. Patologija na področju bolezni ledvic in sečnih izvodil je v tem obdobju pestra in v precejšnji meri specifična glede na starost. Prirojene bolezni in genetske motnje so redke. V ospredje stopajo pridobljena stanja, v mlajših letih diagnosticirane bolezni, kot sta npr. akutna ledvična okvara ali kronična ledvična bolezen različnih vzrokov, pa tudi v adolescenci zahtevajo skrbno spremljanje in zdravljenje po algoritmih, odvisno od resnosti bolezni. Diagnosticiranje novo odkritih bolezni vključuje osnovne diagnostične metode, ki jih običajno opravimo pri vseh bolnikih. Sledi specifično, na verjetno diagnozo usmerjeno diagnosticiranje, kamor sodita ledvična biopsija in genetsko testiranje. Po diagnostičnem postopku uvedemo zdravljenje, in sicer tako nefarmakološko kot farmakološko. Danes pa se tudi na področju ledvičnih bolezni uveljavljajo številni novi terapijski pristopi. Pomembna sta bolniku prilagojena obravnava in zdravljenje, ki naj bosta multidisciplinarna in timska. Tudi pri mladostnikih promoviramo preventivni pristop na vseh ravneh, vključujoč iskanje posameznikov s tveganji, s ciljem zgodaj ukrepati preventivno in kurativno. Posebno pozornost moramo nameniti preusmeritvi bolnikov k internistom nefrologom v procesu tranzicije. Mladostniki so pomembna ciljna skupina tudi za področje t. i. razvojnega programiranja.

V prispevku na kratko predstavljamo pristop k diagnosticiranju in zdravljenju mladostnikov z boleznimi ledvic. Poudarjamo pomen preprečevanja, zgodnjega diagnosticiranja in zdravljenja ter ključno vlogo optimalnega prehoda bolnikov iz otroške dobe v odraslost.

Ključne besede: adolescenca, ledvična bolezen, diagnosticiranje, zdravljenje, preprečevanje, multidisciplinarni pristop, tranzicija, mladostnik.

ABSTRACT

Adolescence is a period of intense physical, cognitive, social and emotional development, which, within the framework of developmental specificity, must also be considered in the context of medical management, treatment and follow-up of adolescents. Pathology in the field of kidney and urinary tract diseases is diverse and, to a large extent, age-specific during this period. Congenital diseases and genetic disorders are rare; acquired conditions come to the forefront, while diseases diagnosed at a younger age e.g. acute kidney injury or chronic kidney disease of different causes, also require careful monitoring and treatment according to algorithms in adolescence, depending on the severity of the disease. Diagnosing newly discovered diseases encompasses basic diagnostic methods, which are usually performed on all patients, followed by specific diagnostics focused on a probable diagnosis, which include kidney biopsy and genetic testing. After the diagnostic procedure, both non-pharmacological and pharmacological treatments are introduced, and nowadays, numerous new therapeutic approaches are also being implemented in the field of kidney diseases. Patient-adapted management and treatment, which should be multidisciplinary and team-based, are important. We also promote a preventive approach at all levels in adolescents, including looking for individuals at risk, with the aim of early preventive and curative management. Special attention must be paid to the handover of patients to adult nephrologist colleagues – the transition process. Adolescents are also an important target group for the field of so-called developmental programming.

In this article, we briefly present the approach to diagnosing and treating adolescents with kidney diseases. We emphasise the importance of prevention, early diagnosis, treatment, and the key role of the optimal transition of adolescents from childhood to adulthood.

Key words: adolescence, kidney disease, diagnostics, management, prevention, multidisciplinary approach, transition, adolescent.

UVOD

Adolescenca je obdobje intenzivnega telesnega, kognitivnega, socialnega in čustvenega razvoja v življenjski fazi med otroštvom in odraslostjo (1). Izraz izvira iz latinske besede *adolescere* – odrasti (2). Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije obsega obdobje med 10. in 19. letom starosti, novejša definicija pa ga širijo na čas med 10. in 24. letom, kar naj bi bolj ustrezalo razvoju adolescentov današnjega časa (2,3). To obdobje je zelo občutljivo razvojno okno, saj izpostavljenost okolju, razvoj za zdravje tveganih vedenj (npr. kajenje in telesna neaktivnost) ter bolezni v adolescenci lahko vplivajo na vseživljenjsko zdravje (4). Mladostnike bi morali kot naslednjo generacijo staršev obravnavati tudi kot prednostno skupino pri spodbujanju ustreznih ukrepov, namenjenih zdravemu življenjskemu slogu in zmanjševanju dejavnikov tveganja za nenalezljive bolezni v celotnem življenjskem obdobju in tudi v kontekstu t. i. razvojnega programiranja (*angl.* developmental programming) (5). To so razlogi, da v zadnjih letih več iniciativ zdravje mladostnikov postavlja v ospredje, med njimi so: Lancet commission on adolescent health and wellbeing (*slov.* Lancetova komisija za zdravje in dobro počutje mladostnikov) (6), Global accelerated action for the health of adolescents (*slov.* Globalno pospešeno delovanje za zdravje mladostnikov) (7) in Global strategy for women's, children's and adolescent's health (2016–2030) (*slov.* Globalna strategija za zdravje žensk, otrok in mladostnikov 2016–2030) (3). Vse to je pomembno tudi za optimalno ledvično zdravje naših mladostnikov. Poleg kompleksne razvojne dinamike s pojavom novih zdravstvenih tveganj (1) je vedno več dokazov tudi o vplivu genetske predispozicije na vedenje mladostnikov, pri čemer na njeno izraznost vplivajo dejavniki domačega okolja, mreže vrstnikov in skupnosti (8). Vse te vidike je treba v kontekstu razvojne specifikke obravnavanega obdobja upoštevati tudi na področju zdravstvene obravnave, zdravljenja in spremljanja mladostnikov z boleznimi ledvic.

Patologija v tem obdobju je pestra in v precejšnji meri za starost specifična. Genetske bolezni so redke, a kljub temu možne. Tako je diferencialnodiagnostično potrebno razmišljati tudi o policistični bolezni ledvic (9,10), nefronoftizi (11,12), Fabryjevi bolezni (13,14), Gitelmanovem sindromu (15), če naštejemo le nekatere med njimi. Upoštevati je treba tudi možnost prirojenih napak sečil (*angl.* CAKUT, congenital anomalies of kidney and urinary tract), zlasti takšnih, ki večinoma potekajo brez simptomov in znakov, tako da jih odkrijemo po naključju, ob ultrazvočnih preiskavah (UZ) zaradi drugih razlogov, kot sta npr. agenezija ledvice ali podkvasta ledvica (16). Če v zgodnjem otroštvu niso bile prepoznane, se lahko nekatere

med njimi v adolescenci ali odraslosti kažejo s proteinurijo, hipertenzijo in slabšo ledvično funkcijo (16,17). Možne so tudi hkratne anomalije Müllerjevih ali Wolffovih vodov, kar se pogosto diagnosticira šele v adolescenci (18,19). V tem obdobju se glede na mlajše starostne skupine pogosteje pojavljajo pridobljena stanja, kot so imunski glomerulonefritisi (20,21). Še vedno so pogoste okužbe sečil, zlasti pri deklicah (22). Opaža se porast ledvičnih kamnov (23,24). Zaradi epidemiologije debelosti se lahko diagnosticirajo tudi z debelostjo povezane bolezni, kot sta z debelostjo povezana nefropatija (25,26) in esencialna arterijska hipertenzija (27–29). Veliko bolnikov, ki so bili diagnosticirani v mlajših letih, potrebuje skrbno spremljanje tudi v obdobju adolescence, kot tudi skrbno preusmeritev k nefrologom za odrasle in k drugim specialistom v procesu t. i. tranzicije (17,30–33). Poudariti je potrebno nujnost spremljanja vseh bolnikov po akutni ledvični okvari in tistih s kronično ledvično boleznijo, ki se za precej ledvičnih bolezni tudi diagnosticirajo šele v obdobju adolescence; slednje vprašanje smo podrobno obravnavali na naših predhodnih srečanjih (34,35). Tudi bolniki po zdravljenih ledvičnih in nekaterih drugih tumorjih potrebujejo spremljanje. Na novo odkriti ledvični tumorji v adolescenci pa so zelo redki (36–39). Za večino bolezni so na voljo mednarodna priporočila o obravnavi in zdravljenju, za redka stanja pa v strokovni literaturi objavljena priporočila strokovnjakov, ki obravnavajo večje serije bolnikov in imajo zato več izkušenj, čemur smo posvetili eno naših prejšnjih Nefroloških šol (9,15,40,41). V zadnjih letih se uveljavljajo tudi mednarodni registri, ki omogočajo boljšo fenotipizacijo bolnikov, ugotavljanje naravnega poteka bolezni, kliničnega izida ter uspešnosti diagnosticiranja in zdravljenja, zlasti ob pojavu novih zdravil (41,42).

V prispevku na kratko predstavljamo pristop k diagnosticiranju in zdravljenju mladostnika z boleznijo ledvic. Poudarjamo celostno in bolniku prilagojeno obravnavo, ki naj bo timska in multidisciplinarna, saj kot taka zagotavlja optimalne rezultate tako v adolescenci kot v občutljivem obdobju prehoda. Poudarjamo pomen preventivnega delovanja na vseh ravneh in kontinuiranega spremljanja, ki je prav v tem obdobju zaradi slabega sodelovanja pri zdravljenju in opuščanja obiskov na kontrolnih pregledih večkrat v ospredju obravnave (43,44).

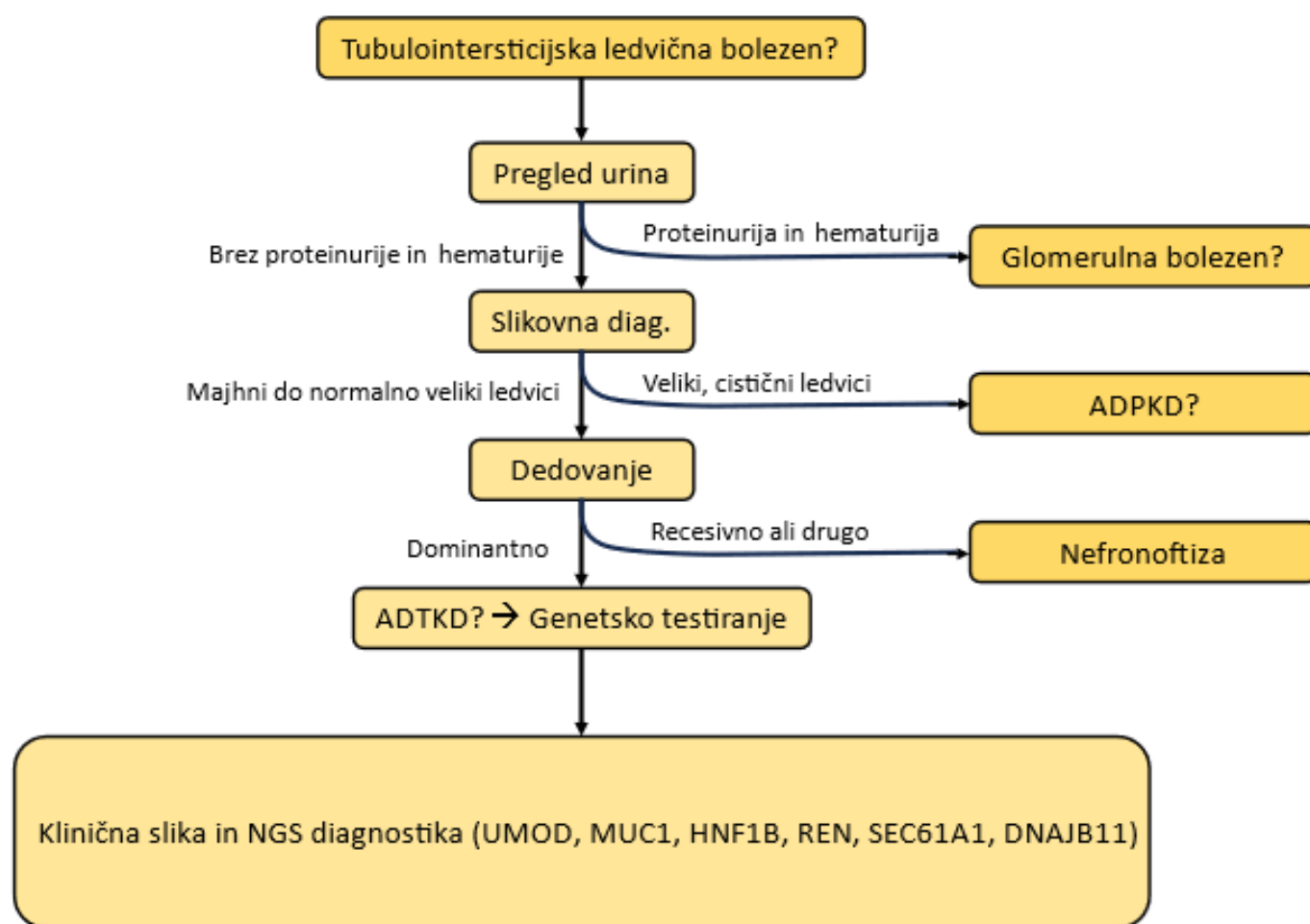
PRISTOP K OBRAVNAVI MLADOSTNIKA Z BOLEZNIJO LEDVIC

V obdobju adolescence je nabor možnih ledvičnih bolezni velik in v precejšnji meri za starost specifičen. Kljub temu je potrebno v diferencialnodiagnostičnem postopku razmišljati tudi o redkejših boleznih in temu primerno usmerjati potrebne preiskave. Pri tem si pomagamo z mednarodnimi priporočili o obravnavi posameznih skupin bolezni, ki so na voljo za vedno več kroničnih ledvičnih bolezni, med njimi npr. za avtosomno dominantno policistično bolezen ledvic, Gitelmanov sindrom in cistinozo (9,15,40). V primeru z urinom potrjene hematurije ali proteinurije ali z meritvami potrjene arterijske hipertenzije postopamo po diagnostičnih algoritmihi (45–49). Klasifikacijska merila upoštevamo tudi pri diagnosticiranju akutne ledvične okvare in kronične ledvične bolezni mladostnikov (34,35,50). Diagnosticiranje mora vedno potekati stopenjsko, usmerjeno na verjetno diagnozo.

Obravnavase vedno začne spogledljeno anamnezo, ki mora vključevati tudi natančne podatke o kroničnih boleznih v družini, in na ledvično patologijo usmerjene anamnestične podatke. Klinični pregled mora biti natančen in celosten. Vključevati mora antropometrične meritve in meritev krvnega tlaka (49,51). Če gre za akutno prizadetega mladostnika, je potrebno skrbno hemodinamsko monitoriranje, meritev tekočinske bilance in telesne teže (34). Sledijo osnovne diagnostične preiskave, ki jih opravimo pri vseh bolnikih. Vključujejo pregled urina in osnovne krvne preiskave, med njimi ledvične retente, na osnovi katerih ocenimo ledvično funkcijo (52,53). Osnovne morfološke preiskave sečil se opravijo z UZ (9). Pri sumu na okužbo sečil je potrebno opraviti tudi mikrobiološke preiskave (54). Pri določenih populacijskih skupinah, med katerimi so tudi mladostniki z vzdržljivostnimi treningi in suplementacijo proteinov, adipozni mladostniki in nekatere skupine kroničnih bolnikov, je ocena glomerulne filtracije na osnovi kreatinina nezanesljiva, zato terja natančnejšo določitev ledvične funkcije z eno od razpoložljivih metod, kot je meritev z ioheksolom, ki smo jo za otroke in mladostnike uvedli in standardizirali tudi na naši Kliniki (54–56). Po osnovnih preiskavah sledi odločitev o tem, koga je mogoče spremljati v ambulantni primarne zdravstvene oskrbe in koga napotiti k pediatričnemu nefrologu v nadaljnjo ocenjevanje, in kdaj ga tja napotiti. Pri diagnosticiranju imamo na voljo tudi precej presejalnih urinskih testov, kot npr. določanje dizmorfizma eritrocitov pri sumu na glomerulopatijo ali koncentracijski poskus pri sumu na motnjo koncentriranja urina (57). Njim pa po potrebi sledijo natančnejši potrditveni testi (58). Dodatno diagnosticiranje je usmerjeno glede na klinični

sum in opravljene osnovne preiskave. Po potrebi vključuje napredno morfološko in funkcionalno diagnosticiranje, preiskave za opredelitev sistemske prizadetosti, ledvično biopsijo in genetske preiskave (59,60). Priporočila za izvedbo biopsije ledvic so tudi v skupini mladostnikov precej zmanjšala pogostnost, vsaj deloma na račun uvedbe genetskih preiskav (59). Slednje se npr. v primeru suma na glomerulopatijo COL4A3/4/5, ki se večkrat diagnosticira tudi v adolescenci, po zadnjih smernicah izvedejo pri otrocih in mladih odraslih (zlasti ženskah v rodni dobi) z izolirano persistentno glomerulno (dismorfno) hematurijo, poleg tega pa tudi pri posameznikih s perzistentno hematurijo in družinsko anamnezo dobro dokumentirane hematurije ali nepojasnjene kronične ledvične bolezni (vsaj pri enem sorodniku prvega ali drugega kolena), pri že opravljeni biopsiji ledvice z značilnimi ugotovitvami, pri posameznikih s perzistentno hematurijo in senzorinevralno izgubo sluha za visoke tone, posameznikih s perzistentno hematurijo in določenimi očesnimi izvidi (61). Kadar je sum na diagnozo Alportovega sindroma zmeren ali nizek, je treba razmisliti o širokem panelu NGS (*angl.* next generation sequencing, sekvenciranje naslednje generacije), vključno z geni za žariščno segmentno glomerulosklero in policistično bolezen ledvic, ali o sekvenciranju celotnega eksoma (62). Ob negativnem oz. nezanesljivem rezultatu genetske preiskave se odločimo za biopsijo ledvic, ki naj po možnosti vedno vključuje rutinsko transmissijsko elektronsko mikroskopijo za potrditev za glomerulopatijo sumljivih sprememb glomerulne bazalne membrane. Koristne diagnostične in prognostične informacije pa poda tudi imunofluorescenčna preiskava izražanja verige alfa kolagena IV (62). Smernice navajajo tudi, da je ob testiranju za diagnosticiranje proteinurične ledvične bolezni, cistične ledvične bolezni, nepojasnjene kronične ledvične bolezni ali izgube sluha treba vključiti tudi testiranje genov COL4A3/4/5 (61).

Kot primer diagnosticiranja na Sliki 1 predstavljamo diagnostični algoritem za redko avtosomno dominantno tubulointersticijsko bolezen ledvic, ki se večkrat kot kronična ledvična bolezen diagnosticira v obdobju adolescence in za katero je značilno, da je večina kliničnih in laboratorijskih ter histoloških odstopanj nespecifičnih, posamezne najdbe pa sorazmerno specifične za posamezne genetske subkategorije (63). Omembe vreden je tudi podatek, da je bilo z raziskavami potrjeno, da so slikovne preiskave zaradi izključitve prisotnosti CAKUT ali ledvičnih parenhimskih sprememb po okužbi sečil včasih potrebne tudi pri mladostnikih (64).



Slika 1: Diagnostični algoritem obravnave bolnika z avtosomno dominantno tubulointersticijsko boleznijo ledvic (prirejeno po 63).

LEGENDA: UMOD – uromodulin; REN – renin; HNF1B – hepatocitni jedrni dejavnik 1b; MUC1 – mucin-1; SEC61A1 – alfa 1 poudenota transportnega proteina SEC61; DNAJB11 – kofaktor vezavnega proteina, ki je pomemben za nadzor endoplazmatskega retikuluma.

Poudariti je potrebno, da mora biti obravnava prilagojena posameznemu mladostniku, timska in multidisciplinarna. Pediatrični nefrolog pri tem sodeluje s primarnim pediatrom, od katerega pridobi dodatne anamnestične podatke in mu kasneje lahko v dogovoru v določenem obsegu prepušča spremljanje mladostnika. Pri diagnosticiranju in spremljanju sodeluje s timom ostalih specialistov, med njimi s patologi, radiologi, genetiki, psihologi.

V perspektivi tudi pri mladostnikih iščemo nove možnosti zgodnjega diagnosticiranja ledvičnih bolezni, med katerimi se uveljavljajo posamezni biološki označevalci. Svoje mesto pa bo nedvomno dobila redna uporaba genetskih metod s ciljem boljše opredelitve vzroka bolezni, tveganja za zunajledvično prizadetost, napovedi izida in obvladovanja bolezni ter izboljšane možnosti za preprečevanje (65). Pri tem bodo v pomoč tudi nova bioinformacijska analitična orodja, tehnološki napredek z novimi diagnostičnimi metodami in umetna inteligenca (66).

PRISTOP K ZDRAVLJENJU IN SPREMLJANJU MLADOSTNIKA Z BOLEZNIJO LEDVIC

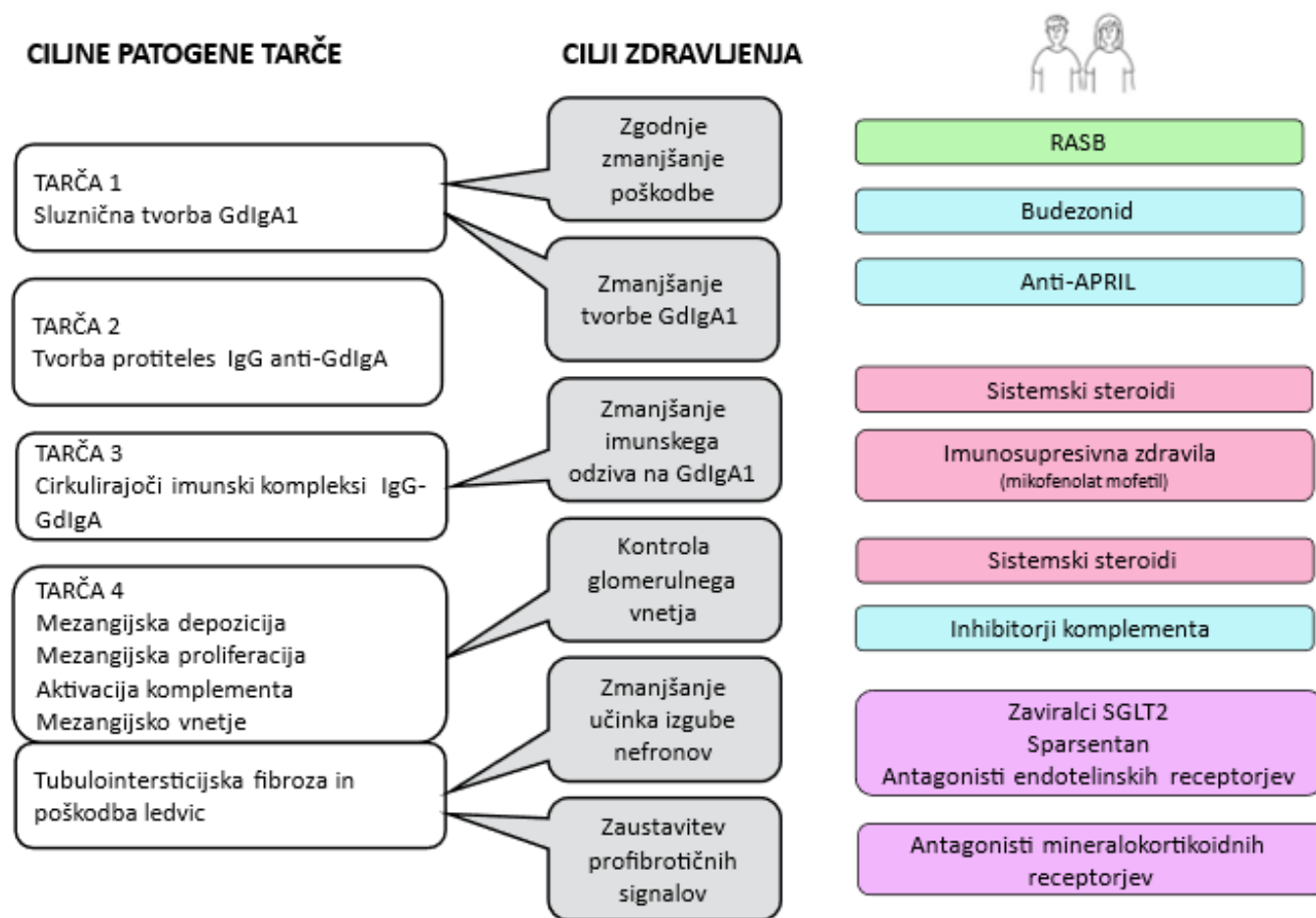
Po zaključenem diagnosticiranju, katerega cilj je čim hitrejša opredelitev vzroka bolezni, sledi takojšnja uvedba zdravljenja. Če je le možno, uvedemo t.i. etiološko zdravljenje s ciljem ozdravitve, sicer pa pri bolniku obravnavamo simptome, kar je na področju ledvičnih bolezni večkrat še vedno prevladujoče terapevtsko ukrepanje (34,35). O t. i. simptomatskem zdravljenju smo obširno razpravljali že na naših prejšnjih nefroloških srečanjih, zlasti ob obravnavi akutne ledvične okvare, kronične ledvične bolezni in redkih ledvičnih bolezni (34,35,41). Vključuje vzdrževanje primerne tekočinskega, elektrolitskega in kislinsko-bazičnega ravnovesja ter prehransko podporo. Cilji zdravljenja so vzdrževanje čim boljšega ledvičnega zdravja, upočasnitev slabšanja bolezni, preprečevanje oz. zdravljenje zapletov, optimiziranje rasti in razvoja ter kakovosti mladostnikovega življenja (67). Med

simptomatske ukrepe uvrščamo tudi pristop paliativne medicine, če gre za mladostnike z napredovalo ledvično boleznijo, ki je na področju pediatrične nefrologije pogosto nezadostno izkoriščen (68).

Pri vseh bolnikih uvedemo nefarmakološke ukrepe zdravljenja, med njimi v prvi vrsti ukrepe zdravega življenjskega sloga, ki jih spodbujamo tudi pri vseh zdravih mladostnikih s ciljem ohranjanja srčnožilnega in ledvičnega zdravja. Obdobje adolescence ponuja edinstvene priložnosti za sprejemanje sprememb v prehrani in telesni dejavnosti, ki se lahko ohranijo tudi v poznejšem življenju (69). Raziskave ugotavljajo, da se najboljši rezultati dosežejo s kombinacijo zdrave prehrane in telesne dejavnosti (70). Hrana naj bo kakovostna, primerne sestave, kalorično prilagojena starosti in spolu, z omejitvijo soli ter s primernim vnosom mineralov in vitaminov (69). Adolescenca je tudi ranljivo obdobje, ko so prehranske potrebe zaradi pričakovane hitrosti rasti večje, kar je pomembno zlasti pri bolnih mladostnikih. Prehranski ukrepi so tako bistvenega pomena za izboljšanje presnovnega ravnovesja in zmanjšanje neravnovesij, povezanih s kronično ledvično boleznijo (50,71). Glede na ugotovljeno premajhno telesno dejavnost mladostnikov, ki jo raziskave v še večjem obsegu potrjujejo tudi za skupino mladostnikov s kroničnimi ledvičnimi boleznimi, je potrebno sistemsko ukrepanje in spodbujanje telesne dejavnosti na vseh družbenih ravneh (72,73). Svetujemo vsakodnevno telesno dejavnost in vzdrževanje primerne telesne teže, sedeče aktivnosti pa omejimo na manj kot 2 uri na dan (50). Spodbujamo športno udejstvovanje (74). Glede na rezultate objavljenih raziskav tudi pri mladostnikih s solitarno ledvico ni dovolj tehtnih dokazov, da bi jim preprečevali celo sodelovanje v kontaktnih športih (75).

Tudi pri zdravljenju imamo za precej ledvičnih bolezni pri otrocih na voljo mednarodna priporočila o zdravljenju, ki so nam v pomoč pri kliničnem delu in jih lahko prenesemo tudi na obravnavo mladostnikov (9,15,28,47,49,50,61,62). Za nekatera redka stanja, kot so dedne bolezni, ki jih v adolescenci večinoma diagnosticiramo še redkeje kot pri majhnih otrocih, se lahko ravnamo po v strokovni literaturi objavljenih priporočilih strokovnjakov, ki imajo z zdravljenjem več izkušenj (63,76), v zadnjem času pa se pojavlja več priporočil, ki posamezne ledvične bolezni obravnavajo v celotnem življenju (17,20,31,40). Za genetske bolezni so tako pred kratkim objavili priporočila o zdravljenju bolnikov z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic. Testirali pa so tudi uporabnost vaptanov pri adolescentih (9,10). Nekateri mladostniki z diagnosticirano Fabryjevo boleznijo se lahko zdravijo z nadomestno encimsko terapijo; pri njih pa so testirali tudi

uporabnost šaperona migalastata (13). Trenutno se pri bolezni v kliničnih oz. predkliničnih študijah raziskujejo še encimska nadomestna terapija druge generacije, terapije za zmanjšanje substrata (venglustat in lucerastat), terapija na osnovi mRNA, terapija z matičnimi celicami in genska terapija (77). Slednje vrste zdravljenja se raziskuje tudi na številnih drugih področjih pediatrične nefrologije. Ob tem se izkoriščajo tudi humani *in vitro* modeli ter druge možnosti bazične in translacijske medicine (78). Pri diagnosticiranju novih bolnikov s CAKUT se odločamo glede potrebe po kirurškem zdravljenju, potrebe po spremljanju v specialistični ambulanti in zdravljenju v primeru diagnosticirane proteinurije, hipertenzije ali znižane ledvične funkcije (16,64). Zdravila skupine inhibitorjev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) so tudi pri adolescentih pogosto uporabljana zdravila, ki znižujejo krvni tlak in proteinurijo, a imajo tudi druge učinke za zaščito ledvic, ki nakazujejo pomembno vlogo lokalne aktivacije RAAS pri patogenezi kroničnih bolezni ledvic, vključno z vnetjem, nastajanjem reaktivnih kisikovih spojin, celično proliferacijo in fibrozo (79–81). Še vedno so potrebne raziskave na področju hkratne uporabe inhibitorjev angiotenzinske konvertaze in blokatorjev receptorjev za angiotenzin II, ki jih za rutinsko zdravljenje pri otrocih ne priporočajo (81). Potekajo tudi študije učinkovitosti drugih potencialnih zdravil za zaščito ledvic, kot so inhibitorji natrij glukoznega kotransporterja-2 (SGLT2i) pri mladostnikih in njihove hkratne uporabe z inhibitorji angiotenzinske konvertaze (82,83). Prav tako potekajo študije o učinkovitosti in varnosti antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev, ki naj bi imeli protifibrotične učinke, kot je finerenon (84). Okužbe sečil pri mladostnikih kot pri manjših otrocih zdravimo z antibiotiki ter simptomatskimi ukrepi (22,85). Ledvični kamni zahtevajo akutno zdravljenje ledvične kolike, uporabo metod za odstranitev kamnov in po metaboličnih preiskavah ukrepe za preprečevanje tvorbe novih kamnov (24). Tudi funkcionalne mikcijske motnje v adolescentnem obdobju zdravimo z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi, na razpolago pa so tudi metode nevromodulacije (86). Pri zdravljenju z debelostjo povezane ledvične patologije so pomembni ukrepi zdravega življenjskega sloga, kontrola vseh klasičnih srčnožilnih dejavnikov tveganja (29,49), uporaba ukrepov za zaščito ledvic (79–81), včasih pa se ob indikacijah poslužimo tudi kirurških oz. medikamentnih ukrepov zdravljenja debelosti kot je zdravljenje s semaglutidom (87,88). Redki ledvični tumorji se zdravijo po pediatričnih protokolih (39). Namenska oskrba mladostnikov po zaključenem zdravljenju je nepogrešljiva tako za premagovanje raka kot za ohranjanje boljše kakovosti življenja (39).



Slika 2: Možnosti zdravljenja glomerulopatije IgA pri otrocih in mladostnikih glede na ciljne patogene tarče (prirejeno po 91).

LEGENDA: GdIgA1 – galaktozno pomanjkljivi imunoglobulini A1; RASB – zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron; APRIL – ligand, ki inducira proliferacijo; SGLT2 – natrij-glukozni prenašalni sistem.

V adolescenci se pogosteje kot pri majhnih otrocih pojavljajo tudi sicer redki imunski glomerulonefritisi (48) in sistemske bolezni, kot so vaskulitisi in sistemski lupus eritematozus (20,21,89), za katere se ob ob novih spoznanjih obetajo nove terapije, prilagojene posameznim podtipom bolezni, čeprav so trenutno osnova zdravljenja še vedno imunosupresivna zdravila in kortikosteroidi (90). Danes sistemski eritematozni lupus razumemo kot kompleksno avtoimunsko bolezen, ki obsega heterogeno skupino bolezni, ne le klinično, ampak tudi molekularno. Z dodatno izboljšanim razumevanjem kompleksnosti vzrokov in regulacijskih poti bo znanje možno uporabiti za razvoj dodatno izboljšanih in natančnejših terapevtskih konceptov. Trenutni nabor bioloških protirevmatičnih zdravil že ponuja številna zdravila, kot so zaviralci Janusove kinaze (ruksolitinib, tofacitinib, baricitinib), antagonisti receptorjev za interferon α (anifrolumab), zdravila, ki zavirajo celice B (belimumab) ali povzročajo njihovo deplecijo (rituksimab, obinutuzumab), zaviralci tirozinske kinaze 2 (deucravacitinib). Opirajo pa se tudi možnosti ciljno usmerjene terapije na drugih signalnih poteh, kot

sta cGAS/STING (sintaza cikličnega GMP-AMP/stimulator interferonskih genov) ali TLR7 («toll-like» receptor 7), kar bo po viziji omogočilo stratificiranje bolnikov, napoved odziva na določeno zdravljenje, obravnavo zapletov in boljše izide (90). Na Sliki 2 predstavljamo nekatere možnosti zdravljenja mladostnikov z glomerulopatijo IgA, pri kateri se poleg zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili in kortikosteroidi osredinjamo na nova zdravljenja z vplivom na omejitev začetnih dogodkov bolezni in prekinitev začaranega kroga zgodnje aktivacije mediatorjev in posledične amplifikacije vnetja (91). Objavili so tudi priporočila o zdravljenju bolnikov z na steroide odpornim nefrotskim sindromom, ki vključuje precejšen delež mladostnikov. Zaradi heterogene etiologije, pogosto neuspešne remisije ob zdravljenju z več imunosupresivnimi zdravili in hudih zapletov, vključno z razvojem končne odpovedi ledvic in ponovitvijo bolezni v presajeni ledvici, je zdravljenje te patologije velik izziv (47,92). V zadnjem času je na razpolago tudi več zdravilnih učinkovin, ki ciljno zavirajo sistem komplementa, kot so ekulizumab, ravulizumab, krovalimab, avakopan, danikopan, iptakopan, pegcetakoplan in narsoplimab s

potencialom za uporabo pri mladostnikih z različnimi s komplementom posredovanimi ledvičnimi boleznimi (93). Tudi pri zdravljenju mladostnikov je pomemben na bolnika usmerjen pristop, ki bo z novimi možnostmi zdravljenja še bolj personaliziran. Ob tem pa moramo stremeti k timski in multidisciplinarni obravnavi.

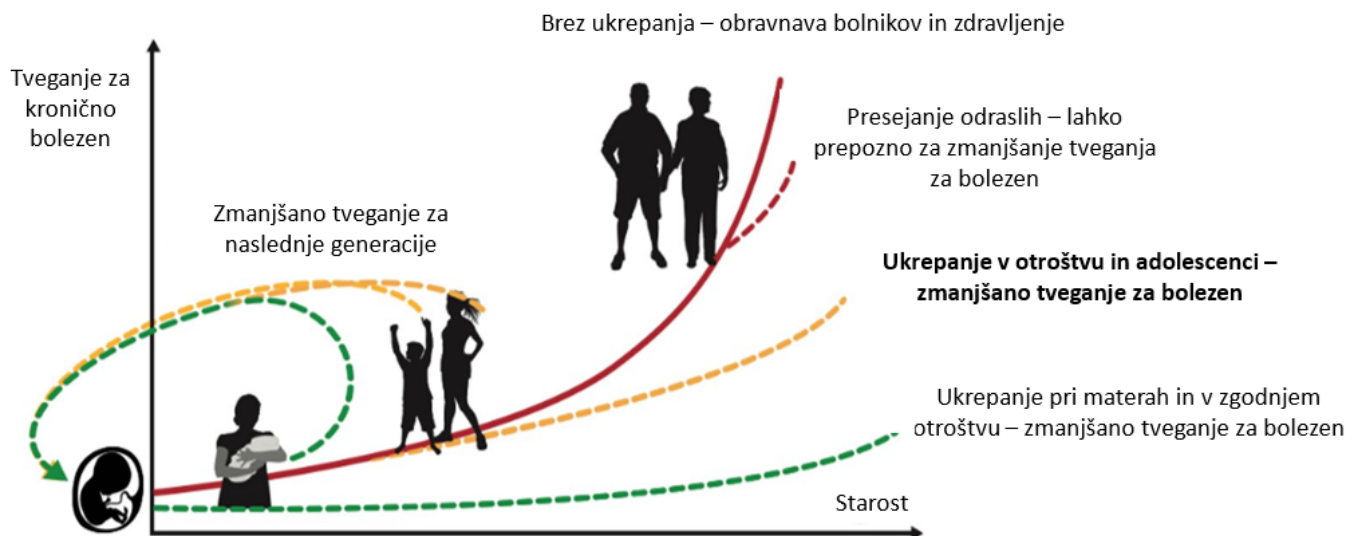
Precejšen del zdravljenja je po diagnosticiranju namenjen tudi zdravljenju zapletov, če se pojavijo, tako v sklopu poteka bolezni same kot nastalih zaradi obravnave. Sprejemamo pa tudi ukrepe za njihovo preprečevanje kot tudi preprečevanje napredovanja bolezni, kar lepo ponazarja primer zdravljenja kronične ledvične bolezni (35,94).

Vsi bolniki z že v predhodnih letih diagnosticirano ledvično patologijo tudi v adolescenci potrebujejo spremljanje: zlasti ravni krvnega tlaka, prisotnosti proteinurije in ledvične funkcije. Odstopanja pa zdravimo po priporočilih za te zaplete (49,50,79,80). Spremljanje je potrebno tudi pri bolnikih s kongenitalno solitarno ledvico zaradi agenezije ali multicistične displastične ledvice, čeprav je verjetnost zapletov nizka, pa za proteinurijo znaša 10,1 %, za hipertenzijo 7,4 %, za slabšanje ledvične funkcije pa 8,4 % (95). Te parametre spremljamo tudi pri drugih mladostnikih s kronično ledvično patologijo. Albuminurija (razmerje med albuminom in kreatininom v urinu) ostaja najboljši označevalec za oceno tveganja upada glomerulne filtracije (50). Kontrolne preiskave so potrebne glede na osnovno diagnozo, stanje ledvic, predpisano zdravljenje in prizadetost drugih organskih sistemov, ki jih prav tako opredeljujejo algoritmi obravnave (9,15,17,49,50,61,62,92). Tako smernice kontrolne preglede pri nefrologu za bolnike z Gitelmanovim sindromom priporočajo vsaj enkrat letno, zlasti spremljanje morebitnih zapletov in poteka bolezni (15). Bolnike je treba poučiti o neželenih učinkih zdravil, zlasti o bolečinah v trebuhu in driski, ki jo povzročajo magnezijeve soli, ter draženju želodca zaradi kalijevega klorida. Zdravniki morajo biti pozorni tudi na druge dejavnike, ki bi lahko ovirali jemanje zdravil, med katerimi sta pomembna že samo obdobje adolescence in tranzicije, in po potrebi opraviti dodatna posvetovanja (15). Otroci s kronično ledvično boleznijo 1. in 2. stopnje potrebujejo spremljanje na 6 mesecev, 3. in 4. stopnje pa na 2 do 3 mesece (96). Ob kontrolah se poleg anamneze, kliničnega pregleda in svetovanja opravijo tudi stopnji bolezni prilagojene predpisane preiskave in se nato prilagodi terapija (50,96). Če bolnik kljub vsem ukrepom doseže stopnjo končne ledvične odpovedi, je potrebno nadomestno ledvično zdravljenje z eno od možnih metod (presaditev ledvice, hemodializa, peritonealna dializa), o čemer je potrebno zgodnje svetovanje, ki ga mora

uskladiti pediater nefrolog in vključiti tudi osebnega pediatra; pri obravnavi pa sodeluje multidisciplinarni tim (97). Pomemben problem, povezan z adolescenco, je slaba compliance zdravljenja in spremljanja, ki v tem obdobju znaša do 40 %; to ne le negativno vpliva na kakovost življenja bolnika, ampak je tudi izjemno drago za družbo (98). Pri mladostnikih s transplantiirano ledvico lahko vodi v akutno zavrnitveno reakcijo ali celo do izgube presadka. Zato mora vsak transplantacijski center imeti jasen program za spremljanje compliance zdravljenja, jasno zastavljene individualne ukrepe in protokol za prehod transplantiranega mladostnika v oskrbo nefrologov za odrasle (98).

PREVENTIVA PRI MLADOSTNIKU Z BOLEZNIJO LEDVIC

Preventivna obravnava se prepoznava kot pomembo področje delovanja tudi pri obravnavi mladostnikov z ledvično boleznijo. Tudi o tej temi smo obširno razpravljali že na eni od prejšnjih Nefroloških šol, zlasti v kontekstu preprečevanja kronične ledvične bolezni (35). Preventiva je potrebna na vseh ravneh, in sicer na primordialni, primarni, sekundarni in kvartarni ravni, in to za vse bolnike s kroničnimi nefrološkimi boleznimi, kamor sodi tudi arterijska hipertenzija mladostnikov (99). Pri bolnikih se osredinjamo na srčnožilno in ledvično zdravje, širše pa gre za splošne ukrepe vseživljenjskega zdravja (4,7). Med najpomembnejšimi področji, ki zadevajo tudi mladostnike, so zdrava prehrana, redna telesna dejavnost, izogibanje nikotinu, zadostna količina spanja, vzdrževanje zdrave telesne teže ter ohranjanje krvnih lipidov, glukoze v krvi in krvnega tlaka na optimalni ravni (100). O primordialni preventivi govorimo, ko želimo kazalce zdravja ohraniti v začetnem, optimalnem stanju in jo zagotavljamo z nadzorovanjem posameznih dejavnikov tveganja za zdravje v normalnem območju (zdrav način življenja, nadzor telesne teže) (101,102). Primarna preventiva bolezni išče posameznike s tveganjem in grozeče dejavnike tveganja v fazi brez simptomov s ciljem preprečiti bolezen (izobraževanje, osredinjeno na ohranjanje ali ponovno vzpostavitev zdravega načina življenja, presejalni pregledi) (102,103). Sekundarna preventiva skrbi za odkrivanje bolezni v njihovi čimzgodnejši fazi (ukrepi zdravljenja), terciarna pa za preprečevanje zapletov bolezni (103). V zadnjem času se tudi v pediatriji vedno bolj posvečamo t. i. kvartarni preventivi, ki ob vse bolj defenzivni medicini skrbi za preprečevanje nepotrebnih ali potencialno škodljivih medicinskih dejavnosti (preprečevanje nepotrebnih pregledov, nepotrebna farmakoterapija) (103,104)



Slika 3: Razvojni vidik transgeneracijskega tveganja za kronično bolezen (5).

Pomemben vidik tudi v adolescenci predstavlja iskanje posameznikov s tveganji, kar je možno v sklopu presejanja populacije (*angl.* screening) ali v sklopu iskanja posameznikov s tveganjem (*angl.* case finding) (105). Iskanje oz. diagnosticiranje je možno tudi naključno, ob izvajanju drugih preiskav. Presejalne programe večinoma izvajamo v sklopu preventivnih pregledov. V mladostniškem obdobju vključujejo pregled urina, meritve krvnega tlaka in antropometrične meritve (106).

Obdobje adolescence je na eni strani zelo občutljivo obdobje z možnostjo nastanka zdravstvenih tveganj, po drugi strani pa obdobje, v katerem se oblikujejo življenjske navade mladostnikov, kar ponuja možnosti za ukrepanje v smislu promocije zdravja in uvajanja sprememb zaradi ugotovljenih zdravstvenih tveganj (3,4). Gre pa tudi za preventivno ukrepanje, zlasti na primordijalni in primarni ravni, s ciljem doseči vseživljenjsko optimalno zdravje (102,103). Poleg tega je z upoštevanjem vedenja mladostnikov, njihove zdravstvene pismenosti in čustvenega razvoja potrebno delovanje v smeri preprečevanja in prekinitve cikla transgeneracijskega prenosa kroničnih nenalezljivih bolezni, kar prikazujemo na Sliki 3 (5). Čeprav je bil sprva poudarek na obdobju pred zanositvijo, med nosečnostjo, pri mladih materah in njihovih dojenčkih, pa se v zadnjem času posveča zdravju očetov. Mladostnike kot naslednjo generacijo staršev vse bolj prepoznavamo kot prednostno skupino za ukrepanje v širokem konceptu t. i. razvojnega programiranja (5).

V adolescenci se velikokrat v sklopu preventivnih dejavnosti poudarja problematika nosilstva mutacij za določene kronične nefrološke bolezni, ki so prisotne v družini in se lahko pojavijo kasneje, čeprav z različno izraznostjo (107).

Mladostniki izražajo zanimanje in pripravljenost za osebno genetsko testiranje, hkrati pa zaskrbljenost glede omejitev in tveganj testiranja. Zato sta potrebna razvojni dinamiki prilagojeno genetsko svetovanje in ustrezna podpora (108), obstajajo pa tudi že številna priporočila o indikacijah in izvedbi genetskega testiranja (9,61).

TRANZICIJA MLADOSTNIKA Z BOLEZNIJO LEDVIC

Tranzicija v medicinski oskrbi je pri obravnavi mladostnikov in mladih odraslih dobro načrtovan proces prehoda kroničnih bolnikov od pediatrične zdravstvene oskrbe v zdravstveno oskrbo odraslih, kar se v zadnjih letih intenzivno uveljavlja tudi na številnih področjih pediatrične nefrologije, o čemer smo podrobno pisali tudi v enem od naših pediatričnih srečanj v Mariboru (109). Veliko mednarodnih priporočil o obravnavi bolezni vsaj na kratko vključuje tudi proces tranzicije, saj je vedno več dokazov, da gre za enega od prioritarnih in pomembnih načinov, kako dodatno izboljšati obravnavo kroničnih bolnikov tudi na področju nefrologije (30). Že pred leti so bili protokoli pripravljeni za mladostnike s kronično ledvično boleznijo, bolnike na dializi in bolnike po transplantaciji (110–112). Danes pa se širijo tudi na druga področja, kot so mladostniki s srčnožilnimi dejavniki tveganja in mikcijskimi motnjami (113–116). Mladostniki s kronično ledvično boleznijo se od odraslih bolnikov razlikujejo po zgodnjem začetku bolezni, različnem spektru bolezni, možnem vplivu bolezni na nevrolški razvoj in precejšnji vlogi staršev pri sprejemanju zdravstvenih odločitev, kar velja tudi za večino drugih ledvičnih bolezni. Poleg običajnih izzivov odraslosti

(prehod iz šole v službo, samostojno življenje, vrhunec impulzivnosti in tvegane vedenja) se morajo bolni mladostniki in mladi odrasli naučiti samostojno obvladovati resno zdravstveno stanje (30). O tveganjih tega obdobja govori podatek, da je pri bolnikih s presajeno ledvico, ne glede na starost ob presaditvi, stopnja odpovedi presadka v adolescenci in dobi mladih odraslih višja kot v kateri koli drugi starosti (30,98). Bolniki se morajo v procesu prehoda premakniti iz pediatričnega okolja v okolje, ki se posveča odraslim. Ta prehod pa je longitudinalni proces, ki zahteva sodelovanje in interakcije bolnikov, njihovih družin, zdravstvenega okolja, številnih inštitucij. Prilagoditi se mora mladostnikom in njihovi sposobnosti prevzemanja odgovornosti za samostojno življenje (30,110). Proces prehoda se mora začeti zgodaj in vključevati pogoste preglede tako s strani pediatrične ekipe kot ekipe za odrasle, z aktivnim sodelovanjem med nefrologi in ostalimi strokovnjaki obeh ekip. Priporoča se oblika tranzicijske ambulante z dobro usklajenim in vodenim tranzicijskim timom (71,110). Rast, nevrokognitivni razvoj, specifične adolescence in bolezni so dejavniki, ki jih mora zdravnik za odrasle bolnike upoštevati pri mladih odraslih. Zato pri zelo redkih pediatričnih boleznih potrebuje še dodatno znanje, da lahko zagotavlja optimalno in kontinuirano zdravstveno oskrbo (17,31,40,61). Mladostnika je treba spodbujati, da prevzame aktivno vlogo na vseh potrebnih področjih, preden vstopi v odraslost. Obravnava mora biti multidisciplinarna, z natančno zastavljenim načrtom in protokolom ter s programom v pisni obliki. Pokrivati mora zdravstvene, psihosocialne, vzgojne in poklicne vidike obravnave (117,118). Posebej pomembna področja, ki jih je treba pri obravnavi skrbno obravnavati, so psihološka podpora, socialni problemi, zdravljenje možnih zunajledvičnih zapletov ter genetsko in reproduktivno svetovanje (108,119,120). Del protokola naj bi bila tudi orodja za merjenje uspešnosti tranzicije (110,121). Ker so mladostniki dovzetni za elektronsko pridobivanje informacij npr. preko aplikacij na mobilnih telefonih, jih je smiselno vključiti v program, s čimer lahko izboljšamo uspešnost edukacije in s tem učinkovito tranzicijo (122).

Na naši kliniki smo že pred leti pripravili program in protokol tranzicije za naše mladostnike, ki ga večinoma začnemo udeležati pred 18. letom starosti in je predstavljen v dodatku tega zbornika. Načrtujemo tranzicijsko ambulanto, trenutno pa kronične bolnike kolegom internistom »predajamo« na skupnem internistično-pediatričnem nefrološkem konziliju, ki deluje obdobjno. Za potrebe edukacije smo pripravili tudi zloženko za mladostnike in njihove starše. Ob načrtovanju dejavnosti smo izvedli anketo o procesu prehoda, ki je pokazala, da tretjina vprašanih ne ve, kako njihova bolezen vpliva na

izbiro poklica in reproduktivno zdravje. Poleg tega 46 % vprašanih ni vedelo, kdo bo nadaljeval njihovo oskrbo, 44 % pa jih je še vedno za osebnega zdravnika imelo primarnega pediatra (123). Ugotovljene pomanjkljivosti smo poglobljeno vključili v tranzicijsko svetovanje. Pregled literature, ki smo ga opravili, je pokazal, da je redno izobraževanje mladostnikov in njihovih družin ključ do uspešnega prehoda, ne le pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, temveč tudi pri drugih kroničnih bolnikih (123). Prav tako je izobraževanje bolnikov pomembno na področju nadomestnega ledvičnega zdravljenja (124).

Priprava na prehod se lahko začne že kmalu po začetku adolescentnega obdobja, tj. v starosti 12 do 14 let. Temeljiti mora na dejavnikih, specifičnih za posameznega bolnika (npr. rast in zrelost), in ne na univerzalno določeni starosti. Nekateri bolniki zaradi specifične za prehod potrebujejo dalj časa (110). Pomembno je, da je za prehod zagotovljeno dovolj časa, potrebnega n za obravnavo vseh pomembnih vidikov bolezni, za pripravo bolnikov in skrbnikov na obravnavo v timu za odrasle, zadostno časovno prekrivanje obeh timov, znižanje tveganja slabega sodelovanja bolnikov (kompliance) pri zdravljenju in s tem slabega izida zdravljenja (110,111,118). Sistematični pregledni članek o prehodu transplantiranih mladostnikov k nefrologom za odrasle je pokazal, da ima praktično vsak od vključenih centrov drugačen tranzicijski model, v katerega sta bila razen v enem primeru vključena pediater in medicinska sestra. Vključenost nefrologov za odrasle, socialnih delavcev, psihologov in psihiatrov je po ustanovah različna. Povprečna starost ob začetku prehoda je bila 13,4 leta (razpon 10–17,5 let starosti), ob premestitvi v internistično obravnavo pa 18,3 leta (razpon 16–20,5) (125). Rezultati kažejo, da je na tem področju potrebnega še precej dela in raznolikih aktivnosti, vključno z noveliranjem oz. s poenotenjem protokolov, tako za transplantirane kot druge mladostnike s kroničnimi ledvičnimi boleznimi.

ZAKLJUČKI

Obravnava mladostnika z boleznijo ledvic je za pediatričnega nefrologa in celoten zdravstveni tim velik izziv. Ob upoštevanju razvojne specifične adolescence mora biti zgodnja, timska in multidisciplinarna, prilagojena posameznemu mladostniku in njegovi družini in s ciljem čim prej potrditve diagnoze, zdravljenja in spremljanja ter optimalne dolgoročne obravnave. Spodbujamo preventivno delovanje na vseh ravneh, ob čemer tesno sodelujemo s primarnimi pediatri, in celovito ter usmerjeno diagnosticiranje in zdravljenje, pri čemer je pomembno sodelovanje številnih specialistov. Poudarjamo skrb za čim

boljše vseživljenjsko ledvično zdravje bolnih mladostnikov in za kontinuirano prehajanje v oskrbo k specialistom nefrologom za odrasle.

LITERATURA

- Newby H, Marsh AD, Moller AB, Adebayo E, Azzopardi PS, Carvajal L, et al. A scoping review of adolescent health indicators. *J Adolesc Health*. 2021; 69: 365–74.
- Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremarathne D, Patton GC. The age of adolescence. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2: 223–8.
- WHO. Global strategy for women's, children's and adolescent's health (2016–2030); 2019 [cited 2025 July 16]. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_30-en.pdf.
- Mytton OT, Donaldson L, Goddings AL, Mathews G, Ward JL, Greaves F, Viner RM. Changing patterns of health risk in adolescence: implications for health policy. *Lancet Public Health*. 2024; 9: e629–34.
- Tohi M, Bay JL, Tu'akoi S, Vickers MH. The Developmental origins of health and disease: adolescence as a critical lifecourse period to break the transgenerational cycle of NCDs – a narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19: 6024.
- Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet*. 2016; 387: 2423–78.
- World Health Organization. Global Accelerated action for the health of adolescents (AA-HA!): guidance to support country implementation. Geneva: World Health Organization; 2017.
- Dick DM, Adkins AE, Kuo SI. Genetic influences on adolescent behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 70: 198–205.
- Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, Breysen 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.
- Mekahli D, Guay-Woodford LM, Cadnapaphornchai MA, Greenbaum LA, Litwin M, Seeman T, et al. Tolvaptan for children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease: randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023; 18: 36–46.
- Wolf MTF, Bonsib SM, Larsen CP, Hildebrandt F. Nephronophthisis: a pathological and genetic perspective. *Pediatr Nephrol*. 2024; 39: 1977–2000.
- Avci B, Baskin E, Gülleroğlu K, Çaltık Yılmaz A, Kantar A, Akdur A, et al. Long-term outcomes of kidney transplant recipients with juvenile nephronophthisis. *Exp Clin Transplant*. 2022; 20 (Suppl 3): 122–5.
- Ramaswami U, Font-Montgomery E, Goker-Alpan O, Ortiz D, Sanchez-Valle A, Whitley CB, et al. Safety and efficacy of migalstatat in adolescent patients with Fabry disease: results from ASPIRE, a phase 3b, open-label, single-arm, 12-month clinical trial, and its open-label extension. *Mol Genet Metab*. 2025; 145: 109102.
- Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 679–87.
- Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, Calò LA, Cosyns E, Devuyst O, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017; 91: 24–33.
- Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol*. 2010; 30: 374–86.
- Lange-Sperandio B, Anders HJ, Stehr M, Chevalier RL, Klaus R. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a continuum of care. *Semin Nephrol*. 2023; 43: 151433.
- Walawender L, Santhanam N, Davies B, Fei YF, McLeod D, Becknell B. Müllerian anomalies in girls with congenital solitary kidney. *Pediatr Nephrol*. 2024; 39: 1783–9.
- Briosa F, Valsassina R, Mira C, Zagalo A. Zinner and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndromes: when unilateral renal agenesis meets genital anomalies. *BMJ Case Rep*. 2019; 12: e229034.
- Windpessl M, Odler B, Bajema IM, Geetha D, Säemann M, Lee JM, et al. Glomerular diseases across lifespan: key differences in diagnostic and therapeutic approaches. *Semin Nephrol*. 2023; 43: 151435.
- Pennesi M, Benvenuto S. Lupus nephritis in children: novel perspectives. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59: 1841.
- Bonny AE, Brouhard BH. Urinary tract infections among adolescents. *Adolesc Med Clin*. 2005; 16: 149–61.
- Saaddeh SA. Pediatric nephrolithiasis: risk factors, evaluation, and prevention. *Pediatr Ann*. 2020; 49: e262–7.
- Rodriguez Cuellar CI, Wang PZT, Freundlich M, Filler G. Educational review: role of the pediatric nephrologists in the work-up and management of kidney stones. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 383–97.
- van Dam MJCM, Pottel H, Vreugdenhil ACE. Relation between obesity-related comorbidities and kidney function estimation in children. *Pediatr Nephrol*. 2023; 38:1867–76.
- Doyon A, Schaefer F. The prodromal phase of obesity-related chronic kidney disease: early alterations in cardiovascular and renal function in obese children and adolescents. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 Suppl 4: iv50–7.
- Khouri M, Urbina EM. Hypertension in adolescents: diagnosis, treatment, and implications. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5: 357–66.
- Giammattei VC, Weaver DJ Jr, South AM. Management of acute severe hypertension in youth: from the philosophical to the practical. *Curr Opin Pediatr*. 2023; 35: 251–8.
- De Blas-Zapata A, Sastre-Albiach JM, Baixauli-López L, López-Ruiz R, Alvarez-Pitti J. Emerging cardiovascular risk factors in childhood and adolescence: a narrative review. *Eur J Pediatr*. 2025; 184: 298.
- Riar S, Srivastava T, George R. Transition of care in children with chronic kidney disease, dialysis, and transplantation. *Indian J Pediatr*. 2023; 90: 1237–44.
- Alhasan K, D'Alessandri-Silva C, Mongia A, Topaloglu R, Tasic V, Filler G. Young adults with hereditary tubular diseases: practical aspects for adult-focused colleagues. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2022; 29: 292–307.
- Yang Q, Yu G, Fu M, Yang J, Li X. The effectiveness of a transition programme based on the integrated theory of health behavior change in adolescents with chronic kidney disease: a quasi-experimental study. *BMC Pediatr*. 2025; 25: 111.
- Crawford K, Wilson C, Low JK, Manias E, Williams A. Transitioning adolescents to adult nephrology care: a systematic review of the experiences of adolescents, parents, and health professionals. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 555–67.
- Marčun Varda N. Preventiva akutne okvare ledvic pri otrocih in pristop k njihovi obravnavi. In: Marčun Varda N, ed. V. pediatrična nefrološka šola: akutna okvara ledvic: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2023. p. 55–66.
- Marčun Varda N. Ledvično zdravje in preventiva kronične ledvične bolezni pri otrocih. In: Marčun Varda N, ed. IV. pediatrična nefrološka šola: preventiva in zdravljenje kronične ledvične bolezni: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2022. p. 49–59.
- Kooijmans ECM, Mulder RL, Marks SD, Pavasovic V, Motwani SS, Walwyn T, et al. Nephrotoxicity surveillance for childhood and young adult survivors of cancer: recommendations from the International late effects of childhood cancer guideline harmonization group. *J Clin Oncol*. 2025; 43: 2433–48.
- Neu MA, Russo A, Wingerter A, Alt F, Theruvath J, El Malki K, et al. Prospective analysis of long-term renal function in survivors of childhood Wilms tumor. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 1915–25.
- Stanescu AL, Acharya PT, Lee EY, Phillips GS. Pediatric renal

- neoplasms: MR imaging-based practical diagnostic approach. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2019; 27: 279–90.
39. Takahashi R, Asanuma H, Mizuno R, Oya M. Current clinical perspective of urological oncology in the adolescent and young adult generation. *Int J Clin Oncol*. 2023; 28: 28–40.
 40. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gamez J, García-Villoria J, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia*. 2015; 35: 304–21.
 41. Marčun Varda N. Obravnava in zdravljenje bolnika z redko boleznijo ledvic: pogled pediatra nefrologa. In: Marčun Varda N, ed. *Redke bolezni ledvic: II. pediatrična nefrološka šola: zbornik predavanj*. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2020. p. 27–38.
 42. South AM, Giammattei VC, Bagley KW, Bakhoun CY, Beasley WH, Bily MB, et al. The Study of the Epidemiology of Pediatric Hypertension Registry (SUPERHERO): rationale and methods. *Am J Epidemiol*. 2024; 193: 1650–61.
 43. Eaton CK, Comer M, Pruetz CS, Riekert KA. Medication adherence in youths with CKD: habits for success. *Pediatr Nephrol*. 2023; 38: 3791–802.
 44. Gaillard S, Roche L, Lemoine S, Deschênes G, Morin D, Vianey-Saban C, et al. Adherence to cysteamine in nephropathic cystinosis: a unique electronic monitoring experience for a better understanding. A prospective cohort study: CrYSTobs. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 581–9.
 45. Viteri B, Reid-Adam J. Hematuria and proteinuria in children. *Pediatr Rev*. 2018; 39: 573–87.
 46. Jang KM, Cho MH. Clinical approach to children with proteinuria. *Child Kidney Dis*. 2017; 21: 53–60.
 47. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2: 880–90.
 48. Keskinyan VS, Lattanza B, Reid-Adam J. Glomerulonephritis. *Pediatr Rev*. 2023; 44: 498–512.
 49. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016; 34: 1887–920.
 50. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2024; 105: S117–314.
 51. Erdal İ, Yalçın SS, Aksan A, Gençal D, Kanbur N. How useful are anthropometric measurements as predictive markers for elevated blood pressure in adolescents in different gender? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33: 1203–11.
 52. Utsch B, Klaus G. Urinalysis in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111: 617–25.
 53. Filler G, Lee M. Educational review: measurement of GFR in special populations. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 2037–46.
 54. Horowitz M, Cohen J. Review of adolescent urinary tract infection. *Curr Urol Rep*. 2007; 8: 319–23.
 55. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 249–63.
 56. Golob Jančič S, Klavž J, Filipič M, Močnik M, Marčun Varda N. Comparison of different eGFR formulas to measured glomerular filtration rate using iohexol in children and adolescents with mild chronic kidney disease. *Eur J Pediatr*. 2024; 184: 107.
 57. Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, Giani M, Zolin A, Raimondi S, et al. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 1093–100.
 58. Wong LM, Man SS. Water deprivation test in children with polyuria. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25: 869–74.
 59. Boyer O, Bernardi S, Preka E. To biopsy or not to biopsy a teenager with typical idiopathic nephrotic syndrome? Start steroids first. *Pediatr Nephrol*. 2025; 40: 579–85.
 60. Beal F, Forrester N, Watson E, Williams M, Buckton A, Marlais M, et al. A targeted gene panel illuminates pathogenesis in young people with unexplained kidney failure. *J Nephrol*. 2024; 37: 1273–84.
 61. Torra R, Lipska-Zietkiewicz B, Acke F, Antignac C, Becker JU, Cornec-Le Gall E, et al. Diagnosis, management and treatment of the Alport syndrome – 2024 guideline on behalf of ERKNet, ERA and ESPN. *Nephrol Dial Transplant*. 2025; 40: 1091–106.
 62. Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults – an update for 2020. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 711–9.
 63. Devuyst O, Olinger E, Weber S, Eckardt KU, Knoch S, Rampoldi L, Bleyer AJ. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5: 60.
 64. Kurtz MP, Chow JS, Johnson EK, Rosoklija I, Logvinenko T, Nelson CP. Imaging after urinary tract infection in older children and adolescents. *J Urol*. 2015; 193 (5 Suppl): 1778–83.
 65. Bargielska A, Wasilewska A, Rybi-Szumieńska A. Novel acute kidney injury biomarkers and their utility in children and adolescents – overview. *Ital J Pediatr*. 2025; 51: 158.
 66. Filler G, Gipson DS, Iyamuremye D, Díaz González de Ferris ME. Artificial intelligence in pediatric nephrology – a call for action. *Adv Kidney Dis Health*. 2023; 30: 17–24.
 67. Bertram JF, Goldstein SL, Pape L, Schaefer F, Shroff RC, Warady BA. Kidney disease in children: latest advances and remaining challenges. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12: 182–91.
 68. House TR, Wightman A. Enabling flourishing: novel approaches in palliative medicine for children with advanced kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023; 32: 41–8.
 69. Hargreaves D, Mates E, Menon P, Alderman H, Devakumar D, Fawzi W, et al. Strategies and interventions for healthy adolescent growth, nutrition, and development. *Lancet*. 2022; 399: 198–210.
 70. Salam RA, Padhani ZA, Das JK, Shaikh AY, Hoodbhoy Z, Jeelani SM, et al. Effects of lifestyle modification interventions to prevent and manage child and adolescent obesity: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12: 2208.
 71. Shaw V, Anderson C, Desloovere A, Greenbaum LA, Harshman L, Nelms CL, et al. Nutritional management of the child with chronic kidney disease and on dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2025; 40: 69–84.
 72. van Sluijs EMF, Ekelund U, Crochemore-Silva I, Guthold R, Ha A, Lubans D, et al. Physical activity behaviours in adolescence: current evidence and opportunities for intervention. *Lancet*. 2021; 398: 429–42.
 73. Zhang F, Bai Y, Huang L, Zhong Y. Cardiopulmonary fitness in children/adolescents with chronic kidney disease and the impact of exercise training: a systematic review and meta-analysis of observational study and randomized controlled trials. *Ann Med*. 2025; 57: 2458197.
 74. Hudson AC, van Zwielen A, Mallitt KA, Durkan A, Hahn D, Guha C, et al. School attendance and sport participation amongst children with chronic kidney disease: a cross-sectional analysis from the Kids with CKD (KCAD) study. *Pediatr Nephrol*. 2024; 39: 1229–37.
 75. Coghlan K, McDermott J, Molloy M, Nason G, Carton P, O'Kelly F. A narrative review of contact sports participation in children and young athletes with a solitary (functioning) kidney. *Am J Sports Med*. 2024; 52: 2939–47.
 76. Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, Mignani R, Pawlaczyk K, Pieruzzi F, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2022; 137: 49–61.
 77. Palaodimou L, Kokotis P, Zompola C, Papagiannopoulou G, Bakola E, Papadopoulou M, et al. Fabry disease: current and novel therapeutic strategies. A narrative review. *Curr Neuropharmacol*. 2023; 21: 440–56.

78. Borisch C, Thum T, Bär C, Hoepfner J. Human in vitro models for Fabry disease: new paths for unravelling disease mechanisms and therapies. *J Transl Med.* 2024; 22: 965.
79. ESCAPE Trial Group; Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1639–50.
80. Webb NJ, Shahinfar S, Wells TG, Massaad R, Gleim GW, McCrary Sisk C, Lam C. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 737–43.
81. Stotter BR, Ferguson MA. Should ACE inhibitors and ARBs be used in combination in children? *Pediatr Nephrol.* 2019; 34: 1521–32.
82. Choi N, Kim JH, Park PG, Lee H, Min J, Park HW, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in children with kidney disease: real-world data. *Pediatr Nephrol.* 2024; 39: 3551–8.
83. Van Reeth O, Caliment A, de la Fuente Garcia I, Niel O. Safety profile and effectiveness of dapagliflozin in pediatric patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2024; 55: 463–7.
84. Schaefer F, Montini G, Kang HG, Walle JV, Zaritsky J, Schreuder MF, et al. Investigating the use of finerenone in children with chronic kidney disease and proteinuria: design of the FIONA and open-label extension studies. *Trials.* 2024; 25: 203.
85. Gnech M, Bujons A, Radmayr C, t Hoen L, Bogaert G, Burgu B, et al. Update and summary of the EAU/ESPU paediatric guidelines on urinary tract infection in children. *J Pediatr Urol.* 2025; S1477–5131(25)00321–3.
86. Chang SJ, Van Laecke E, Bauer SB, von Gontard A, Bagli D, Bower WF, et al. Treatment of daytime urinary incontinence: a standardization document from the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2017; 36: 43–50.
87. Kelly AS, Armstrong SC, Michalsky MP, Fox CK. Obesity in adolescents: a review. *JAMA.* 2024; 332: 738–48.
88. Bensignor MO, Arslanian S, Vajravelu ME. Semaglutide for management of obesity in adolescents: efficacy, safety, and considerations for clinical practice. *Curr Opin Pediatr.* 2024; 36: 449–55.
89. de Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58: 656–71.
90. Menzel K, Novotna K, Jeyakumar N, Wolf C, Lee-Kirsch MA. Monogenic lupus – from gene to targeted therapy. *Mol Cell Pediatr.* 2024; 11: 8.
91. Peruzzi L, Coppo R. IgAN across the age spectrum: the pediatric perspective. *Semin Nephrol.* 2024; 44: 151569.
92. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 1529–61.
93. Antonucci L, Thurman JM, Vivarelli M. Complement inhibitors in pediatric kidney diseases: new therapeutic opportunities. *Pediatr Nephrol.* 2024; 39: 1387–404.
94. Močnik M, Marčun Varda N. Management and treatment of children with chronic kidney disease. *Acta Medico-Biotechnica* 2025; 18: 10–8.
95. Hutchinson KA, Halili L, Guerra A, Geier P, Keays M, Guerra L. Renal function in children with a congenital solitary functioning kidney: a systematic review. *J Pediatr Urol.* 2021; 17: 556–65.
96. van Biljon I, Meyers AM. Paediatric chronic kidney disease. *S Afr Med J.* 2015; 105: 316–9.
97. Warady BA, Neu AM, Schaefer F. Optimal care of the infant, child, and adolescent on dialysis: 2014 update. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 128–42.
98. Holmberg C. Nonadherence after pediatric renal transplantation: detection and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31: 219–25.
99. Močnik M, Marčun Varda N. Preventive cardiovascular measures in children with elevated blood pressure. *Life (Basel).* 2024; 14: 1001.
100. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2022; 146: E18–43.
101. Morton K, Heindl B, Clarkson S, Bittner V. Primordial prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a review of the literature. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2022; 42: 389–96.
102. Gillman MW. Primordial prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2015; 131: 599–601.
103. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, Brodersen J. Quaternary prevention: an evidence-based concept aiming to protect patients from medical harm. *Br J Gen Pract.* 2019; 69: 614–5.
104. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, Brodersen J. Quaternary prevention: reviewing the concept. *Eur J Gen Pract.* 2018; 24: 106–11.
105. Marčun Varda N. Preprečevanje bolezni ledvic in srčno-žilnih bolezni pri otrocih. In: Dolinšek J, Marčun Varda N, eds. Vpliv gibanja na rast in razvoj otroka in mladostnika. *Pediatrčna nefrologija. Novosti na področju pediatrične gastroenterologije, hepatologije in prehrane: zbornik predavanj.* Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2018. p. 77–84.
106. Vogrin B, Žnidaršič Reljič Š, Strajnar A, Prunk Franetič B, Bratina K, Toplak N, et al. Smernice Programa ZDAJ za izvajanje preventivnih pregledov učencev, dijakov in mladostnikov. *Elektronska izd. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje;* 2023.
107. Godino L, Turchetti D, Jackson L, Hennessy C, Skirton H. Impact of presymptomatic genetic testing on young adults: a systematic review. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24: 496–503.
108. McGill BC, Wakefield CE, Vetsch J, Barlow-Stewart K, Kasparian NA, Patenaude AF, et al. Children and young people's understanding of inherited conditions and their attitudes towards genetic testing: a systematic review. *Clin Genet.* 2019; 95: 10–22.
109. Marčun Varda N. Obdobje prehoda kroničnega pediatričnega nefrološkega bolnika: pogled pediatra nefrologa. In: Dolinšek J, Marčun Varda N, eds. Ni vse epilepsija, kar se trese. *Tranzicijska medicina. Odvisnosti pri otrocih in mladostnikih: zbornik predavanj.* Maribor: Univerzitetni klinični center; 2019. p. 85–92.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Chung RJ, Mackie AS, Baker A, de Ferranti SD. Cardiovascular risk and cardiovascular health behaviours in the transition from childhood to adulthood. *Can J Cardiol.* 2020; 36: 1448–57.
114. Shrewsbury VA, Baur LA, Nguyen B, Steinbeck KS. Transition to adult care in adolescent obesity: a systematic review and why it is a neglected topic. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38: 475–9.
115. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR; Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017; 140: e20171904.
116. von Gontard A, Cardozo L, Rantell A, Djurhuus JC. Adolescents with nocturnal enuresis and daytime urinary incontinence – how can

- pediatric and adult care be improved – ICI-RS 2015? *Neurourol Urodyn.* 2017; 36: 843–49.
117. 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: 77.
 118. Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2011; 96: 548–53.
 119. Stabouli S, Sommer A, Kraft S, Schweer K, Bethe D, Bertholet-Thomas A, et al. Addressing the psychosocial aspects of transition to adult care in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2024; 39: 2861–74.
 120. De Sanctis V, Soliman A, Mohamed Y. Reproductive health in young male adults with chronic diseases in childhood. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 10: 284–96.
 121. Ferris ME, Harward DH, Bickford K, Layton JB, Ferris MT, Hogan SL, et al. A clinical tool to measure the components of health-care transition from pediatric care to adult care: the UNC TR(x)ANSITION scale. *Ren Fail.* 2012; 34: 744–53.
 122. Low JK, Manias E. Use of technology-based tools to support adolescents and young adults with chronic disease: systematic review and meta-analysis. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019; 7: e12042.
 123. Močnik M, Golob Jančič S, Marčun Varda N. Transition of chronic pediatric nephrological patients to adult care excluding patients on renal replacement therapy with literature review. *Children (Basel).* 2022; 9: 959.
 124. Corr M, McKeaveney C, Wurm F, Courtney A, Noble H. Patient education interventions for adolescent and young adult kidney transplant recipients – a scoping review. *PLoS One.* 2023; 18: e0288807.
 125. Wildes DM, Costigan CS, Kinlough M, Flynn J, Dolan N, Riordan M, et al. Transitional care models in adolescent kidney transplant recipients – a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2023; 38: 49–55.

Avtor za dopisovanje:

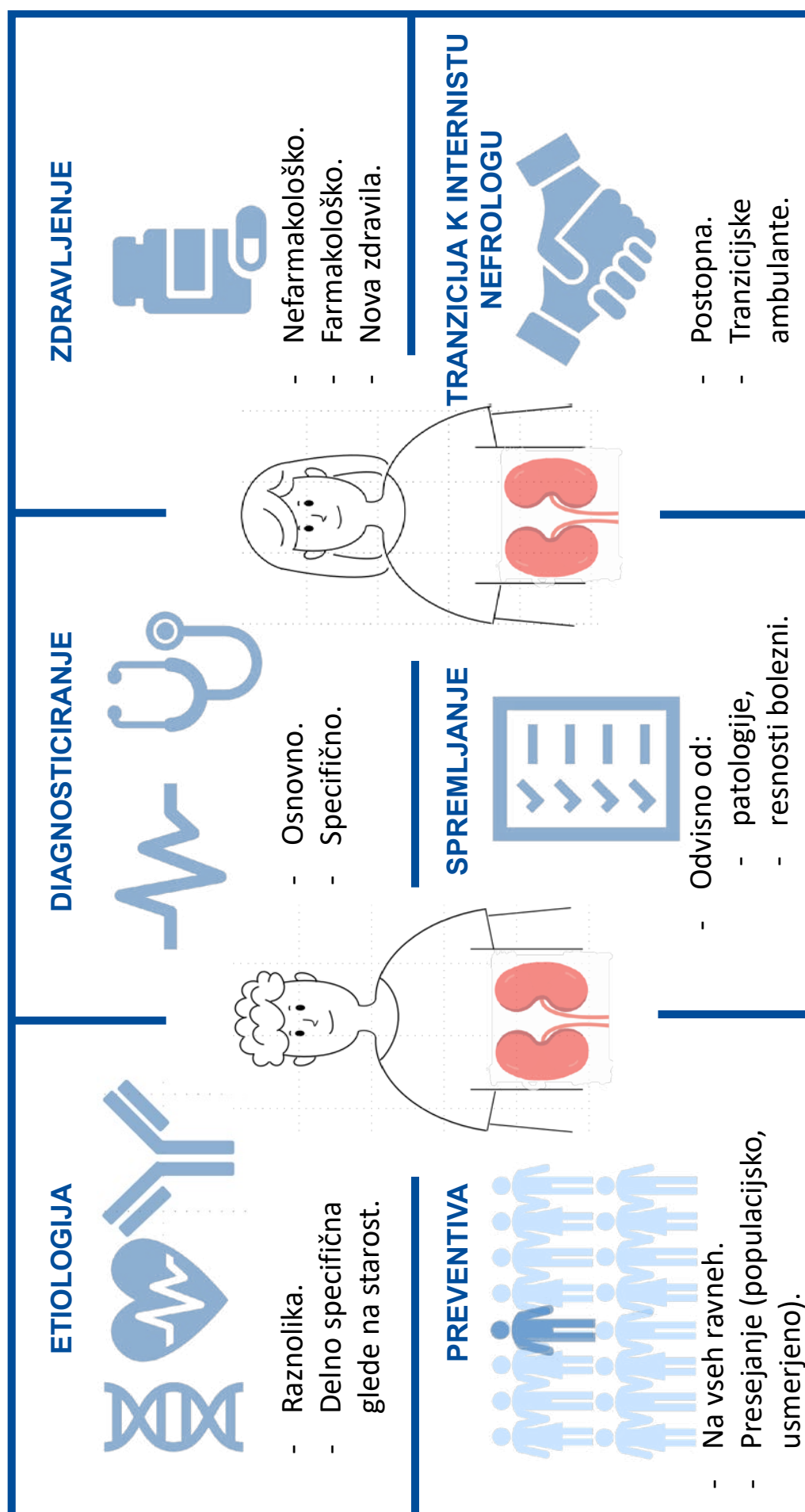
Prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med., svetnica

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



MLADOSTNIK S HEMATURIJO – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU

ADOLESCENTS WITH HAEMATURIA – EVALUATION AND MANAGEMENT

Martina Filipič^{1,2}, Sonja Golob Jančič^{1,2}

¹Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

²Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Mikroskopska hematurija je pogosta ugotovitev pri otrocih. Obstaja dolg seznam vzrokov za mikroskopsko hematurijo. Večina je benignih, zlasti pri otrocih s t. i. izolirano asimptomatsko mikroskopsko hematurijo. Izziv, s katerim se sooča zdravnik, je prepoznati otroka, pri katerem je hematurija posledica pomembne osnovne bolezni, in se izogniti nepotrebemu testiranju pri posameznikih z benignim stanjem sečil. V članku predstavimo najpogostejše vzroke za hematurijo pri mladostniku, pristop k mladostniku s hematurijo in pregled sodobnega zdravljenja.

Ključne besede: hematurija, ledvična bolezen, diagnosticiranje, mladostnik.

ABSTRACT

Microscopic haematuria is a common finding in children. There are many causes of microscopic haematuria, most of which are benign, especially in children with isolated asymptomatic microscopic haematuria. The physician faces the challenge of identifying children in whom haematuria is caused by a significant underlying disease and avoiding unnecessary testing in individuals with a benign condition. In this article, we present the most common causes of haematuria in adolescents, the approach to adolescents with haematuria, and a review of treatment.

Key words: haematuria, kidney disease, diagnostic evaluation, adolescent.

UVOD

Prvi korak pri diagnozi hematurije je potrditev prisotnosti eritrocitov med mikroskopsko oceno urina. Količina eritrocitov, potrebnih za postavitve diagnoze mikroskopska hematurija, se razlikuje glede na posamezen vir v strokovni literaturi. Nekateri raziskovalci so uporabili definicijo: več kot 2 eritrociti v vidnem polju z veliko povečavo v 12 ml vzorca srednjega curka urina, centrifugiranega pri 1500 vrtljajev/min 5 minut (1). Drugi so uporabili za merilo več kot 5 eritrocitov v vidnem polju z veliko povečavo v svežem, necentrifugiranem vzorcu srednjega curka (2). Po najnovejših smernicah Ameriškega združenja za urologijo (*angl.* American Urology Association, AUA) pa je definicija hematurije več kot 3 eritrociti v vidnem polju pri primerno odvzetem vzorcu (3). Ne glede na definicijo, ki jo uporabi zdravnik, so pomembni spremljajoči dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri bolniku s hematurijo: urinski cilindri, prisotnost proteinurije, družinska anamneza ledvične ali urološke bolezni, hipertenzija in druge klinične ali laboratorijske ugotovitve, ki kažejo na bolezen ledvic ali sečil. Nujnost in obseg pregleda se določi glede na to, ali je hematurija vidna (makrohaturija), ali je povezana s simptomi, ali pa jo odkrijemo naključno pri analizi urina (4).

EPIDEMIOLOGIJA HEMATURIJE V OBDOBJU MLADOSTNIKA

Presejalne raziskave pri otrocih vseh starosti so pokazale, da se prevalenca mikroskopske hematurije giblje od 0,5 % do 2,0 %, odvisno od pregledane populacije in (kot je bilo že omenjeno) od merila, uporabljenega za postavitve diagnoze (2,5,6). Pri mladostnikih ima lahko hematurijo do 6 % preiskovancev ob eni analizi urina; vendar pa se prevalenca znatno zmanjša, ko se analiza urina ponovi (5). Za Slovenijo podatkov o prevalenci hematurije nimamo. Vehaskari in sod. (2) so opravili analize urina pri 8.954 šoloobveznih otrocih, starih od 8 do 15 let, in ugotovili, da je imelo 1,1 % otrok hematurijo v 2 ali več vzorcih. Pri teh finskih otrocih prevalenca hematurije ni bila odvisna niti od starosti niti od spola. Dodge (5) je izvedel veliko longitudinalno presejalno raziskavo pri otrocih, starih od 6 do 12 let. V tej raziskavi je bila hematurija 2- do 3-krat pogostejša pri deklicah, zlasti pri mladostnicah. Med letoma 1974 in 1986 je nacionalni japonski program presejalnih testov urina ocenjeval 380.000 otrok osnovne šole in 180.000 dijakov nižjih razredov srednje šole (12–14 let) (6). Prevalenca hematurije pri dijakih nižjih razredov srednje šole je bila 5,13 % pri prvem presejalnem testu urina in se je pri ponovnih analizah urina zmanjšala na 0,94 %. Makrohaturija pri otrocih je manj pogosta in predstavlja

le enega od 1.000 ambulantnih pediatričnih obiskov. Med 153 otroki, ki so bili pregledani zaradi makrohaturije v splošni ambulanti, je bila povprečna starost 7,4 leta, (mediana starosti od 8 do 9 let). Makrohaturija je bila bolj verjetna zaradi okužbe sečil pri deklicah vseh starosti (7). Bergstein in sod. pa so iskali najpogostejše vzroke za hematurijo pri mladostnikih (8). Od 342 otrok z mikroskopsko hematurijo pri 274 bolnikih vzroka niso odkrili. Najpogostejši odkriti vzrok je bila hiperkalciurija (16 %), poststreptokokni glomerulonefritis pa je bil prisoten le v 1 %. Od 228 otrok z makroskopsko hematurijo pri 86 bolnikih vzroka niso odkrili. Najpogostejši odkriti vzrok je bila hiperkalciurija (22 %). Klinično pomembne strukturne nepravilnosti je imelo 10 bolnikov, 53 bolnikov je bilo primernih za biopsijo ledvic, 36 pa je imelo nefropatijo IgA (8). Ugotavljajo, da dodatne preiskave pri vseh mikrohematurijah niso nujno potrebne, da pa ti otroci potrebujejo spremljanje bolezni (9).

DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA HEMATURIJE V OBDOBJU MLADOSTNIKA

Tabela 1: Možni drugi vzroki urina rdeče barve (4).

Zdravila	Hrana	Pigmenti / Toksini
Klorokin	Rdeča pesa	Barvila azo
Deferoksamin mezilat	Robide	Žolč
Železo	Živilska barvila	Hemoglobinurija
Isoniazid	Rabarbara	Svinec
Melanin		Mioglobinurija
Metildopa		Fenol
Metronidazol		Porfirija
Nitrofurantoin		Urati
Fenolftalein		
Piridij (fenazopiridin)		
Riboflavin (vitamin B2)		
Rifampicin		
Salicilati		
Sulfonamidi (sulfa)		

Pri začetnem pregledu posameznika s spremembami barve urina je potreben mikroskopski pregled urina, da se ugotovi, ali je sprememba posledica prisotnosti krvi. Nekateri pigmenti in kristali, kadar so prisotni v znatni koncentraciji, povzročijo spremembo barve urina, ki jo

je mogoče napačno razlagati kot hematurijo. Takšno obarvanje lahko povzroči rhabdmioliza, intravaskularna hemoliza ter številna živila, zdravila in presnovne motnje (4). Delni seznam snovi, ki lahko povzročijo rdečerjavo obarvanje urina, je predstavljen v Tabeli 1.

Bolezni, ki povzročajo hematurijo pri mladostnikih, lahko razdelimo v 3 skupine: pozen pojav otroških bolezni, diagnoze, ki so značilne za obdobje adolescence, in zgodnji pojav bolezni v odrasli dobi.

Pozni pojav bolezni, značilnih za otroško dobo

Med boleznimi, ki se običajno pojavljajo pri mlajših otrocih, vendar se lahko pojavijo tudi pri mladostnikih, so prirojene napake sečil in spolovil. Zlasti lahko poškodba trebuha povzroči hematurijo v sečilih, ki prej niso kazala znakov prirojene napake ali obstrukcije. Genetske bolezni, kot je cistinurija, včasih ostanejo neodkrite do adolescence. Hiperkalciurija brez urolitiaz je še en vzrok za hematurijo pri mlajših otrocih, vendar se lahko prvič odkrije šele pri nekaterih mladostnikih (10). Akutne glomerulne in žilne bolezni, kot sta poststreptokokni glomerulonefritis in hemolitično-uremični sindrom, se ravno tako lahko prvič pojavijo v adolescenci. Genetske nefropatije, kot je spekter Alportovega sindroma, se lahko odkrijejo ali šele adolescenci ali pa že prej v otroštvu (4).

Diagnoze, značilne za obdobje mladostnika

Okužbe sečil, tako bakterijske kot virusne, so lahko povezane s hematurijo v kateri koli starosti, vendar se kot pomembna diagnoza pojavijo v adolescenci. Pri spolno aktivnih najstnikih je treba pri ocenjevanju hematurije upoštevati cistitis in uretritis ter preveriti specifične simptome. Okužbe sečil se lahko pojavijo z makroskopsko ali mikroskopsko hematurijo in so najpogostejši vzrok za makroskopsko hematurijo pri deklicah v pediatrični ambulanti (7). Vendar pa diagnoza okužbe sečil zahteva potrditev pozitivne urinokulture in ne sme temeljiti le na prisotnosti eritrocitov v urinu. Pri mladostnikih se lahko pojavijo različne glomerulne bolezni. V raziskavi s 56 vključenimi mladostniki, starimi od 13 do 19 let, ki so jim opravili biopsijo ledvic zaradi makroskopske hematurije brez nefrotskega sindroma, je imelo 29 bolnikov IgA nefropatijo, 20 pa je imelo ne-IgA mezanglijske spremembe (11). Pri mladostnikih je treba pomisliti na lupusni nefritis, zlasti kadar so prisotni sistemski simptomi. V tem obdobju se lahko pojavi tudi intersticijski nefritis. Pri mladostnikih, ki morda eksperimentirajo s številnimi zdravili, zelišči ali potencialnimi nefrotoksini, je treba pomisliti na analgetično nefropatijo in papilarno

nekrozo. Hiperkalciurija lahko povzroči hematurijo brez urolitiaz; poleg tega se kamni sečil pogosteje pojavljajo pri mladostnikih kot pri mlajših otrocih (10). Vadba, zlasti tek na dolge proge ali druga intenzivna telesna dejavnost, lahko pri mladostnikih povzroči hematurijo, povezano z naporom. Žilne malformacije in koagulopatije pa so med redkimi vzroki. Če anamneza ne ustreza klinični situaciji, je treba razmisliti o lažni hematuriji ali pomisliti na krvavitev iz spolovila (4).

Stanja, bolj pogosta v odrasli dobi

Občasno se stanja, ki so pogostejša pri odraslih, pokažejo s klinično simptomatiko že pri mladostnikih. Primeri takšnih stanj so avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic, protin, medularna spužvasta ledvica in karcinom ledvičnih celic (12). Hematurija brez simptomov je izjemno redka kot predstavitveni znak maligne bolezni pri otrocih. V obsežnih presejalnih raziskavah populacije pri otrocih s hematurijo brez simptomov niso poročali o prikritih malignih boleznih (12).

PRISTOP K MLADOSTNIKU S HEMATURIJO

Anamneza

Pomembno je, da pridobimo natančne anamnestične podatke o družinski anamnezi in prejšnjih boleznih v otroštvu. Povprašamo o družinskih boleznih, kot so hematurija, visok krvni tlak, cistične bolezni ledvic, ledvični kamni, prirojene anomalije sečil, okvara ali izguba sluha, kronična ledvična bolezen ali ledvična odpoved in koagulopatija (13). Anamneza povišane telesne temperature, dizurije, bolečin v trebuhu ali inkontinence lahko opozarja na akutno okužbo sečil. Povprašati moramo o možnosti poškodbe. Enostranska bolečina ledveno in v trebuhu, ki se širi v ingvinalni predel, lahko kaže na zaporo zaradi konkrementa ali krvnega strdka. Oteklina okrog oči v jutranjem času, prirast telesne teže, temno obarvani urin, zmanjšana količina urina, edemi in povišan krvni tlak lahko kažejo na pomemben glomerulni vzrok hematurije. Predhodna okužba žrela ali impetigo lahko pomenita poststreptokokni glomerulonefritis, okužba zgornjih dihal v dneh pred pojavom hematurije pa IgA-nefropatijo.

Anamneza izpuščaja, prizadetosti sklepov, anemije in podaljšano vročinsko stanje lahko kažejo na prizadetost ledvic v sklopu vaskulitisa oz. sistemskih bolezni.

Povprašamo po jemanju zdravil ali izpostavljenosti toksičnim snovem (14–16).

Klinični pregled

Pri vsakem otroku opravimo natančen splošen klinični pregled z meritvijo krvnega tlaka. Natančno preverimo t. i. lokalni status s palpacijo trebuha in ledvičnih predelov ter pregledamo zunanost spolovila. Pozorni smo na prisotnost edemov in kožnega izpuščaja (purpura!) (14).

Laboratorijske in slikovne preiskave

Diagnosticiranje pri otroku mora biti stopenjsko glede na natančno anamnezo in klinični pregled.

Kadar pri mladostniku naključno odkrijemo mikroskopsko hematurijo brez proteinurije, je treba v obdobju 6–12 tednov ponovno testirati jutranji urin, da preverimo, ali so eritrociti vztrajno prisotni in ali hematurija vztraja. Dokazov, da bi bila ocena naključne hematurije koristna, je malo (17).

Kljub temu je trenutna praksa takoj opraviti urinokulturo ter določiti razmerje med kalcijem in kreatininom v urinu. Če so v urinu prisotni kristali kalcijevega oksalata, je treba izločanje kalcija v urinu oceniti z razmerjem med kalcijem in kreatininom v urinu (normalno < 0,2). Če je prisotna hiperkalcemija, je potrebna nadaljnja ocena, vključno z meritvami 24-urnega izločanja kalcija v urinu, serumskim kalcijem, fosforjem, natrijem, kalijem, kloridom, bikarbonatom, magnezijem, kreatininom in intaktnim parathormonom (4). Opravimo tudi ultrazvočno preiskavo (UZ) sečil. Če je nativni urinski izvid pozitiven tudi na proteine, je treba izločanje beljakovin oceniti z razmerjem med beljakovinami in kreatininom v enkratnem vzorcu urina. Prisotnost proteinurije postavi sum za glomerulonefritis, zato je pomembno določiti tudi beljakovine v 24-urnem urinu, serumski kreatinin in oceno glomerulne filtracije ter imunološke preiskave (glej Tabelo 2). Če je z UZ preiskavo ugotovljena prisotnost kamna v sečilih, je potreben pregled metabolitov v 24-urnem urinu (kalcij, magnezij, fosfat, cistin, citrat, urat, oksalat, orotska kislina) (18).

Diagnosticne preiskave prikazujemo v Tabeli 2.

Tabela 2: Preiskave pri otroku s hematurijo, povzeto po (13).

Osnovne preiskave	Anamneza
	Klinični pregled
	Pregled urina (specifična teža, proteini, glukoza, hemoglobin, sediment, cilindri, kristali, dizmorfizem eritrocitov)
	Urinokultura
	Osnovne krvne preiskave
	Ultrazvočna (UZ) preiskava sečil in trebuha za Nutcrackerjev sindrom
	Krvni tlak
	Proteinurija
	Razmerje kalcij:kreatinin v urinu
Dodatne in usmerjene preiskave, odvisne od klinične slike in možne diferencialne diagnoze	Bris žrela
	Antistreptolizinski titer
	Imunoglobulini, komplement C3, C4
	Serološki testi za sistemske bolezni (ANA, ANCA, anti-DNA)
	Koagulacijski testi
	24-urni urin na topljence, inhibitorje kristalizacije in nekatere elektrolite
	UMCG
	Serologija na hepatitis B in C
	Pregled urina pri starših
	Dodatne slikovne preiskave (RTG, CT, MRI)
	Cistoskopija
	Ledvična biopsija
	Genetsko diagnosticiranje

Legenda: UMCG – ultrazvočni mikcijski cistoutretrogram, CT – računalniška tomografija, MRI – magnetnoresonančno slikanje, RTG – rentgen, ANA – protijedrna protitelesa, ANCA – protinevtrofilna citoplazemska protitelesa, DNA – deoksiribonukleinska kislina.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje hematurije je zelo raznoliko in predvsem odvisno od vzroka za hematurijo. Pri večini bolnikov, zlasti pri t. i. izolirani mikroskopski hematuriji, diagnosticne preiskave ne razkrijejo jasnega osnovnega vzroka (19). Osnovna navodila in pristopi k zdravljenju so povzeti v Tabeli 3.

Tabela 3: Zdravljenje hematurije glede na vzrok, povzeto po (19).

Vzrok	Zdravljenje
Okužba sečil (cistitis, pielonefritis)	Antibiotik glede na smernice, analgezija.
Glomerulonefritis (poststreptokokni, IgA...)	Podporno (počitek, kontrola krvnega tlaka, glede na proteinurijo in izvide biopsije, tudi imunosupresija).
Hiperkalciurija	Dieta z manj kalcija, povečanje vnosa tekočin, tiazidi po potrebi.
Alportov sindrom	Glede na genetiko spremljanje ali renoprotektivna terapija (ACE-inhibitorji), genetsko svetovanje.
Ledvični kamni	Hidracija, analgezija, po potrebi kirurški poseg ali ultrazvočno drobljenje.
Poškodba	Počitek, opazovanje, kirurški poseg, če je potreben.
Tumorji, žilne malformacije (zelo redko)	Individualno, odvisno od diagnoze.

ZAKLJUČKI

Hematurija je sorazmerno pogosta klinična ali le naključna laboratorijska najdba pri otroku. Zavedati se moramo, da so vzroki zanje številni. Lahko je benigni znak ali pa opozarja na pomembno ledvično prizadetost. V Sloveniji že utečeno presejanje otrok v sklopu sistematskih pregledov in dobra dostopnost do pediatra, usmerjenega v pediatrično nefrologijo, omogočata zgodnje prepoznavanje in ustrezno diagnostično obravnavo ter zdravljenje otrok z ledvično prizadetostjo. Ključnega pomena je ustrezen pristop k otroku s hematurijo že v ambulantni primarne pediatri, ki temelji predvsem na poznavanju in prepoznavi problema, dobri anamnezi in kliničnem pregledu otroka ter usmeritvi v ustrezen in racionalni diagnostični postopek.

LITERATURA

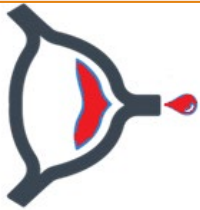
- Shaw ST, Poon SY, Wong ET. "Routine urinalysis". Is the dipstick enough? JAMA. 1985; 253: 1596–600.
- Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilska J, Hallman N. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. J Pediatr. 1979; 95: 676–84.
- Barocas DA, Lotan Y, Matulewicz RS, Raman JD, Westerman ME, Kirkby E, et al. Updates to microhematuria: AUA/SUFU Guideline (2025). J Urol. 2025; 213: 547–57.
- Gordon C, Stapleton FB. Hematuria in adolescents. Adolesc Med Clin. 2005; 16: 229–39.
- Dodge WF. Cost effectiveness of renal disease screening. Am J Dis Child. 1977; 131: 1274–82.
- Murakami M, Yamamoto H, Ueda Y, Murakami K, Yamauchi K. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo. Pediatr Nephrol. 1991; 5: 50–3.
- Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. Pediatrics. 1977; 59: 557–61.
- Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005; 159: 353–5.
- Kaplan RE, Springate JE, Feld LG. Screening dipstick urinalysis: a time to change. Pediatrics. 1997; 100: 919–21.
- Stapleton FB, Roy S, Noe HN, Jerkins G. Hypercalciuria in children with hematuria. N Engl J Med. 1984; 310: 1345–8.
- Hogg RJ, Silva FG, Berry PL, Wenz JE. Glomerular lesions in adolescents with gross hematuria or the nephrotic syndrome. Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Pediatr Nephrol. 1993; 7: 27–31.
- Indolfi P, Terenziani M, Casale F, Carli M, Bisogno G, Schiavetti A, et al. Renal cell carcinoma in children: a clinicopathologic study. J Clin Oncol. 2003; 21: 530–5.
- Meglić A, Rus R, Novljan G, Kopač M, Battelino N, Kersnik-Levart T. Haematuria in children. Slov Pediatr. 2012; 19: 230–8.
- Lunn A, Forbes TA. Haematuria and proteinuria in childhood. Paediatr Child Health. 2018; 28: 324–30.
- Milford DV. Investigating haematuria and proteinuria. Paediatr Child Health. 2008; 18: 349–53.
- Quigley R. Evaluation of hematuria and proteinuria: how should a pediatrician proceed? Curr Opin Pediatr. 2008; 20: 140–4.
- Feld LG, Meyers KE, Kaplan BS, Stapleton FB. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. Pediatrics. 1998; 102: E42.
- Gillespie RS, Stapleton FB. Nephrolithiasis in children. Pediatr Rev. 2004; 25: 131–9.
- Brown DD, Reidy KJ. Approach to the child with hematuria. Pediatr Clin North Am. 2019; 66: 15–30.

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.golobjancic@ukc-mb.si

Mladostnik s hematurijo – pristop k diagnosticiranju in zdravljenju



Diferencialna diagnostika hematurije v obdobju mladostnika

psevdohematurija

Pozen pojav boleznih, značilnih za otroško dobo

- ✓ Prirojene napake sečil
- ✓ Poškodbe
- ✓ Genetske bolezni

Diagnoze, značilne za obdobje mladostnika

- ✓ Okužbe sečil in spolovila
- ✓ Glomerulopatije (IgA)
- ✓ Ledvični kamni
- ✓ Hematurija ob naporu

Bolj pogosta stanja pri odraslih

- ✓ ADPKD
- ✓ Protin
- ✓ Medularna spužvasta ledvica
- ✓ Karcinom ledvičnih celic

Pristop

Osnovne preiskave		Dodatne in usmerjene preiskave	
Anamneza			
Klinični pregled			
Pregled urina (specifična teža, proteini, glukoza, hemoglobin, sediment, cilindri, kristali, dizmorfizem eritrocitov)			
Urinokultura			
Osnovne krvne preiskave			
Ultrazvočna (UZ) preiskava sečil in trebuha za Nutcrackerjev sindrom			
Krvni tlak			
Proteinurija			
Razmerje kalcij:kreatinin v urinu			
Bris žrela			
Antistreptolizinski titer			
Imunoglobulini, komplement C3, C4			
Serološki testi za sistemske bolezni (ANA, ANCA, anti-DNA)			
Koagulacijski testi			
24-urni urin na topljenje, inhibitorje kristalizacije in nekatere elektrolite			
UMCG			
Serologija na hepatitis B in C			
Pregled urina pri starših			
Dodatne slikovne preiskave (RTG, CT, MRI)			
Cistoskopija			
Ledvična biopsija			
Genetsko diagnosticiranje			



Zdravljenje - glede na diagnozo



MLADOSTNIK S PROTEINURIJO – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU

ADOLESCENTS WITH PROTEINURIA – APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Mirjam Močnik^{1,2}, Nataša Marčun Varda^{1,2}

¹Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

²Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Proteinurija pomeni pojav prisotnosti beljakovin v urinu. Pri mladostnikih gre za pogosto stanje, ki je običajno nenevarno in prehodno. Pogosto gre tudi za ortostatski mehanizem. Redkeje proteinurija vztraja, kar zahteva podrobnejšo obravnavo. Proteinurija se opredeli kvalitativno (glomerulna, tubulna, prelivna) ter kvantitativno (urinski lističi, razmerje proteini/kreatinin v enkratnem vzorcu urina, zbiranje 24-urnega urina z določitvijo količine beljakovin). Ločimo glomerulne, tubulne in sistemske vzroke za proteinurijo. Glomerulni vzroki se lahko pokažejo z nefrotskim sindromom, vključujoč histološko sliko žariščne segmentne glomeruloskleroze. Za nefrotski sindrom v mladostniškem obdobju je značilna hujša oblika z obsežnejšo proteinurijo ter z večjim deležem steroidno odporne oblike. Tubulni in sistemski vzroki proteinurije se zlasti pokažejo z znaki osnovne bolezni, proteinurija pa je le sočasna najdba, pogosteje celo v blažji obliki, ki kot taka posebnega zdravljenja ne potrebuje. V teh primerih proteinurija v obliki mikroalbuminurije opozarja na zgodnjo poškodbo ledvičnega tkiva, ki jo moramo aktivno iskati.

Ključne besede: ledvici, mladostnik, proteinurija, obravnavo.

ABSTRACT

Proteinuria is defined as the appearance of proteins in the urine. In adolescents, it is a common condition that is most often benign and transient in origin. An orthostatic mechanism is also common. Persistent proteinuria is less common, and requires more detailed management. Proteinuria is defined qualitatively (glomerular, tubular, overflow) and quantitatively (dipstick test, protein/creatinine ratio in a single urine sample, collection of 24-hour urine with determination of the amount of protein). Aetiologically, glomerular, tubular, and systemic causes of proteinuria are distinguished. Glomerular causes can manifest with nephrotic syndrome, including with a histological picture of focal segmental glomerulosclerosis. A more severe form with profound proteinuria and a higher proportion of steroid-resistant forms characterises nephrotic syndrome in adolescence. Tubular and systemic causes of proteinuria preferentially manifest with signs of the underlying disease and proteinuria is only a concomitant finding, more often in a mild form, which, as such, does not require special treatment. In these cases, proteinuria in the form of microalbuminuria indicates early damage to kidney tissue, and we must actively look for it.

Key words: kidneys, adolescent, proteinuria, management.

UVOD

Normalno otrok skozi ledvici izloča manj kot 100 mg/m² beljakovin oz. okvirno manj kot 150 mg beljakovin na dan. Proteinurija se tako opredeli kot izločanje beljakovin z urinom v ravneh, višjih od 100–150 mg/m²/dan oziroma več kot 4 mg/m² na uro. Lahko gre za normalno ali nenevarno stanje, redkeje pa za eno od številnih hudih osnovnih ledvičnih ali sistemskih bolezni (1). Je ena od pogostih opozoril za bolezni ledvic, ki govori v prid povečanemu tveganju za napredujočo ledvično okvaro. Najpogostejše vzroke proteinurije pri mladostnikih prikazuje Tabela 1 (1,2).

V razvitih državah se rutinsko izvajajo presejalni testi za proteinurijo brez simptomov, zlasti pri mladostnikih, da se odkrije zgodnja faza kronične bolezni ledvic (KLB) (3). Proteinurija pri mladostnikih ni redka; v populacijski raziskavi so jo potrdili pri 7,42 % mladostnikov. Najpogostejše je šlo za prehodno proteinurijo (5,77 % preiskovancev), redkeje za ortostatsko (1,03 % preiskovancev) oziroma vztrajajočo proteinurijo (0,62 %) (3). Prevalenca proteinurije v naključnem vzorcu urina je pri šoloobveznih otrocih in mladostnikih brez simptomov po podatkih številnih raziskav prisotna pri približno 5–15 % (2).

Tabela 1: Vzroki proteinurije pri mladostniku (prilagojeno po (4)).

Benigni/prehodni	Glomerulni	Tubulni	Sistemski
- ortostatska proteinurija - Nutcrackerjev sindrom - dolgotrajna vadba, vročina, konvulzije, dolgotrajna izpostavljenost mrazu	- bolezen minimalnih sprememb - žariščna segmentna glomeruloskleroza - membranska nefropatija - nefropatija IgA - postinfekcijski glomerulonefritis	- Fanconijev sindrom - akutna tubulna nekroza	- sladkorna bolezen - povišan krvni tlak - z debelostjo povezana nefropatija

KLASIFIKACIJA PROTEINURIJE

Povečano izločanje beljakovin je posledica zlasti 3 mehanizmov (4), in sicer:

- **glomerulna proteinurija** je posledica povečane filtracije makromolekul (v največji meri albuminov) skozi glomerulno bazalno membrano in je lahko posledica fiziološkega stanja (vročina, intenzivna vadba), ortostatskih mehanizmov ali patološkega stanja (bolezen minimalnih sprememb);

- **tubulna proteinurija** je manj pogosta in je posledica povečanega izločanja beljakovin z nizko molekularno maso (beta-2-mikroglobulin, alfa-1-mikroglobulin) — molekul, ki se normalno filtrirajo skozi glomerulno bazalno membrano in se običajno resorbirajo v proksimalnem tubulu, kjer pride do motnje tega procesa v okviru tubulointersticijske bolezni;
- **prelivna proteinurija** je posledica povečanega izločanja nizkomolekularnih beljakovin zaradi povečanega nastajanja in preseganja resorptivne zmogljivosti proksimalnega tubula, kar je v pediatriji redko stanje.

Specifična vrsta beljakovin, ki se izločajo z urinom, kot so albumini ali nizkomolekularne beljakovine, je odvisna od vrste ledvične bolezni. Albuminurija je močnejše povezana s KLB kot označevalec glomerulne bolezni. Hkrati velja tudi za dolgoročen zaplet sladkorne bolezni in hipertenzije. Nasprotno pa izguba nizkomolekularnih beljakovin z urinom bolj odlikava tubulointersticijsko bolezen (2).

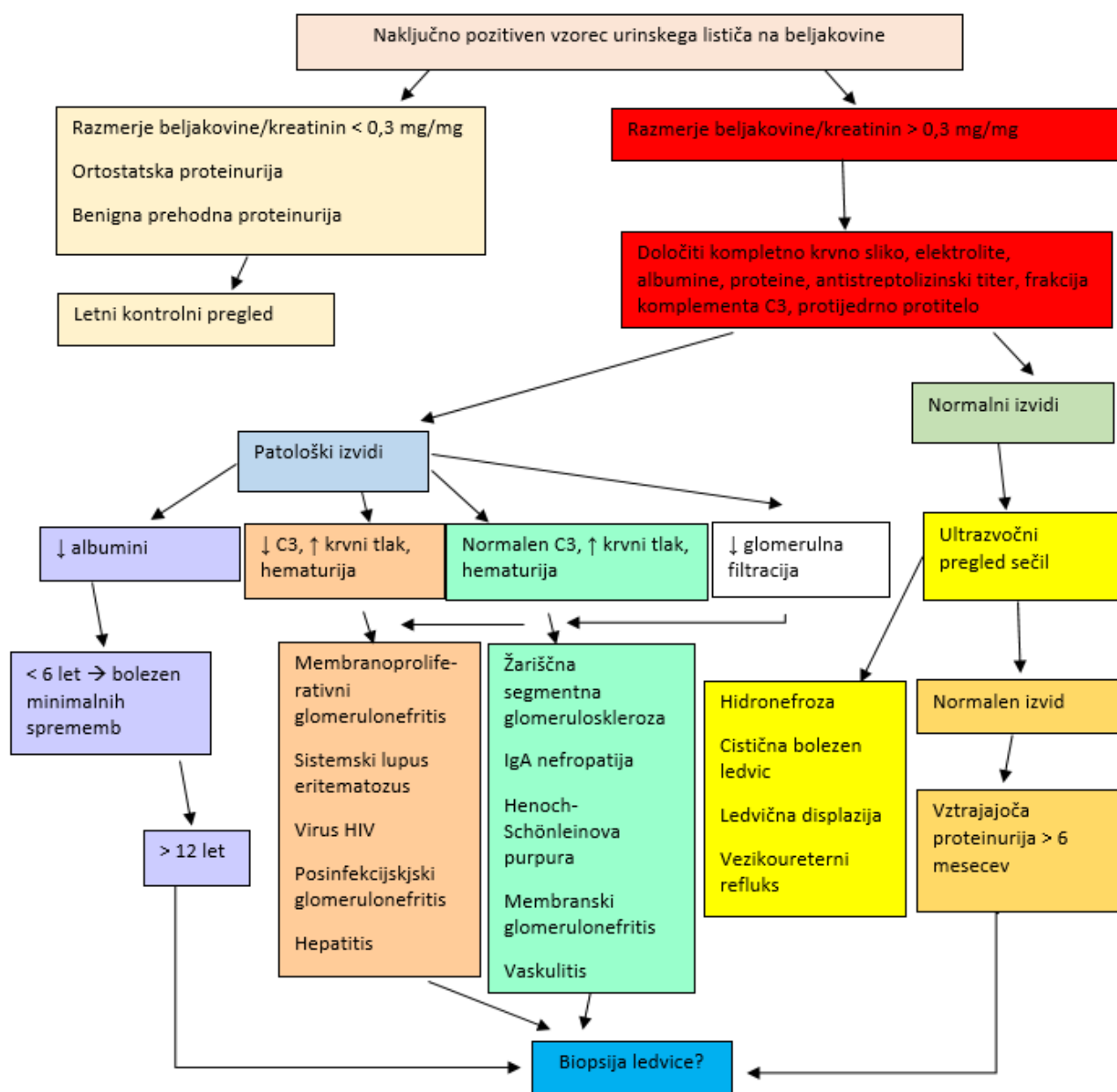
DIAGNOSTICIRANJE PROTEINURIJE

Za dokazovanje proteinurije obstajajo različni testi. Splošno so najbolj razširjeni urinski testni lističi, prikazani na Sliki 1, ki nam rezultat podajo semikvantitativno, z oceno koncentracije beljakovin v urinu v določenem razponu (Tabela 2). Pri tem poudarjamo, da je osnovni rezultat koncentracija beljakovin, ki pa je v razredčenem urinu lahko podcenjena. Hkrati je pri interpretaciji pomembno tudi dejstvo, da z urinskimi lističi zaznamo predvsem albumine, ne pa nizkomolekularnih beljakovin (5).

Tabela 2: Semikvantitativna ocena količine beljakovin v urinu kot rezultat testiranja s testnimi lističi.

Proteini v mg/dL [g/L]	-	0
	+-	15 [0,15]
	1+	30 [0,30]
	2+	100 [1,0]
	3+	300 [3,0]
	4+	1000 [10,0]

Zaradi omenjenih slabosti urinskih lističev proteinurijo natančneje opredeljujemo z drugimi metodami, predvsem kvantitativno. Preprostejši pristop je določitev razmerja beljakovine/kreatinin v enkratnem (jutranjem) vzorcu urina, natančnejši pa določitev beljakovin v 24-urnem zbirku urina. Zbiranje 24-urnega urina je pri mlajših otrocih zahtevno, medtem ko je pri mladostnikih lažje izvedljivo, čeprav zaradi slabšega sodelovanja mladostnika večkrat ni izvedeno optimalno.



Slika 2: Pristop k obravnavi mladostnika s proteinurijo.

Razmerje beljakovine/kreatinin je povišano nad 0,2 mg beljakovin/mg kreatinina (oziroma > 20 mg beljakovin/mmol kreatinina) pri otrocih, ki so starejši od 2 let. Med 6. in 24. mesecem je referenčna meja za proteinurijo > 0,5 mg beljakovin/mg kreatinina (> 50 mg beljakovin/mmol kreatinina) (1,6).

Prisotnost beljakovin, značilnih za glomerulno ali tubulno proteinurijo, lahko določimo z meritvijo razmerja med želeno beljakovino in kreatininom v urinu (albumin/kreatinin, beta-2 mikroglobulin/kreatinin), natančneje pa lahko količino posamezne beljakovine opredelimo z elektroforezo urina, s čimer lahko dodatno razlikujemo, ali gre za glomerulno ali tubulno proteinurijo (7).

PRISTOP K MLADOSTNIKU S PROTEINURIJO

Anamneza in status sta ključnega pomena za razumevanje, ali gre morda le za prehodno proteinurijo, kar dokažemo s kontrolnim pregledom urina; da gre za prehodno proteinurijo, sta potrebna dva negativna vzorca (8). Nasprotno pa vztrajajoča proteinurija zahteva poglobljeno obravnavo. Dodatno s pomočjo izvida vzorca urina izključujemo okužbo sečil, pri kateri se proteinurija razreši z zdravljenjem okužbe. Poleg običajne obravnave se osredinimo tudi na natančno anamnezo o spremembah urina, prisotnosti oteklin, meritev krvnega tlaka, anamnezo streptokokne okužbe, družinsko anamnezo ledvične bolezni

in motenj sluha (2,8). Pri stanju brez simptomov je potrebno preiskave ponoviti, najpogosteje z meritvijo razmerja beljakovine/kreatinin v jutranjem vzorcu urina. Povečano razmerje s prisotnostjo beljakovin v prvem jutranjem vzorcu urina govori v prid vztrajajoči proteinuriji (9). Sledi nadaljnje diagnosticiranje s pregledom sedimenta urina in z iskanjem dokazov za glomerulne/parenhimske bolezni (hematurija, eritrocitni odlitki, levkociturija) in z določitvijo laboratorijskih parametrov (sečnina, kreatinin, cistatin C, elektroliti, holesterol, albumini, celokupni proteini). Določimo količino beljakovin v 24-urnem zbirku urina. Ostale teste izvajamo glede na klinični sum: C3 ob sumu na poststreptokokni glomerulonefritis, protijedno protitelo (ANA) in ostale imunološke teste pri sumu na lupusni nefritis, serologijo na viruse hepatitisov pri sočasni prizadetosti jeter. Opravimo tudi ultrazvočno preiskavo sečil (UZ), pri kateri iščemo znake parenhimske poškodbe ali prirojene anomalije. Iskanje razširimo z dodatnimi UZ preiskavami, kadar je potrebno (4,10). Pristop k obravnavi prikazuje Slika 2 (10).

V primeru nejasne etiologije je ob pomembni proteinuriji včasih za postavitev diagnoze potrebna biopsija ledvic. Ob proteinuriji brez simptomov pod vrednostjo 200 mg/m²/dan se priporoča spremljanje (krvni tlak, določanje beljakovin v urinu, laboratorijski kazalci ledvične funkcije), pri napredovanju ledvične bolezni pa biopsija. Če pa so prisotni simptomi, nam slednji lahko pomagajo pri ugotavljanju vzroka proteinurije in pri postavitvi diagnoze brez biopsije ledvic. Prisotni simptomi so lahko splošni in nespecifični ter na videz nepovezani z ledvično boleznijo (vročina, oslabelost, izpuščaji, artritis). Nasprotno nam lahko huda proteinurija z oteklina in hipoalbuminemijo jasno nakazuje prisotnost nefrotskega sindroma, ki ga v nadaljevanju obravnavamo posebej. Ledvična prizadetost je lahko posledica sistemske bolezni (4,8). Indikacije za biopsijo ledvic zaradi proteinurije prikazujemo v Tabeli 3 (11).

Tabela 3: Indikacije za biopsijo ledvic zaradi proteinurije (11).

Nefrotski sindrom	- nefrotski sindrom s pogostimi relapsi (≥ 2 relapsa v 6 mesecih ali ≥ 4 relapsi v katerem koli 12-mesečnem obdobju); - nefrotski sindrom z atipičnim začetkom glede na starost (< 1 leto, > 12 let); - sum na sekundarni nefrotski sindrom ob kliničnih/biokemičnih znakih sistemske bolezni; - od steroidov odvisni nefrotski sindrom (2 relapsa med zdravljenjem s steroidi ali v 14 dneh po prekinitvi zdravljenja); - na sterioide rezistentni nefrotski sindrom (vztrajajoča proteinurija več kot 40 mg/m²/uro po 4–6 tednih zdravljenja s prednizonom).
Pomembna proteinurija	- razmerje med beljakovinami in kreatininom večje od 0,21 mg/mg pri 3 zaporednih preiskavah; - beljakovine v 24-urnem urinu > 50 mg/kg na dan.

Za biopsijo ledvic se sicer odločimo tudi ob napredujoči KLB nejasne etiologije, akutni ledvični odpovedi ter v nekaterih primerih hematurije (11).

PREHODNA PROTEINURIJA

Prehodna proteinurija je začasna in izzveni, ko izzveni ali se odstrani sprožilni dejavnik. Pogosto gre za posledico vročinskega stanja, intenzivne telesne vadbe, stresa, konvulzij, dehidracije, izpostavljenosti mrazu ali hipovolemije. Lahko je tudi idiopatska. Mehanizmi za nastanek prehodne proteinurije so različni. Vročina in sistemske stanje (stres, konvulzije, intenzivna telesna vadba) povečajo prepustnost glomerulov zaradi vpliva citokinov in prehodne ledvične vazokonstrikcije (2). Dodatno se med intenzivno telesno vadbo ledvični pretok krvi preusmeri, glomerulna prepustnost pa se poveča zaradi simpatične stimulacije in laktacidoze, kar povzroči prehodno proteinurijo. Nenadna izpostavljenost mrazu povzroči vazokonstrikcijo in zviša krvni tlak, kar lahko prehodno poveča filtracijo beljakovin skozi glomerulno bazalno membrano (12). Pomembno je, da ta stanja prepoznamo in bolniku razložimo naravo težav. Mladostnika spremljamo enkrat letno, lahko tudi pri pediatru na primarni ravni (10).

Posebna oblika prehodne proteinurije je posturalna/ortostatska proteinurija, ki je povezana s hemodinamskimi spremembami. Pomeni povečano izločanje beljakovin v pokončnem položaju, ki se normalizira ob ležečem položaju. Prevalenca je ocenjena različno; po nekaterih podatkih gre za pogosto stanje, ki prizadene približno 2–5 % mladostnikov, redkeje pa naj bi bila prisotna po 30. letu starosti (13). Po nekaterih podatkih je pogostejša pri otrocih z nižjo telesno maso (14). V novejši raziskavi so ugotavljali nižjo prevalenco z majhnim deležem vztrajanja proteinurije z večkratnim testiranjem. Ortostatsko proteinurijo so po treh testiranjih zaznali le še v 0,65 % preiskovancev (14). Sicer je ortostatska proteinurija benigno stanje z normalno ledvično funkcijo, ki se starostjo ne slabša. Dokažemo jo z ortostatskim poskusom, pri katerem v jutranjem vzorcu proteinurije ni, po eni uri hoje pa v vzorcu dokažemo prisotnost beljakovin (14). Zato je potrebna edukacija bolnikov glede na njihovo stanje in letna kontrolna preiskava (10). Napoved izida stanja je ugodna, zato posebno zdravljenje ni potrebno.

Ortostatsko proteinurijo povezujemo tudi s povečanim tlakom v ledvičnih venah – ob dokazu tega stanja govorimo o Nutcrackerjevem sindromu, pri katerem gre za ujetost leve renalne vene med glavne žile. Zaradi venske staze v določenih položajih se pojavijo beljakovine

v urinu. Pogosto je ujetost žil povezana z nižjim deležem maščobnega tkiva, zaradi česar se zmanjša kot superiorne mezenterične arterije, leva ledvična vena pa se ujame med glavne žile (15). Za razliko od prehodne in ortostatske proteinurije Nutcrackerjev sindrom spremlja širok razpon simptomov; od brezsimptomnega stanja do makroskopske hematurije ali ortostatske proteinurije in hude bolečine, ki so lahko posledica povišanega tlaka v levi ledvični veni, do sprememb v ledvični perfuziji in tvorbi kolateralnih žil (15). Domneva se, da ortostatske težave nastanejo zaradi sprememb v ledvičnem pretoku, upora v arteriolah in imunološke kaskade, kar vodi do vnetja in motenj v izločanju noradrenalina in motenj v renin-angiotenzinskem sistemu. Zato se domneva, da je ortostatski komponenti pridružena komponenta avtonomne disfunkcije (15). Pristop k zdravljenju Nutcrackerjevega sindroma je najprej konzervativno in nato kirurško zdravljenje. Pri odraslih je kirurško zdravljenje pogosto začetna terapija izbire. Nasprotno pa se pri pediatričnih bolnikih običajno priporoča konzervativni pristop, ki vključuje strategijo opazovanja in spremljanja najmanj 2 leti (16). Čeprav je konzervativno zdravljenje zelo priporočljivo, se lahko v primeru vztrajnih hudih simptomov Nutcrackerjevega sindroma uporabijo različne kirurške in endovaskularne tehnike zdravljenja. Najpogostejši kirurški posegi so transpozicija leve ledvične vene, superiorne mezenterične arterije ali leve gonadne vene, avtotransplantacija ledvic, namestitve znotrajžilne opornice in operacija z vzpostavitev žilnega spoja (16,17).

VZTRAJAJOČA PROTEINURIJA

Glomerulni vzroki

Glomerulne bolezni ledvic pri mladostnikih se pogosto kažejo kot nefrotski sindrom. Lahko gre za nadaljevanje bolezni, ki se je pričela v otroškem obdobju, ali pa se začne v adolescenci. Med glomerulnimi boleznimi z začetkom v mladostniški in otroški dobi pa so pomembne razlike. Skupna incidenca nefrotskega sindroma je pri mladostnikih manjša kot pri mlajših, vendar so raziskave biopsij pokazale, da gre v tem starostnem obdobju pogosteje za hujše oblike glomerulne bolezni, večjo pogostost hematurije in večji delež na steroide odpornega nefrotskega sindroma (18).

Bolezen minimalnih sprememb

Bolezen minimalnih sprememb pomeni poškodbo glomerulov, pri kateri pride do zlitja podocitov glomerulov, kar ni vidno s svetlobnim mikroskopom in se kaže z nefrotskim sindromom. Pride do pomembne poškodbe glomerulov z obsežnim prepuščanjem beljakovin, ko njihovo izločanje po definiciji nefrotskega sindroma preseže

1.000 mg/m² na dan ali 40 mg/m²/uro. V krvi dokažemo še hipoalbuminemijo in hiperholesterolemijo. Gre za primarno (idiopatsko) obliko, ki je pogost vzrok nefrotskega sindroma. Stopnja pogostosti pa se v mladostniškem obdobju zniža. Dokazano je bilo, da je bolezen minimalnih sprememb vzrok nefrotskega sindroma le pri petini mladostnikov z nefrotskim sindromom (19). Nekoliko se razlikuje tudi potek bolezni. Pri tistih, pri katerih se je bolezen začela v mladostniškem obdobju, je bila stopnja relapsov nižja, vendar pa je bila manjša tudi verjetnost remisije, v primerjavi z boleznijo, ki se začne v zgodnjem otroštvu. V mladostniškem obdobju je bila proteinurija dokazana v večjem obsegu kot v otroškem obdobju (20).

Ob nastopu nefrotskega sindroma so terapija izbire še vedno kortikosteroidi, čeprav je v mladostniškem obdobju tveganje, da s terapijo bolnik ne bo dosegel remisije, večje (21). Praviloma je v tem obdobju potrebna tudi biopsija ledvic, kot je razvidno iz indikacij za biopsijo (11). V primeru neodzivnosti na zdravljenje so terapija izbire zaviralci kalcinevrina (ciklosporin in takrolimus). Dodatno zdravljenje z zdravili, ki zavirajo os renin-angiotenzin-aldosteron, je priporočljivo zaradi ugodnega učinka na krvni tlak in zmanjšanja preostale proteinurije. Pri bolnikih, ki se ne odzovejo na zdravljenje z zaviralci kalcinevrina ali drugimi imunosupresivnimi zdravili, se lahko pojavi upadanje delovanja ledvic, zato so ti v nevarnosti za končno odpoved ledvic (21). Dodatna imunosupresivna zdravila vključujejo mikofenolat mofetil, ciklosporin in ciklofosamid (22).

Žariščna segmentna glomeruloskleroza

Žariščna segmentna glomeruloskleroza je pogost vzrok nefrotskega sindroma v mladostniškem obdobju, kar dokažemo v več kot polovici primerov (19). Diagnoza je histopatološka in temelji na prikazu segmentne skleroze in hialinizacije glomerulov ob pregledu ledvičnega biopta (23). Osrednja motnja je disfunkcija podocita. Stopnja podocitopatije je povezana s histološkim vzorcem poškodbe. Če je izgubljenih manj kot 20 % podocitov, lahko pride do regeneracije s preostalimi epitelnimi matičnimi celicami. Če je izguba podocitov v območju 20–40 %, pride do sprememb žariščne segmentne glomeruloskleroze. Kadar izguba podocitov preseže 40 %, pride do globalne skleroze glomerula (23).

Glede na histološki izvid se bolezen deli v različne podtipе; klinično pa je uporabnejša delitev na primarne, genetske ter sekundarne oblike (24). V primarno ali idiopatsko žariščno segmentno glomerulosklerozo se uvrščajo primeri, pri katerih za histopatološko najdbo ledvic ni dokazljive etiologije (24). Genetski vzroki se lahko kažejo

sporadično ali družinsko z avtosomno dominantnim, avtosomno recesivnim, na kromosom X vezanim ali mitohondrijskim vzorcem dedovanja. Starost, ob kateri se genetska žariščna segmentna glomeruloskleroza pojavi, je običajno zgodnje otroštvo. Pri odkritju novejših mutacij pa ugotavljamo genetske oblike z začetkom v mladostniški in odrasli dobi (24). Najpogostejše gre za mutacije v podocitnih beljakovinah. Sekundarni vzroki vključujejo debelost, zdravila, okužbe, vezikoureterni refluks, zmanjšanje ledvične mase (npr. kirurška resekcija ledvičnih tumorjev, travma, nedonošenost/zahiranost) in sistemske bolezni (23). Prevalenca bolezni narašča, kar je deloma posledica večjega števila biopsij (23).

Pri vseh bolnikih je potrebno zdravljenje z zdravili, ki zavirajo os renin-angiotenzin. Čeprav kortikosteroidov niso sistematično ocenjevali, velja zdravljenje s tem zdravilom za terapijo prve izbire. Ob tem pa po podatkih večine raziskav največ 25 % bolnikov doseže popolno ali delno remisijo proteinurije (23). Genetske oblike so tipično odporne na zdravljenje s steroidi (24). Pri bolnikih, odpornih na steroide, se ciklofosamid uporablja kot zdravilo druge izbire z mešanimi rezultati. V novejših raziskavah se je prednostno izkazala terapija z inhibitorji kalcinevrina, po kateri je 70 % bolnikov doseglo popolno ali delno remisijo z zadovoljivim dolgoročnim izidom (21). Vse bolj se zavedamo, da je vloga limfocitov T v patogenezi nastanka žariščne segmentne glomeruloskleroze manjša, kot se je doslej predvidevalo; učinkovitost rituksimaba pri indukciji remisije pri 25–40 % bolnikov, odpornim na steroide, kaže, da so učinkovita tarča imunosupresivnega zdravljenja lahko celice B in ne celice T (25). Nenazadnje je treba omeniti, da se pri bolnikih z boleznijo, ki je odporna na trenutne vrste zdravljenja, ne glede na osnovni vzrok, lahko pojavi napredujoča ledvična fibroza in vztrajajoča izguba delovanja ledvic. To ponuja možnost, da razvijejo zdravila, ki bi zmanjšala razvoj fibroze in tako pomagala ustaviti ali upočasniti napredovanje žariščne segmentne glomeruloskleroze. Novejši pristop s pomembnim upadom proteinurije predstavlja dvojna inhibicija angiotenzina II in endotelina-1, med novejšimi zdravili pa se pogosteje omenjajo zaviralci natrij-glukoze kotransporterja 2 in finerenon, selektivni antagonist mineralokortikoidnih receptorjev (26).

Membranska nefropatija

Membranska nefropatija je histološka diagnoza, za katero sta značilna odebelitev kapilarne stene in odlaganje subepitelnih imunskih kompleksov (27). Gre za z imunskimi kompleksi povzročen vzrok nefrotskega sindroma, ki se lahko pojavi v vseh starostnih skupinah. Medtem ko lahko sistemske motnje, kot so okužba s hepatitisom B, maligna

bolezen ali sistemski lupus eritematozus, pogosteje povzročijo sekundarno membransko nefropatijo pri mlajši populaciji, se primarna ali t. i. »idiopatska« membranska nefropatija na splošno šteje za bolezen odraslih. V otroštvu in mladostniški dobi je bolezen redka, saj predstavlja 1–2 % primerov nefrotskega sindroma v tem obdobju (27,28). Napredek v razumevanju primarne bolezni je omogočilo identificiranje ciljnega antigena v primarni membranski nefropatiji kot receptorja za fosfolipazo A2 tipa M (PLA2R). Protitelesa proti PLA2R v krvnem obtoku so lahko diagnostično orodje za razlikovanje med primarno in sekundarno boleznijo ter kot biološki označevalec za spremljanje imunološke aktivnosti te organsko specifične avtoimunske bolezni med zdravljenjem (29). Primarna membranska nefropatija pri mladostnikih je v več kot treh četrtinah primerov povezana s PLA2R (28). S primarno membransko nefropatijo pa povezujejo tudi domeno 7A trombospondina tipa 1, nevtralno endopeptidazo in druge (27,30). Odkritje novih antigenov pri membranski nefropatiji je izzvalo pomisleke o tradicionalni klasifikaciji na primarne in sekundarne oblike, saj se številni novi antigeni lahko pojavljajo tako pri primarnih kot tudi pri sekundarnih oblikah (27).

Najpogostejši klinični pojav membranske nefropatije pri pediatričnih bolnikih je proteinurija nefrotskega obsega ali nefrotski sindrom (steroidno odporna oblika). Proteinurija v kombinaciji s hematurijo je pri otrocih v primerjavi z odraslimi celo pogostejša. Nekateri hudi primeri se lahko pojavijo tudi z okvarjenim delovanjem ledvic. Pogosteje je ledvična funkcija ob pojavu bolezni normalna, možna je celo spontana remisija (27).

V dobi prepoznavanja novih antigenov se pri mladostniku s steroidno odpornim nefrotskim sindromom najprej izmeri raven PLA2R. Če je ta pozitivna, se lahko raven spremlja ter načrt imunoterapije določi v skladu z ravniyo protiteles. Če pa je izvid negativen, je potrebna biopsija ledvic. Soglasja glede nadaljnjega zdravljenja še ni (27). Zaradi redkosti bolezni in dobre napovedi izida brez zdravljenja so raziskave o zdravljenju membranske nefropatije pri otrocih redke. Dokončno zdravljenje sekundarnih oblik membranskih nefropatij je usmerjeno v osnovni vzrok. Za primarno bolezen je občasno potrebno imunosupresivno zdravljenje, ki je pri mladostnikih podobno kot pri odraslih (27,29). Alkilirajoča zdravila v kombinaciji s kortikosteroidi, pa tudi z zaviralci kalcinevrina ($\pm$ steroidi), so zdravila prve izbire, dodatna obetavna zdravila pa vključujejo rituksimab, mikofenolat in adrenokortikotropni hormon (29). Odziv na zdravljenje je prisoten v manj kot polovici primerov primarne membranske nefropatije, povezane s PLA2R (28). Čeprav ni jasnega priporočila glede uporabe

rituksimaba kot zdravljenja prve izbire pri teh pediatričnih bolnikih, vse večje število serij primerov in poročil o primerih kaže, da je rituksimab obetavno sredstvo za zdravljenje primarne oblike (27).

IgA nefropatija

Za IgA nefropatijo je značilna prisotnost neustrezno glikoziliranih imunoglobulinov A ter odlaganje imunskih kompleksov IgA-IgG v mezangiju glomerula, kjer sprožijo vnetni proces. Najpogosteje se diagnosticira prav v mladostniškem obdobju. Pokaže se kot izolirana mikroskopska hematurija ali hematurija s proteinurijo, ki pa ni v nefrotskem obsegu. Pri manjši podskupini bolnikov se lahko pokaže kot akutni nefritični sindrom, nefrotski sindrom ali ledvična odpoved (31,32). Je posledica nenormalne tvorbe galaktozno pomanjkljivega IgA1 in nastajanja imunskih kompleksov v krvnem obtoku, ki se sčasoma odložijo v glomerulih, kar vodi do aktivacije komplementa in vnetnih mediatorjev ter do glomerulne poškodbe. Patološke spremembe, odkrite pri ledvični biopsiji, so zelo različne, in sicer od minimalne mezangijske proliferacije do hudih vnetnih sprememb z nastankom polmeseca (31). Pri IgA nefropatiji so vključene genetske značilnosti, saj je bilo ugotovljeno, da so genetski dejavniki vključeni v raven galaktozilacije IgA1 (33).

V otroštvu IgA nefropatija redko napreduje v odpoved ledvic, ki pa se pogosto pojavi v odrasli dobi. Zato odkrivanje in zgodnje zdravljenje nefritisa ponuja pomembno priložnost za zmanjšanje posledic vnetja v odrasli dobi. Zaradi teh razlogov se je zanimanje usmerilo na individualno napovedovanje tveganja pri otrocih z IgA nefropatijo, ki je največje ravno pri pomembni proteinuriji. Trenutno proteinurija $> 0,5 \text{ g/dan}/1,73 \text{ m}^2$ predstavlja najpomembnejše tveganje za napredovanje bolezni (31). Huda proteinurija v obsegu $> 1 \text{ g/m}^2/\text{dan}$ je najmočnejši napovedni dejavnik za neugodni izid bolezni (32). Organizacija Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) predlaga zdravljenje otrok z IgA nefropatijo in vztrajajočo proteinurijo $> 0,5 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2/\text{dan}$ z zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Če pa kljub zdravljenju proteinurija vztraja 3–6 mesecev, razmislimo o dodajanju glukokortikoidov. Zgodnja uvedba odločnejše terapije s kortikosteroidi je bila uspešna pri pediatričnih primerih z aktivnimi histološkimi spremembami, vključno z otroki s hudo mezangijsko proliferacijo in endokapilarnimi ali ekstrakapilarnimi akutnimi spremembami. Novi obetavni terapevtski pristopi so še v fazi ocenjevanja in bodo verjetno spremenili dolgoročno napoved izida IgA nefropatije pri otrocih (31).

Nekateri biološki označevalci (GdIgA1-imunski kompleksi), ki sodelujejo v patofiziologiji IgA nefropatije, so se izkazali za dejavnike tveganja za napredovanje in bi lahko postali tarče za nove terapije (33). Trenutno potekajo raziskave, ki vključujejo inhibicijo limfocitov B (rituksimab se doslej ni izkazal za uspešnega), modulacijo molekul družine tumor nekrotizirajočih faktorjev, TOLL-podobnih receptorjev, proteasomov, inhibitorje tirozinske kinaze, raziskave z zaviranjem komplementa, novejša terapija, usmerjene v imunski sistem črevesne sluznice, budezonid z delovanjem v črevesju, raziskuje pa se tudi vloga antibiotikov in probiotikov (33).

Postinfekcijski glomerulonefritis

Postinfekcijski glomerulonefritis je še vedno najpogostejši vzrok akutnega glomerulonefritisa pri otrocih. Čeprav je v preteklosti veljal predvsem za zaplet streptokoknih okužb, je danes dobro znano, da lahko okužba s številnimi drugimi patogeni sproži imunski odziv, ki povzroči glomerulno poškodbo. Večina otrok s postinfekcijskim glomerulonefritsom ima odlično napoved izida s popolnim okrevanjem ledvične funkcije in brez ponovitve (34).

Značilno se kaže s hematurijo, proteinurijo, povišanim krvnim tlakom, zmanjšano ledvično funkcijo in s posledičnimi oteklina, torej s sliko akutnega nefritičnega sindroma. Klinična slika obsega razpon od brezsimptomne mikroskopske hematurije do hitro potekajočega glomerulonefritisa (35).

Večji del primerov se pojavlja v deželah v razvoju. V raziskavi otrok z nefritičnim sindromom so postinfekcijski glomerulonefritis dokazali v 4 %, od tega skoraj polovico primerov v mladostniškem obdobju (36). Za postinfekcijski glomerulonefritis je značilna znižana vrednost komplementnih frakcij C3 in CH50, ki se normalizirata v 6–8 tednih (35). Znižanje frakcij je posledica avtoimunskega odziva ob okužbi na nefritogene (najpogosteje streptokokne) antigene, ki vodi do tvorbe imunskih kompleksov in aktivacije alternativne poti komplementa, kar povzroči vnetje in poškodbo glomerulov (37).

Diagnoza postinfekcijskega glomerulonefritisa je običajno klinična s prepoznavo akutnega nefritisa, z dokazom streptokokne okužbe in s hitrim izboljševanjem stanja. Kadar pa bolezen napreduje dlje kot 2 tedna ali kadar hematurija ali povišan krvni tlak trajata dlje kot 4 ali 6 tednov, oziroma kadar ni ustrezne dokumentacije o predhodni okužbi s streptokokom, je potrebno razmišljati o drugih vzrokih bolezni; večkrat je za razlikovanje med njimi potrebna tudi biopsija ledvic (38).

Zdravljenje obsega antibiotično terapijo (streptokokne)

okužbe in podporno terapijo, le redko je potrebna nadomestna ledvična terapija ob akutni ledvični odpovedi. Ob hkratnem povišanem krvnem tlaku je zdravilo izbire diuretik. Običajno je bolezen samoomejujoča z dobro napovedjo izida, čeprav se v manjši skupini bolnikov lahko kasneje pojavijo zapleti (povišan krvni tlak, naraščajoča proteinurija, zmanjšanje glomerulne filtracije) (39).

Tubulni vzroki

Proteinurija je lahko prisotna pri različnih tubulnih boleznih. Pojavi se zaradi okvare tubulnih celic, ki igrajo v normalnih fizioloških razmerah ključno vlogo pri reabsorpciji filtriranih beljakovin. Za razliko od glomerulne proteinurije, pri kateri je delovanje tubulov ohranjeno in do proteinurije pride zaradi povečanega prehajanja beljakovin skozi glomerule, je pri tubulni disfunkciji motena sposobnost reabsorpcije celic proksimalnega tubula (40). V mladostniškem obdobju se proteinurija zaradi tubulnih bolezni najpogosteje pojavlja v okviru Fanconijevega sindroma in akutne tubulne nekroze ledvic.

Fanconijev sindrom je bolezen proksimalnih ledvičnih tubulov, ki vodi v čezmerno izgubo aminokislin, glukoze, fosfata, sečne kisline, bikarbonata, kar vodi v izgubo soli skozi ledvice, hipokalemijo, presnovno acidozo, hiperkalciurijo in nizkomolekularno proteinurijo (41). Lahko gre za primarno ali sekundarno obliko; slednja je v tem obdobju najpogosteje povezana z zdravili, lahko pa tudi z redkejšimi boleznimi, kot sta cistinoza in tubulointersticijski nefritis z uveitisom (42,43). Akutna tubulna nekroza je najpogosteje povezana z zdravili – aminoglikozidi, cisplatinom, amfotericinom B, nesteroidnimi antirevmatiki – in z uporabo radioloških kontrastnih sredstev (4).

Proteinurija, povezana z motnjami ledvičnih tubulov, je na splošno blaga. Posebno zdravljenje torej ni potrebno, ker zdravimo osnovno bolezen. Tubulno proteinurijo prepoznamo s prisotnostjo beljakovin z nizko molekulsko maso v urinu. Določamo jih v urinu (alfa-1-mikroglobulin, beta-2-mikroglobulin), redkeje lahko tudi z elektroforezo beljakovin v urinu. Tubulna proteinurija tako redko sproži diagnostične dileme; osnovna bolezen, ki jo povzroča, pa se ponavadi odkrije pred pojavom proteinurije (44).

Sistemske vzroke

Sladkorna bolezen

Sladkorna bolezen tipa 1, vse pogosteje pa tudi tipa 2, se pogosto pojavi v otroštvu. Medtem ko se diabetična ledvična bolezen, npr. izguba hitrosti glomerulne filtracije, ne pojavi do odrasle dobe, biopsije ledvic kažejo strukturne spremembe diabetične ledvične bolezni že 1,5–5 let po pojavu sladkorne bolezni tipa 1. Najzgodnejši klinični znak

diabetične ledvične bolezni je povečano izločanje albumina z urinom, ki se običajno pojavi že v otroštvu in predvsem pri najstnikih. Predstavlja pomembno priložnost za odkrivanje in posredovanje pri zgodnji diabetični ledvični bolezni, morda uspešneje kot kasneje v poteku bolezni (45). Odkrivanje diabetične ledvične bolezni temelji na določanju mikroalbuminurije, običajno v jutranjem vzorcu urina. Mikroalbuminurija je najzgodnejši kazalnik diabetične nefropatije in se lahko brez ustreznega zdravljenja razvije v KLB ter naposled v ledvično odpoved. Raziskave o prisotnosti diabetične ledvične bolezni se usmerjajo na določanje ravni albumina v urinu, ki kažejo na visoko prevalenco povečanih ravni. Sistematična analiza večjega števila raziskav je pokazala, da je mikroalbuminurija prisotna v več kot 20 % pediatričnih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (46) in tipa 1 (47). Raziskava je pokazala tudi, da je vztrajajoča mikroalbuminurija prisotna v manj kot polovici primerov, torej v približno 10 % pediatričnih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 (47). Prisotnost diabetične ledvične bolezni v mladostniškem obdobju označuje podskupino ljudi s sladkorno boleznijo, ki so izpostavljeni največjemu tveganju zgodnje umrljivosti zaradi srčno-žilnih zapletov, zlasti ob prisotnosti ostalih soobolevnosti, ki velikokrat spremljajo bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 (povišan krvni tlak, debelost). Ta dejstva podpirajo pomembno vlogo odkrivanja, preprečevanja in zdravljenja diabetične ledvične bolezni v mladostniškem obdobju (45).

Povišan krvni tlak

Prevalenca povišanega krvnega tlaka pri mladostnikih se je v zadnjem desetletju povečala. Ta trend je najverjetneje povezan s povečanjem primarne hipertenzije ob naraščajoči stopnji debelosti v tej skupini bolnikov. Življenjski slog in genetika igrata pri tem pomembno vlogo (48). Kot pri sladkornih bolnikih, tudi v tej skupini bolnikov albuminurija tradicionalno velja za znak hipertenzivne okvare ledvic s srčno-žilnim tveganjem. Zaradi svoje močne napovedne moči za srčno-žilne in ledvične dogodke je iskanje povečanja izločanja albumina v urinu postalo koristen način za ocenjevanje celotnega srčno-žilnega tveganja v klinični praksi (49). Največje tveganje za razvoj mikroalbuminurije ter kasneje ta upad ledvične funkcije imajo mladostniki z debelostjo in z debelostjo povezanim povišanim krvnim tlakom ali s sladkorno boleznijo tipa 2. Zdravljenje je usmerjeno v izgubo telesne mase z ukrepi zdravega življenjskega sloga, prehranske ukrepe ob povišanem krvnem tlaku in uvedbo zdravil, če ti ukrepi niso uspešni. V prvi vrsti pridejo v poštev zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron, s katerimi zmanjšujemo tudi proteinurijo in ohranjamo ledvično funkcijo (50).

Z debelostjo povezana nefropatija

Debelost brez povišanega krvnega tlaka ali prisotnosti sladkorne bolezni sama po sebi lahko vodi v nefropatijo, ki jo povezujemo z debelostjo. Debelost vodi v poškodbo ledvic zaradi svojega provnetnega značaja z izločanjem različnih bioaktivnih citokinov iz maščobnega tkiva ter zaradi potrebe po povečanem obtoku skozi telo (povečana potreba), kar vodi tudi v hiperfiltracijo ledvic (51). Tipične histološke značilnosti ledvic v primerih hude debelosti vključujejo glomerulno hipertrofijo, žariščno segmentno glomerulosklerozo, povečan mezangijski matriks in hipercelularnost, relativno ohranjeno morfologijo podocita in odsotnost dokazov o vnetni ali imunsko posredovani patogenezi (52). Poudariti je potrebno, da je pridobitev vzorca ledvic pri hudi debelosti velik izziv. V prvi vrsti so za biopsijo potrebne daljše igle, ki pa niso vedno dostopne. Kljub UZ vodeni biopsiji je preglednost ob veliki količini maščevja slaba in možnost, da se zajame maščobno tkivo namesto ledvičnega, toliko večja. Pomembno je poudariti tudi, da so ob sumu na zaplet možnosti diagnosticiranja s slikovnimi preiskavami manjše zaradi omejitve nosilnosti dodatnih slikovnih metod, s katerimi bi možni zaplet lahko opredelili, saj je preglednost z UZ slaba. Navedeni razlogi vodijo v nejasnost incidence z debelostjo povezane nefropatije. Poleg tega je v svojih začetkih bolezen subklinična in jo sploh težko prepoznamo. Prvi parameter, ki kaže na nenormalno delovanje ledvic, je mikroalbuminurija. Bolezen se stopnjuje z razvojem ledvične skleroze in fibroze s pomembnim upadom ledvične funkcije. Zaradi tveganja, da se poveča prevalenca ob naraščajoči debelosti, se raziskujejo številni novi kazalci, s katerimi bi lahko stanje bolje opredelili (51). Zdravljenje temelji na metodah izgube telesne mase in zaviranju sistema renin-angiotenzin-aldosteron (50,51).

ZAKLJUČKI

Proteinurija je v mladostniški dobi pogosta najdba, a je najpogostejše prehodne narave. Pomembno je prepoznati vztrajajočo proteinurijo z dodatnimi preiskavami, včasih pa je potrebna tudi biopsija ledvic. Opredeleitev osnovnega vzroka je pomembna, saj je v nekaterih primerih možno specifično zdravljenje oziroma zdravljenje osnovne bolezni, ki vpliva na količino proteinurije. Hkrati pa vedno pride v poštev podporno zdravljenje, ki pri proteinuriji v prvi vrsti vključuje ukrepe zdravega življenjskega sloga ter jemanje zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron.

LITERATURA

1. Jang KM, Cho MH. Clinical approach to children with proteinuria. *Child Kidney Dis.* 2017; 21: 53–60.
2. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination (PARADE). *Pediatrics.* 2000; 105: 1242–9.
3. Trihono P, Wulandari N, Supriyatno B. Asymptomatic proteinuria in Indonesian adolescent students. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2019; 30: 694.
4. Leung AKC, Wong AHC, Barg SSN. Proteinuria in children: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2017; 95: 248–54.
5. Yang CY, Chen FA, Chen CF, Liu WS, Shih CJ, Ou SM, et al. Diagnostic accuracy of urine protein/creatinine ratio is influenced by urine concentration. *PloS One.* 2015; 10: e0137460.
6. Huang Y, Yang X, Zhang Y, Yue S, Mei X, Bi L, et al. Correlation of urine protein/creatinine ratios to 24-h urinary protein for quantitating proteinuria in children. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 463–8.
7. Magalhães P, Mischak H, Zübig P. Urinary proteomics using capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry for diagnosis and prognosis in kidney diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016; 25: 494–501.
8. Viteri B, Reid-Adam J. Hematuria and proteinuria in children. *Pediatr Rev.* 2018; 39: 573–87.
9. Naderi ASA, Reilly RF. Primary care approach to proteinuria. *J Am Board Fam Med.* 2008; 21: 569–74.
10. Mazaheri M, Assadi F. Simplified algorithm for evaluation of proteinuria in clinical practice: how should a clinician approach? *Int J Prev Med.* 2019; 10: 35.
11. Santangelo L, Netti GS, Giordano P, Carbone V, Martino M, Torres DD, et al. Indications and results of renal biopsy in children: a 36-year experience. *World J Pediatr.* 2018; 14: 127–33.
12. Poortmans JR, Haggenmacher C, Vanderstraeten J. Postexercise proteinuria in humans and its adrenergic component. *J Sports Med Phys Fitness.* 2001; 41: 95–100.
13. Ingold CJ, Bhatt H. Orthostatic proteinuria. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 May 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562308/>.
14. Arslan Z, Koyun M, Erençin H, Akbaş H, Aksoy GK, Çomak E, et al. Orthostatic proteinuria: an overestimated phenomenon? *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 1935–40.
15. Dönmez YN, Koksoy AY, Bako D, Giray D, Epcacan S. Autonomic disturbances in children with Nutcracker syndrome: a case control study. *Indian Pediatr.* 2024; 61: 1114–8.
16. Kalantar DS, Park SJ, Shin JI. Nutcracker syndrome in children: review of symptom, diagnosis, and treatment. *Child Kidney Dis.* 2023; 27: 89–96.
17. Cronan JC, Hawkins CM, Kennedy SS, Marshall KW, Rostad BS, Gill AE. Endovascular management of Nutcracker syndrome in an adolescent patient population. *Pediatr Radiol.* 2021; 51: 1487–96.
18. Muthu V, Ramachandran R, Nada R, Kumar V, Rathil M, Kohli H, et al. Clinicopathological spectrum of glomerular diseases in adolescents: a single-center experience over 4 years. *Indian J Nephrol.* 2018; 28: 15.
19. Baqi N, Singh A, Balachandra S, Ahmad H, Nicastri A, Kytinski S, et al. The paucity of minimal change disease in adolescents with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 105–7.
20. Chen DP, Helmuth ME, Smith AR, Canetta PA, Ayoub I, Mucha K, et al. Age of onset and disease course in biopsy-proven minimal change disease: an analysis from the Cure Glomerulonephropathy Network. *Am J Kidney Dis.* 2023; 81: 695–706.e1.

21. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2: 880–90.
22. Jellouli M, Abidi K, Askri M, Ferjani M, Najja O, Hammi Y, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in children. *Tunis Med*. 2016; 94: 356–9.
23. Kiffel J, Rahimzada Y, Trachtman H. Focal Segmental glomerulosclerosis and chronic kidney disease in pediatric patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011; 18: 332–8.
24. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glasscock RJ, Fervenza FC. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: a clinicopathologic approach. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 759–74.
25. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 2207–12.
26. Longhitano E, Calabrese V, Casuscelli C, Di Carlo S, Maltese S, Romeo A, et al. Proteinuria and progression of renal damage: the main pathogenetic mechanisms and pharmacological approach. *Medicina (Mex)*. 2024; 60: 1821.
27. Huang G, Liu F, Yu L, Wang J, Chen J, Mao J. Pediatric membranous nephropathy: in the novel antigens era. *Front Immunol*. 2022; 13: 962502.
28. Kumar V, Varma AK, Nada R, Ghosh R, Suri D, Gupta A, et al. Primary membranous nephropathy in adolescence: a prospective study. *Nephrology*. 2017; 22: 678–83.
29. Ayalon R, Beck LH. Membranous nephropathy: not just a disease for adults. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 31–9.
30. Dettmar AK, Wiech T, Kemper MJ, Soave A, Rink M, et al; Pediatric MN Study Group. Immunohistochemical and serological characterization of membranous nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 463–72.
31. Coppo R, Peruzzi L. IgA Nephropathy. In: Schaefer F, Greenbaum LA, eds. *Pediatric kidney disease* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 509–30 [cited 2025 May 16]. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-11665-0_17.
32. Oates A. IgA nephropathy. In: Haddad MN, Winnicki E, Nguyen S, eds. *Adolescents with chronic kidney disease* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 107–28 [cited 2025 May 16]. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-97220-6_7.
33. Cambier A, Gleeson PJ, Flament H, Le Stang MB, Monteiro RC. New therapeutic perspectives for IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 497–506.
34. Mohammad D, Baracco R. Postinfectious glomerulonephritis. *Pediatr Ann*. 2020; 49: e273–7.
35. Duong MD, Reidy KJ. Acute postinfectious glomerulonephritis. *Pediatr Clin North Am*. 2022; 69: 1051–78.
36. Shrestha M, Chimoriya R, Dhungel A, Koirala S, Bhatta R, Basnet B. Acute post-infectious glomerulonephritis in children admitted to a tertiary care hospital: a descriptive cross-sectional study. *J Nepal Med Assoc*. 2024; 62: 264–8.
37. Chauvet S, Berthaud R, Devriese M, Mignotet M, Vieira Martins P, Robe-Rybikine T, et al. Anti-factor B antibodies and acute postinfectious GN in children. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31: 829–40.
38. Keskinian VS, Lattanza B, Reid-Adam J. Glomerulonephritis. *Pediatr Rev*. 2023; 44: 498–512.
39. Kanjanabuch T, Kittikowit W, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5: 259–69.
40. Chow MBC, Yildiz V, Biederman L, Dasgupta A, Satoskar AA, Chow A, et al. Proteinuria and proximal tubular epithelial cells: correlation between immunofluorescence, histology, and degree of proteinuria. *Front Nephrol*. 2024; 4: 1469388.
41. Igarashi T, Emma F, Hayes W. Pediatric Fanconi syndrome. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R, eds. *Pediatric nephrology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 849–76 [cited 2025 May 19]. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-52719-8_38.
42. Hamayel D, Dittakavi T, Kim E. Fanconi syndrome in an adolescent male. *Pediatrics*. 2022; 149: 817.
43. Drube J, Schiffer E, Mischak H, Kemper MJ, Neuhaus T, Pape L, et al. Urinary proteome pattern in children with renal Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 2161–9.
44. Leung AKC, Wong AHC. Proteinuria in children. *Am Fam Physician*. 2010; 82: 645–51.
45. Afkarian M. Diabetic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 65–74.
46. Cioana M, Deng J, Hou M, Nadarajah A, Qiu Y, Chen SSJ, et al. Prevalence of hypertension and albuminuria in pediatric type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021; 4: e216069.
47. Alleyn CR, Volkening LK, Wolfson J, Rodriguez-Ventura A, Wood JR, Laffel LMB. Occurrence of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes: importance of age and diabetes duration. *Diabet Med*. 2010; 27: 532–7.
48. Matossian D. Pediatric hypertension. *Pediatr Ann*. 2018; 47: e499–503.
49. Viazi F, Pontremoli R. Blood pressure, albuminuria and renal dysfunction: the „chicken or egg“ dilemma. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 1453–5.
50. Van Den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, De Zeeuw D, Wühl E, Schaefer F, et al. Early proteinuria lowering by angiotensin-converting enzyme inhibition predicts renal survival in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 2225–33.
51. Mackowiak-Lewandowicz K, Ostalska-Nowicka D, Zaorska K, Kaczmarek E, Zachwieja J, Witt M, et al. Chronic kidney disease predictors in obese adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37: 2479–88.
52. Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr*. 2001; 138: 481–5.

Avtor za dopisovanje:

Asist. dr. 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/mirjam.mocnik@ukc-mb.si

ukc-mb.si

MLADOSTNIK S PROTEINURIJO – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU

Kvalitativna klasifikacija proteinurije

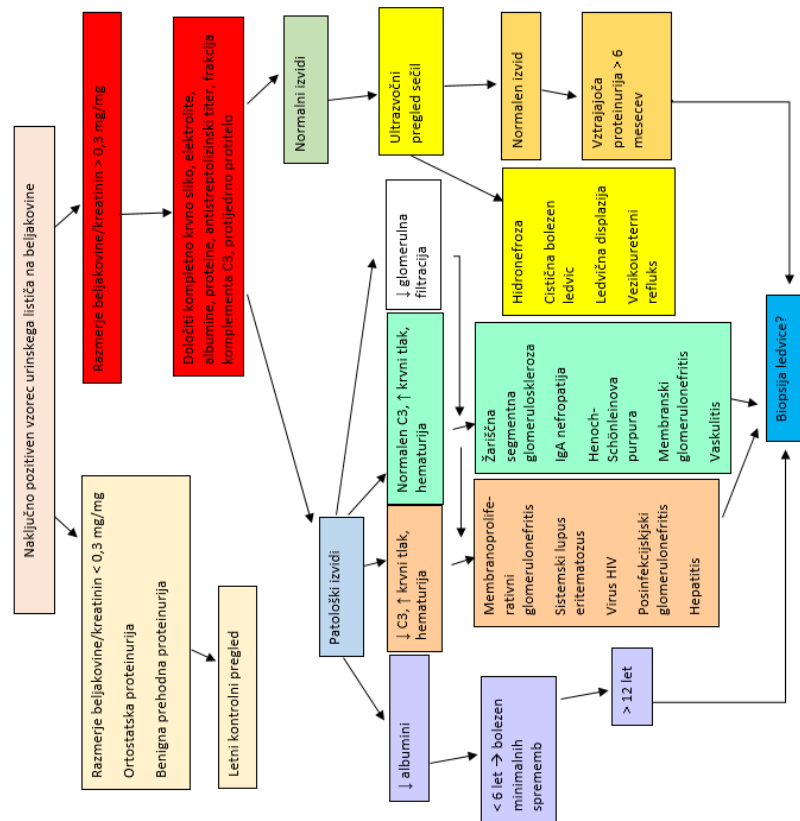
- Glomerulna: prepuščanje albuminov.
- Tubulna: prepuščanje beljakovin z nizko molekulsko maso.
- Prelivna: povečano nastajanje beljakovin z nizko molekulsko maso.

Kvantitativna klasifikacija proteinurije

- Urinski lističi – semikvantitativna ocena.
- Razmerje proteini/kreatinin v enkratnem vzorcu urina.
- Določitev količine v 24-urnem urinu.

Etiološka klasifikacija

- Benigna/prehodna. **↑ najpogostejši vzrok**
- Glomerulna: nefrotski sindrom.
- Tubulna: znaki osnovne bolezni.
- Sistemska: znaki osnovne bolezni.



MLADOSTNIK Z OKUŽBO SEČIL – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU

URINARY TRACT INFECTIONS IN ADOLESCENTS – APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Tadej Petek,^{1,3} Nataša Marčun Varda^{2,3}

¹Oddelek za otroško kirurgijo, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

²Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

³Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Okužbe sečil so najpogostejše bakterijske okužbe pri otrocih in mladostnikih, pri čemer se njihova pojavnost, klinična slika in povzročitelji razlikujejo glede na starost, spol ter prisotnost anatomskih ali funkcionalnih nepravilnosti sečil. *Escherichia coli* je najpogostejši povzročitelj pri nezapletenih okužbah, medtem ko se pri zapletenih in bolnišničnih okužbah pogosteje pojavljajo *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* in drugi mikroorganizmi. Pri mladostnikih so simptomi okužbe spodnjih sečil lahko podobni simptomom spolno prenosljive bolezni, kar lahko oteži diagnosticiranje. Pomembno je natančno mikrobiološko testiranje in ločevanje med pomembno in nepomembno bakteriurijo. Pri spolno aktivnih mladostnikih je smiselno sočasno opraviti tudi preiskave spolno prenosljivih okužb. Zdravljenje temelji na pravočasni uvedbi ustreznega antibiotika glede na lokalne podatke o odpornosti in klinični potek bolezni. Hospitalizacija je potrebna pri prizadetih mladostnikih in v zapletenih primerih. Slikovne preiskave omogočajo oceno anatomskih nepravilnosti in ledvičnih sprememb. Po končanem zdravljenju je pomembno spremljanje, še posebej pri mladostnikih z dejavniki tveganja za ponovitev ali nastanek ledvičnih brazgotin. Prispevek poudarja pomen celostne obravnave otrok in mladostnikov z okužbo sečil ter nujnost prilagojenega pristopa glede na starost, klinično sliko in morebitne pridružene bolezni.

Gljučne besede: okužbe sečil, otroci, mladostniki, protimikrobna terapija, zapleti.

ABSTRACT

Urinary tract infections are the most common bacterial infections in children and adolescents, with their incidence, clinical presentation, and causative agents varying according to age, sex, and the presence of anatomical or functional abnormalities of the urinary tract. *Escherichia coli* is the most frequent pathogen in uncomplicated infections, whereas *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, and other microorganisms are more commonly found in complicated and hospital-acquired infections. In adolescents, symptoms of lower urinary tract infections can be similar to those of sexually transmitted infections, which can complicate the diagnostics. Precise microbiological testing and differentiation between significant and insignificant bacteriuria are essential. In sexually active adolescents, concurrent diagnostic testing for sexually transmitted infections is also advisable. Treatment is based on the timely initiation of an appropriate antibiotic, taking into account local antimicrobial resistance data and the clinical course of the disease. Hospitalisation is indicated in seriously ill adolescents and in complicated cases. Imaging studies allow for the assessment of anatomical abnormalities and renal changes. After completion of treatment, follow-up is important, particularly in adolescents with risk factors for recurrence or renal scarring. This article emphasises the importance of a comprehensive approach to the management of urinary tract infections in children and adolescents, as well as the need for an individualised approach based on age, clinical presentation, and potential associated risk factors.

Key words: urinary tract infection, children, adolescents, antimicrobial therapy, complications.

UVOD

Okužbe sečil (OS) so med najpogostejšimi bakterijskimi okužbami pri otrocih, kar velja tudi za mladostnike. Najpogostejši uropatogen pri doma pridobljeni okužbi je *E. coli*, v bolnišničnem okolju in pri bolnikih s strukturnimi in funkcijskimi okvarami sečil pa se pojavljajo okužbe s povzročitelji *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.* in *Candida spp.* Pri mladostnicah se pojavlja tudi okužba s povzročiteljem *Staphylococcus saprophyticus* (1). Prevalenca OS pri otrocih je ocenjena na 7 % (2). Na pojavnost pomembno vplivata spol in starost otroka, pri čemer je največ okužb v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju. Pri dojenčkih starosti do 3 mesecev z vročinskim stanjem se OS pojavljajo pri okrog 20 % neobrezanih in 2 % obrezanih fantkov ter pri 7 % deklet. Pri fantkih je incidenca najvišja v prvih 6. mesecih življenja in se postopno niža do 6. leta starosti, ko znaša okrog 2 %. Pri deklicah je trend obraten z nizko incidenco v prvih 6. mesecih življenja in s porastom do starosti 6 let, ko znaša okrog 11 % (2), kar je pogojeno s kolonizacijo perineja z enteričnimi organizmi, visoko vrednostjo pH nožnice v predpubertetnem obdobju in z veliko adhezivnostjo bakterij na vaginalni epitel (3).

Incidenca OS pri mladostnikih je precej nižja. V študiji mladostnikov in mladih odraslih je incidenca znašala okrog 5 OS na leto na 10 000 oseb. Pri mladostnicah, zlasti pri spolno aktivnih, so OS pogostejše in so v večini nezapletene. Bakteriurija brez simptomov je v obdobju adolescence pogosta najdba (okrog 3 %) (4) in je ne zdravimo.

Tabela 1: Najpogostejši povzročitelji okužb sečil pri mladostnikih.

Skupina	Tipični patogeni
Vsi	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , redkeje <i>Proteus spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i>
Mladostnice	<i>S. saprophyticus</i> , <i>Proteus spp.</i>
Zapletene okužbe	<i>Enterococcus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Candida spp.</i>

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA OKUŽBO

V monocentrični študiji 948 otrok z OS so prisotnost dejavnika tveganja okužbe ugotavljali v slabi polovici primerov. Najpogostejši dejavnik tveganja je bila prisotnost prirojenih anomalij sečil (*angl.* congenital anomaly of kidney and urinary tract, CAKUT), ugotovljena pri 26 % otrok, a zlasti v starostnem obdobju od 0 do 2 let. Okužbe v

šolskem obdobju so bile redke, okrog 15 % vseh primerov okužb. V šolskem obdobju je bil najpogostejši dejavnik tveganja prisotnost CAKUT (22 %), čemur so sledili nevrogeni mehur (20 %) in zaprtje (10 %), redkeje pa spremembe mehurja, jemanje imunosupresivnih zdravil, urolitiza in sladkorna bolezen (3). Med dejavniki tveganja pri adolescentih je potrebno omeniti tudi spolno aktivnost in funkcionalne mikcijske motnje, npr. disfunkcionalno mikcijo (5,6).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika akutne OS je pri starejših otrocih bolj značilna in lažja za prepoznavo kot pri mlajših, zlasti otrocih, ki še ne govorijo. Pri okužbi spodnjih sečil mladostnik navaja dizurične težave, lahko je prisotno uhajanje urina (enureza), pogosto odvajanje vode v majhnih količinah, lahko so prisotne bolečine v spodnjem delu trebuha. Bolniki poročajo o spremenjenem videzu in vonju urina. Ob okužbi zgornjih sečil so izraženi sistemski znaki okužbe s stanjem visoke vročine, z oslabelostjo, bolečnostjo v ledvenem predelu, s pomanjkanjem apetita, z bruhanjem in dizurijo (7).

Podobno klinično sliko kot okužba spodnjih sečil lahko vidimo pri spolno prenosljivih okužbah (v nadaljevanju SPO). Razločevanje je lahko težavno. V analizi 233 mladostnic s simptomi v sečilih ob obisku urgentne ambulate so pediatri pravilno prepoznali okrog četrtino primerov SPO, polovica primerov ni bila prepoznana. V tej kohorti pa je bila pri kar ¾ primerov nepravilno postavljena diagnoza SPO. OS so pravilno prepoznali pri 2/3 bolnikov, okrog 6 % bolnic pa je imela sočasno OS in SPO (8), kar kaže na težavnost pravilnega diagnosticiranja OS in SPO v dežurnih ambulantah.

Na majhnem vzorcu mladostnic s simptomi OS so avtorji v študiji leta 1982 analizirali prisotnost SPO (*Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex virus*, *Chlamidia trachomatis*) in ugotavljali prisotnost vsaj enega od spolno prenosljivih patogenov v 29 %, 17 % je imelo potrjeno OS, dodatnih 17 % pa hkrati OS in SPO (9). Novejša poročila Hupperta s sod. (10) niso podprla teh dognanj, saj je bilo ugotovljeno, da spolno aktivne mladostnice s simptomi v sečilih v primerjavi z mladostnicami brez simptomov nimajo v večji meri prisotnih povzročiteljev SPO. V laboratorijskih preiskavah je bila pri bolnicah brez simptomov prisotnost levkociturije ali hematurije povezana s SPO, prisotnost nitritov ali proteinov v urinu pa z OS. Iz dognanj so povzeli priporočilo, naj se spolno aktivnim mladostnicam, ki navajajo simptome OS, odvzame tudi kužnine za dokaz SPO (10).

DIAGNOSTICIRANJE OS V OBDOBJU ADOLESCENCE

Diagnosticiranje OS pri otrocih in mladostnikih temelji na posodobljenih združenih smernicah Evropskega združenja za pediatrično urologijo in Evropskega združenja za urologijo (2), v slovenskem prostoru pa je bilo opisano v prispevku v reviji Slovenska pediatrija leta 2023 (7).

Pri starejšem otroku ali mladostniku s sumom na OS odvajamo vzorec nativnega urina po metodi srednjega curka za urinokulturo. Za dokaz in postavitve diagnoze akutne OS je pomembna pozitivna urinokultura. Pri spolno aktivnih posameznikih z genito-urinarnimi težavami je smiselno odvzeti tudi vzorce za SPO. Pomembno je razlikovati med signifikantno (klinično pomembno) bakteriurijo, ki kaže na prisotnost okužbe, in nepomembno bakteriurijo, ki je običajno posledica kontaminacije vzorca.

V večini primerov je povzročitelj okužbe ena sama bakterijska vrsta, katere rast v sveže odvzetem vzorcu urina iz srednjega curka doseže koncentracijo vsaj 100.000 (10^5) CFU (*angl.* colony forming units)/ml. Pri vzorcih, odvzetih z invazivnimi metodami, kot sta kateterizacija ali suprapubična aspiracija, so diagnostični pragovi nižji. Za patološki rezultat pri vzorcu, odvzetem s katetrom, velja prisotnost ≥ 10.000 CFU/ml enega uropatogena. Pri odvzemu urina s suprapubično aspiracijo se za pomembno šteje kakršna koli bakterijska rast. Če sta v urinu prisotni 2 verjetni uropatogeni vrsti, se za signifikantno bakteriurijo šteje rast ≥ 100.000 CFU/ml ene vrste in ≥ 50.000 CFU/ml druge vrste. Prisotnost 3 ali več različnih bakterijskih vrst običajno kaže na kontaminacijo vzorca. Poseben primer je bakteriurija brez simptomov (prikrita bakteriurija), ki pomeni prisotnost ≥ 100.000 CFU/ml uropatogenov brez kliničnih znakov OS in brez piurije. Možen je tudi dokaz pomembne bakteriurije na semikvantitativni način po metodi »dip-slide« (npr. Uricult®, Uriline®), s katerim lahko opredelimo prisotnost po Gramu pozitivnih in negativnih bakterij v vzorcu urina. Metoda pa ne nudi opredelitve odpornosti mikroorganizmov, zato vse pozitivne izvide odpošljemo v mikrobiološki laboratorij za potrditev.

Otrokom s sumom na okužbo zgornjih sečil in sistemskimi znaki okužbe odvajamo vzorec krvi za določitev krvne slike in parametrov vnetja. Na podlagi izsledkov metaanalize Cochrane library (11) vrednost C-reaktivnega proteina < 20 mg/L govori proti akutni okužbi zgornjih sečil z verjetnostjo okužbe < 20 %. Vrednost hitrosti sedimentacije eritrocitov pri razločevanju okužbe zgornjih in spodnjih sečil klinično ni uporabna. Najboljšo napovedno vrednost pri razločevanju okužbe zgornjih od spodnjih sečil ima prokalcitonin, ki tudi dobro napoveduje septični potek

okužbe (11). Povišane vrednosti $> 0,5$ ng/ml so po eni od raziskav povezane z nastankom ledvičnih brazgotin (12). Določitev elektrolitov in ledvičnih retentov je smiselna pri otrocih s sistemskimi znaki okužbe in pri tistih s ponavljajočimi se OS. Odvajamo tudi kri za hemokulturo.

Slikovne preiskave sečil so v akutni fazi bolezni na mestu za odkrivanje otrok s tveganjem za zapleteno okužbo, za odkrivanje brazgotin ledvic in spremljanje poteka bolezni. Opravimo jih pri otrocih s febrilnimi OS in znaki urosepse ter pri tistih z ledveno bolečino in hematurijo. V klinični praksi uporabljamo ultrazvočno (UZ) preiskavo ledvic, saj dobro prikaže morebitni nastanek ledvičnega abscesa in večino prirojenih napak sečil, ki pa so sicer pri mladostnikih redke (13). Zlati standard slikovnega prikaza parenhimske prizadetosti ledvic pri otrocih z akutnim pielonefritisom je scintigrafija s tehnejem-99 označeno dimerkaptosukcinski kislino (Tc-99 DMSA), ki pa zaradi sevanja ni v rutinski klinični rabi. UZ ledvic brez uporabe UZ kontrastnega sredstva nima dobre napovedne vrednosti pri razločevanju mesta OS (12,14). Z uporabo UZ kontrastnega sredstva (*angl.* contrast enhanced ultrasound, CEUS) je možno doseči dobro pozitivno (80 %) in negativno (80 %) napovedno vrednost v primerjavi s preiskavo s Tc-99 DMSA kot zlatim standardom (15), česar se v klinični praksi sicer redko poslužujemo. V primerjavi s Tc-99 DMSA ima difuzijsko oteženo magnetnoresonančno slikanje (MRI) ledvic boljšo občutljivost pri odkrivanju akutnih vnetnih sprememb ledvičnega tkiva in dobro prikaže nastanek ledvičnih brazgotin (16). Toda preiskava je dražja, težje dostopna in zahteva mirovanje bolnika med samo izvedbo.

ZDRAVLJENJE OS PRI STAREJŠIH OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Pravočasna uvedba pravilnega antibiotika v ustreznem odmerku je pomembna za omilitev simptomov okužbe in zmanjšanje tveganja za nastanek ledvičnih brazgotin. V retrospektivni kohortni študiji na velikem vzorcu otrok mediane starosti 11 mesecev je ob epizodi akutnega pielonefritisa okrog 7 % otrok razvilo brazgotine ledvic. Čas od začetka simptomov do uvedbe protimikrobnega zdravljenja je pomembno vplival na pojavnost brazgotin. S pojavom brazgotin so bile povezane tudi višja starost otroka, pripadnost latinsko-ameriški rasi, ponavljajoče se OS in motnje praznjenja mehurja (17).

Zdravljenje OS pri mladostnikih temelji na enakih osnovnih načelih kot pri mlajših otrocih, vendar vključuje dodatne starostno specifične dejavnike, kot so drugačen klinični potek, spolna aktivnost in vprašanja sodelovanja pri

zdravljenju (kompliance). Pri sicer zdravih adolescentih z nezapleteno okužbo spodnjih sečil (cistitis) zadostuje peroralno zdravljenje, v primerih febrilne OS ali suma na okužbo zgornjih sečil pa je potreben razmislek o hospitalizaciji. Indikacije za hospitalizacijo mladostnikov z OS so: slabo klinično stanje otroka (sistemska prizadetost z možnostjo septičnega poteka), bruhanje in nezmožnost peroralnega vnosa zdravil ali pomislek glede slabega sodelovanja pri jemanju predpisanih zdravil. Hospitalizacija se priporoča tudi pri prisotnosti CAKUT (2,12).

Pri mladostnikih z nezapleteno okužbo spodnjih sečil je zaradi > 20-odstotnega deleža rezistence izolatov uropatogenih sevov *E. coli* v slovenskem prostoru (18) zdravljenje izbire nitrofurantoin 5 do 7 mg/kg/dan v 4 deljenih odmerkih (oz. 100 mg 2-krat dnevno pri pripravi s podaljšanim sproščanjem) za 5 dni, ali pri starosti vsaj 12 let enkratni odmerek fosfomicina 3 g peroralno. Ob preobčutljivosti ali kontraindikaciji za zdravilo prve izbire lahko uporabimo cefalosporinski antibiotik, npr. cefadroksil 30 mg/kg/dan (najvišji enkratni odmerek 1 g) v dveh deljenih odmerkih ali trimetoprim s sulfametoksazolom 6 do 8/30 mg do 40 mg/kg/dan v 2 deljenih odmerkih. Ob nejasnosti mesta okužbe lahko nezapletene primere zdravimo z amoksicilinom in klavulansko kislino v odmerku 45mg/6,4 mg/kg/dan (najvišji enkratni odmerek 875/125 mg) v 2 deljenih odmerkih (18,19). V skladu z izsledki Cochrane analize pri zdravljenju okužb spodnjih sečil otrok in mladostnikov s simptomi ni dovolj podatkov za prepričljivo prednost izbire enega antibiotika v primerjavi z drugim, so pa poročali o višjem deležu otrok z vztrajajočo (persistentno) bakteriurijo pri tistih, ki so prejeli samo en odmerek antibiotika. Deleži otrok z vztrajajočimi simptomi in s ponovitvijo okužbe so bili primerljivi (20).

Zapletene OS Evropsko združenje za pediatrično infektologijo opredeljuje kot okužbe s povečanim tveganjem za neuspeh običajnega empiričnega zdravljenja. Povišano tveganje zanje imajo otroci s pomembnimi anatomskimi ali funkcionalnimi spremembami sečil, ponavljajočimi se OS, novorojenčki, bolniki s spremljajočimi sistemskimi boleznimi in bolniki s težko obliko okužbe; nekatere indikacije so vezane tudi na mladostnike. Za večino otrok z zapletenimi okužbami se sprva priporoča začeti peroralno antibiotično zdravljenje, kar velja tudi za otroke s samo urološko boleznijo (vključuje tudi okužbe po operaciji), za bolnike samo s tahikardijo ob okužbi in bolnike s pridruženimi boleznimi. Parenteralno zdravljenje zapletenih okužb se priporoča pri otrocih s pomembnimi spremembami sečil (vezikoureterni refluks stopnje 4 ali 5, obstruktivne motnje sečil), pri otrocih s sepsa, otrocih z ledvičnim abscesom, pri starosti otrok < 2 meseca in

pri otrocih s presajeno ledvico ter pri imunsko oslabljenih bolnikih s sočasno nevtropenijo z vročino (21).

Nezapletene okužbe zgornjih sečil pri mladostnikih lahko zdravimo s cefalosporinskimi antibiotiki, npr. s cefuroksimom v odmerku 250 mg dvakrat dnevno (pri teži < 40 kg pa 30 mg/kg/dan v 2 deljenih odmerkih) ali z amoksicilinom s klavulansko kislino v odmerku 875/125 mg dvakrat dnevno (pri teži < 40 kg pa 45mg/6,4 mg/kg/dan v 2 deljenih odmerkih). V primeru kontraindikacije je v skladu s smernicami zdravljenja akutnega pielonefritisa NICE (angl. National Institute for Health and Care Excellence) možna tudi terapija s ciprofloksacinom 500 mg 2-krat dnevno za moške in ženske, ki niso noseče. Pri spolno aktivnih mladostnikih je pomembno razmisliti o hkratnem testiranju na SPO, kot sta *Chlamydia trachomatis* in *Neisseria gonorrhoeae*, saj lahko povzročata simptome, podobne OS (10).

Čeprav je hospitalizacija pri adolescentih redkeje potrebna kot pri mlajših otrocih, ostaja pomembna možnost pri zapletenih okužbah, slabem odzivu na zdravljenje ali v neugodnih socialnih okoliščinah. Večina adolescentov se na ustrezno terapijo odzove v 48 urah. Začetna antibiotična terapija intravensko običajno vključuje gentamicin v odmerku 5 do 7,5 mg/kg/dan v enkratnem odmerku (najvišji odmerek 240 do 320 mg dnevno) ali ceftriakson v odmerku 50 mg/kg/dan v enkratnem odmerku (najvišji odmerek 2 g), ki učinkovito pokrivata uropatogene seve *E. coli*. Vztrajajoča vročina ali poslabšanje stanja zahtevata ponovno oceno zaradi možnosti odpornosti, nastanka abscesa ali drugih mest okužbe. Ob kliničnem izboljšanju in ob vzpostavitvi peroralnega vnosa se zdravljenje nadaljuje z antibiotiki za peroralno jemanje. Skupno trajanje zdravljenja okužbe zgornjih sečil z vročino znaša 7–10 dni (12,19,22).

Cochrane analiza rabe antibiotikov pri otrocih z akutnim pielonefritisom poudarja, da je izključna peroralna raba antibiotikov v trajanju 10 do 14 dni enako učinkovita kot kombinacija nekajdnevne (3 do 4 dni) parenteralne terapije in nato prehoda na peroralni vnos. V primeru odločitve za takojšnjo uvedbo parenteralne terapije je kratkotrajna raba (2 do 4 dni) enako učinkovita kot dolgotrajnejša (7 do 10 dni) parenteralna terapija, kar pa zaradi pomanjkanja podatkov ni bilo preverjeno pri otrocih z vezikoureternim refluksom visoke stopnje (23). Pomemben del obravnave vključuje tudi vedenjske ukrepe: zadostno hidracijo, redno uriniranje in pri spolno aktivnih mladostnikih svetovanje o varni spolnosti.

Tabela 2: Priporočena protimikrobna terapija okužb sečil pri mladostnikih.

Mesto okužbe	Priporočena terapija
Akutni cistitis	Nitrofurantoin 5–7 mg/kg/dan v štirih deljenih odmerkih (oziroma 100 mg dvakrat dnevno pri pripravi s podaljšanim sproščanjem).
> 12 let	Fosfomicin 3 g peroralno enkratni odmerek.
Alternativno zdravljenje	Cefadroksil 30 mg/kg/dan (najvišji enkratni odmerek 1 g) v 2 deljenih odmerkih.
	Trimetoprim s sulfametoksazolom 6 do 8/30 do 40 mg/kg/dan v 2 deljenih odmerkih.
	Amoksisicilin s klavulansko kislino 45mg/6,4 mg/kg/dan (najvišji enkratni odmerek 875/125 mg) v 2 deljenih odmerkih.
Akutni pielonefritis, blaga klinična slika	Cefuroksim 250 mg 2-krat dnevno (< 40 kg 30 mg/kg/dan v 2 deljenih odmerkih).
	Amoksisicilin s klavulansko kislino 45mg/6,4 mg/kg/dan (najvišji enkratni odmerek 875/125 mg) v 2 deljenih odmerkih.
	Ciprofloksacin 500 mg 2-krat dnevno.
Težja oblika, hospitalizirani	Gentamicin 5–7,5 mg/kg/dan (največji odmerek 240 do 320 mg) i. v. +/- Ampicilin 100 mg/kg/dan v 4 deljenih odmerkih i. v.
	Ceftriakson 50 mg/kg/dan v enkratnem odmerku (najvišji odmerek 2 g) i. v.
	Cefuroksim 150 mg/kg/dan v 3 deljenih odmerkih i. v.
	Amoksisicilin s klavulansko kislino 100 mg/20 mg/kg/dan v 3–4 deljenih odmerkih i. v.
Bolnišnična okužba	Piperacilin/tazobaktam 300 mg/37,5 mg/kg/dan v 3 deljenih odmerkih i. v.
	Cefepim 100–150 mg/kg/dan v 2–3 deljenih odmerkih i. v. ob sumu na okužbo s <i>P. aeruginosa</i> ali z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami.

SPREMLJANJE PO AKUTNI OS

Kontrolne urinokulture po zaključenem zdravljenju OS same po sebi niso potrebne, razen ob vztrajanju simptomov ali ponovitvi težav. Presejanje bakteriurije brez simptomov po epizodi OS ravno tako ni na mestu.

Od profilaktičnih ukrepov za zmanjšanje tveganja ponovitve je možna uvedba kemoprofilakse, ki je na mestu pri naslednjih stanjih:

- planirana mikcijska cistografija,
- povišano tveganje za pojav ledvičnih brazgotin in/ali urosepsa (vezikoureterni refluks visokih stopenj, 2 ali več okužb zgornjih sečil, huda obstruktivna uropatija),
- okuženi ledvičnimi kamni,
- otroci brez nenormalnosti sečil in s ponavljajočimi se ter za vsakodnevno življenje motečimi okužbami spodnjih sečil (24).

Uporabljamo trimetoprim s sulfametoksazolom v odmerku 1–2/5–10 mg/kg enkrat dnevno zvečer ali nitrofurantoin 1–2 mg/kg (največ 100 mg) enkrat dnevno zvečer.

V skladu s slovensko literaturo je UZ na mestu pri vseh otrocih po okužbi zgornjih sečil (24). UZ mikcijski cistogram se priporoča po 1. akutni okužbi zgornjih sečil ob prisotnosti vsaj enega od dejavnikov tveganja (hidronefroza, ledvične brazgotine, okužba z ne-*E. coli* bakterijami, pozitivna družinska anamneza vezikoureternega refluksa) ali pri ponavljajočih se OS (24). Analiza kohorte 153 otrok iz bostonske otroške bolnišnice brez znanih sprememb na sečilih, starih od 5 do 18 let, je pokazala pogoste spremembe ledvičnega parenhima v 20 % primerov, spremembe sečnega mehurja v 12 %, hidronefrozo v 7 % in dilatacijo uretra v skorajda 4 % primerov. Vezikoureterni refluks katere koli stopnje so ugotovili v 34 % (25), kar dokazuje smiselnost slikovnih preiskav po OS tudi pri starejši populaciji otrok in mladostnikov. Posodobljene smernice Evropskega združenja za urologijo omenjajo tudi rabo brusničnega soka 5 ml/kg/dan, kar je podprto z dokazi (26). Za rabo probiotikov, vitaminov A in E pa so dokazi šibki (22).

Tabela 3: Indikacije za kemoprofilakso okužb sečil pri starejših otrocih in mladostnikih (povzeto po (24)).

Otroci, ogroženi za zaplete okužb sečil (brazgotine, urosepsa)
Vezikoureterni refluks visokih stopenj
Ponavljajoče se okužbe zgornjih sečil
Huda obstruktivna uropatija
Otroci z okuženimi ledvičnimi kamni
Otroci z normalno anatomijo sečil, ki imajo kljub konzervativnim ukrepom ponavljajoče se in za vsakodnevno življenje moteče okužbe sečil

Tabela 4: Izbiira kemoterapevtika za preprečevanje okužb sečil (povzeto po (19)).

Zdravilo	Dnevni odmerek (mg/kg/dan)
Trimetoprim	1
Trimetoprim/ sulfametoksazol	1–2 10–15
Nitrofurantoin	1
Cefaklor	10

ZAKLJUČKI

OS so med najpogostejšimi bakterijskimi okužbami v otroštvu in mladostništvu, pri čemer njihova pojavnost in etiologija pomembno variirata glede na starost, spol, prisotnost anomalij sečil in spolno aktivnost. Zgodnje in natančno prepoznavanje simptomov ter ustrezne preiskave, vključno z urinokulturo in po potrebi s slikovnimi preiskavami, so ključnega pomena za preprečevanje zapletov, kot so ledvične brazgotine. Empirično antibiotično zdravljenje mora biti prilagojeno lokalnim podatkom o odpornosti in kliničnim okoliščinam, pri čemer je pri adolescentih nujno upoštevati tudi možnost sočasnih SPO. Obvladovanje zapletenih okužb zahteva multidisciplinarni pristop in natančno oceno tveganj, vključno s hospitalizacijo v določenih primerih. Spremljanje po okužbi, racionalna uporaba slikovnih preiskav in premišljena uvedba profilakse ostajajo bistveni za dolgoročno ohranjanje ledvične funkcije.

LITERATURA

- Lo DS, Shieh HH, Barreira ER, Ragazzi SL, Gilio AE. High frequency of *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections among female adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34: 1023–5.
- Gnech M, Bujons A, Radmayr C, t Hoen L, Bogaert G, Burgu B, et al. Update and summary of the EAU/ESPU paediatric guidelines on urinary tract infection in children. *J Pediatr Urol*. 2025; S1477–5131(25)00321–3.
- Daniel M, Szymanik-Grzelak H, Sierdziński J, Podsiadły E, Kowalewska-Młot M, Pańczyk-Tomaszewska M. Epidemiology and risk factors of UTIs in children — a single-center observation. *J Pers Med*. 2023; 13: 138.
- Horowitz M, Cohen J. Review of adolescent urinary tract infection. *Curr Urol Rep*. 2007; 8: 319–23.
- Storme O, Tirán Saucedo J, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber KG. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Ther Adv Urol*. 2019; 11: 1756287218814382.
- Kopač M. Pediatric lower urinary tract dysfunction: a comprehensive exploration of clinical implications and diagnostic strategies. *Biomedicines*. 2024; 12: 945.
- Rus R, Granda A, Meglič A. Akutna okužba sečil pri dojenčku, otroku in mladostniku. *Slov Pediatr*. 2023; 30: 171–5.
- Prentiss KA, Newby PK, Vinci RJ. Adolescent female with urinary symptoms: a diagnostic challenge for the pediatrician. *Pediatr Emerg Care*. 2011; 27: 789–94.
- Demetriou E, Emans SJ, Masland RP Jr. Dysuria in adolescent girls: urinary tract infection or vaginitis? *Pediatrics*. 1982; 70: 299–301.
- Huppert JS, Biro F, Lan D, Mortensen JE, Reed J, Slap GB. Urinary symptoms in adolescent females: STI or UTI? *J Adolesc Health*. 2007; 40: 418–24.
- Shaikh KJ, Osio VA, Leeftang MM, Shaikh N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 9: CD009185.
- Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 1253–65.
- Yang S, Gill PJ, Anwar MR, Nurse K, Mahood Q, Borkhoff CM, et al. Kidney ultrasonography after first febrile urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. 2023; 177: 764–73.
- Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2006; 10: iii-iv, xi-xiii, 1–154.
- Jung HJ, Choi MH, Pai KS, Kim HG. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for acute pyelonephritis in children. *Sci Rep*. 2020; 10: 10715.
- Bosakova A, Salounova D, Havelka J, Kraft O, Sirucek P, Kocvara R, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is more sensitive than dimercaptosuccinic acid scintigraphy in detecting parenchymal lesions in children with acute pyelonephritis: a prospective study. *J Pediatr Urol*. 2018; 14: 269.e1–7.
- Shaikh N, Mattoo TK, Keren R. Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring. *JAMA Pediatr*. 2016; 170: 848–54.
- Zakotnik B. Algoritem obravnave otroka s sumom na okužbo sečil. Ljubljana: Združenje za infektologijo; 2019.
- Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015; 67: 546–58.
- Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 8: CD006857.
- Bryant PA, Bitsori M, Vardaki K, Vaezipour N, Khan M, Buettcher M. Guidelines for complicated urinary tract infections in children: a review by the European Society for Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2025; 44: e211–23.
- t Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol*. 2021; 17: 200–7.
- Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD003772.
- Kersnik-Levart T. Novosti pri obravnavi otrok po dokazani okužbi sečil. *Slov Pediatr*. 2011; 18: 250–7.
- Kurtz MP, Chow JS, Johnson EK, Rosoklija I, Logvinenko T, Nelson CP. Imaging after urinary tract infection in older children and adolescents. *J Urol*. 2015; 193 (5 Suppl): 1778–83.
- Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 4: CD001321.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Tadej Petek, dr. med.

Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Oddelek za otroško kirurgijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: tadej.petek@ukc-mb.si

Mladostnik z okužbo sečil: pristop k diagnosticiranju in zdravljenju

Diagnosticiranje



Dizurija, poliurija, polakisurija, afebrilni, brez sistemske prizadetosti.

Bolečina ledveno, febrilno stanje, slabost in bruhanje, dizurija, oslabelost.

Dizurija, bolečine v trebuhu, izcedek iz spolovila, razjede spolovila, krvavitve iz nožnice.

E. Coli, zapletene *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*

Urin +
urinokultura

Krvne preiskave glede na težavnost okužbe.

Zdravljenje

Peroralni antibiotiki pri klinično stabilnih okužbah sp. in zg. sečil.
Kratkotrajno intravensko (2 do 4 dni) in prehod na peroralno terapijo ustrezno za večino akutnih pielonefritisov.
Izbira antibiotika glede na lokalno rezistenco.

Proгноza

Nezdravljene okužbe zg. sečil so tvegane za nastanek ledvičnih brazgotin, hipertenzije in kronične ledvične bolezni.
V odsotnosti ponavljajočih se zapletenih okužb in predhodno obstoječih sprememb ledvic je napoved izida dobra.

OBRAVNAVA IN SPREMLJANJE MLADOSTNIKA S PRIROJENO NAPAKO SEČIL

EVALUATION AND FOLLOW-UP IN ADOLESCENTS WITH CONGENITAL ANOMALIES OF THE KIDNEY AND URINARY TRACT

Sonja Golob Jančič^{1,2}

¹Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

²Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Prirojene napake sečil so najpogostejši vzrok za okvaro ledvične funkcije in končno ledvično odpoved pri otrocih. Na izid ledvične okvare vpliva obseg okvare ledvičnega tkiva v embrionalnem razvoju, kasnejša obravnava posledic in kirurška poprava urološke napake ter pogostost vnetij sečil. Najpogostejše prirojene napake sečil, ki lahko vplivajo na ledvično funkcijo, so: solitarna ledvica, posteriorna valvula sečnice, antenatalna hidronefroza, pieloureterna stenoza, vezikoureterni refluks in nevrogeni mehur. Mikcijske motnje, še posebej motnje v praznjenju mehurja, ki so povezane z visokim intravezikalnim tlakom, dolgoročno vplivajo na poškodbo ledvic in slabšanje ledvične funkcije.

Članek obravnava vzroke in mehanizme nastanka najpogostejših prirojenih napak na sečilih, njihovo prepoznavo ter posledice, ki jih lahko prepoznamo pri obravnavi mladostnika. Pred presaditvijo ledvice je pomembno upoštevati vpliv prirojene napake sečil na preživetje presadka.

Ključne besede: prirojene anomalije sečil, kronična ledvična bolezen, solitarna ledvica, mladostnik.

ABSTRACT

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract are the most common cause of impaired renal function and end-stage renal disease in children. The outcome of impaired renal function depends on the extent of embryonic kidney development failure, treatment of the consequences of the anomaly and surgical correction of the urological defect, and the frequency of urinary tract infections. The most common congenital defects of the urinary tract that can affect renal function are solitary kidney, posterior urethral valve, antenatal hydronephrosis, pyelourethral stenosis, vesicoureteral reflux, and neurogenic bladder. Disorders of micturition, especially impaired bladder emptying associated with high intravesical pressure, have a long-term impact on kidney damage and deterioration of renal function.

The article discusses the causes and mechanisms of the most common congenital anomalies of the kidney and urinary tract, their recognition, and the consequences that can be recognised when treating adolescents. Before kidney transplantation, it is important to keep in mind the impact of a congenital defect of the urinary tract on graft survival.

Key words: congenital anomalies of the urinary tract, chronic kidney disease, solitary kidney, adolescent.

UVOD

Težave zaradi prirojene napake na sečilih se pri pediatričnih bolnikih lahko pojavijo kadar koli od prenatalnega obdobja do pozne adolescence. Medtem ko nekatere urološke težave pri otrocih malo ali nič ne vplivajo na delovanje ledvic, lahko nekatere urološke motnje povzročijo ledvično okvaro in prispevajo k napredovanju kronične ledvične bolezni (KLB). Za optimiziranje ledvičnega zdravja morajo te zaplete dobro razumeti tako pediatrični nefrologi kot tudi nefrologi odraslih, da se zagotovi nemotena oskrba in uspešna tranzicija iz pediatrične v oskrbo odraslih. Ta članek omogoča prikaz uroloških vzrokov za KLB pri otrocih z namenom spremljati mladostnika s prirojeno napako na sečilih in predvideti morebitne pozne zaplete in njihov vpliv na ledvično zdravje.

EPIDEMIOLOŠKE RAZLIKE MED ODRASLIMI IN OTROKI

KLB je pri otrocih bistveno manj pogosta kot pri odraslih. Težko je oceniti incidenco KLB nižjih stopenj, vendar se je v podatkovni bazi sistema podatkov o ledvicah Združenih držav Amerike, registru za dializo in presaditev Avstralije in Nove Zelandije ter registru Evropskega združenja za dializo in presaditev incidenca končne ledvične odpovedi (KLO) pri otrocih leta 2018 gibala med 7 in 11,4 na milijon prebivalcev, v Evropi pa 9 na milijon prebivalcev (1,2). Za primerjavo naj navedemo, da je bila incidenca KLO v celotnem prebivalstvu Združenih držav Amerike leta 2018 390,2 na milijon prebivalcev (1). V Sloveniji vključimo v kronični program nadomestnega ledvičnega zdravljenja letno 2–3 otroke ali mladostnike, kar ustreza pojavnosti 7–9 na milijon otrok letno (3). Po podatkih registra ERA (*angl.* European Renal Association) je bilo v Evropskih državah leta 2019 opravljenih povprečno 49 presaditev ledvice na milijon prebivalcev pri otrocih in odraslih (4), v Sloveniji pa 24,2 na milijon prebivalcev.

Podobno obstajajo velike razlike v vzrokih za KLB in KLO pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi. Najpogostejši vzrok pri otrocih so prirojene anomalije ledvic in sečil (*angl.* congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT), ki so vzrok pri približno 30 % otrok s KLO. Dodatnih 10–19 % pediatričnih bolnikov s KLO ima cistično ali genetsko bolezen ledvic (2). Pri odraslih pa je KLO povezana predvsem s sladkorno boleznijo, visokim krvnim tlakom in boleznimi srca, pri čemer je avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic najpogostejši dedni vzrok za končno ledvično odpoved (1). CAKUT predstavljajo približno 20–30 % vseh anomalij, ugotovljenih v

prenatalnem obdobju (5). Prirojene nepravilnosti sečil (vključno s cističnimi boleznimi ledvic) so pri otrocih v Sloveniji v 69 % vzrok KLB, do katere pa ne vodi nujno vsaka prirojena nepravilnost sečil. Po drugi strani pa so bile v zadnjih 19 letih le-te vzrok končne ledvične odpovedi pri 22 otrocih od 47 otrok, ki se zdravijo z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem na Pediatrični kliniki v Ljubljani. Med temi je bila s 45 % najpogostejša displazija ali hipodisplazija ledvic, druga najpogostejša pa zapora sečil s 23 % (6).

Analiza bolnikov, ki so bili operirani v odrasli dobi zaradi prirojene napake na sečilih, pokaže, da se simptomi lahko pokažejo šele v obdobju adolescence in odrasle dobe, ko je ledvična funkcija že okrnjena (7). V obdobju adolescence je prisotna intenzivna rast, ob tem pa so prisotne tudi spremembe v volumnu filtrirane krvi in dnevni količini urina.

PRIROJENE ANOMALIJE LEDVIC IN SEČIL (CAKUT)

CAKUT so motnje razvoja ledvic in sečil, ki povzročajo širok spekter anatomskih in funkcionalnih napak, vključno z nepravilno razvito ali odsotno ledvico, nepravilnim iztokom iz sečil in/ali mehurja. Prevalenca CAKUT je ocenjena na 4–60 primerov na 10.000 živorojenih otrok (8,9). Najpogostejši fenotipi vključujejo agenezijo ledvice, ledvično hipoplazijo in displazijo, multicistično displastično ledvico, ektopične ledvice in malformacije odtočnih poti, vključno z obstrukcijo pieloureternega stika, obstrukcijo vezikoureternega spoja in posteriorno valvulo sečnice (9). V 20 % primerov je mogoče dokazati monogenske mutacije, najpogostejše v genih PAX2 in HNF1b (10). Tako pri mišjih kot pri človeških preiskovancih s CAKUT in s specifično ugotovljeno genetsko okvaro lahko pride do znatne variabilnosti fenotipa, zaradi česar je težje napovedati izid in genetsko svetovati (10,11). Trenutno se genetsko testiranje rutinsko v kliničnem okolju ne izvaja, razen če so vključeni tudi drugi organski sistemi, več družinskih članov s podobnim fenotipom CAKUT in napredovala KLB (10).

Solitarna ledvica

Eden najpogostejših izidov CAKUT je solitarna delujoča ledvica. Približno 0,05 % otrok ima solitarno ledvico (12). Solitarna ledvica je lahko posledica enostranske ledvične ageneze, ledvične displazije, kot je multicistična displastična ledvica, hudega vezikoureternega refluksa (VUR) z epizodami pielonefritisa, hude obstrukcije ledvice in/ali kirurške odstranitve nedelujoče ali slabo delujoče nasprotnostranske ledvice. Na splošno je zmanjšana

masa ledvic povezana s povečanim tveganjem za napredovanje KLB in hipertenzije, neodvisno od vzroka za pojav solitarne ledvice; vendar je pomembno omeniti, da se verjetnost napredovanja KLB in hipertenzije razlikuje glede na vzrok (13–16). Pri enostranski ledvični agenezi je sistematična analiza Westlanda in sod. ugotovila prevalenco hipertenzije v 16 % in tveganje za zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije pod 60 ml/min/1,73m² v 10 %. Zanimivo je, da je imelo 32 % bolnikov pridruženo tudi prirojeno nenormalnost nasprotnostranske ledvice, kar je bilo povezano s povečanim tveganjem za napredovanje bolezni (12). Drugi dejavniki, ki prispevajo k povečanemu tveganju za napredovanje KLB pri bolnikih s solitarno ledvico, so velikost ledvic, akutne okvare ledvic, prezgodnji porod, prisotnost hiperfiltriranja in genetski dejavniki tveganja (15–18). Pediatričnim bolnikom s solitarno ledvico svetujemo, naj se izogibajo nefrotoksičnim zdravilom in naj poiščejo hitro pomoč ob grozeči dehidraciji, da bi se izognili epizodam akutne poškodbe ledvic, ki lahko povzročijo poslabšanje KLB. Poleg tega se svetuje redno spremljanje bolnikov s solitarno ledvico, pri čemer je pogostost spremljanja odvisna od prisotnosti drugih dejavnikov tveganja: hipertenzije, albuminurije in hitrosti glomerularne filtracije (15,19,20). Westland in sod. so predlagali strategijo spremljanja otrok in mladostnikov s solitarno ledvico, kot je predstavljena v Tabeli 1.

Tabela 1: Priporočila spremljanja otrok in mladostnikov s solitarno ledvico. Povzeto po (14).

Parameter	Interval
Krvni tlak	Enkrat letno
Proteinurija	Enkrat letno po tem, ko je otrok že navajen, da uporablja stranišče. Če je prisotna proteinurija v nativnem vzorcu, je potrebno opraviti analizo razmerja protein : kreatinin v jutranjem vzorcu urina.
Rastna krivulja	Enkrat letno
Delovanje ledvic	Vsakih 3–5 let, če je GFR normalna; pogosteje, če to narekuje višja stopnja KLB.
UZ preiskava ledvic	Vsakih 3–5 let, zadnji UZ pa naj se opravi po adolescentnem skoku v rasti.
Preventivno svetovanje	Izogibanje debelosti. Zdrave življenjske navade. Hitro prepoznavanje in zdravljenje okužb sečil. Omejena uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Pri tem lahko pomaga izbrani zdravnik ob otrokovem rednem letnem pregledu zdravlja.

Legenda: GFR – glomerulna filtracija, UZ – ultrazvok, KLB – kronična ledvična bolezen.

Posteriorna valvula sečnice

Obstrukcija spodnjih sečil se pojavi pri 2–3 primerih na 10.000 živorojenih otrok in jo povzročajo različne anatomske razmere, ki ovirajo sečnico (21,22). Najpogostejši vzrok za obstrukcijo spodnjih sečil je posteriorna valvula sečnice (*angl.* posterior urethral valve, PUV), ki je vzrok za obstrukcijo pri približno 60 % bolnikov. Drugi vzroki so: stenoza ali atrezija sečnice, prirojeni megaureter, sprednje zaklopke/divertikli sečnice in obstrukcijske ureterokele. Približno v 30 % primerov obstrukcije ima ta genetsko ali sindromsko povezavo (23). Obstrukcija spodnjih sečil ima širok spekter kliničnih posledic vse od normalnega delovanja sečnega mehurja in ledvic do neonatalne smrti. Slednja je pogosto posledica pljučne hipoplazije, ki jo povzroča anhidramnija zaradi pomanjkanja nastajanja urina ali iztoka urina iz mehurja. Pri hudih oblikah oligohidramnija je verjetnost preživetja perinatalnega obdobja le približno 50 %, 40–50 % preživelih pa ima hudo KLB ali KLO (24).

PUV je najpogostejša prirojena obstruktivna patologija sečnice in se pojavlja le pri dečkih. Prenatalno se na PUV posumi, če je prisotna obojestranska hidroureteronefroza in razširjen mehur ali znak ključavnice tj. razširjena proksimalna sečnica in razširjen mehur (25). Po porodu je treba otroku, pri katerem obstaja sum na PUV, namestiti stalni kateter v mehur, da se sprost obstrukcija. Za potrditev diagnoze je potreben mikcijski cistouretrogram, pri čemer je endoskopska ablacija zaklopke dokončni kirurški poseg po potrditvi diagnoze. Kljub sprostitvi obstrukcije pri bolnikih s PUV ostanejo nekateri elementi disfunkcije mehurja vse življenje, kar zahteva tesno in stalno sodelovanje pediatričnih nefrologov in pediatričnih urologov (25). Pri dečkih s PUV je KLB pogosta zaradi povezane ledvične displazije, disfunkcije mehurja in ponavljajoče se okužbe sečil. VUR je prisoten pri polovici do tretjini bolnikov (26). Pri hudih simptomih v neonatalnem obdobju lahko dojenčki že v prvih dneh življenja potrebujejo akutno dializo. Zaradi pridružene ledvične displazije in disfunkcije so ti otroci izpostavljeni tveganju za razvoj poliurije, elektrolitskih nepravilnosti, vključno s hiponatremijo, hiperkalemijo in metabolno acidozo (27). Otroci, rojeni s PUV, se redno spremljajo v prvih 1–2 letih življenja. V tem obdobju se zdravljenje poleg spremljanja drugih zapletov KLB, vključno z mineralno kostno boleznijo, močno usmerja na prehrano in rast (28).

Pozni zapleti PUV, ki se pokažejo v obdobju adolescence, so predvsem disfunkcija mehurja in slabšanje ledvične funkcije. Zabeležena incidenca pomembne disfunkcije praznjenja mehurja pri dečkih po operaciji zaklopke se giblje od 13 do 38 % (29). V raziskavi Sarhana in sod. je

bila incidenca disfunkcije praznjenja mehurja pri otrocih, ki so osvojili toaletni trening, 41 %. Najhujši primeri, ki so zahtevali čisto intermitentno kateterizacijo (ČIK) ali povečanje mehurja, so predstavljali 4,6 % otrok (29). Mehur je po operaciji PUV spremenjen. Poveča se upor pretoka urina skozi intramuralni sečevod, slabša je moč krčenja in sodelovanje mehurja (30). Najpogostejši urodinamski izvidi, ki jih najdemo pri teh disfunkcionalnih mehurjih, so čezmerna aktivnost mehurja, njegova slaba podajnost in mišična šibkost (31). Delovanje mehurja je dinamičen proces. Puberteta ima specifične učinke na spremenjen mehur. Z rastjo bolnika se poveča podajnost mehurja, čezmerna aktivnost običajno izgine, po puberteti pa prevladuje mišična šibkost. Možno je, da imata uporaba antiholinergičnih zdravil in ČIK vpliv na spremembe v značilnostih mehurja po puberteti (32). V dolgoročni urodinamski oceni 59 bolnikov s PUV sta bili slaba podajnost mehurja in mišična šibkost povezani z najslabšim izidom stanja ledvične funkcije (30).

Narava ledvične okvare pri dečkih s PUV je kompleksna in ima dve različni komponenti. Nekatere poškodbe, opisane kot obstruktivna uropatija (glomerulna in tubularna poškodba), so posledica vztrajnega visokega tlaka znotraj sečil, vendar se lahko še popravijo, če se visok tlak v sečilih ob razrešitvi obstrukcije sprosti. Druge poškodbe, imenovane ledvična displazija, so posledica povečanega tlaka znotraj votlega sistema sečil med embrionalnim razvojem ledvic. Ledvična displazija se ne popravi. Zato je stopnja displazije ključnega pomena pri določanju morebitne okvare ledvic pri bolnikih s PUV (33). Pri spremljanju ledvične funkcije otrok s PUV so Warshaw in sod. razlikovali 2 skupini bolnikov: tiste, ki so razvili odpoved ledvic v prvih mesecih življenja, in tiste, pri katerih je KLO nastopila v adolescenci ali kasneje. Ugotovili so, da je bila KLO v prvi skupini posledica ledvične displazije, medtem ko so bili v drugi skupini odgovorni drugi dejavniki, saj se je KLO pri teh fantih razvila počasneje in postopno. Kar 25 % otrok s PUV, ki imajo v otroštvu normalno ledvično funkcijo, kaže napredujoče poslabšanje ledvične funkcije v predpubertetnem in pubertetnem obdobju, kar je kumulativni učinek številnih dejavnikov. Parkhouse in sod. (34) so v raziskavi, v katero so vključili 98 fantov s PUV, pokazali, da je imelo 26 % bolnikov po puberteti KLO, čeprav so vsi (razen enega) imeli normalno ledvično funkcijo v zgodnjem otroštvu. Poslabšanje pa se je pojavilo med 6. in 14. letom starosti. Zavedati se moramo, da lahko pri teh bolnikih napreduje okvara ledvic skozi vse življenje. Slednje ponazarja raziskava Holmdahla in sod. (35), ki ugotavlja, da je pred puberteto bodisi umrlo bodisi imelo pomembno uremijo 30 % moških s PUV, med 31. in 44. letom starosti pa 45 % moških s PUV.

V adolescenci (od 10. do 20. leta starosti) se pri mladih hitro spreminjajo telesna zgradba ter fiziološka, psihološka in socialna aktivnost. To je nevarno obdobje za tiste bolnike, ki morajo živeti z dolgotrajno boleznijo, ki zahteva skrbno dnevno rutino zdravljenja. Fantje s PUV so skupina otrok, ki bodo potrebovali dolgotrajno zdravljenje zaradi prizadetega sečnega mehurja in KLB. Sodelovanje bolnika pri zdravljenju s ČIK, nočnim drenažnim katetrom in zdravlili je nujno za ohranjanje ledvičnega zdravja. Žal je v adolescenci bolnikovo sodelovanje slabo, zato se je treba zavedati, da lahko neupoštevanje zdravljenja povzroči slab izid tudi pri bolnikih z ustreznim zdravljenjem disfunkcije mehurja.

Prenatalna hidronefroza

Prenatalna hidronefroza (PH) je najpogostejša prenatalna urološka težava, saj prizadene do 2 % vseh plodov med nosečnostjo (27,36). Najpogostejši klinični vzroki za PH v padajočem vrstnem redu pogostosti so: obstrukcija pieloureternega spoja, VUR in PUV. Obstajajo različni sistemi za razvrščanje hidronefroze. Leta 2014 so dosegli konsenz razvrščanja, ki je znan kot klasifikacija dilatacije zgornjih delov ledvičnega trakta – razširitev votlega sistema (*angl.* urinary tract dilatation, UTD). Glede na UZ značilnosti delimo stopnjo hidronefroze po klasifikaciji UTD na 3 stopnje tveganja za okvare ledvice – UTD P1 (razširitev votlega sistema z nizkim tveganjem), UTD P2 (razširitev votlega sistema z zmernim tveganjem) in UTD P3 (razširitev votlega sistema z visokim tveganjem), pri čemer dodatna kratica P pomeni, da ocenjujemo razširitev po rojstvu (postnatalno) v nasprotju z oceno UTD A, ki pomeni da je ocena narejena pred rojstvom (antenatalno) (36). Pri približno 60 % bolnikov z najhujšo stopnjo PH bo nastopila urološka patologija, ki potrebuje kirurško zdravljenje. Resnost hidronefroze, prisotnost na eni od strani (lateralnost) in povezane anomalije ledvic ali mehurja usmerjajo odločanje o nadaljnji oceni. Izid PH je zelo raznolik, pri čemer se blaga PH (UTD A1 in UTD P1) običajno reši brez posledic za ledvice, bilateralna huda PH pa pri nekaterih bolnikih povzroči pomembno KLB. Slikovna metoda izbire za spremljanje bolnikov s hidronefrozo je še vedno UZ. Ta metoda je neinvazivna in omogoča spremljanje parametrov skozi čas, vključno z rastjo ledvic in spremembami stopnje razširitve. Odločitev glede nadaljnje obravnave je nekoliko drugačna, če smo razširitev votlega sistema ugotavljali že pred rojstvom, in kolikor je prisotna tudi pozitivna družinska anamneza (36). Tako se pri stopnji UTD P1 svetuje kontrolni UZ v obdobju od 1 do 6 mesecev, UZ ali rentgenski cistogram in antibiotična zaščita glede na odločitev lečečega zdravnika. Praviloma pa ni potrebe po dinamični scintigrafiji ledvic,

če ni pridruženih še drugih napak pri razvoju ledvičnega parenhima (36). Pri stopnji UTD P2 se kontrolni UZ svetuje v obdobju od 1–3 mesecev, praviloma opravimo UZ mikcijski cistogram, antibiotično zaščito glede na odločitev lečečega zdravnika, glede na izgled razširitve votlega sistema pa se individualno odločamo tudi o potrebi po dinamični scintigrafiji ledvic (36). Pri stopnji UTD P3 je kontrolni UZ potreben v prvem mesecu, UZ mikcijski cistouretrogram je smiselni, prav tako še dinamična scintigrafija ledvic, glede na izvide pa po potrebi tudi megnetnoresonančna (MRI) urografija. Smiselna je tudi antibiotična zaščita (36).

Če obstaja sum na obstrukcijo iztoka, je potrebno nuklearnomedicinsko funkcionalno slikanje ledvic (ledvična scintigrafija z diuretikom). Najpogostejše uporabljeni radioizotop je tehneций-99m-merkaptotilglicin (MAG3), saj ga korteks absorbira, filtrira skozi glomerulno bazalno membrano in izloči. Ta preiskava se običajno izvede 2–3 mesece po rojstvu, saj nezrelost ledvic pri novorojenčku vpliva na izločanje radioizotopa (37). Faza kortikalnega privzema zagotavlja kvantitativne informacije o separatnem deležu funkcije ledvic; to lahko vpliva na načrtovanje kirurškega posega. Fazo izločanja dopolnjuje furosemid. Meri se čas izpiranja. Če je čas izpiranja daljši od 20 minut, je vzorec običajno skladen z obstrukcijo (37).

Po enoletnem opazovanju bolnikov s PH in stopnjo UTD P1 je le 1 % otrok potrebovalo kirurško ukrepanje, s stopnjo UTD P2 pa 11%, večina jih je imela obstruktivno krivuljo na scintigrafski preiskavi ali UZ izvid, ki je napredoval v stopnjo UTD P3. Kirurško ukrepanje je bilo potrebno pri 43 % otrok s stopnjo UTD P3 (38). Najpogostejši kirurški ukrep je bila pieloplastika. Redno UZ spremljanje otrok s PH je smiselno takoj po rojstvu in vsaj do prvega leta starosti pri stopnji 1, ob dodatni patologiji in višji stopnji hidronefroze pa tudi do zaključka rasti. Prenehanje spremljanja je smiselno po spontani resoluciji pri nizkih stopnjah (39).

Z opravljenimi diagnostičnimi preiskavami opredelimo, ali je vzrok za PH bodisi stenoza na ravni pieloureternega stika ali VUR, ki ju obravnavamo v naslednjih podpoglavjih.

Vezikoureterni refluks

Primarni VUR je sorazmerno pogosta urološka ugotovitev pri otrocih. Diagnosticira se lahko ob brezsimptomnih bolnikih zaradi obravnave PH ali po vročinski okužbi sečil. Prevalenca VUR je različna glede na pojav – do 15 % za tiste s hidronefrozo in več kot 45 % za tiste, ki se kažejo z vročinsko okužbo sečil (40). Primarni VUR se pripisuje nezadostnemu zaprtju ureterovezikalnega stika, pri čemer je submukozni tunel prekratek, da bi omogočil ustrezno zapiranje. Sekundarni VUR je povezan s funkcionalnimi ali anatomskimi težavami s sečnim

mehurjem. Obstaja 5 stopenj VUR: od I do V stopnje z naraščajočo resnostjo. Bolniki z VUR so v nevarnosti za ponavljajoče se epizode pielonefritisa. Obstajajo pa tudi podatki, ki kažejo, da je ponavljajoči se pielonefritis povezan z brazgotinjenjem ledvic (41,42), ki lahko povzroči tako KLB kot hipertenzijo. Tveganje za brazgotinjenje se povečuje z resnostjo VUR. Na podlagi podatkov iz randomizirane intervencije pri otrocih z VUR pričnemo z antibiotično profilakso pri otrocih z VUR stopnje III–V, da zmanjšamo tveganje brazgotinjenja ob okužbah (43). V tej randomizirani, multicentrični raziskavi je antibiotična profilaksa zmanjšala tveganje za ponavljajoče se okužbe sečil za 50 %, čeprav ni bilo statistično značilne razlike v brazgotinjenju ledvic (43). Drug dejavnik, ki je vse bolj prepoznan kot dejavnik, ki prispeva k nastanku brazgotin, je prisotnost genetskih polimorfizmov. Specifični genetski polimorfizmi ali njihove različne kombinacije modilirajo vnetni odziv po pielonefritisu (44). Danes se ti v klinični praksi ne uporabljajo rutinsko, vendar se bodo morda v prihodnosti. Primarni VUR spontano izzveni pri velikem deležu bolnikov (45), vendar bodo tisti z visoko stopnjo VUR in/ali s ponavljajočimi se epizodami pielonefritisa potrebovali kirurški poseg. Kirurško je možno opraviti reimplantacijo uretra (tuneliranje segmenta uretra skozi detruzor za ustvarjanje daljšega submukoznega tunela) ali endoskopsko korekcijo z injiciranjem sredstva za povečanje prostornine, kot sta Deflux ali Vantris, submukozno pod ostij sečevoda (46). Ponavljajoče se okužbe sečil z vročino se lahko pojavijo tudi v adolescenci. V raziskavi prirojenih napak sečil pri odraslih je VUR imelo 6 % bolnikov (46). Pri ponavljajočih se okužbah v adolescenci je potrebno izključiti sekundarni VUR z natančno anamnezo težav, dnevnikom mikcij in vnosom tekočine in po potrebi z urodinamskimi preiskavami (7).

VUR povzroča brazgotinjenje ledvic in s tem slabša ledvično funkcijo. Refluksna nefropatija je izraz za ledvično poškodbo, povzročeno s pretokom urina nazaj v ledvice (47). Na biopsijah teh ledvic je bila vidna glomerulna sprememba z infiltracijo intersticijskih vnetnih celic. Proteinurija je znak hujše okvare pri refluksni nefropatiji. Ugotovljeno je, da se ledvična sprememba lahko nadaljuje tudi po kirurški popravi VUR, najverjetneje zaradi hiperfiltracije v preostalih nefronih in vztrajajočega vnetnega procesa v ledvicah. Slednje lahko povzroča tudi hipertenzijo, pogostejše pri obojestranskem VUR, ki pa je prisoten pri 20 % otrok z VUR (47). Otroke z zdravljenim VUR v otroški dobi je tako po kirurški popravi smiselno spremljati za ugotavljanje zapletov kirurškega posega, primernosti rasti ledvic po odpravljenem VUR, za oceno ledvične funkcije in prisotnost arterijske hipertenzije.

Pieloureterna stenoza

Pieloureterna stenoza (PUS) je najpogostejši anatomski vzrok hude PH. Incidenca obstrukcije je 1 od 500 živorojenih otrok (48). Najpogostejše je PUS pri otrocih posledica intrinzične stenoze in ne zunanje kompresije, kot je pogostejše pri odraslih. Randomiziranih kontroliranih raziskav, ki bi usmerjale zdravljenje pediatričnih bolnikov z obstrukcijo PUS brez simptomov, ni. Odločitev je veliko bolj jasna pri bolnikih, ki razvijejo simptome (enostranska bolečina ledveno in hidronefroza v času bolečine), velikokrat šele v obdobju mladostnika. Pri brezsimptomnih bolnikih ali tistih, ki ne morejo sporočiti svojih simptomov (tj. dojenčki, bolniki z razvojnimi zaostankom), s slikovnimi in funkcionalnimi preiskavami ugotavljamo potrebo po kirurškem ukrepanju, da se ohrani ledvična funkcija. Odločitev o tem, kdaj poseči s pieloplastiko, je lahko težka, saj imajo lahko mnogi bolniki dolgo stabilno delovanje ledvic in dolgoročno z UZ vidno stabilno ali izboljšano hidronefrozo (49,50). Retrospektivne raziskave kažejo v primeru nizke stopnje hidronefroze dobre možnosti za konzervativni pristop k bolniku s PUS in le do 50 % potrebe po kirurškem zdravljenju pri hidronefrozi višje stopnje (49). Za operacijo se odločamo skupaj s kolegi urologi glede na funkcijski delež ledvice in stopnjo obstrukcije na scintigrafskih preiskavah. Pri mladostnikih z znano PUS je pomembno UZ spremljanje zaradi spremenjenih razmer med zagonom rasti. Spremljamo pristnost simptomov ledvene bolečine, krvni tlak, mikroalbuminurijo in opravimo UZ pregled (50).

Nevrogeni mehur

Na ledvično funkcijo bolnikov poleg prirojenih napak sečil pomembno vplivajo tudi druge prirojene napake ali okvare, ki povzročajo težave pri praznjenju sečnega mehurja. Med te sodijo bolniki z nevrogeno disfunkcijo mehurja zaradi spine bifide, meningokele ali drugih prirojenih napak hrbtenjače, kot tudi otroci z nevrološkiimi sindromi in težjimi oblikami cerebralne paralize. Ti bolniki zahtevajo skrbno spremljanje in pravočasno obravnavo pediatričnih nefrologov in pediatričnih urologov (28). Med 25–50 % bolnikov z nevrogenim mehurjem bo namreč razvilo KLB (51), do razvoja KLO pa lahko pride pri veliko nižji starosti (52). Skrbno spremljanje ledvične funkcije (npr. merjenje krvnega tlaka, analize urina in določitev serumskih ledvičnih retentov) je zato vključeno v smernice za obravnavo nevrogenega mehurja (53). Za zaščito zgornjih sečil je cilj ohraniti nizek tlak v mehurju in zagotoviti popolno praznjenje mehurja. Odpravljanje zaprtja je pomemben del zdravljenja, saj disfunkcija črevesja prispeva k disfunkciji mehurja. Bolnikom, pri katerih konzervativni ukrepi (redno

uriniranje, trening mehurja) ne učinkujejo, uvedemo farmakološko zdravljenje. Za nehotene kontrakcije detruzorja ob slabem praznjenju in zato nastanku velikih tlakov v mehurju uporabimo antiholinergična zdravila. Oksibutinin in tolterodin sta najpogostejše uporabljeni antiholinergični zdravili (54). Težave z nepopolnim praznjenjem mehurja lahko zahtevajo uporabo ČIK. ČIK je učinkovit način za popolno praznjenje mehurja in preprečevanje posledične nevarnosti za sekundarni VUR in simptomatske okužbe ter, kar je najpomembnejše, za zaščito zgornjih sečil pred dolgotrajnim visokim tlakom v sečilih (55). Zaradi anatomije pa je ČIK lahko težavna, zlasti pri fantih s PUV in tistih z občutljivo sečnico. Omeniti velja, da se pri tistih, ki izvajajo ČIK, verjetno razvije kronična bakterijska kolonizacija mehurja brez simptomov okužbe. T. i. bakteriurija brez simptomov se ne sme zdraviti z antibiotiki, ker ni prisotnih simptomov ali kolikor analiza urina ne kaže na okužbo, npr. prisotnost ali povečanje piurije in znakov vnetja (kot sta hematurija in proteinurija) (55). Če je za ohranitev delovanja zgornjih sečil in ledvic potrebna dekompresija mehurja, se lahko razmisli o kirurških možnostih. Možnosti kirurške oskrbe so vezikostoma, ki je inkontinentna nizkotlačna rešitev, bolj primerna za otroke, ki niso osvojili toaletnega treninga. Možna je izvedba kontinentnega kanala. Mitrofanov in Yang-Montijev kanal uporabljata slepič (apendikovezikostomija) oz. tanko črevo (kontinentna ileovezikostomija) (56).

Pri vseh otrocih z nevrogenim mehurjem ob prirojenih napakah na sečilih ali drugje je potrebno letno spremljanje, za oceno ogroženosti zgornjih sečil in prisotnost povišanega tlaka v mehurju ob mikcijah ter posledičnega sekundarnega VUR pa je treba opraviti urodinamske preiskave. Pomembno je preprečevati ponavljajoče okužbe zgornjih sečil, ki lahko z brazgotinjenjem slabšajo ledvično funkcijo, in preprečevati ter zdraviti sekundarni VUR (57,58).

OSKRBA PRED PRESADITVIJO LEDVICE

Glede na to, da so CAKUT najpogostejši vzrok za KLO pri pediatričnih bolnikih (59), je vprašanje urološke ocene pred presaditvijo ledvice pri pediatričnih prejemnikih na mestu. V retrospektivni raziskavi uporabe rutinskega mikcijskega cistouretrograma in UZ sečil pred presaditvijo niso ugotavljali pomembne napovedne vrednosti pri nevroloških vzrokih KLO pri otrocih. Pri tistih z znanim urološkim vzrokom KLO je predhodna rutinska oskrba že vključevala slikovne preiskave (60). Pri bolnikih z nejasnim vzrokom KLO in brez predhodnih slikovnih preiskav so potrebne dodatne slikovne preiskave glede na anamnezo

ali fizični pregled, še posebej če obstajajo indici za težave z delovanjem ali anatomijo mehurja. Nenormalnosti, zlasti delovanja mehurja (kot je visokotlačni mehur z nizko complianco ali nestabilen mehur z nepopolnim praznjenjem), je treba zdraviti pred presaditvijo, da se zmanjša tveganje za okužbe sečil in se optimizira dolgoročno delovanje in preživetje presadka (28). Pri disfunkcionalnih mehurjih – običajno se pojavijo pri otrocih v povezavi s PUV, spino bifido in nevrogenim mehurjem – je odločitev o kirurških ukrepih treba sprejeti pred presaditvijo, še posebej pri zelo nestabilnih in visokotlačnih sistemih, kjer je tveganje za okužbe sečil in prenos tlaka do ledvice po presaditvi veliko (28). Predispozicijski dejavnik za okužbe sečil po presaditvi je prisotnost VUR v sečevodu presajene ledvice. Verjetnost za VUR je manjša, če se v prejemni mehur izvede protirefluksna reimplantacija sečevoda. Vendar pa je tudi v tem primeru VUR še pogost (incidenca 12–20 %) (61). Otroke s ponavljajočimi se okužbami sečil po presaditvi je treba vzdrževati na protimikrobni profilaksi, razmisliti pa je treba tudi o mikcijskem cistouretrogramu in dodatnih kirurških ukrepih. Primerjava izidov pri otrocih z urološkimi vzroki za KLO in brez njih je v večini raziskav pokazala primerljivo preživetje presadka ali bolnika kljub večjemu tveganju za okužbe sečil po presaditvi, celo ob prisotnosti hude disfunkcije mehurja (62). Zato je pri pediatričnih bolnikih z napredovalo KLB in KLO zaradi CAKUT presaditev ledvice cilj nadomestnega ledvičnega zdravljenja zaradi boljšega dolgoročnega preživetja, rasti in razvoja ter kakovosti življenja po presaditvi (63).

ZAKLJUČKI

Pri otrocih s CAKUT, ki po rojstvu niso nujno ugotovljene, se lahko srečujemo s simptomi in upadom ledvične funkcije v obdobju odraščanja. Ker je tveganje za upad glomerulne filtracije večje, je skrbno spremljanje otrok z znano CAKUT, odkrivanje mikcijskih motenj in pridruženih dejavnikov tveganja, kot sta debelost in povišan krvni tlak, pomembno za preprečevanje KLB in slabšanje ledvičnega zdravja.

LITERATURA

1. United States Renal Data System YH. 2018 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda: National Institutes of health, National institute of diabetes and digestive and kidney diseases; 2018.
2. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37: 1215–29.
3. Novljan G. Dializno zdravljenje otrok in mladostnikov s končno ledvično odpovedjo. *Med Razgl*. 2005; 44: 315–37.
4. Boenink R, Astley ME, Huijben JA, Stel VS, Kerschbaum J, Ots-Rosenberg M, et al. The ERA Registry Annual Report 2019: summary and age comparisons. *Clin Kidney J*. 2022; 15: 452–72.
5. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet*. 2002; 266: 163–7.
6. Novljan G, Rus R, Battelino N. Prirojene anomalije sečil in kronična ledvična bolezen. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. Izbrana poglavja iz pediatrije. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2014. p. 111–25.
7. Chertin L, Neeman BB, Jaber J, Verhovsky G, Zisman A, Mamber A, et al. Our experience with management of congenital urological pathologies in adulthood: what pediatric urologists should know and adult urologists adopt in pediatric practice experience. *Curr Urol*. 2024; 18: 7–11.
8. Tain Y-L, Luh H, Lin C-Y, Hsu C-N. Incidence and risks of congenital anomalies of kidney and urinary tract in newborns: a population-based case-control study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2659.
9. Murugapopathy V, Gupta IR. A primer on congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15: 723–31.
10. Kohl S, Habbig S, Weber LT, Liebau MC. Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Mol Cell Pediatr*. 2021; 8: 2.
11. Westland R, Renkema KY, Knoers NVAM. Clinical integration of genome diagnostics for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16: 128.
12. Westland R, Schreuder MF, Ket JCF, van Wijk JAE. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 1844–55.
13. Lankadeva YR, Singh RR, Tare M, Moritz KM, Denton KM. Loss of a kidney during fetal life: long-term consequences and lessons learned. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014; 306: F791–800.
14. Marzuillo P, Guarino S, Grandone A, Di Somma A, Della Vecchia N, Esposito T, et al. Outcomes of a cohort of prenatally diagnosed and early enrolled patients with congenital solitary functioning kidney. *J Urol*. 2017; 198: 1153–8.
15. Westland R, Schreuder MF, van Goudoever JB, Sanna-Cherchi S, van Wijk JAE. Clinical implications of the solitary functioning kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 978–86.
16. Groen in't Woud S, van der Zanden LFM, Schreuder MF. Risk stratification for children with a solitary functioning kidney. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 3499–503.
17. Urisarri A, Gil M, Mandiá N, Aldamiz-Echevarría L, Iria R, González-Lamuño D, et al. Retrospective study to identify risk factors for chronic kidney disease in children with congenital solitary functioning kidney detected by neonatal renal ultrasound screening. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e11819.
18. La Scola C, Ammenti A, Puccio G, Lega MV, De Mutiis C, Guiducci C, et al. Congenital solitary kidney in children: size matters. *J Urol*. 2016; 196: 1250–6.
19. Corbani V, Ghiggeri GM, Sanna-Cherchi S. 'Congenital solitary functioning kidneys: which ones warrant follow-up into adult life?' *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1458–60.

20. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MD, van Wijk JAE. Renal injury in children with a solitary functioning kidney. –the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1533–41.
21. Malin G, Tonks A, Morris R, Gardosi J, Kilby M. Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. *BJOG*. 2012; 119: 1455–64.
22. Anumba DO, Scott JE, Plant ND, Robson SC. Diagnosis and outcome of fetal lower urinary tract obstruction in the northern region of England. *Prenat Diagn*. 2005; 25: 7–13.
23. Clayton DB, Brock JW. Lower urinary tract obstruction in the fetus and neonate. *Clin Perinatol*. 2014; 41: 643–59.
24. Sananes N, Cruz-Martinez R, Favre R, Ordorica-Flores R, Moog R, Zaloszy A, et al. Two-year outcomes after diagnostic and therapeutic fetal cystoscopy for lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn*. 2016; 36: 297–303.
25. Chitrit Y, Bourdon M, Korb D, Grapin-Dagorno C, Joinau-Zoulovits F, Vuillard E, et al. Posterior urethral valves and vesicoureteral reflux: can prenatal ultrasonography distinguish between these two conditions in male fetuses? *Prenat Diagn*. 2016; 36: 831–7.
26. DeFoor W, Clark C, Jackson E, Reddy P, Minevich E, Sheldon C. Risk factors for end stage renal disease in children with posterior urethral valves. *J Urol* 2008; 180: 1705–8.
27. Misurac J. Chronic kidney disease in the neonate: etiologies, management, and outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017; 22: 98–103.
28. Lombel RM, Brakeman PR, Sack BS, Butani L. Urologic considerations in pediatric chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2022; 29: 308–17.
29. Sarhan O, Zaccaria I, Macher M-A, Muller F, Vuillard E, Delezoide A-L, et al. Long-term outcome of prenatally detected posterior urethral valves: single center study of 65 cases managed by primary valve ablation. *J Urol*. 2008; 179: 307–12; discussion 312–3.
30. Lopez Pereira P, Martinez Urrutia MJ, Espinosa L, Jaureguizar E. Long-term consequences of posterior urethral valves. *J Pediatr Urol*. 2013; 9: 590–6.
31. Peters CA, Bolkier M, Bauer SB, Hendren WH, Colodny AH, Mandell J, et al. The urodynamic consequences of posterior urethral valves. *J Urol*. 1990; 144: 122–6.
32. Holmdahl G, Sillén U, Hanson E, Hermansson G, Hjälmås K. Bladder dysfunction in boys with posterior urethral valves before and after puberty. *J Urol*. 1996; 155: 694–8.
33. Warshaw BL, Hymes LC, Trulock TS, Woodard JR. Prognostic features in infants with obstructive uropathy due to posterior urethral valves. *J Urol*. 1985; 133: 240–3.
34. Parkhouse HF, Barratt TM, Dillon MJ, Duffy PG, Fay J, Ransley PG, et al. Long-term outcome of boys with posterior urethral valves. *Br J Urol*. 1988; 62: 59–62.
35. Holmdahl G, Sillén U. Boys with posterior urethral valves: outcome concerning renal function, bladder function and paternity at ages 31 to 44 years. *J Urol*. 2005; 174: 1031–4; discussion 1034.
36. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol*. 2014; 10: 982–98.
37. Taylor A, Clark S, Ball T. Comparison of Tc-99m MAG3 and Tc-99m DTPA scintigraphy in neonates. *Clin Nucl Med*. 1994; 19: 575.
38. Abimbola O, Smith BD, Gurjar M, Ross SS. Outcomes of intermediate-risk hydronephrosis in pediatric patients. *J Pediatr Urol*. 2023; 19: 196.e1–6.
39. Nakane A, Mizuno K, Kato T, Nishio H, Kamisawa H, Kurokawa S, et al. Appropriate timing of performing abdominal ultrasonography and termination of follow-up observation for antenatal grade 1 or 2 hydronephrosis. *BMC Urol*. 2020; 20: 178.
40. van Eerde AM, Meutgeert MH, de Jong TPVM, Giltay JC. Vesico-ureteral reflux in children with prenatally detected hydronephrosis: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29: 463–9.
41. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11: 54–61.
42. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2010; 126: 1084–91.
43. RIVUR Trial investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2367–76.
44. Zaffanello M, Tardivo S, Cataldi L, Fanos V, Biban P, Malerba G. Genetic susceptibility to renal scar formation after urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis of candidate gene polymorphisms. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 1017–29.
45. Estrada CR, Passerotti CC, Graham DA, Peters CA, Bauer SB, Diamond DA, et al. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. *J Urol*. 2009; 182: 1535–41.
46. Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2: CD001532.
47. Arant BS. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17: 491–511.
48. Liang C-C, Cheng P-J, Lin C-J, Chen H-W, Chao A-S, Chang S-D. Outcome of prenatally diagnosed fetal hydronephrosis. *J Reprod Med*. 2002; 47: 27–32.
49. Arena S, Chimenz R, Antonelli E, Peri FM, Romeo P, Impellizzeri P, et al. A long-term follow-up in conservative management of unilateral ureteropelvic junction obstruction with poor drainage and good renal function. *Eur J Pediatr*. 2018; 177: 1761–5.
50. Heinlen JE, Manatt CS, Bright BC, Kropp BP, Campbell JB, Frimberger D. Operative versus nonoperative management of ureteropelvic junction obstruction in children. *Urology* 2009; 73: 521–5.
51. Malakounides G, Lee F, Murphy F, Boddy S-A. Single centre experience: long term outcomes in spina bifida patients. *J Pediatr Urol*. 2013; 9: 585–9.
52. Streur CS, Moloci NM, Kraft KH, Sarma AV, Shahinian VB, Hollingsworth JM. Trends in procedures to initiate renal replacement therapy among people living with spina bifida. *J Urol*. 2021; 205: 250–6.
53. Joseph DB, Baum MA, Tanaka ST, Frimberger DC, Misseri R, Khavari R, et al. Urologic guidelines for the care and management of people with spina bifida. *J Pediatr Rehabil Med*. 2020; 13: 479–89.
54. Nijman RJM. Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. *Urology*. 2004; 63: 45–50.
55. Pohl HG, Bauer SB, Borer JG, Diamond DA, Kelly MD, Grant R, et al. The outcome of voiding dysfunction managed with clean intermittent catheterization in neurologically and anatomically normal children. *BJU Int*. 2002; 89: 923–7.
56. Thomas J, Clayton D, Adams A. Lower urinary tract reconstruction in children. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, Wein AJ, eds. *Campbell-Walsh-Wein Urology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 696–701.
57. Zhou G, Jiang M, Zhu W, Liu X, Sun J, Li S. Association of renal function (estimate glomerular filtration rate) with the number of febrile urinary tract infections in children with neurogenic bladder. *Eur J Pediatr Surg*. 2023; 33: 499–502.

58. Stein R, Bogaert G, Dogan HS, Hoen L, Kocvara R, Nijman RJM, et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *Neurourol Urodyn*. 2020; 39: 45–57.
59. Chua A, Cramer C, Moudgil A, Martz K, Smith J, Blydt-Hansen T, et al. Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: The 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant*. 2019; 23: e13597.
60. Kim JK, Lorenzo AJ, Raveendran L, Chua ME, Ming JM, Farhat WA, et al. Utility of pre-transplant lower urinary tract investigation in pediatric renal transplant population after referral: a 16-year institutional experience. *Pediatr Transplant*. 2021; 25: e14006.
61. Hanevold CD, Kaiser BA, Palmer J, Polinsky MS, Baluarte HJ. Vesicoureteral reflux and urinary tract infections in renal transplant recipients. *Am J Dis Child*. 1987; 141: 982–4.
62. Cornwell LB, Ingulli EG, Mason MD, Ewing E, Riddell JV. Renal transplants due to congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) have better graft survival than non-CAKUT controls: analysis of over 10,000 patients. *Urology*. 2021; 154: 255–62.
63. Morel P, Almond PS, Matas AJ, Gillingham KJ, Chau C, Brown A, et al. Long-term quality of life after kidney transplantation in childhood. *Transplantation*. 1991; 52: 47–53.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Sonja Golob Jančič, dr. med.

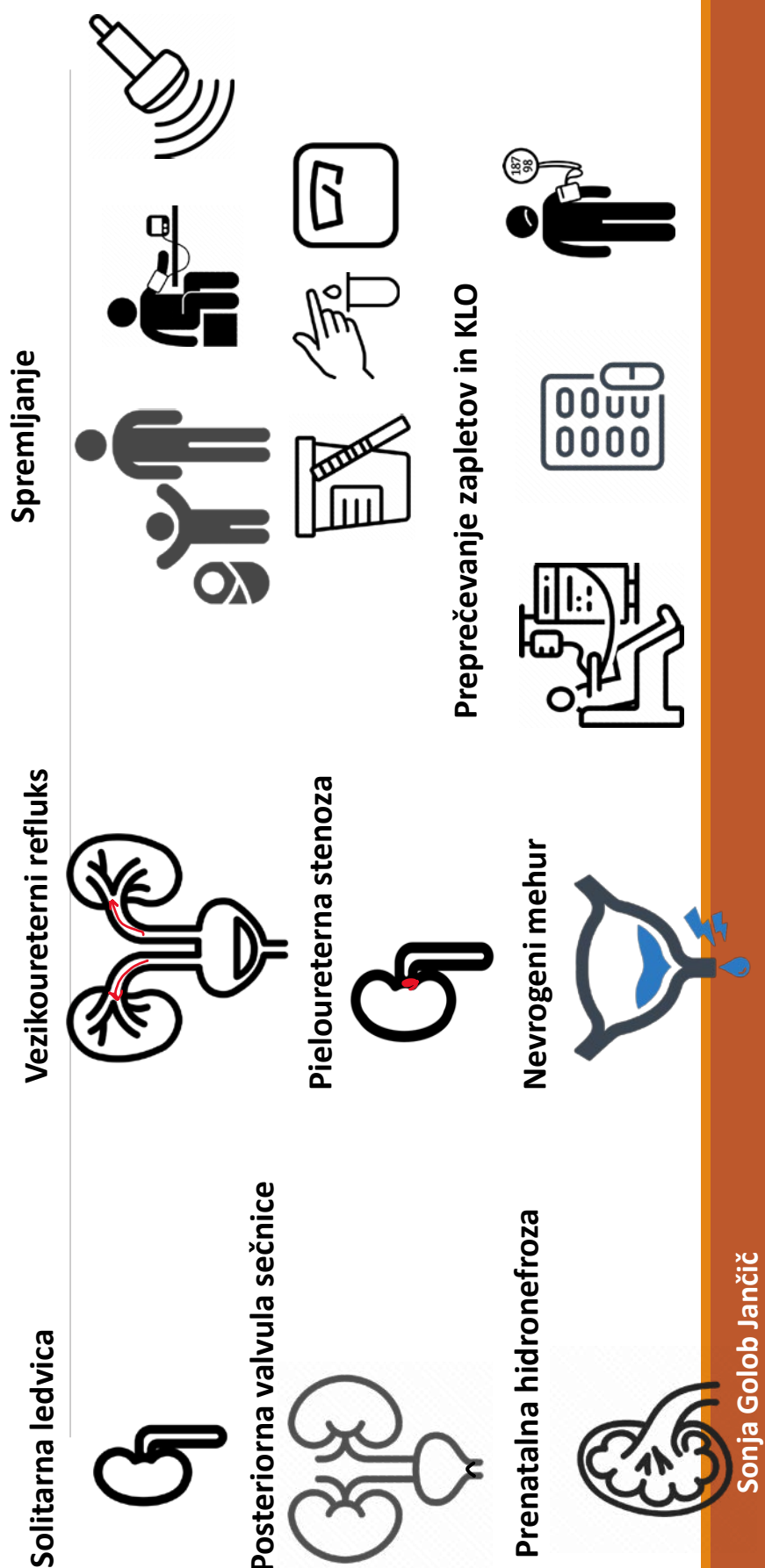
Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-mail: sonja.golobjancic@ukc-mb.si

Obravnava in spremljanje mladostnika s prirojeno napako sečil



Sonja Golob Jančič

MLADOSTNIK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO IN NADOMESTNO ZDRAVLJENJE KONČNE LEDVIČNE ODPOVEDI

ADOLESCENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND RENAL REPLACEMENT THERAPY

Mladen Crnobrnja

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

IZVLEČEK

Mladostništvo je obdobje dramatičnih fizioloških sprememb. Kronična ledvična bolezen pomembno vpliva na pubertetno obdobje in v tem življenjskem obdobju lahko tudi napreduje. Z napredkom zdravljenja in uporabo modernejših naprav je preživetje bolnikov s končno ledvično odpovedjo visoko. Kakovost življenja je še vedno pogosto pomembno nižja. Najpogostejši vzroki za smrt otrok s kronično ledvično boleznijo in ledvičnim nadomestnim zdravljenjem so srčnožilni zapleti in okužbe.

Ključne besede: mladostnik, kronična ledvična bolezen, nadomestno ledvično zdravljenje, prehrana, rast.

ABSTRACT

Adolescence is a period of dramatic physiological changes. Chronic kidney disease has a significant impact on puberty, and chronic kidney disease can also progress during this period of life. With advances in treatment and more modern equipment, the survival rate of patients with end-stage renal failure is high. However, quality of life is still often significantly reduced. The most common causes of death in children with chronic kidney disease and renal replacement therapy are cardiovascular complications and infections.

Key words: adolescent, chronic kidney disease, renal replacement therapy, nutrition, growth.

UVOD

Otroci, mladostniki in mladi odrasli predstavljajo manj kot 5 % populacije bolnikov s končno ledvično okvaro (KLO). Njihovo 10-letno preživetje pa znaša 70–85 % (1). Umrljivost pri otrocih s kronično ledvično boleznijo (KLB) je še vedno 30-krat višja kot pri zdravih vrstnikih, pri otrocih z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem pa prav tako pomembno višja. Večinoma umrejo zaradi srčnožilnih vzrokov in okužb, ne pa zaradi ledvične odpovedi (1).

VZROKI ZA KLB IN KLO PRI MLADOSTNIKI

Vzroki za KLB se pri otrocih razlikujejo od tistih, ki se pojavijo v poznejšem življenjskem obdobju. Pri odraslih je najpogostejši vzrok za KLB in KLO srčnožilna bolezen kot posledica sladkorne bolezni, arterijske hipertenzije ter renovaskularne bolezni (2).

Pri otrocih so najpogostejši vzrok prirojene anomalije ledvic in sečil (v 70 % pri bolnikih v starosti od 0 do 1 leta, v 38 % pri mladostnikih) (1). V tretjini primerov sta pri mladostnikih vzroka za KLB glomerulonefritis in žariščna (fokalna) segmentna glomeruloskleroza (1), ostali vzroki pa so navedeni v prispevkih predhodnih Nefroloških šol (3,4).

KONZERVATIVNO ZDRAVLJENJE

Otroci z ledvično boleznijo se srečujejo s težavami z rastjo, uravnavanjem elektrolitov, mineralno kostno boleznijo, anemijo in s hipertenzijo. Pri otrocih s KLB obstaja povečano tveganje za kognitivni upad (5).

Pomemben je multidisciplinarni pristop, v katerega so vključeni pediatrični nefrolog, usposobljena medicinska sestra, socialni delavec, dietetik, psiholog ter subspecialisti ostalih potrebnih področij. Na ta način lahko nudimo bolnikom ustrezno podporo in pomagamo pri upočasnitvi morebitnega napredovanja bolezni.

Prehrana

Pomembno je, da je v obravnavo otrok z ledvičnimi motnjami vključen strokovnjak za prehrano. Z nadzorom prehranjevanja lahko vplivamo na otrokovo splošno zmogljivost in upočasnitev bolezni. Ustrezna prehrana je pomembna za rast in nevrološki razvoj.

Energijski vnos mora temeljiti na potrebah otrok za kronološko starost ali za višino glede na starost, če otrok ne dosega 2. percentila (6).

a) Beljakovine

Pri otrocih je zaradi rasti pomemben ustrezen vnos beljakovin. Smernice KDOQI (*angl.* Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) priporočajo pri odraslih s KLB stopnje 3–5 omejitve beljakovin, s čimer se zmanjša tveganje za odpoved ledvic ali smrt (7). Pozoren je treba biti na morebitno sarkopenijo.

Zaradi vpliva na rast in razvoj smernice pri otrocih ne priporočajo nizko beljakovinske diete (8). Vnos beljakovin mora biti zaradi izgub beljakovin z dializatom višji pri bolnikih na dializi.

Izguba apetita ob uremiji zmanjša energijski vnos, kar skupaj z drugimi zapleti napredovale KLB (acidoza, vnetje, hormonske spremembe, insulinska rezistenca) pripelje do podhranjenosti in uremične sarkopenije, ki je močno povezana z obolenostjo, umrljivostjo in slabšo kakovostjo življenja ledvičnih bolnikov (9).

Beljakovine naj bodo tako rastlinskega kot živalskega izvora. Raziskave pri odraslih kažejo, da, gledano v celoti, rastlinska hrana ščiti pred nastankom in napredovanjem KLB, prav tako pa je povezana z nižjo umrljivostjo (10).

b) Elektroliti

Priporočila glede elektrolitov več ne omejujejo hrane, bogate s kalijem, ampak se posvečajo cilju, tj. normalizaciji ravni kalija pri posamezniku (10). Hrana, bogata s kalijem, je predvsem rastlinskega izvora, kar pa predstavlja pomemben del sicer priznane zdravih prehranskih praks, kot je npr. mediteranska dieta. Omejevanje hrane, bogate s kalijem, vodi tudi v alternativno več prehranjevanja s procesirano hrano, ki ima znane negativne vplive na človeško zdravje, hkrati pa je polna aditivov, ki vsebujejo kalij, ki pa se iz tega vira sicer lažje absorbira kot iz rastlinskega vira.

Vir fosfata v prehrani so beljakovine. Ob že omenjenih pozitivnih lastnostih rastlinske prehrane je znano tudi, da je biološka razpoložljivost fosfata v rastlinskih beljakovinah nižja (20–50 %) kot tistega v živalskih beljakovinah (40–60 %), kar zmanjša nagnjenost k hiperfosfatemiji in posledični kostni bolezni in žilnim zapletom (10). Vnos fosfata omejimo glede na starost in vrednosti fosfata v serumu. Ob visoki vrednosti fosfata v serumu lahko pride do kalcifikacij tkiv ter poškodb srca in ožilja. Pri napredovali bolezni in hiperfosfatemiji uvedemo vezalce fosfatov.

Kalcij igra pomembno vlogo pri zdravju kosti. Za razliko od odraslih dializnih bolnikov otroci kalcij potrebujejo za optimalno rast kosti in morajo doseči vsaj 100 % priporočenega dnevnega vnosa kalcija (11). Da bi zmanjšali

tveganje za kalcifikacije koronarnih arterij, naj skupni odmerek elementarnega kalcija, ki ga bolniki prejmejo z vezalci fosfatov na osnovi kalcija in s kalcijem v prehrani, ne bi presegal dvakratnega priporočenega dnevnega vnosa kalcija. Zaradi možnosti hiperkalcemije in s tem nastanka žilnih kalcifikacij se vezalci fosfatov, ki ne vsebujejo kalcija, vse pogostejše uporabljajo pri zdravljenju hiperfosfatemije, tako pri odraslih kot pri otrocih s KLB.

Pri povišanem krvnem tlaku in tekočinski obremenitvi se priporoča omejitev natrija v prehrani, vendar je lahko omejevanje vnosa natrija pri otrocih, ki so navajeni na predelano hrano z visoko vsebnostjo natrija, zahtevno. Omejevanje vnosa natrija v prehrani običajno ni primerno za bolnike z nefropatijo, pri kateri pride do izgube natrija in tudi vode (7). Ker je pomanjkanje natrija povezano s slabo rastjo, je ustrezno nadomeščanje pomembno za ustrezno rast (8).

Tekočinski vnos

Preobremenjenost s tekočino lahko povzroča arterijsko hipertenzijo in ostale zaplete. Priporočen vnos tekočine je odvisen od dnevne diureze. Bolnikom z zmanjšanim izločanjem urina se običajno določi odmerek tekočine, poleg tega pa se jim predpiše tudi diuretik, vendar ne v primeru dehidriranosti. Običajno se doda 400 ml/m² površine/dan k povprečnemu dnevni izločanju urina, da se upoštevajo nezaznavne izgube (6). Nekateri otroci so poliurini, zato je treba biti zelo pozoren, da je vnos tekočine zadosten. Pomembno je, da skupaj z dietnimi nasveti zagotovimo individualizirani načrt za uravnavanje tekočine.

Krvni tlak

Večina otrok s KLB ima hipertenzijo. Prevalenca hipertenzije se povečuje z zmanjševanjem glomerulne filtracije (GFR). Trenutne smernice KDOQI za otroke s KLB priporočajo krvni tlak (zlasti če je prisotna proteinurija) pod 50. percentilom, če upoštevamo 24-urni povprečni arterijski tlak, merjen s 24-urnim merjenjem krvnega tlaka, oz. med 50. in 75. percentilom, če upoštevamo krvni tlak, merjen v ambulantni (7). Priporočila upoštevamo, če niso prisotni simptomi ali znaki hipotenzije. Kadar so otroci z ledvično okvaro nizke rasti, je treba kot referenco uporabiti njihovo višino in ne kronološko starost. Pri odraslih bolnikih s KLB je priporočen sistolični krvni tlak < 120 mm Hg (7). Številne raziskave pri odraslih s KLB so pokazale, da zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci receptorjev angiotenzina II vplivajo na upočasnitev napredovanja KLB (12). Zaradi zadrževanja tekočine so za doseganje optimalnega nadzora krvnega tlaka pri napredujoči KLB pogosto potrebni diuretiki. Tiazidni diuretiki dobro znižujejo

krvni tlak pri zmerni KLB, vendar so manj učinkoviti pri napredovalih stopnjah KLB (12). Diuretiki zanke so primernejši, kadar je GFR manj kot 30 ml/min/1,73 m². Antagonisti receptorjev aldosterona imajo ugodne učinke na zmanjšanje srčne in ledvične fibroze, čeprav so podatki o tem pri otrocih še omejeni (13).

Hipertenzija vpliva na napredovanje ledvične in srčno-žilne bolezni. Srčnožilni zapleti so pri otrocih s KLB najpogostejši vzrok smrti. Nastopijo lahko aritmija, bolezni srčnih zaklopk, kardiomiopatija in srčni zastoj (12). Pri bolnikih na dializi kalcifikacije žilne stene napredujejo hitro. Vaskulopatija, vsaj pri otrocih, je pretežno proces intime medie (13). Kazalnika kardiomiopatije in sprememb žilne stene sta hipertrofija prekatov in zadebelitev intime medije karotidne arterije (*angl.* carotid intima media thickness, cIMT). Togost žilne stene lahko ocenjujemo z merjenjem hitrosti pulznega vala (*angl.* pulse wave velocity, PWV). Povečanje cIMT in PWV je lahko pri otrocih na dializi vidno že v prvem desetletju življenja, prav tako pri nižjih stopnjah KLB (13).

Anemija

Anemija je pogost zaplet KLB. Z napredovanjem bolezni je pogostejša in prizadene skoraj vse bolnike na dializi. Anemija je povezana s povečanim tveganjem za srčno obolevnost in umrljivost ter vpliva na rast in razvoj (12). Etiologija anemije pri mladostnikih s KLB je pogosto večplastna. Poleg dodatkov železa nekateri otroci potrebujejo dodatek vitamina B₁₂ in folne kisline. Ob poslabšanju delovanja ledvic (običajno GFR < 60 ml/min/1,73/m²) bo morda potrebno uvesti zdravila za spodbujanje eritropoetina (*angl.* erythropoietin stimulating hormone, ESA) (14). Pred začetkom zdravljenja z ESA je treba pri bolnikih izključiti druge popravljive vzroke anemije, ki niso posledica KLB.

Raziskave pri odraslih so pokazale, da je uporaba ESA povezana s povečano incidenco možganske kapi in z drugimi škodljivimi izidi, vendar pri otrocih s KLB takih randomiziranih kontroliranih raziskav še niso objavili (14).

Opazovalne raziskave pri pediatričnih bolnikih na dializi so pokazale povezavo med povečanim odmerkom ESA in umrljivostjo (14). Pri bolnikih je potrebno pretehtati tveganja in koristi povečanja odmerka ESA v primerjavi s transfuzijo eritrocitov. O uvedbi ESA je treba razmisliti pri vrednostih hemoglobina (Hb), ki so nižje od 100 g/l. Ciljna raven Hb je od 110 do 120 g/l.

Rast in kostno zdravje

Pediatrični bolniki s KLB so izpostavljeni visokemu tveganju za zastoj rasti. Najpomembnejša vzroka sta neustrezna prehranjenost in kostna bolezen. Približno

50 % otrok, ki potrebujejo nadomestno zdravljenje s KLO pred 13. rojstnim dnevom, ima končno višino pod normalno mejo (15). Zgodnje posredovanje je ključnega pomena, saj so ukrepi, kot so odprava podhranjenosti in mineralne kostne bolezni ter zdravljenje z rekombinantnim človeškim rastnim hormonom precej učinkovitejši, če jih uvedemo še pred začetkom dializnega zdravljenja (16). Poseben izziv je obvladovanje zavrtje rasti v puberteti, ki se pojavlja pri nekaterih mladostnikih s KLB. Pri takih mladostnikih lahko s farmakološkim vplivanjem na zapiranje epifize omogočimo podaljšanje preostalega obdobja rasti. Zapiranje epifize je posledica lokalnega delovanja estrogena, zato je zaviranje sinteze estrogena terapevtska možnost (15).

Uspešna zgodnja (preventivna) presaditev ledvice z minimalno izpostavljenostjo steroidom je trenutno najboljši ukrep za izboljšanje rasti in končne višine pri otrocih s KLB stopnje 5.

NADOMESTNE METODE ZDRAVLJENJA KONČNE LEDVIČNE ODPOVEDI

Nadomestno ledvično zdravljenje (NLZ) obsega hemodializo (HD), peritonealno dializo (PD) in presaditev ledvice. Pomembno je, da za vsakega bolnika izberemo njemu ustrezen način zdravljenja. V večini primerov presaditev pred pričetkom dializnega zdravljenja (*angl.* preemptive transplantation) ni mogoča, zato moramo izbirati med dializnima metodama. Na splošno pričnemo z dializo pri GFR 10–15 ml/min/1,73 m², razen če otrok nima simptomov in primerno raste (3). Kljub napredku pri izvajanju NLZ so rezultati pri odraslih in dojenčkih še vedno neugodni, saj je obolevnost in umrljivost precejšnja, kakovost življenja pa znižana (1).

PERITONEALNA DIALIZA

PD je zaradi sorazmerno enostavne izvedbe in dostopnosti nekdanj veljala za najbolj zaželeno metodo dializnega zdravljenja pri otrocih (3). PD izvajamo tako, da skozi stalni peritonealni kateter v peritonealno votlino večkrat na dan vtočimo svežo dializno raztopino in dializat iztočimo zgolj s pomočjo težnosti. Glavna načina PD sta kontinuirana ambulantna peritonealna dializa (*angl.* continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) in avtomatizirana peritonealna dializa (*angl.* automated peritoneal dialysis, APD).

Ena od prednosti PD pri pediatričnih bolnikih je manj motenj v normalnem življenju. V večini pediatričnih enot se najpogosteje izvaja avtomatizirana PD (17). Ta običajno poteka ponoči, ko otrok spi, kar zmanjša neugodne posledice dialize, kot je npr. izostajanje iz šole.

Mladostniki se lahko odločijo za CAPD, ker jim omogoča več svobode ob večerih, ocenjuje pa se, da ta način PD uporablja manj kot 30 % pediatričnih bolnikov (17).

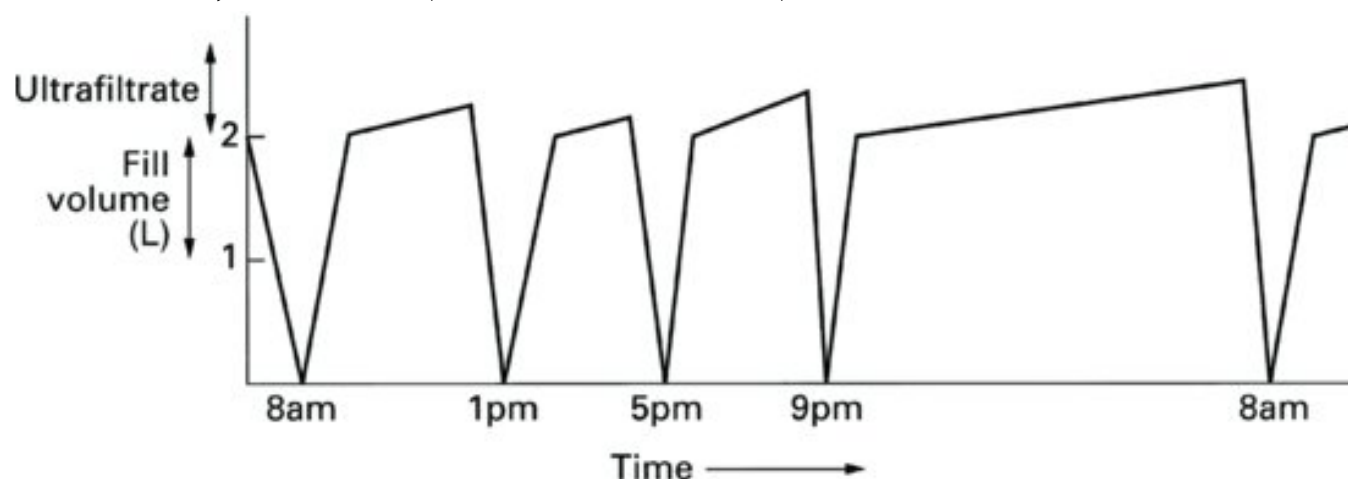
Predpis PD

Dializo je treba predpisati glede na klinične potrebe in življenjski slog posameznega bolnika.

Odmerek PD lahko povečamo ali zmanjšamo s prilagoditvijo naslednjih parametrov:

- volumen dializne tekočine na izmenjavo,
- število izmenjav dializne tekočine,
- trajanje časa zadrževanja dializne tekočine,
- osmotska moč ali vrsta dializne tekočine

Slika 1: Shema izmenjave dializne tekočine pri CAPD (kontinuirana ambulantna peritonealna dializa) v 24 urah (17).



Kontinuirana ambulantna PD

CAPD (Slika 1) se izvaja podnevi in jo opravijo bolniki sami. Dializna tekočina oz. dializat se vtoči v peritonealno votlino, kjer se zadrži 3–10 ur. Po tem času se dializat iztoči iz votline, nato se vtoči sveža raztopina in se celotni postopek ponovi. Bolniki običajno opravijo 4 izmenjave PD tekočine vsak dan, pri tem pa urnik čim bolj ustrezno prilagodijo načinu življenja. Izmenjave so lahko npr. v času zajtrka, kosila in večerje, pri čemer zadnjo menjavo opravijo pred spanjem. Vsaka menjava traja približno 30 minut.

Pri bolnikih, pri katerih preko peritonealne membrane poteka izmenjava topljencev hitro, lahko za najdaljše zadrževanje čez noč uporabimo raztopino ikodekstrina. S tem se izognemo absorpciji dializne tekočine, do katere bi lahko prišlo med dolгими obdobji mirovanja.

Avtomatizirana peritonealna diliza

Pri APD aparat izvaja izmenjavo dializne tekočine ponoči, ko bolnik spi (17). Aparat samodejno nadzoruje volumen polnjenja in dolžino zadrževanja tekočine. Odmerek dialize med APD zlahka povečamo, saj je enostavno in priročno spreminjati parametre aparata. Bolniki lahko lažje prenašajo večji vtočni volumen zaradi manjšega intraabdominalnega tlaka v ležečem položaju. To zmanjša možnost težav, povezanih z visokim intraabdominalnim tlakom, kot je puščanje okoli izstopnega mesta katetra, pojav trebušnih hernij in bolečine v hrbtu. Na ta način se poveča tudi učinkovitost PD.

APD je še posebej primerna za bolnike, ki želijo biti podnevi prosti. Primerna je tudi za tiste bolnike, ki so odvisni od negovalca pri izvajanju dialize, na primer otroci, starostniki ali invalidi. Skrbnik preprosto pripravi aparat, bolnika pred spanjem priključi na aparat in ga naslednje jutro odklopi.

Pri optimizirani ciklični PD aparat čez noč opravi izmenjave ter doda tekočino za izmenjavo podnevi (17).

Raztopine za PD

Raztopine za PD so pripravljene v sterilnih plastičnih vrečkah. Koncentracija elektrolitov dializne tekočine je podobna koncentraciji v normalnem serumu (17). Za korekcijo metabolne acidoze pri bolnikih lahko dializna raztopina vsebuje laktat, ki se v telesu pretvori v bikarbonat. V zadnjem času se večinoma uporabljajo raztopine z že pripravljenim bikarbonatom, ki so malo dražje, a bolj biološko kompatibilne. Velik izziv pri zdravljenju bolnikov z ledvično boleznijo je kontrola fosfata. Zato dializna tekočina ne vsebuje fosfata, bolniki pa dobivajo peroralno fosfatne vezalce. Kot osmotski agens se tradicionalno uporablja glukoza.

a) Raztopine glukoze

Tekočina za izvajanje PD vsebuje glukozo kot osmotski agens in je na voljo v 3 različicah (1,36 %, 2,27 % in 3,86 %). Močnejše (hipertonične) raztopine zagotavljajo večjo osmotsko moč. Bolniki naj bi najpogosteje uporabljali 1,36-odstotno glukozo, če njihova telesna teža ne odstopa več kot 0,5 kg od "suhe" ali "ciljne" telesne teže. Hipertonične raztopine je treba uporabljati, kadar je bolnik preobremenjen s tekočino. Pri večini bolnikov se odstrani oz. ultrafiltrira dodatnih 200–600 ml tekočine z uporabo vrečke z 2000 ml "srednje" (2,27 %) raztopine glukoze in dodatnih 400–1000 ml z uporabo 2000 ml "močne" (3,86 %) raztopine glukoze (17). Bolnike je treba naučiti, da dnevno beležijo svojo telesno težo in izberejo ustrezno jakost raztopine.

b) Raztopina ikodekstrina

Uporaba glukoze je povezana s hiperglikemijo in hiperlipidemijo. Bolniki, ki imajo nizko ultrafiltracijo (UF), predstavljajo največji izziv za obravnavo (17). Poslabšanje tekočinskega ravnovesja ima za posledico neučinkovitost zdravljenja in slabše preživetje bolnikov. Raztopina ikodekstrina izboljša UF pri daljšem zadrževanju med PD (17). 7,5-odstotni ikodekstrin je glukozni polimer velike molekulske mase in je bolj biološko kompatibilna raztopina, saj je približno izoosmolarna s serumom. Njeno dolgotrajno delovanje omogoča UF do 12 ur, kar prispeva k nižji absorpciji ogljikovih hidratov. Ikodekstrin zmanjšuje izpostavljenost peritonealne membrane glukozi za več kot 50 % trajanja dialize, če se uporablja za dolgotrajno zadrževanje in v primerjavi z 2,27-odstotno glukozo izboljša ravnovesje tekočin in nadzor krvnega tlaka.

Vse več je dokazov, da se je potrebno redni uporabi hipertonične (3,86 %) PD tekočine glukoze izogibati, kolikor je le mogoče; potrebno je omejiti tudi 2,27-odstotno raztopino glukoze (3,17). Hipertonične raztopine glukoze so povezane s hitrejšim razvojem škodljivih sprememb v delovanju peritonealne membrane. Vplivajo lahko na povečanje telesne teže, slabši nadzor sladkorne bolezni ter so povezane z negativnimi hemodinamskimi učinki.

Zapleti PD

PD je lahko tudi nadvse obremenjujoča za starše in za otroka. Lahko nastopi izgorelost staršev/skrbnikov. Če je le mogoče, mladostnike naučimo, da sami izvajajo PD ob podpori drugega družinskega člana (17).

Okužbe so v pediatrični populaciji velika težava. Peritonitis lahko hitro privede do sistemske bolezni pri zelo majhnih otrocih. Pogostejši so tudi mehanski zapleti, kot je disfunkcija katetra (2).

HEMODIALIZA

Intermitentna HD je učinkovita oblika dialize, med katero se v časovno določenih terminih odstranijo topne snovi in tekočina. Intermitentna HD običajno traja 3–4 ure in se običajno izvaja 3-krat ali večkrat tedensko, odvisno od individualnih potreb bolnika. Potreben je primeren žilni pristop, ki bo omogočal učinkovito HD. Najpogostejše se za žilni pristop pri otrocih in mladostnikih še vedno uporablja dializni kateter, sicer pa velja za najboljši pristop, predvsem pri večjih otrocih, arteriovenska fistula (3).

Predpis HD

Ob predpisu določimo:

- tip dialize oz. modaliteto;
- dializno tekočino;
- dializator;
- parametre, ki vplivajo na stopnjo očiščevanja (hitrost pretoka krvi, dializne tekočine, ...);
- odstranjevanje tekočine (ultrafiltracija);
- antikoagulacijo.

Dializne metode

HD v trajanju 4 ure 3-krat na teden je glavni način zdravljenja, ki se uporablja po vsem svetu.

Pri klasični HD potekajo korekcija tekočine, elektrolitov, metabolne acidoze, odstranjevanje odpadnih produktov sorazmerno hitro, kar lahko povzroča določene težave, kot so mišični krči, glavobol, nižji krvni tlak in dolgoročne spremembe srčne mišice (3,4). V obdobju do naslednje HD se začnejo kopičiti v telesu tekočina, elektroliti in odpadni produkti, kar lahko povzroča nekatere dolgoročne zaplete. Boljše celokupne rezultate so pri odraslih opazili po uporabi hemodiafiltracije (HDF), ki je metoda izbire v večinih dializnih centrov za odrasle (6). HDF je konvektivna metoda, med katero potujejo topljenci skupaj s tekočino in ne samo z difuzijo kot med HD. Otroci, ki so bili zdravljeni s HDF, so imeli manj glavobolov, omotičnosti in krčev ter krajši čas okrevanja po dializi (16). Izkušnje s HDF pri otrocih je malo, zato je pri otrocih trenutno ne izvaja veliko dializnih centrov (3).

Zdi se, da je pogostejše izvajanje HD povezano z boljšimi izidi (3,6). V svetu je že možno izvajanje nočne HD ali HD na domu, ki kaže na boljše celokupne rezultate za bolnika (boljše preživetje, srčni kazalci, boljši nadzor krvnega tlaka, fosfata, boljša kakovost življenja) (3).

Bolnišnični hemodializni aparati so načeloma preveliki in pretežki za uporabo HD na domu, prav tako zaseda bolnišnični sistem prečiščevanja vode veliko prostora.

Običajna pitna voda vsebuje baker in fluorid, aluminij, kalcij, magnezij, bakterije in endotoksine. Če so ti prisotni v dializni vodi, lahko prehajajo v krvni obtok, kar pomembno vpliva na zdravje bolnikov. Nedavno so razvili posebne aparate za HD na domu (19). So manjši, vodo prečiščujejo z deionizacijo, tj. z reverzno osmozo. Pred uvedbo HD na domu so potrebne vodoinstalaCIjske prilagoditve. Vir vode je ponavadi mestna voda iz vodovodnega sistema. Večina aparatov potrebuje ustrezen dovod in odvod (Slika 2).

Slika 2: priklop aparata za hemodializo (HD) na domu na vodovodni sistem (19).



Antikoagulacija

Za preprečevanje strjevanja krvi v dializnem sistemu je običajno potrebna antikoagulacija. Tipično se uporablja sistemska antikoagulacija z nefrakcioniranim heparinom. Zaradi bolj enostavnega dajanja v enkratnem odmerku je popularna uporaba nizkomolekularnega heparina (3,4). Pri večjih tveganjih za krvavitev pogosto uporabimo regionalno antikoagulacijo z natrijevim citratom in nadomeščanjem kalcija.

PRESADITEV LEDVICE

Presaditev je zdravljenje izbire za otroke s KLO (3,20).

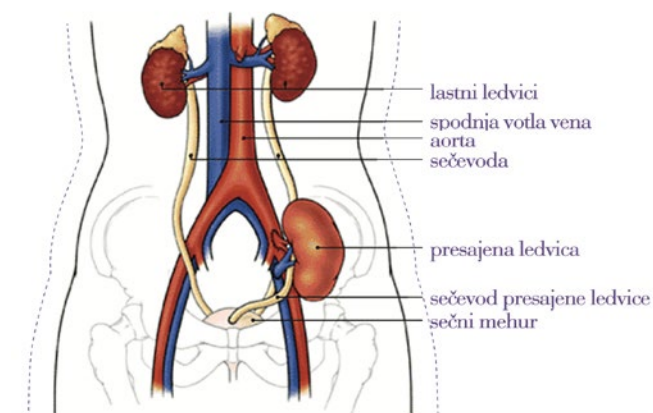
Dobro delovanje ledvic otrokom zagotavlja boljše možnosti za rast in razvoj. Uspešna presaditev izboljša obseg izobraževanja in običajnih otroških dejavnosti, ki so lahko med dializo omejene. Dolgoročno preživetje ledvice je najboljše, če bolnik prejme ledvico že pred odpovedjo lastnih ledvic (t. i. „preemptive transplantation“) (3).

Otroci ponavadi prejmejo ledvice od odraslih. Presaditev ledvic odraslih darovalcev je mogoča glede na velikost otrokove trebušne votline (20). Običajno mesto umestitve presadka je leva ali desna črevnična kotanja (Slika 3). Pri otrocih je darovalec najpogosteje eden od staršev.

Če je ledvica darovalca nesorazmerno velika, jo je mogoče namestiti intraperitonealno. Vendar je ekstrapertonealni položaj primernejši, saj se tako ohrani peritonej za morebitno kasnejšo PD.

Presaditev pri zelo majhnih otrocih je redko uspešna. Večina transplantacijskih kirurgov zahteva, da otroci tehtajo približno 10 kg ali da so stari vsaj 22 mesecev, preden se začne razmišljati o presaditvi (3). Razlog za to je tveganje za infarkt v majhnih žilah po operaciji. V Sloveniji je spodnja starostna meja za presaditev ledvice 6 let.

Slika 3: Položaj presajene ledvice (21).



Ocena prejemnika

Za presaditev morajo biti izpolnjeni določeni pogoji. Potrebna je ocena sposobnosti bolnika za poseg. Ocenimo srčnožilno stanje, izključimo kronične okužbe, maligne bolezni, ki bi iztirile ob imunosupresiji. Izključiti je potrebno dejavnike, ki bi vplivali na poškodbo ledvičnega presadka, kot so nepravilnosti v področju sečil. Pred presaditvijo se opravi mikcijski cistogram ter slikanje arterij medenice za oceno žil v tem področju (21). Potrebno je preveriti cepilni status. Pred presaditvijo je treba opraviti še cepljenje proti hepatitisu B in pnevmokoku. Cepljenje proti pnevmokoku je treba ponoviti vsakih 5 let. Vsako jesen priporočamo cepljenje proti gripi. Lastnih ledvic pred presaditvijo

običajno ni treba odstraniti. Odstranimo jih le redko, kadar se v ledvicah pojavljajo pogoste okužbe ali če gre za velike cistično spremenjene ledvice, ki v trebušni votlini zavzemajo veliko prostora. V tem primeru se običajno odstrani samo ena ledvica. Če so izvidi vseh opravljenih preiskav ustrezni, opravimo določitev krvne skupine in tipizacijo tkiv (iz krvi se določijo imunološke značilnosti tkiv posameznika), kar je pomembno za določanje skladnosti med darovalcem ledvice in prejemnikom.

Imunološke ovire in preživetje presadka

Večina organov za presaditev prihaja od umrlih darovalcev. Bistveno je, da se ujemajo glede na krvno skupino ABO in da se doseže najboljše možno ujemanje z levkocitnimi antigeni (predvsem HLA-DR) (3,20). Protitelesa lahko nastanejo ob nosečnosti, transfuzijah ali prejšnjih presaditvah, nanje pa vplivajo tudi okužbe, zato je potrebno redno določanje senzibilizacije. Kolikor so v serumu darovalca prisotni antigeni, proti katerim ima potencialni prejemnik protitelesa, ledvice tega darovalca prejemniku ne presadimo.

Kronična zavrnitev je najpomembnejši razlog odpovedi presadka. Tej sledijo: akutna zavrnitev, tromboza presadka, povrnitev osnovne ledvične bolezni in nesodelovanje bolnika, ki prekine imunosupresivno zdravljenje (3). Bakterijske ali virusne okužbe privedejo do odpovedi presadka v manj primerih. Boljše je preživetje presadka živega darovalca. Na splošno je polovična življenjska doba presajene ledvice 12–15 let, zato potrebujejo otroci s KLO presaditev ledvic več kot enkrat.

Imunosupresivno zdravljenje

Presaditev ledvice zahteva vseživljenjsko imunosupresivno zdravljenje, zato moramo biti pri zdravljenju dosledni. V zgodnjem obdobju po operaciji je tveganje za zavrnitev presadka največje, zato je to čas maksimalne imunosupresije. Da bi zmanjšali neželene učinke, se predpiše kombinacija imunosupresivnih zdravil. Skrbno je treba paziti na delovanje ledvic in stopnjo imunosupresije. Pediatrična populacija, zlasti mladostniki, se soočajo z najvišjimi stopnjami izgube presadka, pri čemer je nespoštovanje pravil imunosupresivnega zdravljenja glavni dejavnik, ki k temu prispeva (3).

Okužbe

Okužbe lahko bolnikom z imunosupresivno terapijo ogrozijo življenje. Zgodnje zdravljenje z ustreznim antibiotikom je bistvenega pomena (20).

Imunosupresija lahko omogoči razmnoževanje virusa Epstein-Barr (EBV), citomegalovirusa (CMV) in virusa BK

(BKV).

Pogosta je ustna kandidoza, zato mnogi centri izvajajo protiglivično profilakso za kratek čas po presaditvi. Pri prejemnikih presadka obstaja večje tveganje za resne glivične okužbe s povzročitelji *Aspergillus*, *Cryptococcus* in *Pneumocystis carinii*.

Pojavljajo se lahko virusne okužbe, ki so za zdravo populacijo običajno brez simptomov. Pomembne zaplete lahko tako povzroča okužba s CMV virusom. Diseminirane vodene koze lahko pri tej populaciji povzročajo življenje ogrožujoči encefalitis in pnevmonitis.

Večina okužb z virusom BKV poteka brez simptomov, vendar lahko povzročajo stenoze sečevodov in pozni hemoragični cistitis, kar lahko poslabša delovanje presadka. Prilagojeni imunosupresivni režimi bi lahko zmanjšali tveganje primarne okužbe z virusom BKV (3,20).

ZAKLJUČKI

Z napredkom zdravljenja imajo danes otroci s KLB in KLO dobre možnosti za preživetje in vsakodnevne aktivnosti. Danes med odraslimi srečujemo bolnike, ki se s HD zdravijo tudi več kot 40 let. KLB pomembno vpliva na razvoj, kognitivne sposobnosti, izostanke v šoli, poklicne dosežke in bodočo zaposlitev. Pomembna je multidisciplinarna obravnava teh bolnikov. Z učinkovito individualizirano oskrbo lahko zagotovimo najboljše možnosti za prihodnost otrok s KLB.

LITERATURA

- Ferris ME, Miles JA, Seamon ML. Adolescents and young adults with CKD or ESKD. *Blood Purif*. 2016; 41:205–10.
- Asmat A, Greenhall G, Nitsch D. Chronic kidney disease: epidemiology and causes. In: Haber M, ed. *Primer on nephrology*. 2nd ed. Cham: Springer Switzerland; 2022. p. 1123–33.
- Crnobrnja M. Metode nadomestnega ledvičnega zdravljenja. In: Marčun Varda N, ed. *IV. pediatrična nefrološka šola: preventiva in zdravljenje kronične ledvične bolezni: zbornik predavanj*. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2022. p. 107–18.
- Crnobrnja M. Dializno zdravljenje bolnikov z akutno odpovedjo ledvic. In: Marčun Varda N, ed. *V. pediatrična nefrološka šola: akutna okvara ledvic: zbornik predavanj*. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2023. p. 91–100.
- Sharma S, Meyers KE, Vidi SR. Secondary forms of hypertension in children: overview. In: Flynn JT, Ingelfinger JR, Redwine KM, eds. *Pediatric hypertension*. 4th ed. Philadelphia: Springer International Publishing; 2018. p. 434–35.
- Blyton D, Jepson S. Kidney care in infancy, childhood and early adulthood. In: Thomas N, Noble H, eds. *Renal nursing, care and management of people with kidney disease*. 6th ed. Hoboken: Wiley Blackwell; 2024. p. 274–85.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2024; 105: S117–314.
- Mak RH, Iyengar A, Wang AY. Nutrition management for chronic kidney disease: differences and special needs for children and adults. *Semin Nephrol*. 2023; 43: 151441.
- Nelms CL, Polderman N, Woloschuk RJ. Nutritional assessment and prescription for children receiving maintenance dialysis. In: Warady BA, Alexander SR, Schaefer F, eds. *Pediatric dialysis*. 3rd ed. Cham: Springer Switzerland; 2021. p. 463–82.
- Hren M. Novosti v prehrani bolnikov s kronično ledvično boleznijo. In: Ekart R, ed. *50. obletnica dialize v UKC Maribor z mednarodno udeležbo*. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za interno medicino, Oddelek za dializo, Oddelek za nefrologijo; 2024. p. 111–15.
- Evenepoel P, Jørgensen HS, Bover J, Davenport A, Bacchetta J, Haarhaus H, et al. Recommended calcium intake in adults and children with chronic kidney disease – a European consensus statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2024; 39: 341–66.
- Mistry K. Chronic kidney disease. In: Kher KK, William H, Schnaper W, Greenbaum LA, eds. *Clinical pediatric nephrology*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2017. p. 601–26.
- Shroff R, Mitsnefes MM. The cardiovascular status of pediatric dialysis patients. In: Warady BA, Alexander SR, Schaefer F, eds. *Pediatric Dialysis*. 3rd ed. Cham: Springer Switzerland; 2021. p. 559–88.
- Atkinson M. Anemia in chronic kidney disease. In: Kher KK, William H, Schnaper W, Greenbaum LA, eds. *Clinical pediatric nephrology*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2017. p. 621–38.
- Haffner D, Mahan JD. Growth and pubertal development in children and adolescents receiving chronic dialysis. In: Warady BA, Alexander SR, Schaefer F, eds. *Pediatric Dialysis*. 3rd ed. Cham: Springer Switzerland; 2021. p. 509–40.
- Salera D, Merkel N, Bellasi A, de Borst MH. Pathophysiology of chronic kidney disease – mineral bone disorder (CKD-MBD): from adaptive to maladaptive mineral homeostasis. *Clin Kidney J*. 2025; 18 (Suppl 1): i3–14.
- Punzalan S. Peritoneal dialysis. In: Thomas N, Noble H, eds. *Renal nursing, care and management of people with kidney disease*. 6th ed. Hoboken: Wiley Blackwell; 2024. p. 189–219.
- Zan D, Smith F, Duzova C, Bayazit A, Stefanidis CJ, Askiti V, et al. Hemodiafiltration maintains a sustained improvement in blood pressure compared to conventional hemodialysis in children – the HDF, heart and height (3H) study. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 2393–403.
- Greenberg KI. Water handling in home hemodialysis. In: Knicely DH, Abdel-Rahman EM, Greenberg KI, eds. *Handbook of home hemodialysis*. New York: MC Graw Hill; 2021. p. 58–68.
- Dunsmore V. Kidney transplantation. In: Thomas N, Noble H, eds. *Renal nursing, care and management of people with kidney disease*. 6th ed. Hoboken: Wiley Blackwell; 2024. p. 220–61.
- Kovač. D. *Presaditev ledvice*. Ljubljana: Slovensko nefrološko društvo, Slovensko zdravniško društvo; 2023.

Avtor za dopisovanje:

Mladen Crnobrnja, dr. med.

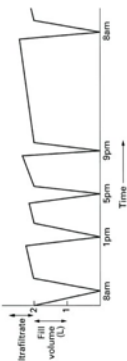
Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Email: mladenrc@gmail.com

MLADOSTNIK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO (KLB) IN NADOMESTNO LEDVIČNO ZDRAVLJENJE

KONZERATIVNO ZDRAVLJENJE	Anemija - Pogost zaplet KLB - Nadomeščanje železa, po potrebi folata, vitamina B₁₂ - Rekombinantni eritropoetin (napredovala KLB, ko Hb < 100 g/l, ciljni Hb 110-120 g/l) Rast in kostno zdravje - Nizka rast - Optimalna prehrana ter mineralizacija kosti - Vitamin D (med 75-120 nmol/l v serumu) - Rekombinantni rastni hormon Prehrana - Normalen vnos proteinov - Omejitev fosfata (procesirana hrana) - Ni potrebna stroga omejitev hrane s kalijem → cilj normalizacija kalija - Normalen vnos kalcija Hipertenzija - Pogosta pri KLB - Priporočen tlak med 50. in 75. percentilom ali < 120/80 mm Hg - ACE inhibitorji, zaviralci receptorjev angiotenzina → upočasnitev KLB - Diuretiki - Nadzor vnosa tekočin
NADOMESTNO LEDVIČNO ZDRAVLJENJE	Hemodializa (HD) - Potreben dober žilni pristop, antikoagulacija - Boljši rezultati s pogostejšo HD (v svetu HD na domu, nočna HD) Peritonealna dializa (PD) - Najenostavnejša dializna metoda - Ročna ali avtomatizirana - Izčrpanost skrbnikov → lahko jo izvaja mladostnik sam - shema vtoka in iztoka dializata v trebušno votlino v 1 dnevu pri ročni PD  The diagram illustrates the peritoneal dialysis cycle over time. It shows three phases: 'Ultrafiltrate' (removal of fluid), 'Fill' (adding dialysate), and 'Volume' (total fluid volume). The x-axis is labeled 'Time' with markers for 'Bed', 'Up', 'Sleep', and 'Bed' again. The y-axis represents fluid volume. The cycle shows a sawtooth pattern where fluid is added during the 'Fill' phase and removed during the 'Ultrafiltrate' phase. Presaditev ledvice - Zdravljenje izbora končne ledvične okvare - Omogoča najboljše možnosti za rast in razvoj - Potrebno dosledno imunosupresivno zdravljenje - Večja možnost okužb, malignih obolenj

OBRAVNAVA IN SPREMLJANJE MLADOSTNIKA Z GENETSKO ALI SINDROMSKO BOLEZNIJO, KI PRIZADENE LEDVICE

TREATMENT AND FOLLOW-UP OF AN ADOLESCENT WITH A GENETIC DISEASE OR A SYNDROME AFFECTING THE KIDNEYS

Mirjam Močnik,^{1,3} Danijela Krgović,² Špela Stangler Herodež,² Nataša Marčun Varda^{1,3}

¹ Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

² Klinični inštitut za genetsko diagnostiko, Univerzitetni klinični center Maribor

³ Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Genetske in sindromske bolezni ledvic v mladostniškem obdobju so raznolike in pogosto izvirajo že iz zgodnjega otroštva. Nekatere se izrazijo šele kasneje; predvsem blažje ali neprepoznane oblike prirojenih nepravilnosti sečil, avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic brez znane družinske anamneze, nefronoftiza, določene oblike Alportove bolezni ledvic, Fabryjeva bolezen in cistinoza s poznim začetkom.

Diagnozo potrdimo z genetskimi preiskavami. Zaradi njihove dedne narave specifično zdravljenje pogosto ni na voljo, čeprav se za nekatera stanja razvijajo ciljno usmerjene terapije. Zdravljenje je zato predvsem podporno – z ohranjanjem ledvične funkcije, nadzorom krvnega tlaka, zmanjševanjem proteinurije, prehranskimi ukrepi ter preprečevanjem in obvladovanjem zapletov bolezni. Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (KLB) stopnje 3 ali več vključuje zdravljenje uporabo eritropoetina in železa pri anemiji, dodajanje aktivnih oblik vitamina D in vezalcev fosfatov pri znakih sekundarnega hiperparatiroidizma ter uporabo rastnega hormona pri mladostnikih z zastojem rasti. Ob končni ledvični odpovedi je potrebno nadomestno zdravljenje z dializo ali s presaditvijo.

Ne glede na vzrok KLB je ključnega pomena zgodnje svetovanje mladostnikom o njihovem tveganju za ledvično odpoved in njenih posledicah. Pomembno je tudi izobraževanje o zaščiti ledvične funkcije, zdravem življenjskem slogu, izogibanju nefrotoksičnim zdravilom in škodljivim navadam, kot sta kajenje in nezdrava prehrana, spodbujanje k doslednemu jemanju zdravil ter celostna podpora. V središču svetovanja mora biti mladostnik, ki postopoma prevzema odgovornost za lastno zdravje. Glede na genetsko ozadje bolezni je priporočljivo tudi genetsko svetovanje pri načrtovanju družine v zgodnji dobi odraslosti.

Ključne besede: mladostnik, genetika, ledvična bolezen, obravnava.

ABSTRACT

Genetic and syndromic kidney diseases in adolescence are diverse and often originate in early childhood. Some only manifest later, especially milder or previously unrecognised congenital urinary tract abnormalities, autosomal dominant polycystic kidney disease without a known family history, nephronophthisis, certain forms of Alport kidney disease, Fabry disease, and late-onset cystinosis.

The diagnosis is confirmed by genetic testing. Due to their hereditary nature, specific treatment is often not available, although targeted therapies are being developed for some conditions. Management is therefore primarily supportive – aimed at preserving kidney function, controlling blood pressure, reducing proteinuria, implementing dietary measures, and preventing and managing disease complications. In patients with chronic kidney disease (CKD) of stage 3 or higher, treatment includes erythropoietin and iron for anaemia, supplementation with active vitamin D analogues and phosphate binders in the presence of secondary hyperparathyroidism, and growth hormone therapy in children and adolescents with stunted growth. In cases of end-stage kidney failure, renal replacement therapy (dialysis or transplantation) is required.

Regardless of the genetic cause of CKD, early counselling to inform adolescents about their individual risk of kidney failure and its consequences is essential. Education should also focus on preserving kidney function, promoting a healthy lifestyle, avoiding nephrotoxic medications and harmful behaviours (such as smoking and poor diet), encouraging medication adherence, and providing comprehensive psychosocial support. The focus of counselling should be the adolescent, who gradually takes responsibility for managing their own health. Given the genetic basis of these diseases, genetic counselling is also recommended for family planning during early adulthood.

Key words: adolescent, genetics, kidney disease, management.

UVOD

Poznavanje primarnega vzroka bolezni je temeljnega pomena pri pojasnitvi njene patofiziologije, ustrezni klasifikaciji, napovedi izida in zdravljenja. V zadnjih dveh desetletjih se je izkazalo, da so vzroki številnih ledvičnih bolezni genetski (1). Danes poznamo več kot 600 genov, katerih mutacije so vpletene v razvoj monogenske ledvične bolezni (2), še več pa se jih vpleta v poligenske bolezni, katerih etiologija in patofiziologija sta zaradi kompleksnosti genetskih mehanizmov slabše razjasnjeni.

Genetske bolezni z izrazito ledvično prizadetostjo predstavljajo pomembno skupino ledvičnih bolezni v zgodnjem otroškem obdobju, kar je bilo predstavljeno v zborniku za leto 2024, vključno s predstavitvijo genetskih mehanizmov, ki sprožijo izražanje bolezni (3). Zato genetske in sindromske bolezni ledvic pogosteje diagnosticiramo v zgodnjem otroškem obdobju. Otroka spremljajo v mladostniško obdobje, v katerem se obravnava nadaljuje (3). Vendar pa se nekaj genetskih bolezni s prizadetostjo ledvic lahko izrazi šele v mladostniškem obdobju, nekatere od njih posebej prikazujemo. Diagnosticiranje je za vse bolnike enako – poslužujemo se sekvenciranja celotnega eksoma z analizo ciljanega nabora genov. Pri tem je pomembna dobra opredelitev kliničnih znakov, saj lahko le tako genetske preiskave ustrezno usmerimo. V mladostniškem obdobju je to nekoliko lažja naloga, saj so predvidoma klinični znaki že polno izraženi.

PRIROJENE MALFORMACIJE SEČIL

Prirojene anomalije ledvic in sečil (*angl.* congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT) obsegajo spekter različnih malformacij – od hudih, kot je agenezija ledvic, do blažjih pojavov, ki se lahko izrazijo šele v mladostniškem obdobju ob naključnih ultrazvočnih pregledih (UZ) oz. ob pojavu težav npr. zaradi okužb (4). UZ ploda odkrije CAKUT v 60–85 % primerov (5), kar je razlog, da je CAKUT v mladostniškem obdobju sicer redkejši, vendar ni zanemarljivo redek.

Genetski vzroki za nastanek CAKUT so že vse bolj opredeljeni in se še nadalje raziskujejo (6). Ne samo poligenska nagnjenost, ki je značilnejša za mladostniško obdobje, temveč tudi monogeni vzroki, ki so sicer pogostejši v zgodnjem otroškem obdobju. Skupno prispevajo k pomembnemu deležu (okoli 50 %) vzrokov za nastanek kronične ledvične bolezni (KLB) v prvih 3 desetletjih življenja (3,4). Še več, nedavne raziskave v določenih podtipih CAKUT opredeljujejo genetsko-fenotipsko korelacijo, kar omogoča natančnejšo

prepoznavo bolnikov s CAKUT, ki so ogroženi zaradi napredovanja bolezni. Z jasnejšo genetsko opredelitvijo ob fenotipski korelaciji je tako omogočeno zgodnejše ciljano usmerjeno zdravljenje za umiritev upadanja ledvične funkcije in za zmanjšane možnih zapletov v prihodnosti (6). Poligenske nagnjenosti ne testiramo.

Dolgoročne posledice pri bolnikih s prirojenimi napakami sečil so raznolike. V mladostniškem obdobju odkrita stanja so lahko brez simptomov in ne predstavljajo težav. Redkeje je prisotna napredovala KLB z zapleti, zlasti če gre za CAKUT v hujši obliki z zapleti že v otroštvu. Potreben je nadzor krvnega tlaka, zdravja kosti, prehrane in rasti (7). Ob KLB stopnje 3 in manj moramo biti pozorni na kognitivni razvoj in morebitne nevrološke zaplete, ki imajo lahko posledice v mladostniškem obdobju. Prav tako smo v mladostniškem obdobju pozorni na pubertetni razvoj, ki pri napredovali KLB v 60 % zamuja. V teh primerih pogosto KLB dodatno napreduje z zmanjšanjem glomerulne filtracije. Mladostnikom je treba zgodaj svetovati glede individualnega tveganja za odpoved ledvic in njenih posledic. Za ohranitev delovanja ledvic se je treba izogibati nefrotoksičnim zdravilom in tveganemu vedenju (npr. kajenju). Dobro sodelovanje pri zdravljenju (adherenca) je pomembno vprašanje v mladostniški medicini in jo lahko spodbudi podpora vrstniških skupin (7).

AVTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BOLEZEN LEDVIC

Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic (ADPKD) je pogosta dedna ledvična bolezen z globalno prevalenco 1/400–1/1.000 prebivalcev (8). Je posledica mutacij v genu *PKD1* (kromosom 16p13.3) v 85 % primerov, v *PKD2* (4q21) pa v 15 %. Gena zapisujeta proteina policistin-1 in policistin-2, ki sta prisotna v primarnih cilijah ledvičnih epitelnih celic in igrata vlogo pri transmembranskem pretoku kalcija ter pri proliferaciji, diferenciaciji in izločanju tekočin prek signalnih poti, ki jih posredujejo proteini G ali signalna pot JAK-STAT. To povzroči povečanje znotrajcelične koncentracije cikličnega adenozin monofosfata (cAMP) in vodi do povečanega izločanja klorida skozi luminalno membrano. Izločanje tekočine, bogate s kloridom, je bistvena komponenta cistogeneze, ki vodi do širjenja cist, celo po ločitvi od njihovega matičnega nefrona (9). Domneva se, da vsaka ledvična cista izvira iz ene same gensko spremenjene klonske hiperproliferativne epitelijske celice. Neprekinjena proliferacija epitelijskih celic, izločanje tekočine in spremembe v zunajceličnem matriksu povzročijo žariščno izbočenje iz matičnega nefrona, kar vodi v razvoj ciste. Nastanek cist se lahko

pojavi v proksimalnih in distalnih tubulih, najpogostejši pa je v distalnem nefronu in zbiralnem kanalu (10). Ciste se ločijo od matičnega nefrona, ko njihova velikost preseže 2 cm. Še naprej avtonomno izločajo tekočino, kar vodi do širjenja cist in povečanja ledvic, in zato zmanjšanja števila delujočih nefronov. Nenehno širjenje cist stisne ledvične žile, kar vodi do intrarenalne ishemije, ki aktivira sistem renin-angiotenzin-aldosteron ter druge dejavnike (11).

Dodatno so odkrili mutacije v genu *GANAB*, ki naj bi prispevale k 1 % bolnikov z ADPKD z bolj variabilno policistično boleznijo jeter (12). Ledvične ciste se lahko pojavljajo tudi v sklopu policističnih bolezni jeter, ki jih najpogosteje povzročijo mutacije v genih *PRKCSH*, *SEC63* in *LRP5*, v sklopu katerih je ledvična prizadetost običajno manj obsežna, zato jih je treba ločiti od ADPKD (12).

Čeprav večina bolnikov do odraslosti nima simptomov, se ledvične ciste razvijejo veliko prej, lahko že v maternici. Pomembna anatomska in cistična ekspanzija ledvic se pri otrocih in mladih odraslih z ADPKD običajno pojavi pred kliničnimi pojavi. Zaradi brezsimptomne narave bolezni se ciste neredko odkrijejo šele v mladostniškem obdobju (13), še posebej v primerih t. i. *de novo* mutacij (10–20 % bolnikov z ADPKD). Ker težav v družinski anamnezi ni, boleznijo aktivno ne iščemo. Prvi simptomi se pogosteje pojavijo v mladostniškem obdobju in vključujejo simptome urgentne mikcije ter bolečin v hrbtu (topa bolečina v ledvicah, huda ali ostra bolečina v ledvicah, občutek polnosti/nelagodja v ledvenem predelu) (14).

ADPKD je večsistemska in napredujoča bolezen, za katero je značilen obojestranski razvoj ledvičnih cist in zato povečanje obeh ledvic, kar pogosto privede do odpovedi ledvične funkcije. Slednjo pri genotipu *PKD1* pričakujemo med 40. in 60. letom starosti, pri *PKD2* pa po 70. letu starosti. Posamezniki s to boleznijo lahko imajo dodatne težave, ki v kontekstu cističnih pojavov vključujejo jetra, trebušno slinavko in možgane, medtem ko v kontekstu necističnih pojavov vključujejo žilni sistem, prebavila, kosti in srčne zaklopke. Prizadetost jeter je najpogostejši pojav zunaj ledvic, ki ima vse večji pomen pri bremenu simptomov in kakovosti življenja. Žilne nepravilnosti so ključni dejavnik za pričakovano trajanje življenja bolnikov, zato še vedno poteka razprava o tem, ali je treba presejati odrasle bolnike ali ne (15). Za otroško dobo, vključno z mladostniškim obdobjem, prevladuje mnenje, da se rutinsko presejanje za žilne malformacije s poudarkom na iskanju znotrajmožganskih anevrizem ne priporoča. Izjemoma o slikovnih preiskavah, najpogosteje o magnetnoresonančni (MRI) angiografiji razmišljamo v družinah, v katerih je znan pojav znotrajlobanjskih anevrizem ali subarahnoidnih krvavitev (16). Arterijska

hipertenzija je pogosto najzgodnejši simptom pri bolnikih z ADPKD, kar vodi do pogostih srčno-žilnih zapletov. Domneva se, da je povišani krvni tlak pri ADPKD povezan z lokalnimi področji ishemije ledvic, ki se razvijejo zaradi širjenja ciste. To povzroči povečano sproščanje renina in zvišanje krvnega tlaka. Večja obremenitev s cistami, ki se odlikava v povečani skupni velikosti ledvic, velja za dejavnik tveganja za razvoj hipertenzije, tudi pri normalnih ravneh kreatinina v serumu (15,17). Eden najnovejših pomembnih vidikov se nanaša na kostne bolezni, ki lahko znatno vplivajo na klinični potek bolezni v odrasli dobi (15); pri otrocih z ADPKD okvar razvoja kosti še niso odkrili, tudi rast in višina sta običajno normalni (15,18).

Diagnoza ADPKD se običajno postavi na podlagi kombinacije pozitivne družinske anamneze, slikovnih preiskav z UZ ter kliničnih ugotovitev, kot sta povišan krvni tlak in/ali odpoved ledvic. Na motnjo je treba posumiti pri bolnikih z okvaro ledvic, povezano z več cistami ledvic obojestransko, ugotovljenih z UZ sečil, z družinsko anamnezo ADPKD ali brez nje. Rutinske genetske preiskave se začno s sekvenciranjem celotnega eksoma in se po potrebi nadaljujejo z analizo hkratnega pomnoževanja od ligacije odvisnih prob (*angl.* Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA) ali s sekvenciranjem po Sangerju. Primarna indikacija so mladi odrasli z negativnimi UZ izvidi z družinsko anamnezo, ki kaže na ADPKD, in se ocenjujejo kot možni darovalci ledvic, razmišljajo o rojstvu otrok ali nosečnosti. Genetsko testiranje za ADPKD se pri diagnozi ali zdravljenju večine primerov ADPKD ne izvaja ali ne zahteva pogosto, čeprav je lahko koristno za napoved izida, potrditev diagnoze, ocenjevanje napredovanja bolezni in načrtovanje družine (19,20). Običajno zadostuje pozitivna družinska anamneza s prisotnostjo UZ meril, ki v starosti 15–29 let zahtevajo sočasno prisotnost 2 ali več cist na eni ali obeh straneh (21). Povzetek kliničnih smernic za obravnavo otrok z ADPKD, ki vključujejo tudi genetsko testiranje, povzemamo v Tabeli 1 (22).

Tabela 1: Klinične smernice za obravnavo otrok z ADPKD (avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic) s povzetkom raziskovalnih priporočil (21). 1B – močno priporočilo z dokazi zmerne kakovosti, 1D – močno priporočilo z dokazi nižje kakovosti 2D – šibko priporočilo z dokazi nižje kakovosti.

Priporočilo	Stopnja
Priporočamo, da se staršem ali skrbnikom otrok, pri katerih obstaja tveganje za razvoj ADPKD, ponudijo informacije o dedovanju ADPKD ter morebitnih koristih in škodljivostih testiranja na ADPKD, ki jih zagotovijo zdravstveni delavci s strokovnim znanjem na tem področju.	1D
Priporočamo, da se otrokom in mladostnikom, stari 5 let in več, z ADPKD ali s tveganjem za njen razvoj, vsaj enkrat na 2 leti izmeri krvni tlak.	1B
Priporočamo, da odločitev o testiranju na ADPKD pri otrocih in mladostnikih brez simptomov, a s tveganjem za razvoj ADPKD, sprejmejo skupaj zdravstveni delavci in starši ali skrbniki ter mladostniki, kadar je to že mogoče.	1D
Pri otrocih s tveganjem za ADPKD se ob odločitvi za pregled in oceno prisotnosti ADPKD lahko ponudi UZ ledvic ali genetsko testiranje, če so se s testiranjem strinjali starši ali skrbniki (in, kadar je to že mogoče, tudi mladostnik) ter zdravstveni delavci.	2D
Če otroci brez simptomov, a s tveganjem za ADPKD pri UZ nimajo cist, se predlaga, da nadaljnje UZ testiranje odložimo do mladostniškega obdobja (15–18 let) ali kasneje, če mlada oseba tako želi.	2D
Če se pri otrocih in mladostnikih s tveganjem za ADPKD načrtuje genetsko testiranje, se priporoča, da pred testiranjem otroka ali mladostnika opravimo identifikacijo mutacije pri prizadetem odraslem družinskem članu (kadar še ni potrjena).	1D
Povzetek raziskovalnih priporočil, ki jih je potrebno opredeliti z raziskavami <i>Raziskovalno priporočilo 1:</i> Ali redno (npr. letno ali vsaki 2 leti) spremljanje albumina in kreatinina v urinu ter zdravljenje zmanjšata napredovanje bolezni? <i>Raziskovalno priporočilo 2:</i> Kakšna je a) incidenca subarahnoidne krvavitve in b) prevalenca znotrajlobanjske anevrizme pri otrocih in mladostnikih z ADPKD? <i>Raziskovalno priporočilo 3:</i> Ali magnetnoresonančno (MRI) slikanje glave pri odraslih, otrocih in mladostnikih z ADPKD, s prisotno znotrajlobanjsko anevrizmo ali subarahnoidno krvavitvijo v družinski anamnezi zmanjša tveganje za intrakranialne dogodke?	

Vsem otrokom z ADPKD ali s tveganjem za ADPKD, pri katerih je bilo diagnostično testiranje odloženo, do, z zakonom predpisane starosti za zdravniško privolitev, se nudi podpora oskrba. Slednja vključuje uravnavanje krvnega tlaka, trud za zmanjšanje proteinurije, dietne ukrepe in preprečevanje ter obvladovanje drugih zapletov ADPKD (23). Bolnike brez simptomov in z normalno ledvično funkcijo običajno spremljamo z UZ preiskavami (22). Pri vseh otrocih z ADPKD ali s tveganjem zanjo se spremljanje krvnega tlaka izvaja vsaj enkrat letno ob vsakem letnem obisku v ambulantni. Pogostost spremljanja se povečuje ob zvišanju krvnega tlaka ali z uvedbo antihipertenzivnega zdravljenja (23). Čeprav primanjkuje podatkov o optimalnih ciljnih vrednostih krvnega tlaka za otroke z ADPKD ali s tveganjem zanj, začnemo antihipertenzivno

zdravljenje, ko sta sistolični in diastolični krvni tlak v ordinaciji večkrat višja od 90. percentila za starost, spol in višino. Če so na voljo podatki 24-urnega ambulantnega merjenja krvnega tlaka, začnemo z antihipertenzivnim zdravljenjem s ciljnim 24-urnim povprečnim arterijskim krvnim tlakom pod 50. percentilom za spol in višino z uporabo normativnih podatkov pediatričnega 24-urnega merjenja krvnega tlaka (16,23). Naša prednostna izbira zdravila je zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACEI) ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev (ARB). Ta zdravila imajo dodatno prednost zaradi zmanjševanja proteinurije in so se izkazala za učinkovitejša pri upočasnjevanju napredovanja KLB bolj kot drugi razredi antihipertenzivnih zdravil (24). Čeprav ni neposrednih podatkov, se ACEI ali ARB za zmanjšanje izločanja beljakovin v urinu lahko uvedeta, ko se odkrije proteinurija v razmerju med beljakovinami in kreatininom v urinu > 0,5 mg/mg (25). Med prehranske ukrepe spadajo omejevanje soli, povečan vnos tekočin, preprečevanje debelosti ter normalen vnos beljakovin (23).

Za usmerjeno zdravljenje, ki upočasnjuje napredovanje ledvične bolezni, ni priporočljivo nobeno specifično zdravilo, ker ni na voljo podatkov o koristih in varnosti katerega koli zdravila pri otrocih z ADPKD (23). Novejša zdravila, ki se raziskujejo za to področje, vključujejo antagonist vazopresina (vaptani), zaviralce mTOR (le v primerih delecije PKD1/TSC2) ter analoge somatostatina (koristni so pri izraženi v jetrih, a brez vpliva na prizadetost ledvic). Tolvaptan je bil odobren za upočasnitev napredovanja bolezni pri odraslih z ADPKD, pri katerih obstaja verjetnost za razvoj končne ledvične odpovedi. Dokazano je tudi, da zmanjšuje bolečine, povezane z ADPKD (23). Danes še ni na voljo neposrednih podatkov, ki bi podpirali uporabo antagonistov vazopresina pri otrocih in mladostnikih z ADPKD. Prav tako pa v tej skupini niso bile objavljene nobene raziskave o varnosti. Vendar pa že poteka multicentrična, dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava tolvaptana pri najstnikih z ADPKD. Znano je, da tolvaptan pri odraslih z ADPKD občasno povzroča poškodbo jeter, vendar vpliv tega sredstva na jetrne encime pri otrocih še ni znan. Poleg tega zdravljenje z antagonistom vazopresina povzroča znatno poliurijo, ki verjetno vpliva na kakovost spanja in na vsakodnevne aktivnosti ter s tem na kakovost življenja. Bolniki bodo verjetno potrebovali dodatno svetovanje in podporo, da bodo v mladostniški dobi uspešno vztrajali pri zdravljenju s tolikimi motnjami (23).

V raziskavi o kakovosti življenja mladostnikov z ADPKD so poročali o naslednjih vplivih bolezni, in sicer o izogibanju športu in telesni dejavnosti, izostajanju od pouka in omejevanju družabnih dejavnosti, občutkih zaskrbljenosti,

žalosti in frustriranosti zaradi bolezni in svoje prihodnosti. Približno petina vprašanih je poudarila, da jih motijo prehranske omejitve, predvsem potreba po zmanjšanem vnosu natrija in povečanem vnosu vode (14).

NEFRONOPTIZA

Nefronoftiza je redka avtosomno recesivna cistična bolezen ledvic, ki običajno napreduje v končno ledvično bolezen, ki potrebuje nadomestno ledvično zdravljenje. Povzročajo jo variante v velikem številu genov, ki kodirajo beljakovine, vključene v delovanje primarnih cilij, bazalnih teles in centrosomov, kar povzroči bolezen ledvic in bolezenske pojave zunaj ledvice (v 15–20 %), vključno z degeneracijo mrežnice, cerebelarno ataksijo in jetrno fibrozo. Nefronoftizo povzročajo mutacije v več kot 20 genih, več kot 90 genov pa prispeva k ledvičnim ciliopatijam, ki pogosto prizadenejo več organov. Ta ugotovitev je omogočila razvrstitev nefronoftize med ciliopatije (26). Pogosto je nefronoftiza del sindromske oblike bolezni, ki so sicer redke, in vključujejo Alstromov sindrom, Ellis-van Creveldov sindrom, Meckel-Gruberjev sindrom, Bardet-Biedlov sindrom, Joubertov sindrom, Leberjevo prirojeno amavrozo in Senior-Lokenov sindrom (27).

Geni *NPHP*, ki so vključeni v patogenezo nefronoftize, so številni in povzročajo motnje v izdelavi nefrocistinov in beljakovin, ki z njimi sodelujejo. Te beljakovine so primarno vključene v delovanje cilij, celično signalizacijo in vzdrževanje strukture epitelijskih celic ledvičnih tubulov. Nefrocistini delujejo med seboj in z drugimi beljakovinami (kot so tenzin, filamini in tubulini), ki sodelujejo pri signalizaciji med celicami in celicami v matriksu. Domneva se, da mutacije v genih *NPHP* spremenijo delovanje cilij prek napak v znotrajceličnih signalnih poteh, kar povzroči nezmožnost ciliarnih mehaničnih senzorjev, da bi pravilno zaznali pretoke v svetlini. Nezmožnost ledvičnih tubularnih celic, da bi zaznale pretok tekočine v lumnu, zaradi neustrezne funkcije cilij povzroči nekontrolirano rast tkiva in zato razvoj ledvičnih cist (28).

Za nefronoftizo so značilni avtosomno recesivno dedovanje, oslABLJENA koncentracijska sposobnost ledvic in oslABLJENA resorpcija natrija, odsotnost patološkega urina (odsotnost proteinurije, hematurije in celičnih elementov) ob kroničnem tubulointersticijskem nefritisu, ki napreduje v končno ledvično odpoved običajno pred 20. letom starosti (28).

Najpogostejša je juvenilna oblika s povprečnim nastopom končne ledvične odpovedi okoli 13. leta, lahko pa nastopi že prej v otroški dobi (infantilna oblika) ali v kasnejši

mladostniški dobi (adolescentna oblika) (27). Pri juvenilni in adolescentni obliki so ledvice bolj ali manj normalnega izgleda, lahko so skrčene, z majhnimi kortikomedularnimi cistami velikosti do 1,5 cm, kot je prikazano na Sliki 1. Histološke spremembe vključujejo začetno intersticijsko fibrozo z omejenimi znaki vnetja, ki ji sledi huda tubulna poškodba, za katero so značilni atrofični tubuli z odebeljenimi in večplastnimi bazalnimi membranami. Pri napreduvali bolezni je pogosto prisotna sekundarna segmentna skleroza (27). Pri infantilni varianti v okviru mutacij *NPHP2* histološke spremembe vključujejo difuzno kronično tubulointersticijsko nefropatijo, mikrocistične dilatacije kortikalnih tubulov in minimalne spremembe tubulne bazalne membrane (27).



Slika 1: UZ posnetek ledvic z nefronoftizo (bolnica iz Enote za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo), kjer je vidna manjša in kronično spremenjena ledvica.

Diagnozo nefronoftize nakazujejo značilne klinične ugotovitve in potrdi pozitiven genetski test. Slednji omogoča identifikacijo mutacije gena v 50–70 % primerov, najpogostejše z uporabo sekvenciranja celotnega eksoma (29,30). V odsotnosti pozitivnega genetskega testa je diagnoza klinična in jo postavi biopsija ledvice, ki pokaže kronične tubulointersticijske spremembe z zadebelitvijo bazalnih membran tubulov.

Kljub temu, da gre za redko bolezen, predstavlja kar 15 % vzrokov za končno ledvično odpoved v obdobju otroka, ki potrebuje ledvično nadomestno zdravljenje (31). Specifične terapije za nefronoftizo (še) ni, zato je obravnava le podporna. Pomembno je ustrezno nadomeščanje tekočin ob poliuriji za preprečevanje hipovolemije s hkratnim zagotavljanjem ustreznega vnosa soli. To je še izrazitejšega pomena ob sočasnih boleznih, ki lahko spremenijo tekočinske potrebe, volumsko stanje in raven elektrolitov. V okviru zdravljenja KLB pride v poštev zdravljenje z eritropoetinom in železom

ob anemiji, zagotavljanje dodatkov aktivnih analogov vitamina D in vezalca fosfatov bolnikom z laboratorijskimi kazalniki sekundarnega hiperparatiroidizma ter dajanje rastnega hormona bolnikom z zaostankom v rasti. Praviloma bolezen napreduje v končno ledvično odpoved v zgodnjem obdobju, zato je potrebno nadomestno ledvično zdravljenje. Prednostna oblika je presaditev ledvic, saj se bolezen po presaditvi ne ponovi (32,33).

V okviru razvoja specifične terapije se trenutno razvijajo živalski modeli z raziskovanjem zdravil, s katerimi bi vplivali na modulacijo neustrezne genske ekspresije (34,35).

ALPORTOVA BOLEZEN LEDVIC

Alportova bolezen ledvic je ena najpogostejših genetskih bolezni ledvic, za katero so značilni kompleksno genetsko ozadje in raznoliki klinični pojavi. Oznaka "Alportova bolezen ledvic" se razlikuje od klasične oznake "Alportov sindrom". O prvi govorimo, ko označujemo spekter bolezni ledvic, ki jih povzročajo patogene variante v verigah $\alpha 3$, $\alpha 4$ in $\alpha 5$ kolagena tipa IV, ki se prevajajo iz genov *COL4A3*, *COL4A4* oziroma *COL4A5*. Kolagen tipa IV je glavna strukturna komponenta glomerulne bazalne membrane ter bazalnih membran notranjega ušesa in očesa, kar povzroči njihovo disfunkcijo in značilno klinično sliko: KLB, senzorinevralno naglušnost in očesne pojave (36), ki je označevala klasični Alportov sindrom. Koncept Alportove ledvične bolezni sega dlje od klasične definicije. Po reklasifikaciji je postala najpogostejša genetska ledvična bolezen z raznolikimi, kompleksnimi in nedoslednimi kliničnimi slikami. Bolniki s patogenimi variantami v katerem koli od genov *COL4A3/A4/A5* imajo lahko spremenljive fenotipe: od popolnoma normalnih/klinično neprepoznanih in hematurije brez/s proteinurijo do napredovanja v zmanjšanje glomerulne filtracije in odpovedi ledvic (37). Puapatanakul jih deli v naslednje skupine, ki hkrati prikazujejo raznoliko klinično sliko:

- a) klasični hudi Alportov sindrom,
- b) blagi do zmerni Alportov sindrom,
- c) Alportova bolezen ledvic s predominantno proteinurijo, steroidno-odpornim nefrotskim sindromom in žariščno segmentno glomerulosklerozo,
- č) Alportova bolezen ledvic s hematurijo.

Zgodovinski diagnozi, kot sta »družinska benigna hematurija« in »nefropatija tanke bazalne membrane«, povezani s heterozigotnimi variantami v *COL4A3* ali *COL4A4*, naj bi bili že zastareli. V novejšem pogledu jih klasificiramo kot avtosomne oblike Alportove ledvične bolezni zaradi znatnega tveganja za napredovanje bolezni

praviloma v odrasli dobi (37). Pri avtosomno dominantnih oblikah je napredovanje do KLB precej počasnejše, pojavi izven ledvic pa so redkejši (38).

Mutacije v genih za kolagen tipa IV povzročijo nepravilno oblikovanje subepitelijske kolagenske mreže, ki jo v normalnih pogojih sestavljajo verige $\alpha 3$, $\alpha 4$ in $\alpha 5$. Že odsotnost ene same verige poruši strukturo celotnega kompleksa, saj vpliva na stabilnost druge protomere. Pri bolnikih z Alportovo boleznijo je kolagenska mreža pogosto sestavljena zgolj iz verig $\alpha 1$ in $\alpha 2$, ki sicer zadoščata v zgodnjem življenjskem obdobju. Sčasoma pa se pojavi proteinurija, ki jo spremljajo značilne spremembe glomerulne bazalne membrane (izmenično zadebelitev, tanjšanje in cepitev), kar postopno vodi v kronično odpoved ledvic (39). Zato ni presenetljivo, da številne bolnike z Alportovo boleznijo ledvic odkrijemo šele v mladostniškem obdobju, zlasti v primerih, ko bolezen v družini še ni.

Z reklasifikacijo se poleg spremembe pojmovanja entitete in povečanja prevalence spektra spreminja tudi delež vpletenih genov. Variante v genu *COL4A5* se dedujejo vezano na kromosom X, variante v *COL4A3/A4* pa avtosomno dominantno ali recesivno. Včasih je veljalo prepričanje, da je več oblike, vezane na kromosom X, saj je v tem primeru klinična slika izrazitejša in bolje ustreza definiciji klasičnega Alportovega sindroma. Z reklasifikacijo pa se ugotavlja, da so variante v *COL4A3/A4* pogostejše in lahko skupaj celo presegajo pojavnost na kromosom X vezane oblike (40). Zadnje raziskave tako kažejo, da je avtosomno dominantne oblike precej več, kot so prej predvidevali (41), predvsem na račun genetske potrditve blažje izražane klinične slike pri dominantni obliki, ki je prej ni bilo mogoče odkriti (38). V eni družini so hkrati odkrili 2 mutaciji ali celo 3, ki povzročajo Alportovo bolezen ledvic. Ta pojav je v literaturi opisan kot »digensko dedovanje«, kar pomeni, da kombinacija genetskih sprememb na dveh različnih lokusih bolje pojasni klinično sliko pri bolnikih in njihovih sorodnikih kot sprememba na enem samem lokusu. V takih primerih dedovanje ne poteka po klasičnih vzorcih, zaradi česar je tudi genetska napoved bolj zahtevna (42).

Klasična predstavitev Alportovega sindroma temelji na kliničnih pojavih pri moških z boleznijo, vezano na kromosom X. Te značilnosti vključujejo glomerulno bolezen, ki napreduje v odpoved ledvic, očesne nepravilnosti (npr. sprednji lentikonus), senzorinevralno izgubo sluha, družinsko anamnezo moških sorodnikov s hematurijo, povezano z odpovedjo ledvic in gluhostjo, ter ženskih sorodnikov s hematurijo. Klinična slika in potek pri bolnikih z avtosomno recesivno boleznijo sta podobna kot pri bolnikih z na kromosom X vezano boleznijo. Bolniki z avtosomno dominantno boleznijo običajno kažejo počasnejšo izgubo

delovanja ledvic. Senzorinevralna izguba sluha in očesne anomalije so pogoste pri oblikah, vezanih na kromosom X in pri avtosomno recesivnih oblikah Alportove bolezni ledvic, bolj nenavadne pa pri bolnikih z avtosomno dominantno boleznijo (38).

Začetni ledvični znak Alportovega sindroma je vztrajajoča mikroskopska hematurija brez simptomov, ki je pri prizadetih bolnikih prisotna v zgodnjem otroštvu. Mikroskopske hematurije morda ne bomo odkrili, razen če je bolnik pregledan zaradi prizadetega družinskega člana ali pa se odkrije kot naključna ugotovitev zaradi druge težave. V zgodnjem otroštvu sta serumski kreatinin in krvni tlak normalna. Sčasoma se razvijejo proteinurija, povišan krvni tlak in napredujoča ledvična insuficienca. Odpoved ledvic se običajno pojavi med 16. in 35. letom starosti pri bolnikih z na kromosom X vezano boleznijo ali z avtosomno recesivno boleznijo. V nekaterih družinah je potek bolj počasen, odpoved ledvic pa se odloži od 45. do 70. leta starosti, zlasti pri tistih z avtosomno dominantnimi oblikami Alportove ledvične bolezni, ki so po novejših raziskavah najpogostejše (36,37,40).

Izguba sluha je obojestranska, senzorinevralna in pogosta pri bolnikih z na kromosom X vezano in avtosomno recesivno obliko bolezni. Običajno se začne v visokofrekvenčnem območju in sčasoma napreduje do frekvenc v območju običajnega pogovora. Na splošno je stopnja izgube sluha podobna napredovanju ledvične insuficience (43).

Očesni pojavi vključujejo okvare leče (sprednji lentikonus), mrežnice (bele/rumene granulacije, okvara vida) in roženice (posteriorna polimorfna distrofija, ponavljajoča se erozija roženice) (44). Pri 2–5 % bolnikov z na kromosom X vezano obliko s kromosomsko mikrolecijo na 5' koncih gena COL4A5, ki se razteza v sosednji gen COL4A6, se lahko pojavi leiomiomatoza (45).

Diagnozo postavimo z molekularnim genetskim testiranjem, možna pa je tudi biopsija ledvic/kože, ki pa ob napredku genetskega diagnosticiranja in zaradi invazivnosti biopsije izgublja pomen. Le redko je potek bolezni tako hiter, da na izvid genetskega testiranja ne moremo čakati. Hkrati je tudi prizadetost ledvic redko tako obsežna, da bi ledvično biopsijo opravili za pridobitev dodatnih informacij o stanju ledvičnega tkiva. Iz teh razlogov je genetsko diagnosticiranje osnovnega pomena. Opravljamo ga tudi v primerih prisotne pozitivne družinske anamneze (lahko tudi že prenatalno) oz. ob prisotnosti hematurije pri bolnikih in njihovih družinskih članih, še posebej, če so ob tem prisotne okvare sluha/vida. Alportova bolezen ledvic se lahko pokaže tudi z nefrotskim sindromom (40).

Specifičnega zdravljenja Alportove bolezni ledvic ni.

Poslužujemo se podpornega zdravljenja, pri katerem se v smernicah izpred nekaj let poudarja uporaba ACEI/ARB. Pri otrocih najpogostejše predpišemo ramipril. Pri vseh dečkih z na kromosom X vezano obliko ali bolnikih z avtosomno recesivno boleznijo uvedemo zdravljenje z ACEI/ARB, medtem ko pri deklicah z X-vezano ali avtosomno dominantno obliko zdravljenje odložimo do pojava mikroalbuminurije. V teh primerih albumine v urinu določamo enkrat letno (36). Pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje z ACEI/ARB, priporočamo merjenje serumskih elektrolitov, delovanja ledvic ter merjenje albumina in/ali beljakovin v urinu vsakih 6 mesecev. Bolnike z napredovalo KLB je treba spremljati natančneje in individualno (36). Za izgubo sluha (npr. slušni aparati) in okvaro oči se uporabljajo podporni ukrepi, saj ni posegov, ki bi odpravili izgubo sluha in očesne okvare (36). Uvajamo tudi ukrepe za ohranjanje ledvične funkcije s t. i. promocijo ledvičnega zdravja (nadzor krvnega tlaka, izogibanje nefrotoksinom, normalna telesna teža, zmanjšani vnos soli) in zdravljenjem morebitnih zapletov bolezni.

Z napredovanjem izgube ledvične funkcije pridejo v poštev splošne metode zdravljenja KLB (zdravljenje anemije, kostne bolezni). V primeru izgube ledvične funkcije je presaditev ledvic prednostna možnost pred dializo, možni pa so tudi ostali načini nadomestnega zdravljenja (36).

Raziskujejo se tudi novejši vrste zdravljenja. Kot možno učinkoviti so se izkazali predvsem zaviralci natrij-glukoznega kotransporterja 2 (zaviralci SGLT2), katerih uporaba je v tej skupini bolnikov zmanjšala proteinurijo za 30 % (16). Podobno so ugotavljali zmanjšanje proteinurije ob uporabi ciklosporina, ki pa ni preprečil nadaljnjega slabšanja ledvične funkcije (46). Z dvojno slepo raziskavo je bil klinično testiran tudi aktivator Nrf2, pri uporabi katerega razlik med zdravilom in placebom niso ugotovili, čeprav so imeli bolniki (mladostniki in odrasli), ki so zdravilo prejemali, nekoliko bolje ohranjeno ocenjeno glomerulno filtracijo (47).

FABRYJEVA BOLEZEN

Fabryjeva bolezen, poimenovana tudi Anderson-Fabryjeva bolezen, je druga najpogostejša lizosomska bolezen po Gaucherjevi bolezni. Gre za na kromosom X vezano prirojeno napako presnovne poti glikosfingolipidov, ki povzroči njihovo kopičenje, zlasti globotriaozilceramida (Gb3), v najrazličnejših celicah, kar vodi do raznolikih pojavov bolezni (48).

Klasična oblika s prizadetostjo dečkov se pogosto prične v otroštvu oz. v mladostniškem obdobju, ocenjena prevalenca (1/8.000–1/117.000 prebivalcev) pa je

najverjetneje nekoliko podcenjena zaradi nespecifičnosti težav, zaradi v začetku napačno postavljene diagnoze, fenotipske variacije pri deklicah in redkosti bolezni (49,50). Obsežni programi genetskega presejanja, ki se ne zanašajo na razvoj kliničnih simptomov, kažejo, da je Fabryjeva bolezen pogostejša, kot smo mislili prej (51,52).

Fabryjeva bolezen je posledica več kot 1 000 znanih mutacij v genu *GLA*, ki kodira encim alfa-galaktozidazo (alfa-Gal A). Presnovna posledica je pomanjkanje lizosomske hidrolaze alfa-Gal A, ki primarno katalizira hidrolitično cepitev terminalne galaktoze od alfa D-galaktozilnih delov glikolipidov, kot so Gb3 in glikoproteini. Mejna raven aktivnosti alfa-Gal A, pod katero se pojavi klinično pomembna Fabryjeva bolezen, naj bi bila od 30–35 % povprečne normalne kontrolne vrednosti (53). Moški s klasično obliko Fabryjeve bolezni imajo skoraj popoln izpad aktivnosti encima alfa-Gal A, ki je skoraj vedno manjša od 1 % normalne povprečne vrednosti. Višja aktivnost alfa-Gal A je najpogostejše prisotna pri ženskah in tistih z atipičnimi variantami, pri katerih je aktivnost lahko v nižjih ravneh normalnega območja (54).

Fabryjeva bolezen se lahko kaže s spektrom kliničnih pojavov, in sicer od hudega klasičnega fenotipa pri fantih do bolezni brez simptomov pri nekaterih deklicah, in z različnimi vmesnimi kliničnimi slikami (55). Podatki o pediatričnih bolnikih s klasično obliko kažejo značilne klinične značilnosti pri dečkih in deklicah, kot so nevropatska bolečina, akroparestezija, gastrointestinalni simptomi, hipohidroza, angiokeratomi in očne nepravilnosti, kot je *cornea verticillata* (56). Po podatkih Fabryjevega registra je mediana starosti ob pojavu kliničnih simptomov 6 let pri dečkih in 9 let pri deklicah (57). Kopičenje specifičnih depozitov za bolezen, kot so vključki podocitov v glomerulih, se lahko pojavi veliko pred pojavom tipičnih kliničnih simptomov in organsko specifičnih laboratorijskih nepravilnosti (56). Pogosti ledvični pojavi vključujejo proteinurijo, izostenurijo, poliurijo in polidipsijo. Začetni znaki so običajno nespecifični in lahko povzročijo znatno zamudo pri postavitvi diagnoze. To se odlikava tudi v dejstvu, da se večina pediatričnih bolnikov odkrije z genetskim presejanjem zaradi pozitivne družinske anamneze. Le manjšina pediatričnih bolnikov je diagnosticiranih kot t. i. indeksni bolnik (posameznik, ki ga je prizadel prvi znani primer gensko prenosljivega stanja ali mutacije v družini), pri katerih je družinska anamneza negativna. Pravočasno zdravljenje pogosto ovira zamuda pri postavitvi diagnoze, kar vodi do progresivne okvare ledvic, srca in osrednjega živčnega sistema s povezanimi zapleti, s čimer prispeva k povečani obolevnosti in zgodnji umrljivosti (56,57). Nekateri bolniki s Fabryjevo boleznijo

imajo lahko bolezen, omejeno na ledvice. Raziskave so dokazale, da je entiteta pogosto v začetku napačno diagnosticirana kot kronični glomerulonefritis in da lahko že v zgodnjem obdobju odraslosti vodi v potrebo po nadomestnem ledvičnem zdravljenju (58).

Na diagnozo Fabryjeve bolezni je treba posumiti pri bolnikih z družinsko anamnezo Fabryjeve bolezni in pri tistih, ki imajo naslednje klinične pojave ali laboratorijske nepravilnosti (55):

- občasne epizode pekoče bolečine v udih (akroparestezije);
- kožne žilne spremembe (angiokeratomi);
- zmanjšano potenje (hipo- ali anhidroza);
- značilne motnosti roženice in leče;
- bolečine v trebuhu, slabost in/ali driska neznanega vzroka v mladosti ali kakršni koli simptomi sindroma razdražljivega črevesja;
- hipertrofija levega prekata neznane etiologije, zlasti pri mladih odraslih;
- aritmije iz neznanega vzroka, zlasti pri mladih odraslih;
- KLB in/ali proteinurija iz neznanega vzroka.

Diagnozo običajno potrdimo z biokemičnim in/ali molekularno genetskim testiranjem s ciljanim genetskim testiranjem gena *GLA*. Družinska anamneza, ki nakazuje na motnjo (tj. anamneza nepojasnjenih prebavnih simptomov, bolečin v udih in/ali bolezni ledvic, ishemične kapi ali srčne bolezni pri enem ali več družinskih članih), je še posebej koristna pri postavitvi diagnoze in ponuja priložnost za pregled celotnega rodovnika (48). V klinični praksi je genetski izvid najpogostejše pozitiven pri odraslih bolnikih s kardiološkimi simptomi.

Ko je diagnoza postavljena, je treba bolnike s Fabryjevo boleznijo ali heterozigotne ženske brez simptomov skrbno spremljati z interdisciplinarnim pristopom, ki vključuje redne ocene na področju genetike, nefrologije, kardiologije in nevrologije, po potrebi pa tudi dermatologije, oftalmologije in psihiatrije. Bolnike je treba vsako leto ponovno ocenjevati z dokumentiranjem vseh kliničnih simptomov ali znakov. Letni pregledi morajo vključevati tudi rutinske hematološke in biokemične preiskave, analizo urina, razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu ter ocenjeno ali izmerjeno hitrost glomerulne filtracije. Ehokardiografijo in elektrokardiografijo za odkrivanje in spremljanje srčnih nepravilnosti je treba izvajati vsaj vsaki 2 leti. Za oceno fibrotičnih sprememb pri bolnikih z očitno hipertrofijo levega prekata ali brez nje je lahko potrebno magnetnoresonančno (MRI) slikanje srca, ki je prednostna slikovna preiskava pri ženskah, pri katerih lahko miokardna fibroza nastane pred razvojem hipertrofije levega prekata. Nosilke bolezni brez simptomov morajo imeti opravljeno

tudi popolno osnovno oceno, kot je opisano, in jih je potrebno ponovno oceniti vsake 3–5 let, pri čemer se pogostost z naraščajočo starostjo povečuje. Moške s Fabryjevo boleznijo z atipičnimi znaki je treba oceniti in spremljati letno, podobno kot tiste s klasično boleznijo (48).

Izmed genetskih bolezni ledvic je Fabryjeva ena redkih, kjer obstaja specifično zdravljenje z nadomestnim encimom (agalzidaza beta kot agalzidaza alfa), ki je odobreno za otroke nad starostjo 2 let. Najprej je bila v uporabi agalzidaza beta v odmerku 1 mg/kg/14 dni v intravenski infuziji. Več raziskav pri odraslih je pokazalo pozitivne učinke nadomestne terapije, vključno z zmanjšanjem shranjevanja glikolipidov v različnih organih, zmanjšanjem bolečine in izboljšanjem delovanja perifernih živcev in potenja ter z zmanjšanjem srčne hipertrofije. Le malo raziskav je vključevalo otroke. To zdravljenje vodi do izboljšanja simptomov, povezanih z boleznijo. Poleg tega velja prepričanje, da imata tako agalzidaza beta kot agalzidaza alfa boljše klinične koristi, če se zdravljenje začne, preden kopičenje Gb3 povzroči poškodbo ledvic (56).

CISTINOZA S POZNIM ZAČETKOM

Cistinoza je lizosomska bolezen z znotrajceličnim kopičenjem cistina v različnih tkivih, ki vodi v njihovo okvaro. To povzroča različne klinične pojave, kot so Fanconijev sindrom, končna ledvična odpoved, hipotiroidizem, hipogonadizem, od inzulina odvisna sladkorna bolezen, mišična oslabelost, motnje požiranja, zapleti centralnega živčnega sistema, keratopatija in pigmentna retinopatija (59).

Cistinozo povzročajo mutacije v genu *CTNS*, ki kodira lizosomski proteinski nosilec cistina cistinozin. Cistinozo razvrščamo v 3 oblike glede na starost ob pojavu in resnost. Nefropatska infantilna cistinoza je najpogostejša oblika. Bolezen že v prvem desetletju življenja napreduje do končne odpovedi ledvic. Nefropatska juvenilna oblika je redka in predstavlja 5 % vseh bolnikov. Pri teh bolnikih ledvična okvara napreduje veliko počasneje kot pri tistih z nefropatsko infantilno obliko. Postavitev zgodnje diagnoze je pogosto težavna, zato se bolezen pri večini bolnikov diagnosticira šele po 10. letu starosti. Zadnja oblika se pojavlja v odrasli dobi in je v večji meri povezana s kopičenjem cistina v roženici očesa, manj pa z ledvično prizadetostjo. Pogostost cistinoze je v ZDA in Evropi 1/100.000–200.000 prebivalcev, kar pomeni, da je juvenilna oblika, ki je prisotna v 5 % primerov, še toliko redkejša. Diagnosticiranje nefropatske juvenilne oblike je zato zaradi nizke pogostosti in blagih kliničnih pojavov v primerjavi z nefropatsko infantilno obliko še

večji izziv. Toda posledica pozne postavitve diagnoze je nepopravljiva okvara ledvic. Bolniki z nefropatsko juvenilno obliko kažejo počasno napredovanje ledvične prizadetosti in blage nepravilnosti v preiskavah urina, kot sta proteinurija ali glikozurija. Prvi znaki so po redkih poročilih roženični depoziti. Biopsija ledvic lahko pomaga pri diagnosticiranju nefropatske juvenilne oblike. Sicer je metoda izbire pri potrditvi diagnoze molekularna analiza gena *CTNS* (59). Kot pri ostalih oblikah cistinoze tudi pri tej obliki pride v poštev specifično zdravljenje s cisteaminom z jemanjem skozi usta, s cisteaminskimi kapljicami za oči, podporno ledvično zdravljenje in spremljanje dolgoročnih zapletov in njihovo zdravljenje (ostali organski sistemi, lahko tudi nadomeščanje hormonov). Cisteamin vstopa v lizosome in se pretvori v cistin ter ga razgradi v dva dela, ki lahko izstopita iz lizosoma skozi alternativne prenašalce. Cisteamin pa poleg svoje primarne vloge po ugotovitvah obnavlja raven znotrajceličnega glutaciona in izboljšuje redoksko ravnovesje v cistinotičnih celicah, kar lahko omogoči dodatne zaščitne učinke (60). Zgodnja postavitve diagnoze in zdravljenje sta bistvenega pomena za preprečevanje okvare ledvic in zunajledvičnih organov.

ZAKLJUČKI

Genetske in sindromske bolezni ledvic v mladostniškem obdobju so številne in raznolike. Praviloma izhajajo iz zgodnjega otroškega obdobja, nekatere med njimi pa zaznamo šele kasneje; blage ali neprepoznane oblike prirojenih napak sečil, ADPKD z odsotnostjo pozitivne družinske anamneze, nefronoftizo, nekatere oblike Alportovega sindroma, Fabryjevo bolezen in cistinozo s poznim začetkom. V naši ustanovi se v mladostniškem obdobju najpogostejše prvič srečujemo z Alportovo boleznijo ledvic in ADPKD, ostale diagnoze pa so redkejšje. Tipičen primer hude genetske bolezni ledvic v mladostniškem obdobju je nefronoftiza, ki je na srečo redka.

Ne glede na genetski vzrok KLB v mladostniškem obdobju je pomembno, da mladostnikom zgodaj svetujemo glede individualnega tveganja za odpoved ledvic in njenih posledic. Svetujemo tudi ukrepe za ohranitev delovanja ledvic, zdrav način življenja, izogibanje nefrotoksičnim zdravilom in tveganemu vedenju (kajenje, prehrana), za boljše sodelovanje pri zdravljenju in nudimo celostno podporo. Pomembno je, da v svetovanje čimprej vključimo mladostnika samega, da postopno prevzema odgovornost za svojo bolezen in zdravje. Glede na genetsko naravo bolezni je pomembno, da v okviru načrtovanja družine v zgodnji odrasli dobi v obravnavo vključimo genetsko svetovanje.

LITERATURA

- Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet*. 2010; 375: 1287–95.
- Rasouly HM, Groopman EE, Heyman-Kantor R, Fasel DA, Mitrotti A, Westland R, et al. The burden of candidate pathogenic variants for kidney and genitourinary disorders emerging from exome sequencing. *Ann Intern Med*. 2019; 170: 11–21.
- Močnik M, Marčun Varda N. Pediatrični bolnik z genetsko ali sindromsko boleznijo, ki prizadene ledvice – pristop k diagnosticiranju in zdravljenju. In: Marčun Varda N, ed. VI. pediatrična nefrološka šola: bolezni ledvic v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2024. p. 93–106.
- Kolvenbach CM, Shril S, Hildebrandt F. The genetics and pathogenesis of CAKUT. *Nat Rev Nephrol*. 2023; 19: 709–20.
- Murugapopathy V, Gupta IR. A primer on congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15: 723–31.
- Liu JL, Wang XW, Liu CH, Gao DMXJ, Jiang XY, Mao JH, et al. Genetic spectrum of CAKUT and risk factors for kidney failure: a pediatric multicenter cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022; 38: 1981–91.
- Lange-Sperandio B, Anders HJ, Stehr M, Chevalier RL, Klaus R. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a continuum of care. *Semin Nephrol*. 2023; 43: 151433.
- Shaw C, Simms RJ, Pitcher D, Sandford R. Epidemiology of patients in England and Wales with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 1910–8.
- Olsan EE, Mukherjee S, Wulkersdorfer B, Shillingford JM, Giovannone AJ, Todorov G, et al. Signal transducer and activator of transcription-6 (STAT6) inhibition suppresses renal cyst growth in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2011; 108: 18067–72.
- Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2018; 4: 50.
- Sagar PS, Rangan GK. Cardiovascular manifestations and management in ADPKD. *Kidney Int Rep*. 2023; 8: 1924–40.
- Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, et al. Mutations in GANAB, encoding the glucosidase IIa subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet*. 2016; 98: 1193–207.
- Reddy BV, Chapman AB. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 31–42.
- Oberdhan D, Schaefer F, Cole JC, Palsgrove AC, Dandurand A, Guay-Woodford L. Polycystic kidney disease-related disease burden in adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease: an international qualitative study. *Kidney Med*. 2022; 4: 100415.
- Righini M, Mancini R, Busutti M, Buscaroli A. Autosomal dominant polycystic kidney disease: extrarenal involvement. *Int J Mol Sci*. 2024; 25: 2554.
- Devuyst O, Ahn C, Barten TRM, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chapman AB, et al. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *Kidney Int*. 2025; 107: S1–239.
- Perrone RD, Oberdhan D, Ouyang J, Bichet DG, Budde K, Chapman AB, et al. OVERTURE: a worldwide, prospective, observational study of disease characteristics in patients with ADPKD. *Kidney Int Rep*. 2023; 8: 989–1001.
- Pereira RC, Gitomer BY, Chonchol M, Harris PC, Noche KJ, Salusky IB, et al. Characterization of primary cilia in osteoblasts isolated from patients with ADPKD and CKD. *JBMR Plus*. 2021; 5: e10464.
- Al Sayyab M, Chapman A. pregnancy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Kidney Dis Health*. 2023; 30: 454–60.
- Noce EM. Considerations for genetic testing in individuals with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2022; 34: 1249–51.
- Petrucchi I, Clementi A, Sessa C, Torrisi I, Meola M. Ultrasound and color Doppler applications in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2018; 31: 863–79.
- Dudley J, Winyard P, Marlais M, Cuthell O, Harris T, Chong J, et al. Clinical practice guideline monitoring children and young people with, or at risk of developing autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *BMC Nephrol*. 2019; 20: 148.
- Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, Breysen 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.
- Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 820–9.
- Fathallah-Shaykh SA, Flynn JT, Pierce CB, Abraham AG, Blydt-Hansen TD, Massengill SF, et al. Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 571–7.
- Wolf MTF, Bonsib SM, Larsen CP, Hildebrandt F. Nephronophthisis: a pathological and genetic perspective. *Pediatr Nephrol*. 2024; 39: 1977–2000.
- Srivastava S, Molinari E, Raman S, Sayer JA. Many genes – one disease? Genetics of nephronophthisis (NPHP) and NPHP-associated disorders. *Front Pediatr*. 2018; 5: 287.
- Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 23–35.
- Braun DA, Schueler M, Halbritter J, Gee HY, Porath JD, Lawson JA, et al. Whole exome sequencing identifies causative mutations in the majority of consanguineous or familial cases with childhood-onset increased renal echogenicity. *Kidney Int*. 2016; 89: 468–75.
- Halbritter J, Porath JD, Diaz KA, Braun DA, Kohl S, Chaki M, et al; GPN Study Group. identification of 99 novel mutations in a worldwide cohort of 1,056 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy. *Hum Genet*. 2013; 132: 865–84.
- Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 1855–71.
- Li J, Su X, Zhang H, Wu W, Li J, Chen Y, et al. Genotype and phenotype analysis and transplantation strategy in children with kidney failure caused by NPHP. *Pediatr Nephrol*. 2023; 38: 1609–20.
- Hamiwka LA, Midgley JP, Wade AW, Martz KL, Grisar S. Outcomes of kidney transplantation in children with nephronophthisis: an analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) Registry. *Pediatr Transplant*. 2008; 12: 878–82.
- Li Y, Xu W, Makova S, Brueckner M, Sun Z. Inactivation of *Invs/Nphp2* in renal epithelial cells drives infantile nephronophthisis like phenotypes in mouse. *Elife*. 2023; 12: e82395.
- Jin H, Zhang Y, Liu D, Wang SS, Ding Q, Rastogi P, et al. Innate immune signaling contributes to tubular cell senescence in the *Glis2* knockout mouse model of nephronophthisis. *Am J Pathol*. 2020; 190: 176–89.
- Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults – an update for 2020. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 711–9.
- Puapatanakul P, Miner JH. Alport syndrome and Alport kidney diseases – elucidating the disease spectrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2024; 33: 283–90.

38. Marcocci E, Uliana V, Bruttini M, Artuso R, Silengo MC, Zerial M, et al. Autosomal dominant Alport syndrome: molecular analysis of the COL4A4 gene and clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1464–71.
39. Cosgrove D. Glomerular pathology in Alport syndrome: a molecular perspective. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 885–90.
40. Andrejašič N, Blejc Novak A, Močnik M, Marčun Varda N, Stangler Herodež Š, Krgović D, et al. A 15-year experience highlighting the spectrum of Alport kidney disease in the pediatric population and novel genetic variants in COL4A3–5. *Pediatr Nephrol*. 2025; 40: 2215–23.
41. Fallerini C, Dosa L, Tita R, Del Prete D, Feriozzi S, Gai G, et al. Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clin Genet*. 2014; 86: 252–7.
42. Fallerini C, Baldassarri M, Trevisson E, Morbidoni V, La Manna A, Lazzarin R, et al. Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management. *Clin Genet*. 2017; 92: 34–44.
43. B Barozzi S, Soi D, Intieri E, Giani M, Aldè M, Tonon E, et al. Vestibular and audiological findings in the Alport syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020; 182: 2345–58.
44. Ramakrishnan R, Shenoy A, Meyer D. Ocular manifestations and potential treatments of Alport syndrome: a systematic review. *J Ophthalmol*. 2022; 2022: 1–9.
45. Uliana V, Marcocci E, Mucciolo M, Meloni I, Izzi C, Manno C, et al. Alport syndrome and leiomyomatosis: the first deletion extending beyond COL4A6 intron 2. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 717–24.
46. Massella L, Muda AO, Legato A, Di Zazzo G, Giannakakis K, Emma F. Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 1269–75.
47. Warady BA, Pergola PE, Agarwal R, Andreoli S, Appel GB, Bangalore S, et al. Effects of bardoxolone methyl in Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022; 17: 1763–74.
48. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 30.
49. Houge G, Skarbøvik AJ. Fabry disease – a diagnostic and therapeutic challenge. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2005; 125: 1004–6.
50. Hilz MJ, Arbustini E, Dagna L, Gasbarrini A, Goizet C, Lacombe D, et al. Non-specific gastrointestinal features: could it be Fabry disease? *Dig Liver Dis*. 2018; 50: 429–37.
51. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006; 79: 31–40.
52. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*. 2012; 379: 335–41.
53. Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JMFG. Is it Fabry disease? *Genet Med*. 2016; 18: 1181–5.
54. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 1631–41.
55. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia De Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34: 236–42.
56. Avarappattu J, Gaspert A, Spartà G, Rohrbach M. Impact of kidney biopsy on deciding when to initiate enzyme replacement therapy in children with Fabry disease. *Pediatr Nephrol*. 2024; 39: 131–40.
57. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*. 2008; 64: 550–5.
58. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype 1. *Kidney Int*. 2003; 64: 801–7.
59. Higashi S, Matsunoshita N, Otani M, Tokuhiko E, Nozu K, Ito S. Diagnostic challenge in a patient with nephropathic juvenile cystinosis: a case report. *BMC Nephrol*. 2017; 18: 300.
60. Besouw M, Masereeuw R, Van Den Heuvel L, Levchenko E. Cysteamine: an old drug with new potential. *Drug Discov Today*. 2013; 18: 785–92.

Avtor za dopisovanje:

Asist. dr. Mirjam Močnik, dr. med.

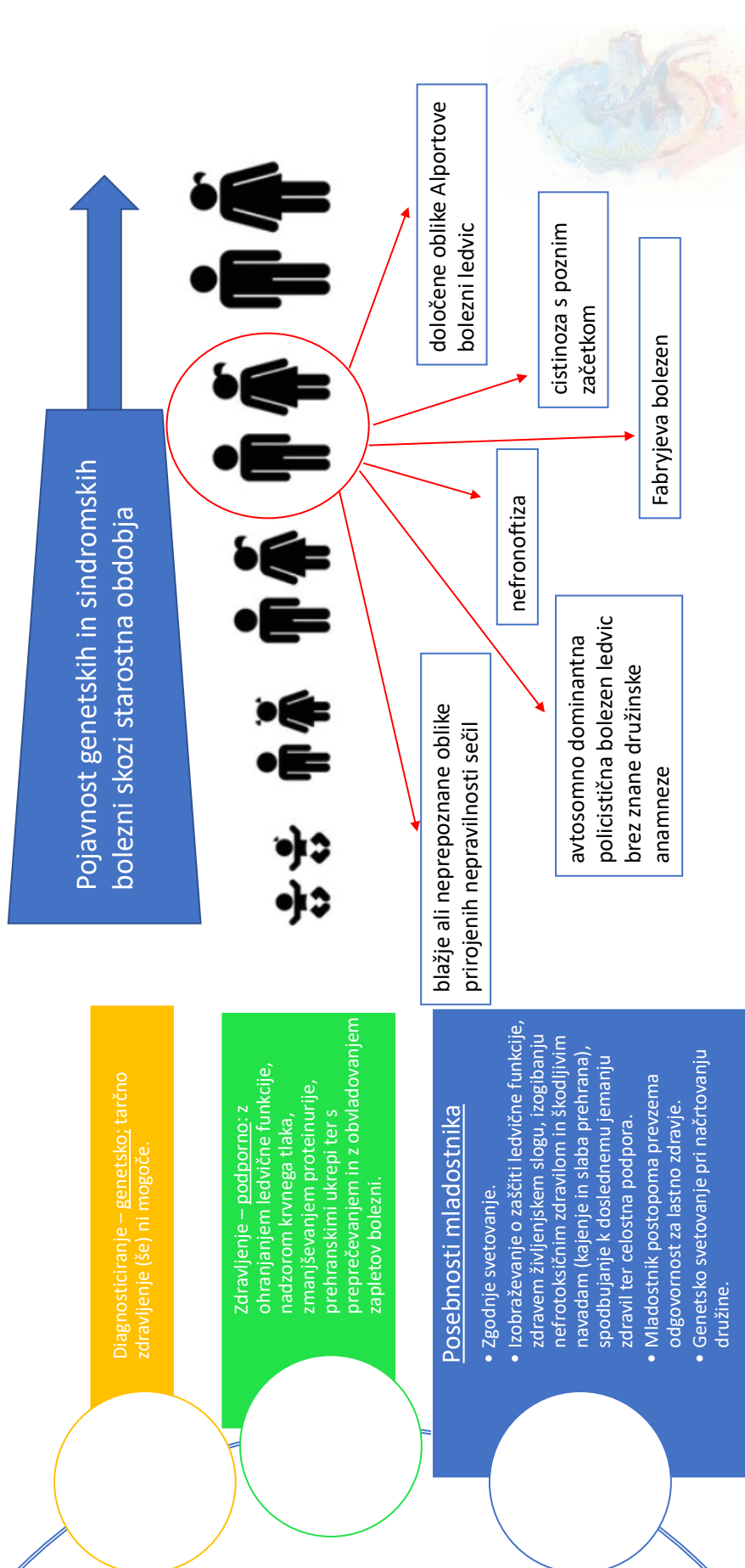
Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-mail: mirjammocnik91@gmail.com/mirjam.mocnik@ukc-mb.si

OBRAVNAVA IN SPREMLJANJE MLADOSTNIKA Z GENETSKO ALI SINDROMSKO BOLEZNIJO, KI PRIZADENE LEDVICE



OBRAVNAVA IN SPREMLJANJE MLADOSTNIKA S TUBULOPATIJO

ADOLESCENT WITH TUBULOPATHY – APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Martina Filipič^{1,2}

¹Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

²Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Tubulopatije so redke bolezni, ki vodijo do motenj v homeostazi vode, elektrolitov in acidobaznega ravnotežja. V zgodnjem otroštvu so lahko ogrožujoče stanje s pomembno elektrolitsko motnjo in izgubo vode, lahko pa se kažejo z zelo nespecifičnimi simptomi in znaki neuspevanja otroka ali pa s poliurijo, polidipsijo, povišanim krvnim tlakom, rahitisom, ledvičnimi kamni in nefrokalcinozo. Pomembno vplivajo na otrokovo rast in razvoj in lahko povzročajo nepovratne okvare ledvic in tudi drugih organov. V obdobju mladostnika se poleg za posamezno bolezen značilnih simptomov in znakov ter starostno odvisnih bolezenskih pojavov srečamo z že prisotnimi kroničnimi zapleti bolezni. Redkost tubulopatij in njihova specifična obravnava je lahko strokovni izziv za internista nefrologa v obdobju tranzicije bolnika.

Ključne besede: tubulopatija, mladostnik, zaplet, terapevtski pristop, tranzicija.

ABSTRACT

Tubulopathies are rare diseases that lead to disturbances in water, electrolyte and acid-base homeostasis. In early childhood, they can represent a life-threatening condition with significant electrolyte disturbance and water loss, but they can also manifest with very non-specific symptoms and signs of failure to thrive or with polyuria, polydipsia, high blood pressure, rickets, kidney stones and nephrocalcinosis. They significantly affect the child's growth and development and can cause irreversible damage to the kidneys and other organs. In adolescence, in addition to the symptoms and signs characteristic of the individual disease and age-dependent manifestations of the disease, we encounter already present chronic complications of the disease. The rarity of tubulopathies and their specific treatment can pose a challenge for the internist nephrologist during the patient's transition period.

Key words: tubulopathy, adolescent, complication, therapeutic approach, transition.

UVOD

Tubulopatije so heterogena skupina bolezni ledvic, pri katerih pride do motenega delovanja ledvične cevke (tubula), ki je del nefrona, odgovoren za reabsorpcijo in izločanje vode in različnih snovi, kot so natrij, kalij, glukoza, kalcij, fosfat, bikarbonat itd., iz primarnega urina. Pri tem so ledvični tubuli ključnega pomena za ohranjanje elektrolitskega, kislinsko-baznega in volumnskega ravnovesja 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 kopičenje snovi v telesu (1).

Tubulopatije lahko prizadenejo različne segmente nefrona, vključno s proksimalnim ledvičnim tubulom, debelim ascendentnim delom Henlejeve zanke, distalnim zavitim tubulom in kortikalnim zbiralcem. Dele nefrona in tubula s primeri tubulnih motenj prikazuje Slika 1.

Prispevek najprej predstavi nekatere pogostejše znake in simptome tubulopatij pri mladostniku, nato pa poskuša opredeliti, kateri so tisti diagnostični in terapevtski izzivi, ki jih srečamo pri bolniku v adolescentnem in zgodnjem odraslem obdobju in so pomembni v procesu tranzicije bolnika od pediatra nefrologa do internista nefrologa. Zgornja dejstva predstavi prispevek še na primeru nekaterih pogostejših tubulopatij.

POGOSTI SIMPTOMI, ZNAKI IN ZAPLETI TUBULOPATIJE

Poliurija in polidipsija

Poliurija in polidipsija sta značilna simptoma številnih tubulopatij. Poliurija se opredeljuje kot tvorba urina, večja od 40–50 ml/kg v 24-urnem obdobju. Pri mladostnikih in otrocih je pogosto posledica velike izgube topljencev (2). To vodi do izgube volumna, dehidracije in kompenzacijske čezmerne žeje, imenovane polidipsija (3).

Stanja, kot so Bartterjev sindrom, Gitelmanov sindrom, Fanconijev sindrom in cistinoza, se tipično kažejo s poliurijo zaradi izgube topljencev. Posebej izrazita je poliurija pri bolezni prirojeni nefrogeni diabetes insipidus (cNDI), pri katerem ledvice ne morejo koncentrirati urina, kar povzroči masivno poliurijo. Pri mladostnikih s cNDI to lahko pomeni zaužitje do 15 litrov tekočine dnevno, kar

lahko vpliva na kakovost spanja in vsakodnevno življenje, npr. šolsko delo in učenje (2,4–6).

Omejevanje soli in vode pri teh bolnikih ni priporočljivo, saj lahko povzroči življenjsko nevarno izgubo volumna in hiperozmolarno stanje. Nediagnosticirana ali neustrezno zdravljena poliurija in polidipsija lahko pripeljeta do kronične dehidracije, zaostanka v rasti, uroloških zapletov, kot so motnje mikcije zaradi čezmernega raztezanja mehurja in hidronefroza, ter do napredovanja kronične ledvične bolezni. Diagnosticiranje vključuje merjenje 24-urnega volumna urina, elektrolitov v urinu in osmolalnosti urina (2,4).

Zastoj rasti in rahitis

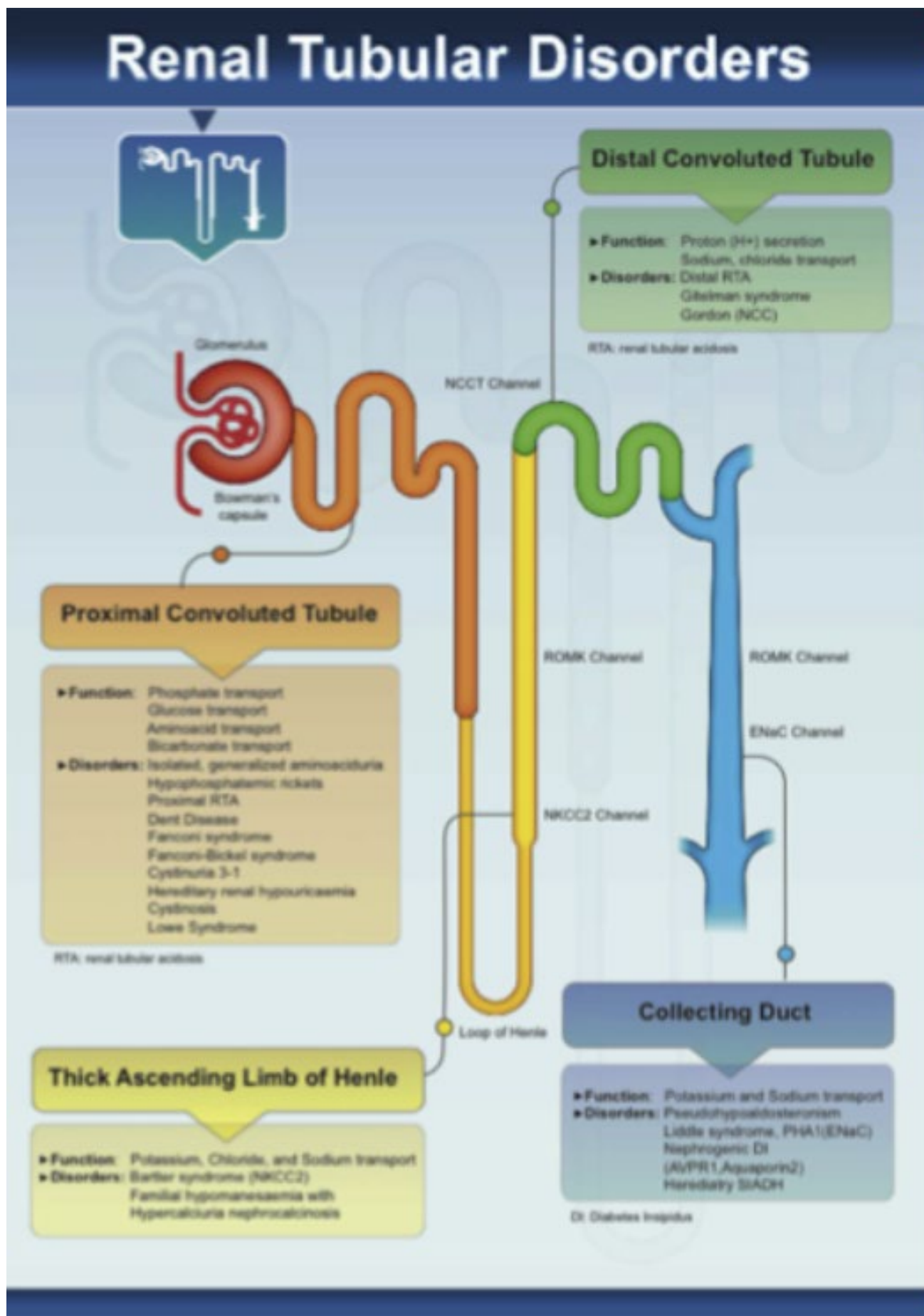
Zastoj rasti in rahitis sta pogosta klinična znaka številnih tubulopatij pri mladostnikih in otrocih, zlasti tistih, ki se začnejo v zgodnjem življenjskem obdobju. Poliurija in polidipsija, ki lahko vodita v kronično dehidracijo in izgubo soli, pogosto prispevata k zaostanku v rasti. Rahitis se razvije pred dozorevanjem kosti, pri čemer se lahko razvije osteomalacija, ki se kaže z bolečinami v kosteh, občutljivostjo in s patološkimi zlomi (2).

Hipofosfatemija je ključna dolgoročna posledica Fanconijevega sindroma, ki povzroča demineralizacijo kosti in rahitis. Tudi kronična metabolična acidoza, značilna za distalno renalno tubularno acidozo (dRTA) in nekatere oblike proksimalne RTA, spodbuja sproščanje kalcija iz kosti in negativno vpliva na rast ter razvoj rahitisa. Zastoj rasti in znaki rahitisa so izraziti pri infantilni cistinozi, saj ta povzroča ledvični Fanconijev sindrom. Če se ne zdravi, lahko vodi v odpoved ledvic že v prvem desetletju življenja (6).

Zdravljenje vključuje nadomeščanje fosfata in aktivnega vitamina D, zlasti pri hipofosfatemičnem rahitisu, ter korekcijo acidoze z alkalnimi dodatki. Zgodnja postavitev diagnoze in ustrezno zdravljenje sta ključnega pomena, saj lahko zaustavita ali celo odpravita zaplete, kot sta rahitis in zastoj rasti (7). Poleg nadomeščanja fosfata pa je za najpogostejšo obliko hipofosfatemičnega rahitisa, tj. na kromosom X vezani hipofosfatemični rahitis (XLH) na voljo novo zdravljenje z burosumabom. To je humanizirano monoklonsko protitelo proti FGF23 (fibroblastni rastni faktor 23), ki dokazano izboljša bolezen pri otrocih in odraslih (8).

Nefrokalcinoza in ledvični kamni

Nefrokalcinoza in ledvični kamni sta pogosta in pomembna zapleta tubulopatije. Prdstavljata lahko celo prvi znak bolezni, ko se pri bolezni pokažejo simptomi. Nefrokalcinoza je po definiciji odlaganje kalcija, bodisi v obliki kalcijevega



Slika 1: Risba posameznega nefrona z obarvanimi odseki tubulov in ustreznimi možnimi tubularnimi okvarami (v angl.) (2).

fosfata ali kalcijevega oksalata, v ledvičnem intersticiju. Najpogostejše prizadene ledvično medulo in se pri ultrazvočni preiskavi zazna kot obojestransko simetrično povečana ehogenost v ledvičnih piramidah. Prisotnost ledvičnih kamnov (nefroliotiaza) in nefrokalcinoze pa pogosto sovpadata (9).

Hiperkalciurija, torej povečano izločanje kalcija z urinom, je temeljna patološka osnova za razvoj medularne nefrokalcinoze in pomeni nagnjenje k nastanku ledvičnih kamnov. Težave s kamni se lahko pojavijo že v otroštvu ali adolescenci in se lahko ponavljajo. Pojav ledvičnih kamnov v mladosti je pogosto povod za odkritje prisotnosti nefrokalcinoze in nato odkrivanje dednih bolezni ledvičnih tubulov (2,9,10).

Posebno pogosta je nefrokalcinoza pri Bartterjevem sindromu tipa I in II, kjer je prisotna tudi hiperkalciurija. Nasprotno pa je pri Bartterjevem sindromu tipa III in IV nefrokalcinoza manj pogosta (3,9). Prav tako se nefrokalcinoza pojavlja pri dRTA in lahko vodi v napredovanje kronične ledvične bolezni, če se ne zdravi ustrezno (2). Zgodnja diagnoza in natančno spremljanje sta ključnega pomena, saj lahko ustrezno zdravljenje ustavi napredovanje nefrokalcinoze ali upočasni poslabšanje delovanja ledvic (9,11).

Krvni tlak

Tubulopatije lahko povzročijo pomembne spremembe v krvnem tlaku, ki se lahko kažejo kot hipotenzija ali hipertenzija, odvisno od specifične motnje (2). Medtem ko večina tubulopatij povzroči zmanjšanje količine tekočine v telesu zaradi izgube soli, kar vodi do hipotenzije, se pri nekaterih stanjih, kot so nekatere oblike psevdohipoaldosteronizma, pojavi hipertenzija (12).

Liddlov sindrom, ki je posledica mutacij v genih *SCNN1A*, *SCNN1B* ali *SCNN1G*, ki kodirajo podenote natrijevega kanalčka EnaC, povzroča povečano reabsorpcijo natrija v zbiralnem kanalu, kar vodi do hipertenzije, pogosto že v otroštvu ali mladostništvu, in se lahko nadaljuje v odrasli dobi (1,2,4). Prav tako je psevdohipoaldosteronizem tipa 2 (Gordonov sindrom), povezan z mutacijami v *WNK*-kinazah (*WNK1*, *WNK4*) ali *KLHL3/CUL3*, značilen po hipertenziji s hiperkalemijo in metabolično acidozo. Te oblike hipertenzije se lahko začnejo v otroštvu ali mladostništvu, vendar se v celoti ne izrazijo do odraslosti (3).

Po drugi strani pa sta Bartterjev sindrom in Gitelmanov sindrom, ki sta posledica motenj v ascendentnem delu Henlejeve zanke oz. distalnem zavitem tubulu, značilna po izgubi soli in vode, kar pogosto povzroči nizke ali normalne vrednosti krvnega tlaka in to kljub aktiviranju sistema

renin-angiotenzin-aldosteron (1–4,13). Pri generalizirani proksimalni tubulopatiji (Fanconijev sindrom), ki vključuje izgubo elektrolitov, kot so natrij, kalij in bikarbonat, se pri bolnikih pogosto kaže hipo- ali normotenzija (6). Psevdohipoaldosteronizem tipa 1, zlasti avtosomno recesivna oblika (arPHA1), se izraža z življenjsko nevarno hipovolemijo, hiponatremijo in hiperkalemijo, kar jasno nakazuje pojav hipotenzije (1).

Težave s krvnim tlakom pri mladostnikih in zgodnjih odraslih s tubulopatijami so eden od pomembnejših zapletov tubulopatije, saj predvsem neuravnana hipertenzija poveča tveganje za poslabšanje ledvične funkcije in napredovanje kronične ledvične bolezni. Zgodnja in natančna diagnoza, vključno z genetskim testiranjem, omogoča ciljno usmerjeno zdravljenje, ki lahko prepreči ali ublaži zaplete, povezane s krvnim tlakom, in izboljša dolgoročni izid. Pri bolnikih z motnjami, ki povzročajo izgubo soli, je omejevanje vnosa soli lahko škodljivo in lahko poslabša hipotenzijo (2,6).

Zunajledvična prizadetost

Tubulopatije lahko povzročijo vrsto zunajledvičnih prizadetosti, ki se kažejo v različnih organskih sistemih. Cistinoza je redka multisistemska bolezen, ki vodi do številnih zapletov, kot so zastoj rasti, zaostanek pubertete, hipotiroidizem in neplodnost pri moških. Poleg tega se pri cistinozi pogosto pojavljajo diabetes, gastrointestinalne težave, mišična atrofija/oslabelelost, pljučna disfunkcija in nevrokognitivne motnje (2,4,14).

Pri Lowejevem sindromu je značilna prizadetost oči, vključno s prirojenim glavkomom in katarakto, pa tudi huda generalizirana hipotonija in intelektualni zaostanek (2,6,7,12). Pri dRTA je pogosta senzorinevralna naglušnost, zlasti pri mutacijah *ATP6V1B1* in *FOXI1* (2,7,11). Nekatere oblike Bartterjevega sindroma, še posebej tip 4, so prav tako povezane s senzorinevralno naglušnostjo (4,6,13).

Pri Gitelmanovem sindromu se lahko v odrasli dobi pojavijo hondrokalcinoza in sklerohoroidne kalcifikacije (7). Liddlov sindrom se tipično kaže s hipertenzijo, ki se pogosto začne v otroštvu ali adolescenci in lahko povzroči prizadetost ciljnih organov (2,4,7). Avtosomno recesivna oblika psevdohipoaldosteronizma tipa 1 (PHA1) se lahko pokaže z boleznijo pljuč, podobno cistični fibrozi, in miliarnim kožnim izpuščajem (7,13).

Celostna obravnava teh stanj, ki zahteva interdisciplinarno sodelovanje različnih specialistov, je ključnega pomena za učinkovito obvladovanje širokega spektra zunajledvičnih zapletov in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov.

ZNAČILNE BIOKEMIJSKE SPREMEMBE IN LABORATORIJSKI IZVIDI

Motnje acidobaznega ravnotežja

Metabolna acidoza nastane zaradi znižanja HCO_3^- v plazmi, kar povzroči znižanje pH in kompenzacijsko znižanje pCO_2 . Večina primerov metabolne acidoze je lahko posledica primarnega povečanja neledvične tvorbe kisline ali primarnega zmanjšanja izločanja kisline skozi ledvice. Kronična metabolna acidoza povzroča zaostanek v rasti, utrujenost, pomanjkanje apetita, ledvične kamne, osteomalacijo in mišično oslabelost. Metabolno acidozo določa anionska vrzel v serumu, izračunana kot [serumski Na^+ – ($\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-$)]. Normalna anionska vrzel se giblje od 8 do 16 mEq/L (2).

Pri proksimalni renalni tubularni acidozi (pRTA) je okvarjena reabsorpcija bikarbonata v proksimalnem tubulu, kar povzroči hiperkloremično metabolično acidozo z normalno anionsko vrzeljo in hipokalemijo. Ta oblika je lahko edina motnja, pogostejša pa je del generaliziranega Fanconijevega sindroma, ki vključuje tudi izgubo drugih topljencev (6,15).

dRTA pa nastane zaradi okvarjenega izločanja vodikovih ionov v distalnem tubulu in se kaže kot hipokalemična, hiperkloremična metabolična acidoza z neprimerno alkalnim urinom. Posledica dRTA so pogosto tudi boleznosti kosti, zastoj rasti ter nefrokalcinoza in ledvični kamni (6,7,9,11).

Po drugi strani pa PHA1 zaradi odpornosti na mineralokortikoide ali okvare ENaC, pogosto povzroča hipokalemično metabolično acidozo z življenjsko nevarno hipovolemijo in hiponatremijo (13). Pseudohipoaldosteronizem tipa 2 (Gordonov sindrom), ki vključuje mutacije v WNK-kinazah, pa vodi v hipertenzijo, hipokalemijo in metabolično acidozo (1,3).

Ustrezno in pravočasno nadomeščanje baz, ponavadi v obliki dodajanja bikarbonata in/ali citrata, je odločilno za obvladovanje acidoze in preprečevanje zapletov pri teh stanjih.

Metabolna alkaloza se pojavi, ko primarni patofiziološki proces povzroči neto kopičenje baze ali neto izgubo kisline iz zunajcelične tekočine. Pogosti vzroki tubulopatij, ki povzročajo presnovno alkalozo, vključujejo Bartterjev in Gitelmanov sindrom. Te spremlja povišana vrednost Cl^- v urinu. Pri neledvičnih vzrokih metabolne alkaloze, kot sta npr. pseudo-Bartterjev sindrom pri cistični fibrozi ali bruhanje, pa je Cl^- v urinu nizek (2).

Bartterjev sindrom je povezan z izgubo soli v debelem ascendentnem delu Henlejeve zanke in se kaže z

hipokalemično, hipokloremično metabolično alkalozo. To je posledica izgube količine tekočine in sekundarne aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, ki spodbuja izločanje kalija in vodikovih ionov (3,6,13). Podobno, a običajno z blažjo klinično sliko, se Gitelmanov sindrom (okvara v distalnem zavrtim tubulu) pokaže s hipokalemično metabolično alkalozo, skupaj s hipokalciurijo in hipomagnezemijo (1,3).

Motnje elektrolitov

Osnova elektrolitskih motenj pri tubulopatijah je izguba natrija, kalija, klorida, kalcija, magnezija ali fosfata preko ledvičnega tubula. Ob pomanjkanju le-teh moramo diferencialnodiagnostično vedno pomisliti na tubulopatijo. Ni pa nujno, da bomo pri bolniku s tubulopatijo vedno ugotavljali absolutne nizke vrednosti elektrolitov v serumu. Za oceno tubulnih izgub je potrebno določiti tudi njihovo količino v 24-urnem zbirku urina ali pa izračunati njihovo frakcijsko izločanje (6,16,17).

Tubulna proteinurija, glukozurija in aminoacidurija

Tubulna proteinurija je posledica zmanjšane reabsorpcije beljakovin nizke molekulske mase (LMWP), kot so alfa-1-mikroglobulin, beta-2-mikroglobulin ali retinol-vezana beljakovina. Mehanizem poškodbe vključuje okvaro prenosnih sistemov kubilina in megalina ter neučinkovito endosomsko zakisljevanje v proksimalnem tubulu. Pojavlja se pri Fanconijevem sindromu, Dentovi bolezni, ledvični tubulni acidozi (RTA), Lowejevem sindromu in cistinozi. Sum na tubulno proteinurijo lahko postavimo že z določitvijo razmerja med mikroalbuminom in kreatininom ter razmerja med skupnimi beljakovinami in kreatininom v urinu. Pri tubulnih boleznih lahko LMWP predstavljajo do 50 % vseh beljakovin v urinu (2,18).

Glikozurija v sklopu tubulopatij je prisotna ob sicer normalni vrednosti glukoze v krvi. Normalno se skoraj vsa filtrirana glukoza reabsorbira v proksimalnem tubulu (12). Za to sta odgovorna kotransporterja natrij-glukoze SGLT2 (90 % reabsorpcije) in SGLT1. Glukoza iz celic izstopa preko transporterjev GLUT2 in GLUT1 (1).

Dedna izolirana glukozurija je posledica mutacij v genu *SLC5A2*, ki kodira SGLT2.

Fanconi-Bicklov sindrom povzroča glukozurijo zaradi mutacij v genu *GLUT2* (*SLC2A2*), kar vodi tudi do hepatorenalne glikogenoze, rahitisa in zaostalosti v rasti (1,19).

Fanconijev sindrom se pogosto kaže z glukozurijo kot delom splošne disfunkcije proksimalnega tubula (6).

Aminoacidurija označuje povečano izločanje prostih aminokislin z urinom, kar običajno zahteva nadaljnje preiskave. Splošna hiperaminoacidurija je običajno posledica okvare proksimalnega tubula. Je ključna značilnost Fanconijevega sindroma, pri katerem je okvarjena reabsorpcija več topljencev, vključno z aminokislinami. Med vzroki so cistinoza, Lowejev sindrom, galaktozemija in Wilsonova bolezen (2).

Cistinurija je monogenska motnja, ki prizadene prenos cistina, ornitina, lizina in arginina, zaradi česar se te aminokisliline kopičijo v urinu in tvorijo ledvične kamne. Vzrok so mutacije v genih SLC3A1 ali SLC7A9 (1,10).

Zgodnja postavitev diagnoze in razumevanje teh specifičnih tubulnih motenj sta ključnega pomena za ustrezno zdravljenje in preprečevanje dolgoročnih zapletov bolezni v obdobju odraslosti.

Diagnostični pristop k bolniku s tubulopatijo povzema Tabela 1.

Tabela 1: Diagnostični pristop k bolniku s tubulopatijo.

SIMPTOMI	Prenatalno	polihidramniji, nedonošenost, intrauterini zastoj rasti
	Splošni	neuspevanje dojenčka, zastoj rasti, epizode dehidracije, poliurija, polidipsija, hipertenzija, senzorična naglušnost
	Nevrološki	tetanijske, konvulzije, mišični krči, hipotonija
	Kardiovaskularni	podaljšan QT, aritmija, nenadna srčna smrt
	Gastrointestinalni	hepatosplenomegalija
	Endokrini	hipotiroidizem, refraktorni rahitis
	Očesni	katarakta, glavkom, fotofobija, depoziti kristalov v roženici
PREISKAVE	laboratorijske preiskave urina	hiperkalcemija ob normokalcemiji povišan bikarbonat glikozurija hipermagnezija povišane beljakovine nizke molekulske mase hiperaminoacidurija (selektivna ali generalizirana)
	slikovne preiskave	UZ – ledvični kamni, nefrokalcinoza, povečani ledvici
	molekularnogenetske preiskave	dokončna postavitev diagnoze

Legenda: UZ – ultrazvočna preiskava.

POSEBNOSTI TERAPEVTSKEGA PRISTOPA K MLADOSTNIKU S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO ZARADI DEDNE TUBULOPATIJE NA PREHODU IZ PEDIATRIČNE V INTERNISTIČNO OSKRBO

Izzivi pri diagnosticiranju tubulopatij

- **Nespecifični klinični pojavi:** Klinična slika tubulopatij je pogosto zelo raznolika in nespecifična, kar otežuje zgodnjo in natančno postavitev diagnoze. Poleg poznavanja pogostejših in za tubulopatije značilnih simptomov in znakov, ki so opisani v predhodnem poglavju prispevka, nam k postavitvi diagnoze pomaga poznavanje t. i. "tubulnih sindromov", to je delitev tubulopatij po značilnih biokemičnih spremembah (2,6,16).

Tabela 2 prikazuje razdelitev tubulopatij glede na izvide osnovnih biokemičnih preiskav – "tubulni sindromi" (6,17).

Tabela 2: Razdelitev tubulopatij glede na izvide osnovnih biokemičnih preiskav – "tubulni sindromi" (6,17).

ZNAČILNA BIOKEMIČNA SLIKA – "TUBULNI SINDROM"	PRIMERI TUBULOPATIJ
Hipokalemijska metabolna acidoza	Fanconijev sindrom (primarni, sekundarni) Lowejev sindrom Dentova bolezen Izolirana proksimalna renalna tubulna acidoza (tip 2 RTA) Distalna RTA (tip 1 RTA)
Hiperkalemijska metabolna acidoza	Tip 4 RTA Pseudohipoadosteronizem tip 2 (PHA2) (Gordonov sindrom)
Hipokalemijska metabolna alkalozna	Barterjev sindrom Gitelmanov sindrom Sindrom EAST ali sindrom SESAME Primarni hiperaldosteronizem Liddleov sindrom
Hipo- in hipernatriemija	Nefrogeni diabetes insipidus (NDI) Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH).
Hipomagnezemija	Družinska hipomagneziemija s hiperkalcemijo in nefrokalcinozo Družinska hipomagneziemija in hipokalcemija
Hiperkalcemija ob normokalcemiji	Idiopatska hiperkalcemija
	Distalna RTA
	Barterjev sindrom
	Družinska hipomagneziemija

Legenda: RTA – renalna tubulna acidoza, EAST – epilepsija, ataksija, senzorična izguba sluha, renalna tubulopatija, SESAME – konvulzije, senzorična izguba sluha, ataksija, intelektualni deficit, motnje elektrolitov.

- **Redkost bolezni:** Tubulopatije so redke bolezni, zato se zdravniki, ki niso specialisti v specializiranih centrih, morda nikoli ne srečajo z mnogimi od njih, kar je zahteven izziv pri prepoznavanju in diagnosticiranju (14).
- **Fenotipska variabilnost in prekrivanje:** Klinični fenotip lahko kaže izjemno variabilnost, kar vodi do morebitnih razhajanj med klasifikacijami (20). Nekateri podtipi, kot je Bartterjev sindrom tip 3, so lahko klinično nerazpoznavni od Gitelmanovega sindroma (20,21). Obstaja tudi možnost »prehoda« fenotipa, ko se bolezni pri bolnikih sprva kažejo z značilnosti enega sindroma, kasneje pa razvijejo značilnosti drugega (20).

Izzivi pri zdravljenju tubulopatij, še posebej na prehodu iz otroštva v odraslost

- **Pomanjkanje specifičnih dokazov in smernic:** Zaradi redkosti tubulopatij je na voljo omejeno število kliničnih dokazov, kar vodi do velikih razlik v pristopih zdravljenja med posameznimi zdravniki in centri (13).
- **Različni poudarki v praksi:** Tubulne bolezni so redke tako v pediatrični kot v internistični praksi, kljub temu pa je delež bolnikov s tubulopatijo med otroki višji. V nefrologiji za odrasle prevladujejo glomerulne in cistične bolezni ledvic, med otroki s kronično ledvično boleznijo pa je višji delež tistih s prirojenimi anomalijami sečil, nefrotskim sindromom. Delež bolnikov z glomerulno in cistično boleznijo pa je sorazmerno manjši. Ocenjujejo, da ima tubulopatijo približno 3 % otrok s kronično ledvično boleznijo (2).
- **Od starosti odvisni pojavi:** Klinične značilnosti in zapleti se lahko v odrasli dobi razlikujejo od tistih v otroštvu (7). Pomembno je razumeti patofiziologijo in klinične pojave, ki se spreminjajo skozi celotno življenje (4).
- **Posebne prehranske zahteve:** Bolniki s tubulopatijami lahko potrebujejo zelo specifične prehranske spremembe, ki so lahko v nasprotju z običajnimi praksami pri odraslih (npr. omejevanje soli je neprimerno pri tubulopatijah z izgubljanjem soli) (2,3).
- **Neprimerna uporaba zdravil:** Nekatera zdravila, kot so tista, ki blokirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), so zaradi renoprotektivnega delovanja in upočasnitve napredovanja kronične ledvične bolezni pogosta v odrasli nefrologiji, vendar morda niso primerna za nekatere tubulne motnje (2). Uporaba tiazidnih diuretikov pri bolnikih z Bartterjevim sindromom in hiperkalcemijo/nefrokalcinozo je lahko škodljiva, saj blokiranje reabsorpcije soli v distalnem tubulu lahko poslabša kompenzacijske mehanizme (3).
- **Specifični kronični zapleti:** Poleg ostalih zapletov kronične ledvične bolezni bolniki s tubulopatijo razvijejo specifične zaplete, kot so nefrokalcinoza in ledvični

kamni, nizka rast, bolezni kosti in zunajledvični pojavi, ki zahtevajo multidisciplinarno obravnavo, ko bolniki odraščajo (4,7,11).

- **Multisistemska prizadetost in potreba po interdisciplinarnem zdravljenju:** Bolezni, kot je cistinoza, prizadenejo več organskih sistemov (ledvice, oči, ščitnica, prebavila, mišice, možgani), kar zahteva širšo ekipo specialistov in interdisciplinarno oskrbo v celotnem življenju bolnika (4,13).

PREGLED POGOSTEJŠIH BOLEZENSKIH STANJ S Poudarkom NA POSEBNOSTIH IN ZAPLETIH BOLEZNI PRI MLADOSTNIKU IN V ZGODNJEM ODRASLEM OBDOBJU

Fanconijev sindrom

Fanconijev sindrom je generalizirana disfunkcija proksimalnega tubula, za katero je značilna okvarjena reabsorpcija več topljencev, vključno z bikarbonatom, glukozo, fosfatom, sečno kislino, aminokislinami in beljakovinami z nizko molekulsko maso. Pri mladostnikih in v zgodnjem obdobju odraslosti so pogosti vzroki dedne bolezni, kot so cistinoza, tirozinemija, galaktozemija in Wilsonova bolezen. Cistinoza je najpogostejši dedni vzrok Fanconijevega sindroma (7,19).

Zapleti, ki se pojavijo v tem življenjskem obdobju, vključujejo elektrolitske motnje in motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja, kot sta hiperkloremična metabolna acidoza z normalno anionsko vrzeljo in hipokalemija. Ključni zaplet je hipofosfatemija, ki povzroči rahitis, če se pojavi pred dozorevanjem kosti, po zaključeni rasti in v odrasli dobi pa osteomalacijo, kar se kaže z bolečinami v kosteh, mišično oslabelostjo in s patološkimi zlomi (7). Prisotnost metabolne acidoze še poslabša bolezen kosti (2).

Zdravljenje Fanconijevega sindroma vključuje nadomeščanje izgubljenih topljencev, kot so bikarbonat, kalij in fosfat, ter vitamina D za preprečevanje ali zdravljenje rahitisa/osteomalacije. Cilj zdravljenja pri otrocih je preprečevanje kostnih deformacij in spodbujanje normalne rasti z zgodnjim zdravljenjem. Po zraščanju epifiz pa je zdravljenje usmerjeno v izboljšanje osteomalacije. Hkrati pa se je treba izogibati zapletom zdravljenja. To so hiperkalcemija, ki lahko povzroči nefrokalcinozo, in sekundarni hiperparatiroidizem (domnevno posledica čezmerne vezave dodatnega fosfata na kalcij, kar povzroča ponavljajoče se epizode hipokalcemije) (7). Zato se pri vsakem bolniku išče minimalni odmerek dodanega fosfata,

da se doseže zdravje kosti (22).

Dentova bolezen

Dentova bolezen je redka, na kromosomom X vezana tubulopatija, ki primarno povzroča disfunkcijo proksimalnega tubula. Zanj so značilne proteinurija nizke molekulske mase, hiperkalciurija, nefrokalcinoza in pogosto vsaj eden od ostalih pojavov, kot so nefrolitiaz, hipofosfatemija ali hematurija. Bolezen je povzročena z mutacijami v genu *CLCN5* (Dentova bolezen tipa 1) ali *OCRL1* (Dentova bolezen tipa 2); ta gen je povezan tudi z Lowejevimi sindromom (2,4,9).

Pri adolescentih in v zgodnji dobi odraslih se klinična slika razlikuje od klinične slike pri otrocih. Pri otrocih, mlajših od 10 let, bolezen običajno ne kaže simptomov in se lahko naključno pojavi z nizkomolekularno proteinurijo in/ali hiperkalciurijo. Pri mladostnikih pa že opazimo zaplete v smislu nefrokalcinoze, ledvičnih kamnov in slabšanja ledvične funkcije. Poročali so, da lahko bolezen pri 30–80 % bolnikov z Dentovo boleznijo med 3. in 5. desetletjem življenja napreduje v končno ledvično odpoved. Pri Dentovi bolezni tipa 2 se poleg ledvičnih nepravilnosti pojavijo še katarakta in nevrološke motnje (2).

Heterozigotne ženske običajno nimajo simptomov, pri nekaterih pa opazimo nizkomolekularno proteinurijo, hiperkalciurijo in celo urolitiaz.

Zdravljenje je večinoma podporno in usmerjeno v obvladovanje simptomov. Zanj se uporablja hidroklorotiazid za zmanjšanje hiperkalciurije, kar pomaga pri preprečevanju nastanka kamnov in nefrokalcinoze (3,4). Pomembno je tudi izogibanje nekaterim zdravilom, kot so diuretiki zanke, ki lahko poslabšajo hiperkalciurijo (9). Zgodnja in natančna postavitev diagnoze, vključno z genetskim testiranjem, je ključnega pomena za preprečevanje nepravilnega zdravljenja, kot je jemanje imunosupresivnih zdravil zaradi vztrajajoče proteinurije, in za zagotavljanje ustrezne informacije o poteku bolezni. Interdisciplinarno sodelovanje in redno spremljanje ledvične funkcije sta bistvenega pomena za optimizacijo izidov in preprečevanje dolgoročnih zapletov pri mladostniku v obdobju tranzicije in pri bolniku v zgodnjem obdobju odraslosti (7,9).

Bartterjev in Gitelmanov sindrom

Bartterjev sindrom in Gitelmanov sindrom sta redki dedni tubulopatiji, za kateri je značilna metabolna alkaloz s pomanjkanjem kalija.

Bartterjev sindrom ima več podtipov, za katere je značilna izguba soli v ledvicah, presnovna alkaloz s pomanjkanjem

kalija in s presežkom klora in nizek ali normalen krvni tlak kljub hiperreninemiji in hiperaldosteronizmu (3,6). Doslej so prepoznali 5 različnih vzročnih genov, ki kodirajo tiste beljakovine, ki neposredno sodelujejo pri reabsorpciji soli v debelem ascendentnem delu Henlejeve zanke (Bartterjev sindrom 1–4) ali uravnavajo njihovo izražanje (Bartterjev sindrom 5) (3). V prenatalnem in neonatalnem obdobju so lahko prisotni polihidramniji, prezgodnje rojstvo in zastoj rasti v maternici. Pri novorojčku se pojavi izguba soli, vode in zato huda dehidracija. Pri starejšem otroku so prisotni simptomi kronične hipokaliemije, kot so zaprtje, mišični krči in šibkost, slaba rast, hrepenenje po soli, nokturija in bruhanje. Značilni sta tudi hiperkalciurija in nefrokalcinoza, še posebej pri tipih I in II Bartterjevega sindroma. Pri nekaterih bolnikih, vključno s tipom III, se lahko razvije ledvična okvara, ki napreduje v končno odpoved ledvic (2,13,21). Zdravljenje vključuje nadomeščanje tekočin in natrijevega klorida ter kalija. Zaviralci prostaglandinov, kot sta indometacin in celekoksib, izboljšajo rast in elektrolitski profil, vendar s tveganjem za kronično ledvično bolezen in razjede v prebavilih. Ključnega pomena je izogibanje dietam z nizko vsebnostjo soli, saj so pri stanjih z izgubo soli lahko škodljive. Rutinska uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in uporaba tiazidov za zmanjšanje hiperkalciurije ni priporočljiva (2,7).

Gitelmanov sindrom je pogostejši kot Bartterjev sindrom in je posledica mutacij v genu *SLC12A3*, ki kodira kotransporter natrija in klorida (NCC) v distalnem zavitem tubulu. Običajno se diagnosticira kasneje v otroštvu ali pri odraslih, pogosto po naključju. Klinični pojavi so poliurija, polidipsija in hipotenzija. Ključna značilnost, ki pomaga pri razlikovanju, je simptomatična hipomagnezemija, ki se kaže z mišičnimi krči, tetanijo in hondrokalcinozo. Značilna je tudi hipokalciurija. Pri odraslih bolnikih so poročali tudi o povečanem tveganju za hipertenzijo, sladkorno bolezen tipa 2 in kronično ledvično bolezen. Zdravljenje vključuje nadomeščanje soli ter nadomeščanje kalija in magnezija (6,13,20).

Bartterjev sindrom in Gitelmanov sindrom sta lahko povezana z več zapleti bolezni, ki se razvijejo v obdobju odrasčanja in pri odraslih, vključno z naslednjimi:

- sekundarni nefrogeni diabetes insipidus, nefrokalcinoza, žolčni kamni (Bartterjev sindrom);
- ektoپیčne kalcifikacije, disfunkcija ščitnice, epilepsija (Gitelmanov sindrom);
- kronična ledvična bolezen, srčne nepravilnosti, vključno z aritmijami in sinkopami, nenadna smrt, rabdomioliza, nizka rast (Bartterjev sindrom in Gitelmanov sindrom) (2,7,20).

Za razlikovanje med obema sindromoma, še posebej pri prekrivajočih se fenotipih (npr. pri Bartterjevem sindromu tipa III, ki lahko posnema Gitelmanovega), je pogosto potrebno genetsko testiranje. Zgodnja in natančna postavitev diagnoze je bistvenega pomena za ustrezno obvladovanje in preprečevanje dolgoročnih zapletov, zlasti med prehodom v oskrbo odraslih (2).

Distalna RTA

dRTA je redka dedna bolezen, za katero je značilna okvarjena sposobnost distalnega tubula za izločanje kisline, kar vodi v metabolno acidozo. Prizadene distalni nefron, pri katerem celice ne morejo ustrezno zakisati urina. Tako pH urina običajno ostane nad ravni 5,5, tudi pri sistemski acidozi (1,9,11).

Zapleti med odraščanjem in v zgodnjem obdobju odraslosti:

- **Elektrolitske motnje.** Značilni sta hiperkloremična metabolna acidoza z normalno anionsko vrzeljo in hipokalemija, ki lahko povzroči mišično oslabelost, rabdomiolizo ali celo paralizo. Bolniki so lahko nagnjeni tudi k dehidraciji zaradi okvarjene zmožnosti koncentriranja urina (7,11).
- **Ledvični kamni in nefrokalcinoza.** To sta ključna zapleta, še posebej pri odraslih bolnikih. Kronična metabolna acidoza spodbuja sproščanje kalcija iz kosti, kar povzroči hiperkalciurijo. V kombinaciji s hipocitraturijo (citrat je močan zaviralec tvorbe kalcijevih kamnov) in z alkalnim urinom, se močno poveča tveganje za nastanek kalcijevih kamnov (kalcijev fosfat) in nefrokalcinoze (2,7,11).
- **Bolezni kosti.** Dolgotrajna acidoza lahko povzroči rahitis pri otrocih in osteomalacijo pri odraslih, kar se kaže z bolečinami v kosteh, mišično oslabelostjo in zlomi (11).
- **Nizka rast.** Zastoj rasti v otroštvu je primarno posledica kronična metabolne acidoze (11).
- **Kronična ledvična bolezen.** Bolezen lahko napreduje, pri čemer so stopnje 2 in 3 kronične ledvične bolezni pogostejše in se pojavijo prej kot v splošni populaciji (11).
- **Zunajledvični pojavi.** Nekatere genetske oblike so povezane s senzorinevralno gluhostjo (npr. mutacije v genih *ATP6V1B1* in *FOXI1*) ali s hemolitičnimi anemijami, kot so sferocitoza ali ovalocitoza (pri variantah *SLC4A1*) (7,11).

Glavni cilj zdravljenja je nadomeščanje baz (npr. z natrijevim bikarbonatom ali citratnimi solmi), ki nevtralizirajo odvečno kislino v telesu. Učinkovita ureditev acidoze izboljša rast, zdravi ali preprečuje kostne bolezni in upočasni napredovanje nefrokalcinoze ter kronične

ledvične bolezni. Citratne soli so še posebej priporočljive, saj poleg nadomeščanja bikarbonata zavirajo tvorbo kalcijevih kamnov. Potrebno je tudi nadomeščanje kalija za odpravljanje hipokalemije.

Za preprečevanje kamnov je pomemben visok vnos tekočin. Redno spremljanje ravni elektrolitov, pH in bikarbonata v krvi, rasti ter ledvične funkcije je ključnega pomena za prilagajanje odmerkov in za zgodnje odkrivanje zapletov. Ultrazvočni pregled (UZ) ledvic je potreben za spremljanje nefrokalcinoze in ledvičnih kamnov (1,2,11).

Nefrogeni diabetes insipidus

Nefrogeni diabetes insipidus (NDI) je redka genetska motnja, ki preprečuje ledvicam koncentriranje urina, saj se kortikalno zbiranje ne odziva na vazopresin (ADH). V več kot 90 % primerov je vezana na kromosom X in jo povzročajo mutacije v genu *AVPR2*, redkeje pa avtosomno recesivne ali dominantne mutacije v genu *AQP2* (6). Medtem ko se pri dojenčkih bolezni kaže s hudo dehidracijo, hipernatremijo in nezmožnostjo uspevanja, se klinična slika spreminja v obdobju odraščanja in v zgodnjem obdobju odraslih (2).

Zapleti v tem življenjskem obdobju so lahko pomembni. Bolniki lahko zaužijejo do 15 litrov tekočine na dan. Kljub težnji k pogostemu uriniranju bolniki, da ohranijo kontinentnost, zadržujejo urin in raztezajo sečni mehur, kar v skrajni obliki lahko vodi tudi v miogeno odpoved čezmerno razširjene stene mehurja. Posledica so lahko urološki zapleti, kot sta hidronefroza in disfunkcija mehurja (4). Kronična ledvična bolezen je pogost zaplet, saj lahko 30–48 % bolnikov doseže stopnjo 2 ali celo višjo. Srednja vrednost eGFR se lahko zmanjša na približno 60 mL/min/1,73 m² do 18. leta, pri čemer 45 % razvije končno odpoved ledvic do 40. do 50. leta starosti. Drugi pogosti zapleti vključujejo nočno enurezo (pri 44 % bolnikov) in zastoj rasti oz. majhno rast (38 % otrok ostane pod –2 SD za višino). Nekateri odrasli lahko razvijejo tudi hipertenzijo (2,4,5).

Zdravljenje je predvsem podporno in cilja na zmanjšanje poliurije in preprečevanje dehidracije. Vključuje neomejen vnos tekočin ter farmakološke ukrepe, kot so tiazidni diuretiki (npr. hidroklorotiazid) in diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. amilorid), ki pomagajo zmanjšati količino urina. Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), kot je indometacin, se lahko uporabljajo, vendar so povezana s tveganji, kot so gastrointestinalne krvavitve in akutna poškodba ledvic. Odrasli lahko pogosto uravnavajo ravnovesje tekočin brez zdravil z omejevanjem natrija v hrani in izogibanjem visokoproteinskim dietam. Redno spremljanje delovanja ledvic in UZ sečil so ključnega pomena za zgodnje odkrivanje zapletov (4,5).

ZAKLJUČKI

Tubulopatije predstavljajo zapleten niz stanj z nespecifičnimi simptomi. Patognomonična biokemična slika, ki je posledica osnovne tubulne okvare, je pogosto osnova za postavitev diagnoze. Pomembna je hitra prepoznavna stanja in začetek zdravljenja v zgodnjem otroštvu, da bi čim uspešneje preprečili razvoj zapletov in napredovanja bolezni. Pri veliki večini tubulopatij vzročno zdravljenje še vedno ni možno, simptomatsko zdravljenje z nadomeščanjem tekočine in elektrolitov pa pomeni veliko breme in zahteva dobro sodelovanje bolnika, kar pa prav v mladostniškem obdobju lahko postane težavno. V mladostništvu in v zgodnjem obdobju odraslih lahko pričakujemo tudi stopnjevanje težav zaradi že izraženih zapletov bolezni in upad ledvične funkcije. Odkritje genetskih vzrokov za različne tubulopatije je in bo še naprej vodilo do hitrejše postavitve diagnoze ter bolj ciljno usmerjenega in prilagojenega zdravljenja bolnika ter prepoznavanja ogroženih sorodnikov. Želimo si bolj ciljanega, vzročno usmerjenega zdravljenja zato, ker so morda prav tubulopatije področje za razvoj vzročnega genskega zdravljenja v prihodnosti.

LITERATURA

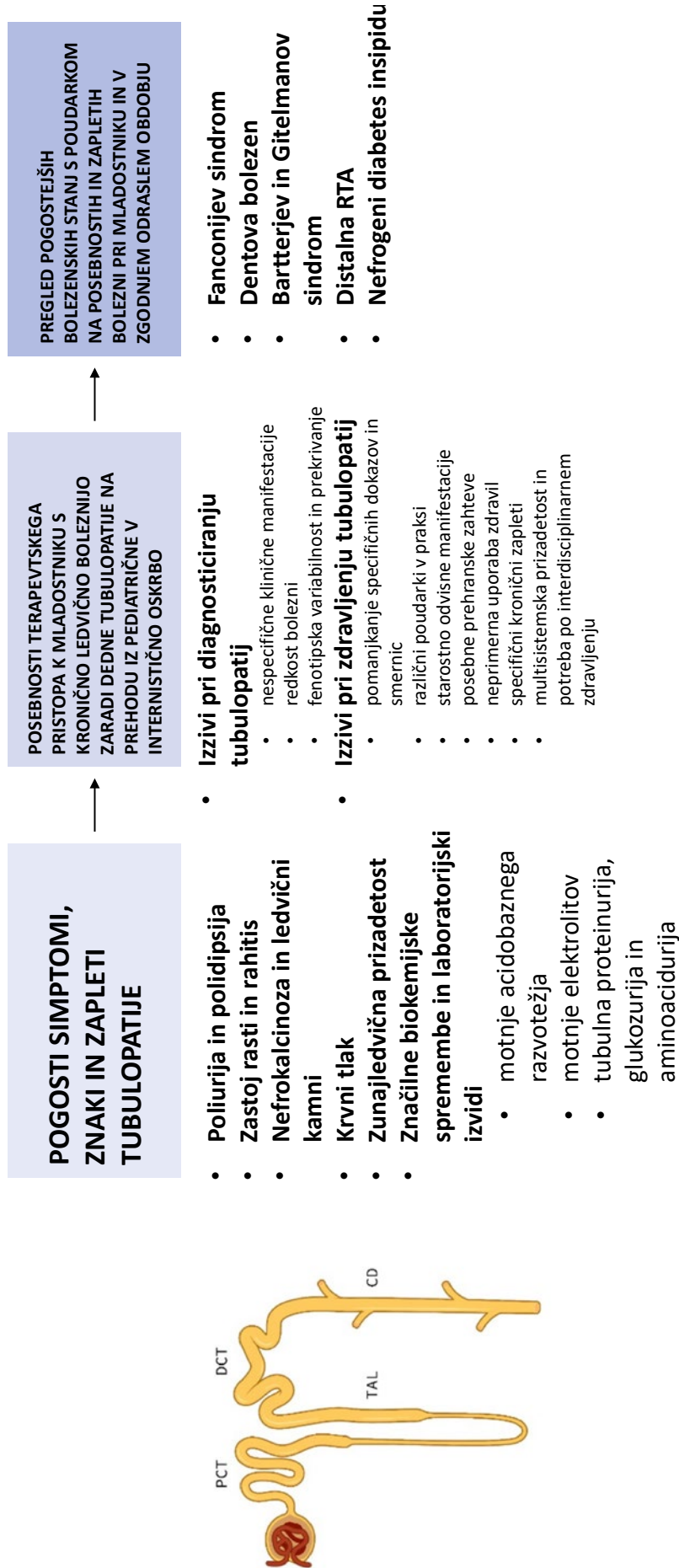
- Zelikovic I. Chapter 19 - Hereditary tubulopathies. In: Oh W, Maum M, eds. *Nephrology and fluid/electrolyte physiology*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2019. p. 315–44.
- Alhasan K, D'Alessandri-Silva C, Mongia A, Topaloglu R, Tasic V, Filler G. Young adults with hereditary tubular diseases: practical aspects for adult-focused colleagues. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2022; 29: 292–307.
- Kleta R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol*. 2006; 104: 73–80.
- Münch J, Goodyer PR, Wagner CA. Tubular diseases and stones seen from pediatric and adult nephrology perspectives. *Semin Nephrol*. 2023; 43: 1–16.
- 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.
- Kermond R, Mallett A, McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatr Nephrol*. 2023; 38: 651–62.
- Khosravi M, Walsh SB. The long-term complications of the inherited tubulopathies: an adult perspective. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 385–95.
- Imel EA. Burosumab for pediatric X-linked hypophosphatemia. *Curr Osteoporos Rep*. 2021; 19: 271–7.
- Dickson FJ, Sayer JA. Nephrocalcinosis: a review of monogenic causes and insights they provide into this heterogeneous condition. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 369.
- Castro Pereira DJ, Schoolwerth AC, Pais VM. Cystinuria: current concepts and future directions. *Clin Nephrol*. 2015; 83: 138–46.
- Trepiccione F, Walsh SB, Ariceta G, Boyer O, Emma F, Camilla R, et al. Distal renal tubular acidosis: ERKNet/ESPN clinical practice points. *Nephrol Dial Transplant*. 2021; 36: 1585–96.
- Joung J, Cho H. Tubulopathy: the clinical and genetic approach in diagnosis. *Child Kidney Dis*. 2023; 27: 11–8.
- Kleta R, Bockenhauer D. Salt-losing tubulopathies in children: what's new, what's controversial? *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 727–39.
- 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.
- Kashoor I, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis with and without Fanconi syndrome. *Kidney Res Clin Pr*. 2019; 38: 267–81.
- Shah MA. Approach to renal tubular disorders. *Indian J Pract Pediatr*. 2012; 14: 171–8.
- Sayer JA, Pearce SHS. Diagnosis and clinical biochemistry of inherited tubulopathies. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38: 459–70.
- 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.
- Van't Hoff WG. Molecular developments in renal tubulopathies. *Arch Dis Child*. 2000; 83: 189–91.
- Besouw MTP, Kleta R, Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: questions of class. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 1815–24.
- 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.
- Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part II - management. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37: 2289–302.

Avtor za dopisovanje:

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

OBRAVNAVA IN SPREMLJANJE MLADOSTNIKA S TUBULOPATIJJO



MLADOSTNIK Z BOLEZNIJO LEDVIC S PRIKAZOM PRIMERA – POGLED PEDIATRA NA PRIMARNI RAVNI

THE ADOLESCENT WITH KIDNEY DISEASE – A PRIMARY LEVEL PAEDIATRICIAN'S PERSPECTIVE

Špela Žnidaršič Reljič

Služba za zdravstveno varstvo šolskih otrok in mladine, Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor

IZVLEČEK

V kratkem prispevku je opisan primer 17-letne mladostnice, pri kateri so na sistematičnem pregledu v starosti 13 let s presejalnim testom urina ugotovili proteinurijo, mikrohematurijo, piurijo in nitrite v urinu. Z nefrološko obravnavo so z dodatnimi preiskavami postavili sum na IgA nefropatijo.

Izpostavljeni so najpomembnejši izzivi pri diagnosticiranju in obravnavi mladostnikov s kroničnimi boleznimi ledvic, kar vključuje napotitve k pediatričnim nefrologom in komplanco pri zdravljenju v obdobju adolescence. Izpostavljen je izziv pri obravnavi kroničnih bolnikov, ki so športniki, pomen preventivnih presejalnih testov urina pri šolarjih in osrednji vlogi pediatra na primarni ravni pri obravnavi kroničnih bolnikov.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, IgA glomerulonefritis, mladostnik, pediater na primarni ravni, vodenje bolnika.

ABSTRACT

In this short article, the case of a 17-year-old girl who was diagnosed with proteinuria, microhaematuria, pyuria, and nitrites in the urine during a routine urine screening test at the age of 13, is described. Further nephrological evaluation and additional diagnostic investigations led to a suspected diagnosis of IgA nephropathy.

The report highlights the most important challenges in diagnosing and treating adolescents with chronic kidney diseases, including referrals to paediatric nephrologists and treatment compliance during adolescence. Particular attention is given to the issue of chronically ill athletes, the importance of preventive urine screening in schoolchildren and the central role of the primary care paediatrician in the long-term management of chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, IgA glomerulonephritis, adolescent, primary paediatrician, patient follow-up.

PRIKAZ PRIMERA

Prispevek obravnava primer 17-letne deklice, pri kateri so na sistematičnem pregledu v starosti 13 let s presejalnim testom urina ugotovili proteinurijo, mikrohematurijo, piurijo in nitrite v urinu. Antropometrične meritve, klinični status, meritve krvnega tlaka in izvid hemograma so bili sicer starosti primerni. Zdravstvenih težav ni navajala. Aktivno se je ukvarjala s športom. Dotlej je dvakrat prebolela okužbo sečil. Pediatri na primarni ravni so večkrat ponovili vse preiskave urina in odredili urinokulture. Kasneje se je še enkrat zdravila zaradi okužbe sečil. K nefrologom je bila napotena zaradi ponavljajočih se mikrohematurij, dvakrat tudi makrohematurij, ponavljajočih se proteinurij ter uroinfektov. Z dodatnimi preiskavami so nefrologi ugotovili pomembno mikrohematurijo (582 eritrocitov/ μ mol, v sedimentu urina številni eritrociti) ter prisotnost 30 % dismorfni eritrocitov in 10 % akantocitov v urinu, s čimer so potrdili glomerulno hematurijo. V jutranjem urinu je bila prisotna mikroalbuminurija (123 mg/L) in ugotovljene izgube imunoglobulinov G (13,8 mg/L), povišana so bila razmerja albumin/kreatinin v urinu (217 mg/g oz. 24,6 g/mol) in imunoglobulin/kreatinin (2,8 g/mol). V zbirku 24-urnega urina je bila prisotna proteinurija (0,42 g/dan). S krvnimi preiskavami so ugotovili blago povišano sedimentacijo eritrocitov (25 mm/h), povišano vrednost kreatinina (77 mikromolov/l), antistreptolizinskega titra (494 IU/ml) in lipoproteina (a) (602 mg/l). Glomerularna filtracija (GFR) pa je bila nekoliko znižana (80 ml/min/1,73 m²). Normalne so bile vrednoti hemograma, diferencialne krvne slike, CRP, sečnine, sečne kisline, bilirubina, jetrnih encimov, holesterola, trigliceridov, alkalne fosfataze, elektrolitov, frakcij komplementa C3 in C4, očistka kreatinina, serumskih proteinov, elektroforeze proteinov, glukoze, homocisteina, vitamina D, ANA, ANCA, cistatina C in koagulacijskih testov. Z opravljenimi genetskimi preiskavami so izključili Alportovo bolezen, saj niso odkrili mutacije genov *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* in *COL4A6*. V urinu so bile v normalnih mejah analize osmolalnosti, kreatinina in kalcija. Starosti primerna sta bila elektrokardiogram (EKG) in ultrazvočni pregled trebuha. Negativne so bile tudi mikrobiološke preiskave brisa žrela in urinokulture. Glede na anamnezo dveh makrohematurij brez dizuričnih simptomov ob ugotovljeni pomembni mikrohematuriji, ki je glede na dismorfizem glomerularne etiologije, ter prisotni proteinuriji so kot najverjetnejši vzrok postavili diagnozo glomerulonefritisa IgA. V skladu z zadnjimi mednarodnimi priporočili za zdravljenje glomerulonefritisa IgA pri otrocih (1) so uvedli inhibitor angiotenzin-konvertaze (inhibitor ACE) – ramipril. Mladostnico so nato pogosto obravnavali nefrologi zaradi

ponavljajočih se makrohematurij ob virusnih okužbah dihal ter rednega spremljanja. Predpisanih zdravil ni prejela redno zaradi občasnih vrtoglavic in slabosti. Po 6. mesecih so zaradi vztrajanja glomerulonefritisa ob zdravljenju z inhibitorjem ACE, ponavljajoče se makrohematurije, obsežnejše mikrohematurije, dizmorfizma eritrocitov in proteinurije predlagali biopsijo ledvic ter glede na izvid morebitno imunosupresivno zdravljenje. Deklica je pričela z alternativnimi načini zdravljenja. Za predlagano ledvično biopsijo se s starši ni odločila. Zdravljenje z inhibitorjem ACE in obravnavo pri nefrologih pa je opustila tudi za več mesecev. Občasno je opazala temnejši urin.

Pri pediatru primarne ravni je bolničina mama želela pridobiti potrdilo za šolo za dietno prehrano brez glutena. Z izvidi nefrologov nas je seznanila šele po enoletnih obravnavah. Zaradi izkazanega in izraženega nezaupanja v uradno medicino smo družino spodbujali k upoštevanju navodil in priporočil nefrologov ter k jemanju predpisanih zdravil. Napotili smo jo na obravnavo h kliničnemu psihologu, saj je navajala anksioznost ob govornih nastopih v šoli. Zaradi mozoljev na obrazu smo ji predpisali lokalno zdravljenje s klindamicinom in tretioninom. Z nefrologi smo se dogovorili za obravnavo na internistično-pediatričnem nefrološkem konziliju, kjer so menili, da gre najverjetneje za glomerulonefritis IgA in da je za potrditev diagnoze potrebna ledvična biopsija, utemeljena tudi zaradi razmišljanja o potrebi uvedbe imunosupresivnega zdravljenja. Kasneje je opravila priporočene dodatne preiskave določanja GFR s klirensom ioheksola, testiranje alternativne poti komplementa ter laboratorijske preiskave krvi in urina z zbirkom 24-urnega urina za določanje beljakovin, ko deklica ni bila v relapsu in vsaj 14 dni ni trenirala. S tem naj bi se izključil verjetni vpliv športne dejavnosti in relapsa bolezni na raven proteinurije. Konzilij je sklenil, da mladostnica potrebuje zdravljenje z zaviralci angiotenzinskih receptorjev (ARB) ali zaviralci ACE, v primeru vztrajanja proteinurije in kontinuiranem zdravljenju z renoprotektivnim zdravilom pa bi lahko hkrati poskusili, če ne prej pa ob starosti 18 let, z zaviralci natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (SGLT-2). Svetovali so redno spremljanje v nefrološki ambulanti in ukrepanje glede na klinični potek in izvide. Po zaključku šolanja bo opravila tranzicijo in transfer k internistom, saj bo glede na kronični potek bolezni potrebovala spremljanje tudi v dobi odraslosti.

Odtlej bolnica redno prejema zdravila in se obravnava pri nefrologih, pojavov temneje obarvanega ali krvavega urina je v zadnjem času manj. Izboljšala sta se psihično stanje in koža, nima več težav z omoticiami, vrednosti meritev krvnega tlaka so starosti primerne. Prenehala je

trenirati atletiko. Z meritvami GFR z iohexolom so ugotovili znižane vrednosti ledvične funkcije (GFR 81 ml/min/1,73 m²) in s tem kronično ledvično bolezen 2. stopnje. Vrednosti testiranja alternativne poti komplementa so bile normalne. Pri mladostnici vztraja IgA glomerulonefritis, blago je poslabšana funkcija ledvic z višjimi vrednostmi kreatinina v serumu (86 mikromolov/l) in mikrohematurijo v kompletnem jutranjem urinu (1925 eritrocitov/μmol, v sedimentu zelo številni eritrociti), prisotnih je 28 % akantocitov in 14 % dismorfnih eritrocitov. V zbirku 24-urnega urina je prisotna pomembna proteinurija (0,68 g/dan), ki je glomerulna, vrednost alfa-1- mikroglobulina v urinu pa je pod 5 mg/l. Z imunološkimi preiskavami so zdaj prvič ugotovili mejno nižjo vrednost komplementa C3 (0,89 g/l). Kljub priporočilu nefrologov se zaenkrat mladostnica in njena mama za biopsijo ledvic nista odločili, tako da se dekle zdravi po predhodno svetovanih priporočilih in hodi na kontrolne preglede.

Z opisanim primerom smo potrdili pomembnost preventivnih pregledov in presejanja urina, saj smo kronično ledvično bolezen odkrili pri deklici, ki je bila dotlej brez simptomov. Pediatri primarne ravni in šolski zdravniki igramo ključno vlogo pri preventivnih dejavnostih, zgodnjem prepoznavanju novoodkritih kroničnih bolezni otrok in mladostnikov ter pri pravočasni in ustrezni napotitvi na sekundarno ali terciarno raven obravnave; sodelujemo pa tudi pri nadaljnjem vodenju bolezni, preprečevanju zapletov in obravnavi drugih bolezni (2). Poudarjamo pomen multidisciplinarnega pristopa ter sodelovanja med primarno in terciarno ravni zdravstvenega varstva otrok. Želimo opozoriti tudi na pomen pridobivanja zaupanja staršev in mladostnikov ter vključitve psihološke podpore, saj sta za dobro vodenje kronične bolezni nujna dobro sodelovanje in skrb za celostno telesno in duševno obravnavo.

LITERATURA

1. Vivarelli M, Samuel S, Coppo R, Barratt J, Bonilla-Felix M, Haffner D, et al. International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2025; 40: 533–69.
2. Žnidaršič Reljič Š, Ivankovič Kacjan M. Mladostnik s kronično boleznijo. In: Juričič M, ed. Zbornik člankov in prispevkov: VII. kongres šolske, študentske in adolescentne medicine Slovenije z mednarodno udeležbo: Zdravje šolarjev in mladostnikov v luči pasti sodobnega življenja. Ljubljana: Sekcija za šolsko, študentsko in adolescentno medicino pri Slovenskem zdravniškem društvu; 2017. p. 68–82.

Avtor za dopisovanje:

Špela Žnidaršič Reljič, dr. med.

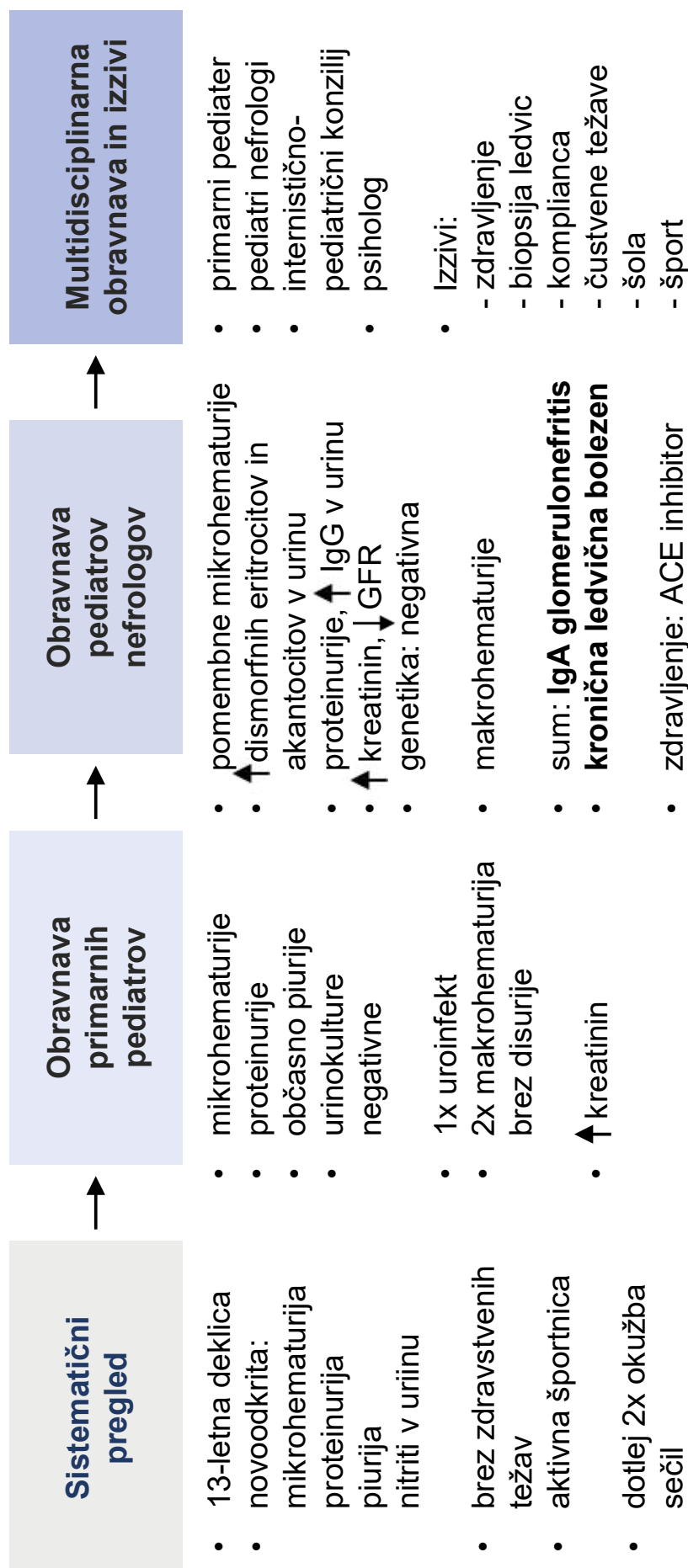
Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor

Služba za zdravstveno varstvo šolskih otrok in mladine

Ulica talcev 9, 2000 Maribor

e-pošta: spelazr@amis.net

MLADOSTNIK Z BOLEZNIJO LEDVIC S PRIKAZOM PRIMERA POGLED PEDIATRA NA PRIMARNI RAVNI



SODELOVANJE MED ZDRAVLJENJEM PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

ADHERENCE TO TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Jernej Vidmar, Žiga Kovačič

Enota za pedopsihiatrijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Zdravljenje akutnih in posebej kroničnih bolezni od otrok in družine zahteva izvajanje mnogih – bolj ali manj zahtevnih, bolj ali manj neprijetnih – nalog. Sodelovanje med zdravljenjem je eden ključnih dejavnikov poteka in izida zdravljenja. Predstavljeni so vplivi in posledice neustreznega sodelovanja na življenje otroka, družine, izvajalcev zdravljenja, klinično prakso in zdravstveni sistem. Neustrezno sodelovanje je večfaktorski problem. Predstavljeni so glavni dejavniki, ki vodijo do boljšega oz. slabšega sodelovanja. Obravnava neustreznega sodelovanja med zdravljenjem zahteva celosten in timski pristop, zlasti v obdobju prehoda v obravnavo za odrasle. Predstavljene so različne oblike pomoči, ki vsem vključenim (otrokom-družini-izvajalcem zdravljenja) lahko pomagajo k vzpostavljanju in ohranjanju dobrega sodelovanja med zdravljenjem.

Ključne besede: sodelovanje med zdravljenjem, otroci in mladostniki, komunikacijske spretnosti, psihosocialni dejavniki in ukrepanje.

ABSTRACT

The treatment of acute and, in particular, chronic diseases requires children and their families to perform numerous tasks—varying in complexity and degree of unpleasantness—and adherence during treatment represents one of the key determinants of both the course and outcome of treatment. The effects and consequences of nonadherence on the lives of the child, his/her family, healthcare providers, clinical practice, and the healthcare system are presented. Poor adherence is a multifactorial issue, and the main determinants leading to better or worse adherence are outlined. Addressing inadequate adherence during treatment requires a comprehensive, team-based approach, particularly during the transition to adulthood. Various forms of assistance are presented that may help all participants (the child, his/her family, and healthcare providers) to establish and maintain good adherence during treatment.

Key words: adherence, children and adolescents, communication skills, psychosocial factors and interventions.

UVOD

Skoraj vsi otroci in mladostniki v nekem trenutku potrebujejo medikamentno terapijo in druge oblike zdravljenja zaradi akutne bolezni. Vse več pa je tudi otrok z dolgotrajnejšimi oz. kroničnimi bolezenskimi stanji. V zadnjih desetletjih beležimo pomemben porast le-teh. Raziskave kažejo, da se skoraj polovica otrok in mladostnikov v določenem obdobju zdravi zaradi dolgotrajnih oz. kroničnih bolezenskih stanj (1). Zdravljenja lahko vključujejo jemanje zdravil, izvajanje različnih terapij (npr. terapija z razpršilnikom, fizikalna in delovna terapija, čiščenje dihalnih poti), upoštevanje prehranskih in gibalnih priporočil (npr. povečanje vnosa tekočine, izbira zdrave hrane, povečanje telesne dejavnosti) ter izogibanje sprožilcem bolezenskih simptomov (npr. izogibanje sprožilcem astme ali epileptičnih napadov, izogibanje določenim živilom). Upoštevanje vseh teh nalog na vsakodnevni ravni je zahtevno za odrasle in še toliko bolj za otroke, ki si preprosto želijo početi vse to, kar počnejo njihovi vrstniki in sorojenci. Sodelovanje med zdravljenjem pri otrocih prinaša specifične izzive, ki izhajajo iz razvojnih prehodov, značilnih za otroštvo, ter iz ključne vloge vključenosti družine na vseh ravneh zdravstvene oskrbe (2). Otroci so pri izvajanju zdravljenja odvisni od staršev in si z njimi delijo odgovornost v skladu z razvojnimi pričakovanji. Z odraščanjem otroci postopno prevzemajo večjo odgovornost za jemanje zdravil in izvajanje drugih terapevtskih ukrepov ter se aktivneje vključujejo v odločanje glede njihovega zdravljenja. V obdobju adolescence mladostniki v številnih družinah prevzamejo pomemben delež odgovornosti za obvladovanje svojega zdravstvenega stanja, vendar ostaja starševski nadzor nad potekom zdravljenja ključnega pomena v tem prehodnem obdobju (3). Mladostnikova razpetost med obveznostmi zdravljenja ter željo po sledenju in zadovoljevanju lastnih interesov, želja, potreb, pripadnosti vrstniškim skupinam lahko povzroči družinske konflikte ter pomembno ovira sodelovanje med zdravljenjem (4). Prehod v odraslost predstavlja ključno prelomnico pri obvladovanju kroničnih bolezni v pediatrični populaciji, saj kot odrasli prevzamejo polno lastno odgovornost za dosledno upoštevanje predpisanega zdravljenja. Mnoge raziskave kažejo, da v tem obdobju pogosto prihaja do slabšega sodelovanja in samonadzora bolezni, posebej če jo spremlja pomembno zmanjšanje nadzora in podpore staršev ter zdravstvenih delavcev. Prehod mora biti ustrezno načrtovan, z dovolj podpore zdravstvenih izvajalcev in multidisciplinarnega tima (5).

PREVALENCA IN POSLEDICE NESODELOVANJA MED ZDRAVLJENJEM PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Ocenjena prevalenca pomanjkljivega oz. neustreznega sodelovanja pri zdravljenju je v pediatrični populaciji zelo različna. Odvisna je od mnogih dejavnikov, kot so: uporabljena merila za razvrščanje ustreznega oz. neustreznega sodelovanja, metode merjenja, obravnavano vedenje, vrste bolezni, preučevane populacije, raziskovalno okolje ipd. Povprečna ocena kaže, da pri zdravljenju ustrezno sodeluje okoli 50 % otrok. Več raziskav je pokazalo, da so otroci v povprečju manj adherentni kot odrasli. Ocenjuje se, da približno 50–60 % otrok zdravila jemlje premalo, manj kot 10 % pa jih jemlje čezmerno (6).

Pri akutnih boleznih približno 33–50 % otrok ne sledi ustrezno predpisanim režimom. Sodelovanje se pogosto zmanjša med potekom terapije, bodisi zaradi izboljšanja simptomov bodisi zaradi slabega odziva na zdravljenje (7).

Pri otrocih in mladostnikih raziskave kažejo, da približno 50 % bolnikov neustrezno sledi protokolom za kronične bolezni (razpon 11–83 %). Stopnja sodelovanja je dinamična. Običajno se poveča v obdobjih visoke aktivnosti bolezni in zmanjša ob izboljšanju simptomov. Pri preventivnih režimih (profilaksi) je stopnja nesodelovanja večja kot pri kurativnem zdravljenju. V študiji med mladostniki po presaditvi ledvice jih 14 % ni ustrezno jemalo zdravil, 23 % ni sledilo priporočilom glede laboratorijskih kontrol, 58 % pa se ni udeležilo dogovorjenih kontrolnih pregledov (8).

Dolgotrajno upoštevanje navodil, ki vključujejo spremembe življenjskega sloga praviloma predstavlja še večji problem. Nedosledno upoštevanje dietnih priporočil ter programov, ki vključujejo redno telesno dejavnost, se pojavlja kar v 40–80 %.

Nenamerno pomanjkljivo sodelovanje med zdravljenjem je najpogostejša oblika neustreznega upoštevanja zdravljenja v pediatriji in izhaja iz človeških napak (9). Primeri vključujejo pozabljanje jemati zdravilo po predpisu, napačno razumevanje navodil ali pomanjkanje skrbi za zaloge zdravila. Ocenjuje se, da 40–60 % bolnikov pozabi navodila zdravnika v 10–80 minutah po tem, ko jih prejme, več kot 60 % pa jih napačno interpretira. Bolniki si bolje zapomnijo diagnozo kot pa predpisano zdravljenje. Pomanjkljivo znanje in slaba komunikacija pomembno prispevata k nenamernemu pomanjkljivemu sodelovanju. Namerno neustrezno sodelovanje je težje prepoznati oz. dokumentirati. Najpogostejši primeri vključujejo opustitev jemanja zdravil zaradi zaznanega

izboljšanja simptomov, domnevne neučinkovitosti terapije, nizkega občutka ogroženosti zaradi bolezni, nizke skrbi za varnost ali zaradi odpora otroka samega. Pomemben vpliv imajo lahko tudi različna kulturna, etnična in verska prepričanja.

VPLIVI IN POSLEDICE NEUSTREZNEGA SODELOVANJA

Nesodelovanje med zdravljenjem lahko negativno vpliva na zdravje in duševno blagostanje bolnikov ter njihovih družin, stroškovno učinkovitost zdravstvene oskrbe, klinične odločitve ter rezultate kliničnih raziskav (10).

Pomanjkljivo sodelovanje med zdravljenjem je povezano s slabšimi zdravstvenimi izidi pri številnih akutnih in kroničnih pediatričnih boleznih. Npr.: mladostniki z levkemijo, ki se zdravljenja ne držijo optimalno, imajo 2,5-krat večjo verjetnost za ponovitev bolezni kot tisti, ki so pri zdravljenju dosledni. Podobno imajo mladostniki z epilepsijo 3,24-krat večjo verjetnost za napade, če se ne držijo zdravljenja, v primerjavi s tistimi, ki jemanje zdravil dosledno upoštevajo. Nepopolno jemanje imunosupresivnih zdravil je povezano z odpovedjo srčnih, ledvičnih in jetrnih presadkov. Pri pediatričnih bolnikih po presaditvi ledvice je približno 50 % izgub presadka posledica neupoštevanja zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili.

Neustrezno sodelovanje med zdravljenjem lahko negativno vpliva na kakovost življenja bolnikov in njihovih družin. Stopnjevani bolezenski simptomi lahko pomembno omejujejo njihove dnevne aktivnosti, vplivajo na spanje ter povečujejo splošno raven stresa. Stopnjuje se lahko doživljanje bolečine, utrujenosti in depresije. Neustrezno sodelovanje med zdravljenjem je povezano z nižjo kakovostjo življenja in slabšim delovanjem družine pri mladostnikih po presaditvi organov (11). Pri kroničnih boleznih v pediatrični populaciji so bolniki s pomanjkljivim oz. neustreznim sodelovanjem pogostejše hospitalizirani, imajo več izostankov od pouka, redkeje sodelujejo v športu in družabnih dejavnostih ter so izpostavljeni večjemu družinskemu stresu zaradi odsotnosti staršev z dela in dodatne obremenitve skrbnikov. Ti dejavniki se seštevajo in pomembno zmanjšujejo kakovost življenja mladih z neurejenimi boleznimi.

Neustrezno sodelovanje med zdravljenjem tudi bistveno zmanjšuje stroškovno učinkovitost zdravstvene oskrbe. V ZDA se letni stroški, ki bi jih lahko preprečili, ocenjujejo na 100–300 milijard ameriških dolarjev, kar predstavlja 3–10 % vseh zdravstvenih izdatkov. Ključni kazalniki teh stroškov vključujejo stroške neuporabljenih zdravil, hospitalizacij,

dodatnih ambulantnih pregledov, obravnav na urgentnih oddelkih in drugih zdravstvenih storitev (12).

Razlike v sodelovanju med zdravljenjem lahko negativno vplivajo na klinične odločitve. Če zdravniki niso seznanjeni s težavami pri sodelovanju, lahko slabe izide zdravljenja napačno pripišejo neučinkovitosti terapije, kar lahko vodi do spremembe režima jemanja ali do predpisovanja močnejših zdravil z več stranskimi učinki. Prav tako lahko odredijo invazivnejše in tvegane diagnostične postopke, da bi ugotovili vzrok neuspeha zdravljenja. Možen pa je tudi obratni vzorec. Zdravniki lahko neuspeh zdravljenja prehitro pripišejo neustreznemu sodelovanju in spregledajo potrebo po pravočasni prilagoditvi terapije.

Neustrezno sodelovanje med zdravljenjem lahko pomembno vpliva tudi na rezultate kliničnih preskušanj novih terapij ter privede do podcenjevanja ali precenjevanja terapevtske koristi in stranskih učinkov.

DEJAVNIKI TVEGANJA NEUSTREZNEGA SODELOVANJA MED ZDRAVLJENJEM OZ. OVIRE IN DEJAVNIKI, KI SPODBUJAJO DOBRO SODELOVANJE

Veliko raziskav je bilo usmerjenih v odkrivanje dejavnikov tveganja za neustrezno sodelovanje med zdravljenjem, v iskanje »rizičnega profila« bolnikov, ki bi ga lahko uporabili za ciljno usmerjeno nadaljnje ukrepanje. Najpogostejše so proučevali povezanost z demografskimi značilnostmi, značilnostmi bolezni in načinom zdravljenja ter dejavniki, povezanimi z izvajalci zdravstvenih storitev.

Demografske značilnosti

Številne raziskave so pokazale, da je starost pomemben napovedni dejavnik vedenja, povezanega s sodelovanjem med zdravljenjem. Majhni otroci pogosto nimajo spretnosti za izvajanje nalog v okviru režima in so odvisni od nadzora ter pomoči odraslih za ustrezno izvajanje zdravljenja. Uspešnost sodelovanja v tej starostni skupini je odvisna od obeh – otroka in odraslega. Okusnost zdravila in bolečina pri vnosu pomembno vplivata na stopnjo sodelovanja pri majhnih otrocih, kar lahko omilita toplota in podpora staršev. Ko otroci vstopijo v šolo, preživijo manj časa doma s starši in so vse bolj pod vplivom vrstnikov ter socialnega okolja. Stopnja sodelovanja je v adolescenci nižja kot pri odraslih in nižja kot pri mlajših otrocih. Čeprav so mladostniki sposobni večje avtonomije pri izvajanju terapevtskih nalog, pa na sodelovanje negativno vplivajo izzivi, povezani s samopodobo, telesno podobo in opredeljevanjem socialne vloge v skupini vrstnikov. Slabše sodelovanje mladostnikov

je lahko povezano z zmanjšanim nadzorom staršev, pozabljenostjo oz. pomanjkljivim načrtovanjem časa, skrbjo za zasebnost v javnosti in med vrstniki ter pomanjkanjem zavedanja posledic neustreznega sodelovanja (13).

Socialnoekonomski dejavniki, kot so nižji socialnoekonomski status in nižja raven izobrazbe staršev so bili v številnih raziskavah prepoznani kot pomembne determinante neustreznega sodelovanja med zdravljenjem. Dokler osnovne življenjske potrebe niso zagotovljene, sodelovanje med zdravljenjem praviloma ne postane prednostna naloga. Družine iz nižjih socialnoekonomskih slojev se soočajo s številnimi ovirami, kot so pomanjkanje zanesljivega prevoza, omejene socialne mreže podpore in skromni finančni viri, kar otežuje upoštevanje predpisanih režimov in obiskov pri zdravniku.

Samsko starševstvo, odsotnosti in razveza so bili povezani s slabšim sodelovanjem med zdravljenjem. Na sodelovanje je lahko imela vpliv tudi velikost družine. Na slabše sodelovanje je imelo vpliv tudi več družinskih konfliktov in slabša družinska komunikacija (14).

Rezultati raziskav o vplivu spola na sodelovanje so neenotni. Številne raziskave pa niso našle povezave med spolom in sodelovanjem med zdravljenjem.

V nekaterih raziskavah se je pokazalo, da ima lahko pomemben vpliv na sodelovanje med zdravljenjem tudi sporazumevanje preko prevajalca. Bolniki oz. starši, ki so se z zdravnikom sporazumevali prek prevajalca, so bili manj seznanjeni s stranskimi učinki zdravil, imeli manjše zadovoljstvo z zdravstveno oskrbo in nižjo stopnjo sodelovanja.

Psihosocialni dejavniki

Bolniki in starši, ki imajo manj znanja o svoji bolezni oz. bolezni svojega otroka ter zdravljenju, pogosto slabše sodelujejo pri izvajanju postopkov zdravljenja. Hkrati pa se moramo zavedati, da samo izboljšano znanje pogosto še ni povezano tudi z izboljšanim sodelovanjem.

Spremenljivke, povezane s prilagoditvijo in strategijami spoprijemanja, so dosledno povezane s stopnjo sodelovanja med zdravljenjem (15). Pozitivne so povezave z boljšo samopodobo, večjo samoučinkovitostjo, povezano z boleznijo, optimizmom, upanjem in boljšimi spretnostmi za reševanje problemov. Z boljšim sodelovanjem sta povezani tudi starosti primerna avtonomija in osebna samostojnost. Vendar pa prevelika avtonomija brez ustrezne starševske podpore in nadzora pogosto vodi v slabše sodelovanje v adolescenci. Slabše sodelovanje lahko pričakujemo tudi pri bolnikih z vedenjskimi težavami (npr. agresija, kljubovalnost) ali čustvenimi težavami

(npr. depresija, tesnoba, pesimizem). Negativno lahko na sodelovanje vplivajo stresni življenjski dogodki ter uporaba izogibajočih se strategij soočanja, kot je zanikanje.

Socialna podpora je pri otrocih dosledno povezana z boljšim sodelovanjem med zdravljenjem. Otroci, katerih starši jih podpirajo, so prilagodljivi, dobri reševalci problemov in ne pretirano kritični, imajo višjo stopnjo sodelovanja kot tisti, katerih starši so restriktivni, sovražni ali čustveno odtujeni oz. so pod stresom. Pomembne so komunikacija, povezanost in organiziranost v družini. Ustrezno starševsko nadzorstvo in sodelovanje sta ključnega pomena. Prenos prevelike odgovornosti na otroke in mladostnike vodi v slabše sodelovanje in večjo funkcionalno prizadetost. V obdobju adolescence pa lahko mladostniki starševsko podporo dojemajo kot grožnjo svoji avtonomiji. Med mladostniki po presaditvi ledvice so kot glavni razlog za neustrezno sodelovanje pogosto navajali konflikte glede avtonomije. Družine bi si morale prizadevati zagotavljati stalno podporo, hkrati pa spoštovati postopno razvijajočo se samostojnost mladostnikov.

Podpora vrstnikov lahko olajša prilagoditev na bolezen, izboljša sodelovanje in zmanjša čas, ki ga zdravstveni delavci porabijo za obvladovanje bolezni.

Bolniki in družine, ki se na diagnozo ali zdravljenje odzivajo na neustrezen način, imajo nižjo stopnjo sodelovanja med zdravljenjem. Pretirana jeza, zanikanje, uporništvu in tesnoba so v raziskavah povezani s slabšim sodelovanjem pri bolnikih po presaditvi ledvice, pri raku, skoliozi in sladkorni bolezni.

Anksioznost staršev je pogosto povezana z restriktivnim vedenjem ter napoveduje slabše sodelovanje. Starševska ocena lastne sposobnosti za uspešen vnos zdravil in drugih postopkov zdravljenja je pozitivno povezana s sodelovanjem (16).

Značilnosti, povezane z boleznijo

Simptomi bolezni, resnost, trajanje in potek vplivajo na stopnjo sodelovanja med zdravljenjem. Blage bolezni in bolezni brez simptomov so povezane z nizko motivacijo bolnikov za upoštevanje terapevtskih priporočil. Na drugi strani pa so lahko tudi visoka stopnja in resnost simptomov ter večja funkcionalna prizadetost povezani s povečanim neustreznim sodelovanjem, kar bi morda lahko bilo povezano s pesimizmom, ki dvomi o zmožnosti terapije, da spremeni potek bolezni.

Značilnosti, povezane s postopki zdravljenja

Dajanje zdravil otrokom je lahko zahtevno. Majhni otroci se pogosto upirajo dajanju kapljic za oči, nos ali ušesa. Strah

pred iglami predstavlja oviro pri otrocih, ki prejemajo zdravila v obliki injekcij. Značilnosti postopkov zdravljenja imajo pomembno vlogo pri sodelovanju otrok. Postopki, ki so neprijetni, kompleksni, dolgotrajni, dragi ali preventivni namesto kurativnih, so povezani s slabšim sodelovanjem. Postopki, ki zahtevajo pogosto odmerjanje in/ali prehranske omejitve, so težje izvedljivi. Pokazalo se je, da se sodelovanje izboljša z enostavnejšimi režimi, z manjšim številom predpisanih zdravil, redkejšim odmerjanjem, cenejšimi možnostmi zdravljenja ter jemanjem zdravil ponoči, kar je lahko posledica manjšega števila sočasnih opravil ali skrbnejšega starševskega nadzora ponoči.

Značilnosti, povezane z izvajalci zdravstvenih storitev oz. z zdravstvenim sistemom

Lastnosti zdravnika in značilnosti zdravstvenega sistema so prav tako pomembni dejavniki sodelovanja med zdravljenjem. Slaba komunikacija med bolnikom in zdravnikom je eden najpogostejših navedenih razlogov za neustrezno sodelovanje med zdravljenjem. V današnjem hitrem kliničnem okolju so obiski kratki, komunikacija pa lahko zato nezadostna, kar zmanjšuje poučenost bolnikov o obvladovanju bolezni. Ustrezna podpora s strani zdravnikov, medicinskih sester in farmacevtov pozitivno vpliva na sodelovanje pri pediatričnih bolnikih. Specifične komunikacijske spretnosti izvajalcev vključujejo izogibanje strokovnemu žargonu in večjo pozornost do zaskrbljenosti bolnikov. Izvajalci, ki svoje bolnike poznajo ali so opisani kot topli, empatični, pozorni ali prijazni, so povezani z večjim zadovoljstvom bolnikov in z boljšim sodelovanjem. Pogostejši in daljši klinični pregledi prav tako prispevajo k izboljšanju sodelovanja. Za mladostnike je pomembno okolje, ki podpira zaupnost.

Dejavniki, povezani s slabšim sodelovanjem, vključujejo tudi: oddaljeno ali nepriljubeno lokacijo ustanove, neprijazno osebje, težave pri naročanju, dolge čakalne dobe in težave pri izdaji zdravil.

Tabela 1 povzema dejavnike, ki vplivajo na sodelovanje med zdravljenjem pri otrocih in mladostnikih.

Tabela 1: Dejavniki, ki vplivajo na sodelovanje med zdravljenjem

Dejavniki bolnika in družine	Povezani z boljšim sodelovanjem	Povezani s slabšim sodelovanjem	Nekonsistentna povezanost
DEMOGRAFSKI DEJAVNIKI			
Značilnosti bolnika		Starost – mladostništvo	Spol
			Rasa
Socialno-ekonomski status (SES)		Nižji SES	
		Nižja izobrazbena raven	
		Jezikovna ovira	
		Enostarševska družina	
		Mestno okolje	
PSIHOSOCIALNI DEJAVNIKI			
Lastnosti staršev/skrbnikov	Podporni	Odmaknjeni	
	Prilagodljivi	Sovražni	
	Topli	Pod stresom	
	Reševalci problemov	S slabo strategijo spoprijemanja	
	Ne preveč kritični	Nizka motivacija za zdravje	
Lastnosti družine	Povezanost	Nesoglasja	
Starševski nadzor	Aktiven	Neustrezen	
		Restriktiven	
Skupina vrstnikov	Podpora vrstnikov		
	Svetovanje vrstnikov		
Poznavanje dejstev	Boljše znanje staršev	Pomanjkanje znanja	
Prilagoditev na bolezen / spretnosti spoprijemanja	Dobre spretnosti spoprijemanja	Neprilagojene reakcije (jeza, zanikanje, tesnoba)	
Psihološki oz. razvojni dejavniki		Depresija	
		Duševna bolezen	
		Kognitivna motnja	
		Razvojna zamuda	
DEJAVNIKI BOLEZNI		Dolgotrajna bolezen	
		Bolezen brez simptomov	
		Hudi simptomi, ki povzročajo funkcionalno okvaro	
DEJAVNIKI REŽIMA ZDRAVLJENJA	Poenostavljeni	Kompleksni	
	Neodvrčajoči	Odvračajoči	
	Nevsiljivi	Vsiljivi	
	Nočno odmerjanje	Dragi	
	Zdravilni (kurativni)	Preventivni	
	Dolgotrajno zdravljenje		
DEJAVNIKI ZDRAVSTVENEGA OSEBJA	Pozna bolnike	Neosebno	
	Je empatično	Apatično	
	Dobra komunikacija	Slabe komunikacijske spretnosti	
	Je prijazno		
DEJAVNIKI ZDRAVSTVENEGA SISTEMA	Praktična lokacija	Oddaljena lokacija	
	Dobra dostopnost	Slaba dostopnost	
	Podporno osebje	Dolge čakalne dobe	
		Neprijazno osebje	

TEORIJE IN MODELI SODELOVANJA MED ZDRAVLJENJEM

V zadnjih desetletjih je bilo v okviru zdravstvene psihologije predstavljenih več teorij in modelov, ki razlagajo mnogotere dejavnike, procese in vedenja, ki vplivajo na posameznikovo sodelovanje med zdravljenjem. Med prvimi so pomembna spoznanja prispevali naslednji modeli: model bolnikovih prepričanj in pričakovanj o zdravju (*angl.* Health Belief Model), socialno kognitivna teorija ter teorija utemeljene akcije oz. teorija načrtovanega vedenja. Sledili so modeli, ki so osvetlili posameznikove notranje procese in faze pri spreminjanju vedenja, npr. transteoretični model spremembe ter modeli, usmerjeni neposredno na vedenje (model ABA). Nekoliko podrobneje si oglejmo v kliničnem okolju pogosto raziskovan in uporabljan model IMS (Informacija-Motivacija-Strategija), s katerim sta avtorja Di Matteo in Di Nicola skušala integrirati ključne komponente predhodnih modelov (17). IMS model razlaga, da ljudje pomanjkljivo oz. ne sodelujejo med zdravljenjem zaradi 3 razlogov:

- 1. Ne razumejo, kaj naj bi storili.** To je lahko posledica slabe komunikacije z zdravstvenimi delavci in pomanjkanja zaupanja vanje. Morda niso imeli priložnosti sodelovati pri odločanju ali ugotoviti, zakaj in kako naj jemljejo zdravila oz. sledijo terapevtskim režimom. Skratka, terapevtski odnos in komunikacijski kanali potrebujejo izboljšave, kar lahko dosežemo z učinkovitejšo verbalno in neverbalno komunikacijo, s preverjanjem razumevanja, sodelovalnim odločanjem (t. i. tehnika »*Shared decision making*«, dvosmeren pretok informacij, upoštevanje bolnikovih preferenc in življenjskega konteksta) ipd.
- 2. Niso motivirani za izvajanje priporočil zdravljenja.** Morda ne verjamejo v učinkovitost zdravljenja ali imajo do njega negativen odnos. Bolniki so lahko vpeti v socialne sisteme s kulturnimi ali družinskimi normami, ki ne podpirajo (ali celo nasprotujejo) elementov režima. V bistvu jim primanjkuje zavezanosti k izvajanju potrebnega vedenja. Bolnik bo postopke zdravljenja in spremembe v vedenju izvajal le, če bo verjel v njihovo vrednost in učinkovitost ter ob dovolj visokem občutku samoučinkovitosti. Pomembno se je pogovarjati o bolnikovih pričakovanjih, dvomih in prepričanjih v zvezi z boleznijo in zdravljenjem ter upoštevati socialne dejavnike (kulturne norme, vpliv družine in prijateljev ter subjektivne norme). V zdravljenje je pomembno vključiti družino in pomembne osebe ter graditi zaupanje in partnerski odnos.

- 3. Nimajo izvedljive strategije za sledenje priporočilom zdravljenja.** Praktične ovire jim lahko preprečujejo učinkovito izvajanje načrta, ki ga razumejo in ga želijo uresničiti. Ovire kot so: pomanjkanje socialne podpore, finančne težave, kognitivne omejitve, depresija, kompleksnost postopkov zdravljenja, stranski učinki ipd.,– lahko pomembno vplivajo na stopnjo sodelovanja med zdravljenjem.

Učinkovita komunikacija je ključnega pomena pri vseh treh elementih modela IMS Omogoča prenos znanja, krepitev motivacije in odpravljanje ovir. Ukrepi morajo biti individualizirani. Potrebno je redno ocenjevanje sodelovanja in prilagajanje načrta ter spodbujanje aktivnega sodelovanja bolnika.

Eden od izzivov pri uporabi teoretičnih modelov sodelovanja med zdravljenjem pri otrocih je v tem, da so vse glavne modele razvijali z mislijo na odrasle. Rapoff (18) zato opozarja pred posploševanjem zaključkov o sodelovanju otrok na osnovi modelov, zasnovanih za odrasle. Za razliko od odraslih, ki sami obvladujejo približno 95–99 % oskrbe svoje kronične bolezni, otroci bolezni ne obvladujejo samostojno. Upravljanje bolezni pri otrocih je zapleteno zaradi dejstva, da je v proces vključenih več oseb, zaradi razvojnih sprememb, ki vplivajo na spremembe v sodelovanju, ter zaradi interakcij med razvojem in starševstvom, ki ga je treba temu primerno prilagoditi. Zapletene so lahko interakcije med družino in zdravstvenimi izvajalci. Pri delu z mladostniki in njihovimi starši je npr. včasih težko vedeti, s kom od njiju naj izvajalec govori o katerih zdravstvenih vprašanjih. Schwartz in Axelrad (19) v svojem modelu sledita procesu prilagajanja, skozi katerega otroci in njihove družine pogosto gredo od vedenj, povezanih s postavitvijo diagnoze bolezni do vedenj, povezanih z začetkom izvajanja zdravljenja: začetni stres/spoprijemanje → znanje o bolezni in zdravljenju → razumevanje/prepričanja v zvezi z zdravjem → postavitve ciljev → samoregulacija → motivacija/namer → vzpostavljeno sodelovanje. Ključna spoznanja lahko povzamemo v naslednjih točkah:

- Kronična bolezen otroka je stresor, na katerega se morata prilagoditi tako otrok kot družina.
- Prilagoditev je funkcija spoprijemanja otroka in staršev, sodelovanja v družini ter dejavnikov tveganja in zaščitnih dejavnikov.
- Sekundarno (t. i. akomodativno oz. prilagajujoče) spoprijemanje je povezano z boljšo psihosocialno prilagoditvijo, vendar lahko v določenih okoliščinah ovira optimalno sodelovanje.

- Prilagoditev na bolezen vključuje tudi razumevanje, kaj bolezen pomeni za bolnika in njegovo družino.
- Prepričanja otroka in staršev o bolezni, njenem zdravljenju, zdravstvenih ponudnikih in lastnih zmožnostih vplivajo na njihove cilje ter način obvladovanja bolezni.
- Kadar imajo otroci, starši in/ali zdravstveni delavci različna prepričanja ali cilje, lahko pride do konfliktov, ki negativno vplivajo na sodelovanje in obvladovanje bolezni.
- Učinkovito postavljanje ciljev zato zahteva usklajevanje med otroki, njihovimi starši in zdravstvenimi delavci.
- Uresničevanje ciljev zahteva samoregulacijo oz. nadzor nad konkurenčnimi impulzi, ki lahko prinesejo kratkoročno korist, a so v nasprotju z dosego cilja.
- Cilje, ki odlikavajo notranjo motivacijo, bo otrok v večji meri posvojil in se bodo ohranili skozi čas.
- Na uspeh ali neuspeh otroka močno vpliva način, kako starši in zdravstveni delavci poskušajo spodbujati sodelovanje:
 - Če se otrok oz. mladostnik počuti prisiljenega ali nadzorovanega, se sodelovanje lahko poslabša. Če se počuti podprt pri sprejemanju lastnih odločitev, bo sodelovanje verjetno boljše.
 - Podpiranje otrokove avtonomije (spodbujanje izbire) ne pomeni pritiska na otroka, da postane bolj neodvisen — avtonomija in neodvisnost sta različna pojma.

KAKO IZBOLJŠATI SODELOVANJE MED ZDRAVLJENJEM PRI OTROCIH

Pri spodbujanju boljšega sodelovanja med zdravljenjem se poslužujemo vrste specifičnih ukrepov, ki jih lahko na splošno uvrstimo v več skupin: v izobraževalne, vedenjske, organizacijske, psihosocialne in s tehnologijo podprte strategije.

Izobraževalni ukrepi

Izobraževalne strategije vključujejo:

- zagotavljanje informacij o bolezni in njenem poteku;
- pojasnjevanje, kaj je treba storiti za obvladovanje bolezni in kako to doseči;
- predstavitev morebitnih negativnih stranskih učinkov zdravljenja in načine za njihovo zmanjšanje;
- pojasnjevanje koristi doslednega sodelovanja ter strategij za izboljšanje le tega.

Učinkovite izobraževalne strategije vključujejo:

- ponavljanje informacij in preverjanje razumevanja;
- uporabo pisne komunikacije (npr. zloženke, brošure ipd.) ter drugih medijev (npr. videoposnetki, spletne strani) za utrditev ustnih navodil;
- uporabo učenja po modelu in vedenjske vaje za omogočanje praktičnega usposabljanja pri zahtevnih nalogah režima (npr. uporaba insulina pri sladkorni bolezni tipa 1);
- pridobivanje povratnih informacij.

Vedenjske strategije

Širok nabor vedenjskih strategij je lahko koristen pri spodbujanju sodelovanja med zdravljenjem, vključno s spodbujanjem sodelovanja z opomniki, uporabo škatlic za zdravlila in elektronskih naprav (npr. mobilnih telefonov) ter z vzgojnimi strategijami, kot so spodbude oz. nagrajevanje za izboljšanje sodelovanja, časovni odvzem (*angl. time-out*) ob neupoštevanju, spremljanje in strukturiranje okolja (20). Takšne strategije lahko izvajajo zdravstveni strokovnjaki, ki delajo z otroki in družinami kot del celostne pediatrične oskrbe.

Družinsko usmerjeni posegi

Zgodovinsko gledano so bili vedenjski ukrepi, namenjeni mladostnikom s kroničnimi boleznimi in njihovim družinam (npr. enemu od staršev ali celotni družini) med najuspešnejšimi pri izboljšanju vedenja, povezanega s sodelovanjem med zdravljenjem. Glede na pogosto opisani pomen sodelujoče, starosti primerne vključenosti družine v obvladovanje bolezni mladostnikov ter v tveganja, povezana s konfliktnimi ali neangažiranimi družinskimi odnosi, ni presenetljivo, da je poseganje na družinski ravni pomembno. Učinkoviti družinski ukrepi za izboljšanje sodelovanja vključujejo:

- ukrepe, usmerjene v učenje reševanja problemov, povezanih z boleznijo ter v izboljšanje komunikacijskih spretnosti znotraj družine;
- terapije družinskih sistemov, ki obravnavajo neustrezne družinske interakcije.

Ukrepi na družinski ravni so običajno najučinkovitejši, kadar so prilagojeni specifični kronični bolezni in vprašanju, ki se pojavijo pri njenem obvladovanju.

Organizacijske strategije

Organizacijske strategije se osredinjajo na to, kako otroku in družini čim bolj olajšati medicinski režim ter ustvariti družinam prijazen zdravstveni sistem. Primeri vključujejo poenostavitev medicinskih režimov, zagotavljanje organizacijskih pripomočkov, kot so označene škatlice za

zdravila, dnevniki za beleženje ali uporaba avtomatiziranih sistemov opomnikov, povečanje dostopnosti do potrebne zdravstvene oskrbe z učinkovitim povračilom stroškov, povečanje prijaznosti do uporabnikov in učinkovitosti zdravstvenih obiskov ter zagotavljanje opomnikov za termine in spremljanje ob izpuščenih obiskih.

Psihosocialni ukrepi

Psihosocialni ukrepi so usmerjeni na pridružene motnje, ki pogosto spremljajo neustrezno sodelovanje med zdravljenjem (npr. kognitivno-vedenjska terapija za depresijo). Psihosocialni ukrepi niso posebej usmerjeni v izboljšanje sodelovanja, vendar jih je mogoče uporabljati skupaj s pristopi, ki so izrecno namenjeni izboljšanju sodelovanja med zdravljenjem.

Tehnologija, eZdravje, mZdravje

Tehnološko podprti ukrepi vključujejo izvajanje strategij za spodbujanje sodelovanja prek interneta (eZdravje) ali elektronskih mobilnih naprav, kot so besedilna sporočila ali aplikacije za pametne telefone (mZdravje). Med prednostmi uporabe tehnologije za izvajanje ukrepov za spodbujanje sodelovanja so dostop do mladih prek medija, ki ga poznajo in že uporabljajo, možnost individualizacije ter zmožnost hkratnega ocenjevanja sodelovanja in izvajanja ukrepov. Omogočajo boljši dostop do programov za spodbujanje sodelovanja za otroke in družine, še posebej za tiste, ki morajo potovati na večje razdalje zaradi rutinskih zdravstvenih kontrolnih pregledov, ali do intenzivnejših prizadevanj za izboljšanje sodelovanja. Omogočajo prilagodljivost širokemu naboru vsebin (edukacija, organizacija, povratne informacije, vedenjsko zasnovano ukrepanje ipd.). Priporočila vključujejo integracijo tehnologije s človeško interakcijo, na primer uporabo eZdravja kot dopolnitev osebnemu ukrepu, ali vključitev srečanja z zdravstvenim svetovalcem na začetku mobilne intervencije, saj lahko podpora in odgovornost, ki ju prinaša človeški stik, povečata motivacijo in vključenost udeležencev v uporabo tehnologije (21).

Multisistemski ukrepi

Veliko bolnikov z največjim tveganjem za nesodelovanje ima več soboleznih dejavnikov tveganja, ki se lahko pojavljajo na individualni, družinski in socialnoekonomski ravni. Multisistemski ukrepi združujejo elemente prej omenjenih strategij. Združujejo npr. izobraževanje, reševanje problemov in družinsko komunikacijo. Multisistemska terapija (MST) je na dokazih utemeljen pristop zdravljenja za mladostnike z visokim tveganjem, ki obravnava individualne in družinske dejavnike v širših kontekstih (npr. šola, zdravstveni sistem), v katerih ti obstajajo.

Ukrepi, ki temeljijo na zdravstvenem sistemu

Pomembno vlogo zdravstvenih izvajalcev pri obvladovanju kroničnih bolezni je mogoče okrepiti z izboljšanjem kakovosti komunikacije z bolniki in njihovo družino ter z upoštevanjem izkušenj otrok in družin pri jemanju zdravil (npr. oblika zdravila, stranski učinki in obremenitev). Izvajalci lahko spodbujajo sodelovanje tudi z rutinskim, neobsojajočim povpraševanjem o jemanju zdravil, z vprašanji o družinskih rutinah, ki podpirajo ali ovirajo sodelovanje ter z odkrivanjem ovir, ki jih je mogoče obravnavati s problemsko usmerjenimi ukrepi in spremljanjem v okviru kontrolnih pregledov. Izvajalci lahko ocenjujejo bolnikovo in družinsko znanje ter razumevanje bolezni in njenega zdravljenja ter zagotavljajo stalno izobraževanje, ko se bolezen razvija in ko otroci rastejo ter se razvijajo. Prepoznavanje klinično pomembnih težav pri sodelovanju in hitro napotovanje v ustrezne oblike pomoči oz. ukrepanje, lahko pomagata preprečiti drago porabo zdravstvenih storitev ter zdravstvene posledice.

Da bi bili posegi za spodbujanje zvestobe zdravljenju, ki temeljijo na zdravstvenih izvajalcih, učinkoviti, morajo biti izvajalci usposobljeni za intervencijske veščine in protokole. Izvajalcem se morajo ponujati usposabljanja (treninzi) za izvajanje osnovnih vedenjskih ukrepov, ki so jih tradicionalno izvajali strokovnjaki za duševno zdravje. Več raziskav potrjuje pozitivni vpliv usposabljanja pediatričnih zdravstvenih izvajalcev v motivacijskem intervjuju (22). Gre bolj za komunikacijski slog kot za natančno strukturirano ukrepanje, saj motivacijski intervju zdravstvenim delavcem ponuja način, kako z bolniki in družinami komunicirati o morebitnih spremembah z zdravjem povezanega vedenja. Pri tem pristopu imajo bolniki priložnost razmisliti, kako bi izvajanje določenega zdravstvenega vedenja (npr. jemanje zdravil v skladu z navodili) sovpadalo ali ne sovpadalo z njihovimi osebnimi cilji. Končni cilj je, da bolnik sam izrazi in uresniči svojo osebno motivacijo za izvajanje zdravstvenih vedenj. Razvili in preučili so tudi vrsto drugih oblik treningov učinkovitih komunikacijskih veščin in usmerjenosti na bolnika.

ZAKLJUČKI

Skoraj vsi otroci in mladostniki v nekem trenutku potrebujejo medikamentno terapijo in druge oblike zdravljenja zaradi akutne bolezni. Vse več pa je tudi otrok z dolgotrajnejšimi oz. kroničnimi bolezenskimi stanji, ki od otroka in družine zahtevajo izvajanje mnogih nalog in sprememb v življenju. Sodelovanje med zdravljenjem je eden ključnih prvin zdravljenja in ima velik vpliv na sam potek, zaplete in izid zdravljenja. Neustrezno sodelovanje negativno vpliva na

zdravje in psihično blagostanje bolnikov ter njihovih družin, na stroškovno učinkovitost zdravstvene oskrbe, na klinične odločitve ter rezultate kliničnih raziskav. Nesodelovanje med zdravljenjem razumemo kot večfaktorski problem: vključeni so socialno-ekonomski dejavniki, psihosocialni dejavniki (značilnosti otroka, družine, vrstniške skupine, okolja), značilnosti same bolezni in vseh potrebnih oblik zdravljenja ter značilnosti izvajalcev zdravljenja in zdravstvenega sistema. Potrebno je sprotno spremljanje in prepoznavanje težav pri sodelovanju. Obravnava težav s sodelovanjem poteka multidisciplinarno. Prilagaja se različnim potrebam otrok in staršev v različnih razvojnih obdobjih in različnih fazah težavnosti bolezni.

LITERATURA

1. Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dynamics of obesity and chronic health conditions among children and youth. *JAMA*. 2010; 303: 623–30.
2. Riekert KA, Drotar D. Adherence to medical treatment in pediatric chronic illness: critical issues and unanswered questions. In: Drotar D, ed. *Promoting adherence to medical treatment in childhood chronic illness: concepts, methods, and interventions*. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 2000. p. 3–32.
3. Ellis DA, Podolski CL, Frey M, Naar King S, Wang B, Moltz K. The role of parental monitoring in adolescent health outcomes: impact of regimen adherence in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol*. 2007; 32: 907–17.
4. Ingerski L, Anderson BJ, Dolan LM, Hood KK. Blood glucose monitoring and glycemic control in adolescence: contribution of diabetes-specific responsibility and family conflict. *J Adolesc Health*. 2010; 47: 191–97.
5. Park MJ, Adams SH, Irwin CE. Health care services and the transition to young adulthood: challenges and opportunities. *Acad Pediatr*. 2011; 11: 115–22.
6. Chapman SCE, Chan AHY. Medication nonadherence - definition, measurement, prevalence, and causes: reflecting on the past 20 years and looking forwards. *Front Pharmacol*. 2025; 16: 1465059.
7. Wandstrat TL, Kaplan B. Pharmacoeconomic impact of factors affecting compliance with antibiotic regimens in the treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16: 27–9.
8. Penkower L, Dew MA, Ellis D, Sereika SM, Kitutu JM, Shapiro R. Psychological distress and adherence to the medical regimen among renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2003; 3: 1418–25.
9. Gadkari AS, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really? *BMC Health Serv Res*. 2012; 12: 98.
10. Hommel KA, McGrady ME, Peugh J, Zacur G, Loreaux K, Saeed S, et al. Longitudinal patterns of medication nonadherence and associated health care costs. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23: 1577–83.
11. Kraenbring MM, Zelikovsky N, Meyers KEC. Medication adherence in pediatric renal transplant patients: the role of family functioning and parent health locus of control. *Pediatr Transplant*. 2019; 23: e13346.
12. Lloyd JT, Maresh S, Powers CA, Shrank WH, Alley DE. How much does medication nonadherence cost the medicare fee-for-service program? *Med Care*. 2019; 57: 218–24.
13. Gonzalez JS, Tanenbaum ML, Commissariat PV. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: implications for research and practice. *Am Psychol*. 2016; 71: 539–51.
14. Psihogios AM, Fellmeth H, Schwartz LA, Barakat LP. Family functioning and medical adherence across children and adolescents with chronic health conditions: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol*. 2019; 44: 84–97.
15. McGrady ME, Pai ALH. A systematic review of rates, outcomes, and predictors of medication non-adherence among adolescents and young adults with cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2019; 8: 485–94.
16. Kvarnström K, Westerholm A, Airaksinen M, Liira H. Factors contributing to medication adherence in patients with a chronic condition: a scoping review of qualitative research. *Pharmaceutics*. 2021; 13: 1100.
17. DiMatteo MR, Haskard-Zolnier KB, Martin LR. Improving patient adherence: a three-factor model to guide practice. *Health Psychol Rev*. 2012; 6: 74–9.
18. Rapoff MA, Duncan C, Carlson C, eds. *Adherence to pediatric medical regimens*. 3rd ed. Cham: Springer Switzerland; 2023.
19. Schwartz DD, Axelrad ME. Conceptualizing adherence. In: Schwartz DD, Axelrad ME, eds. *Healthcare partnerships for pediatric adherence promoting collaborative management for pediatric chronic illness care*. Cham: Springer Switzerland; 2015. p. 21–40.
20. Christophersen ER, Mortweet S. *Treatments that work with children: empirically supported strategies for managing childhood problems*. Washington, DC: American Psychological Association; 2013. p. 181–203.
21. Wu YP, Hommel KA. Using technology to assess and promote adherence to medical regimens in pediatric chronic illness. *J. Pediatr*. 2014; 164: 922–7.
22. Bean MK, Biskobing D, Francis GL, Wickham E. Motivational interviewing in health care: results of a brief training in endocrinology. *J Grad Med Educ*. 2012; 4: 357–61.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Jernej Vidmar, spec. klin. psih.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

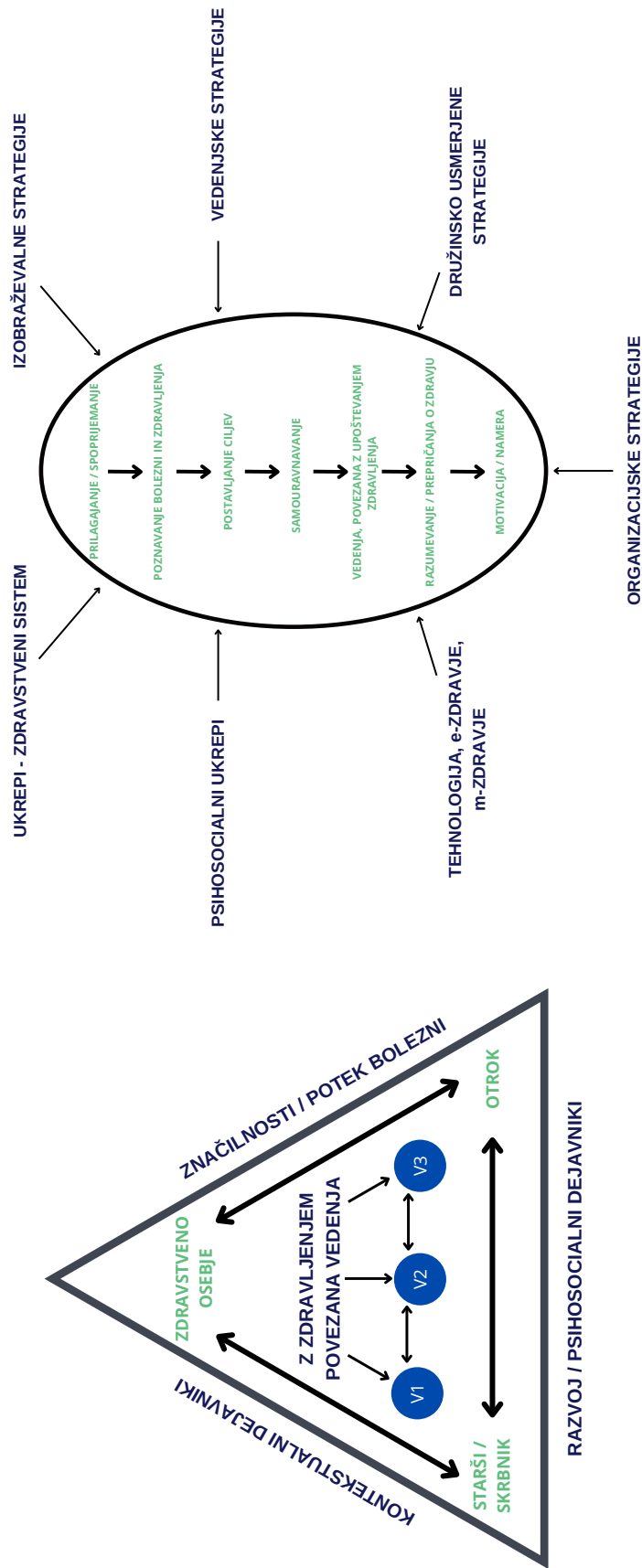
Enota za otroško in mladostniško psihiatrijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: jernej.vidmar@guest.arnes.si

SODELOVANJE MED ZDRAVLJENJEM PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Sodelovanje med zdravljenjem je eden ključnih dejavnikov zdravljenja in ima velik vpliv na sam potek, zaplete in izid zdravljenja. Pomembno vpliva na zdravje in psihično blagostanje bolnikov ter njihovih družin, na stroškovno učinkovitost zdravstvene oskrbe, na klinične odločitve ter rezultate kliničnih raziskav.



Neustrezno sodelovanje je večfaktorski problem: vključeni so socialno-ekonomski dejavniki, psihosocialni dejavniki, značilnosti bolezni in potrebni oblik zdravljenja ter značilnosti izvajalcev zdravljenja.

Sodelovanje med zdravljenjem je proces. Potrebno je sprotno spremljanje in prepoznavanje težav pri sodelovanju ter nudenje ustrezne pomoči.

VLOGA MEDICINSKE SESTRE PRI MLADOSTNIKU Z ESENCIALNO ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

THE ROLE OF THE NURSE IN ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Polonca Krt, Teja Mukenauer

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Esencialna arterijska hipertenzija je manj pogosta pri mladostnikih kot pri odraslih osebah. Zaradi sodobnega življenjskega sloga ljudi je na splošno vse pogostejša. Je ena od bolezni, zaradi katerih so mladostniki napoteni v našo nefrološko ambulantno in potrebujejo celostni pregled. Za potrditev arterijske hipertenzije se pri mladostnikih opravi več preiskav. Mladostnik se obravnava ambulantno ali pa je za diagnosticiranje potrebna hospitalizacija. Pri obravnavi mladostnika z esencialno arterijsko hipertenzijo sodelujejo medicinske sestre, specialisti nefrologi, radiologi, dietetiki in psihologi. Zelo pomembno je dobro medsebojno sodelovanje vseh strokovnjakov. Ti se morajo zavedati, da vsak od njih dela v dobro mladostniku. Dejavniki tveganja za razvoj esencialne arterijske hipertenzije so: vse pogostejša čezmerna telesna masa pri mladostniku, premalo telesne aktivnosti, uživanje nezdrave hrane, stres in prisotnost hipertenzije v družinski anamnezi. Ena osnovnih nalog medicinske sestre je pravilno merjenje krvnega tlaka, kar vključuje primerno velikost manšete, pravilno namestitve, umirjeno okolje in pravi položaj mladostnikove roke. Medicinska sestra, ki deluje v specialistični ambulanti, je hkrati ponavadi prva oseba, s katero mladostnik naveže stik. Mladostniki medicinski sestri hitro zaupajo, zato naj le-ta obvlada dobro komuniciranje in ima potrebno strokovno znanje.

Namen članka je, da predstavi vlogo medicinske sestre pri mladostniku z esencialno arterijsko hipertenzijo, posebej pa opozarja na pomen pravilne namestitve manšete za merjenje krvnega tlaka.

Ključne besede: mladostnik, arterijska hipertenzija, medicinska sestra, nefrologija.

ABSTRACT

Essential arterial hypertension is less common in adolescents than in adults. However, due to current lifestyle trends, it is becoming increasingly prevalent. It is one of the diseases for which adolescents are referred to our nephrology outpatient clinic, where they require a comprehensive evaluation. Several tests are performed in adolescents to confirm the diagnosis of arterial hypertension. The adolescent may be managed on an outpatient basis or hospitalised for further diagnostic procedures. Adolescents with essential arterial hypertension are treated by a multidisciplinary team, comprising nurses, nephrologists, radiologists, dietitians, and psychologists. Effective cooperation between all professionals is crucial, and every team member must be aware that their efforts serve the best interests of the adolescent. Risk factors for the development of essential arterial hypertension include the increasingly common issues of adolescent overweight, insufficient physical activity, unhealthy diet, stress, and a family history of hypertension. One of a nurse's essential tasks is to precisely measure blood pressure. This includes selecting the correct cuff size and cuff placement, ensuring a calm environment, and the correct positioning of the adolescent's arm. In a specialist outpatient clinic, the nurse is typically the first healthcare professional with whom the adolescent comes into contact. Adolescents often place their trust in the nurse, which is why effective communication skills and appropriate professional knowledge are essential.

The aim of this article is to present the nurse's role in caring for adolescents with essential arterial hypertension, with special emphasis on the correct placement of the cuff when measuring blood pressure.

Key words: adolescent, arterial hypertension, nurse, nephrology.

UVOD

Pri mladostnikih se arterijska hipertenzija (AH) pojavlja redkeje kot pri odraslih (1). Z rastjo otroka se zvišuje tudi krvni tlak (KT). Vrednosti KT pri mladostnikih pa so že podobne kot pri odraslih. Pri ocenjevanju KT se upošteva spol, starost in višina mladostnika, kar se ocenjuje po percentilnih krivuljah za spol in starost. Pri mladostniku AH pomeni, da je KT povišan v povprečju in je izmerjen v vsaj 3 ločenih priložnostih (2).

Pri približno 30 % mladostnikov je povišan KT prirojen, pri ostalih 70 % pa je povišanje tlaka povezano s povečano količino tekočin v krvnem obtoku zaradi čezmernega vnosa soli, z zožitvijo žil zaradi ateroskleroze, pomanjkanjem gibanja, debelostjo, sladkorno boleznijo in stresom (3).

Večina mladostnikov z zvišanim KT ima blago AH (to predstavlja 90 %), ki je etiološko opredeljena kot esencialna oz. primarna in se jo lahko odkrije le s skrbnim diagnostičnim postopkom. Hujše oblike AH pa se pogosteje odkrijejo pri mladostnikih, ki imajo druge bolezni (4).

RAZDELITEV ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

AH se deli na primarno oz. esencialno ter na sekundarno hipertenzijo. Esencialna AH je vzrok za povišan KT v 95 % primerov, k čemur prispeva več dejavnikov. V prvi vrsti gre za podedovane dejavnike ter dejavnike, ki izhajajo iz vedenjskih vzorcev, kot so nezdrava prehrana in čezmerna telesna masa, odzivi na psihosocialne dejavnike ter stres. Poleg tega lahko k esencialni AH prispevajo tudi okoljski dejavniki, kot so: hrup, vročina in obremenitev okolja (5).

Vzrok za nastanek esencialne AH ni natančno znan. Gre za bolezen, ki jo povzroča več dejavnikov, saj nastane zaradi vpliva številnih genov in dejavnikov okolja. Pogostejša je pri mladostnikih z družinsko obremenitvijo (5).

Sekundarna AH predstavlja 5 % vseh primerov povišanega KT in se pojavi zaradi organskih bolezni ali jemanja zdravil. Organske vzroke je mogoče odkriti z ustreznimi preiskavami. Večinoma gre za ledvične bolezni, pri približno 1–2 % oseb z visokim KT pa gre za hormonske motnje. Sekundarna AH se lahko pojavi tudi pri motnjah v delovanju ščitnice (bodisi čezmerno bodisi preslabo delovanje) (5). Približno 60–70 % mladostnikov s sekundarno AH ima bolezen ledvičnega parenhima, pri čemer sta najpogostejša refluksna nefropatija in obstruktivna uropatija (6).

Na začetku obravnave mladostnika, pri katerem se ugotovi povišan KT, se motnja uvrsti glede na klinične značilnosti. V skupino 1 sodijo mladostniki z močnejše zvišanim KT

in z zgodnjimi zapleti, kot so spremembe v vedenju, nenapredovanje v razvoju, pareza obraznega živca, glavobol in krči. V skupino 2 pa sodijo mladostniki z blažje zvišanim KT in možnimi kasnejšimi zapleti (večinoma nimajo nobenih simptomov in znakov), pri katerih vzroka bolezni ni mogoče opredeliti. To so večinoma adolescenti z esencialno AH (6).

DIAGNOSTICIRANJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRI MLADOSTNIKU

Obravnava mladostnika z AH zahteva temeljito anamnezo, klinični pregled ter laboratorijske in slikovne preiskave. Pomembni so podatki o kroničnih boleznih v družini (AH, sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni, dedne ledvične bolezni, endokrinološke bolezni itd.). Mladostnika se izpraša o simptomih, kot so glavobol, krvavitve iz nosu, motnje vida, krči, dispneja, palpitacije srca, prisotnost bolečin v prsnem košu in podobno. Vedno se ocenijo dejavniki tveganja, pomembna pa je tudi psihosocialna anamneza ter podatki o tem, kdaj je bil pri mladostniku prvič izmerjen povišan KT in kakšne so bile meritve pred tem (1).

Ob kliničnem pregledu se mladostniku zmerita telesna višina in masa ter določijo percentilne krivulje za določitev njegovega prehranskega stanja. Opravi se splošni pregled, ki vključuje oceno oteklina, debelosti, upočasnjene telesne rasti, dismorfčnih znakov, pregled kože, oči, trebuha, srca ter nevrološki pregled (1).

Pri vseh mladostnikih z AH je potrebno opraviti osnovne laboratorijske preiskave krvi. Sem sodijo določitev kreatinina, sečnine, elektrolitov, urata, krvnega sladkorja in holesterola na tešče. Izvede se tudi pregled nativnega urina, analiza prisotnosti albuminov ter proteinov v urinu ter odvzem urina za urinokulture. Pomembno je opraviti tudi ultrazvočno (UZ) preiskavo sečil (1).

Če je mladostnik debel, se priporoča tudi odvzem venske krvi za preverjanje jetrnih testov in glikoziliranega hemoglobina. Na podlagi anamneze in kliničnega pregleda se lahko zdravnik odloči tudi za dodatne preiskave, kot so ščitnični hormoni, pregled na uživanje drog, preučevanje spanja, plazemska reninska aktivnost in aldosteron, analiza kateholaminov in metanefrinov v urinu ter plazmi, preiskava ledvic z Dopplerjevimi UZ, magnetnoresonančno slikanje (MRI) in angiografija (1).

Za lažjo izvedbo preiskav imamo pripravljene zloženke z opisom izvedbe preiskave, kot je ta, prikazana na Slikah 1 in 2.

**KONCENTRACIJSKI
POSKUS**

Za koncentracijski poskus bolnik ne sme uživati tekočine od 19. do 7. ure zjutraj naslednjega dne, po 12 urah odtegnitve tekočine. Spolovilo temeljito umijemo s fiziološko tekočino ter odvajamo prvi jutranji vzorec v posodico za urin.

**ORTOSTATSKI
POSKUS**

Bolnik naj zvečer eno uro leži v postelji in naj leže urinira. Ta urin zavržemo. Vso noč ne sme vstajati! Naslednji dan zjutraj ponovno urinira v postelji. Ta urin odvajamo in urinski lonček označimo kot I. porcija urina. Nato pacient vstane in eno uro hodi. Takrat ponovno odvajamo urin in ga označimo kot II. porcija urina.



Klinika za pediatrijo
Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

**NAVODILA ZA
PRAVILNO ZBIRANJE
URINA IN URINSKIH
VZORCEV**

G24.01P0000059_izd1_17.11.2023_sj

Velja od: 18. 11. 2023

Slika 1: Zloženska Navodila za pravilno zbiranje urina in urinskih vzorcev (sprednja stran) (lastni vir/ nefrološka ambulanta Klinike za pediatrijo).

**ZBIRANJE 24- URNEGA
URINA (povzeto po
zloženci laboratorija
UKC MB)**

- Zapišemo natančen čas začetka zbiranja urina. Navadno začnemo z zbiranjem zjutraj.
- **Prvi urin zavržemo!** To pomeni, da uriniramo v školjko.
- Naslednji urin zberemo v za to pripravljeno čisto in dovolj veliko posodo. Če zbiralne posode nimamo, urin zbiramo v čisto steklenico, kjer si pred začetkom označimo ml. V lekarni ali laboratoriju lahko dobite za to primeren zbiralnik urina.
- Nadaljujemo z zbiranjem v zbiralniku. Zbiralnik, v katerega zbiramo urin, hranimo na hladnem.

- Urin zbiramo 24 ur.
- Zbiranje zaključimo ob enaki uri kot smo začeli, zjutraj še zadnjič izpraznimo sečni mehur v zbiralno posodo. S tem smo zbiranje urina zaključili.

Po končanem zbiranju:
Natančno izmerimo vso zbrano količino urina. Izmerjeno količino, ime in priimek zapišemo na nalepko. Urin premešamo in 1 dl seča odlijemo v urinski lonček. Posodico dobro zapremo. Preostali urin zavržemo. Na delovni nalog je potrebno zapisati telesno težo, telesno višino in količino urina.

Povzeto po:

https://www.ukc-mb.si/media/imported/fileadmin/migrated/content/uploads/24_urini_urin.pdf



Urin v najkrajšem možnem času dostavimo v glavni laboratorij UKC MB, od ponedeljka do petka. Otroci nad 8 let, ki imajo poleg 24 urnega urina napotnico za odvzem krvi, gredo na odvzem v glavni laboratorij UKC MB. Otroci pod 8 let pridejo na odvzem krvi na Kliniko za pediatrijo.

Posodice za urine lahko dobite v laboratoriju ali v nefrološki ambulanti Klinike za pediatrijo v delovnem času ambulate.

Če potrebujete dodatne informacije o odvzemu urina, nas lahko pokličete.
Ponedeljek 02-321-21-22
Četrtek 02-321-21-26
Petek 02-321-21-22

Slika 2: Zloženska Navodila za pravilno zbiranje urina in urinskih vzorcev (zadnja stran) (lastni vir/ nefrološka ambulanta Klinike za pediatrijo).

OBRAVNAVA MLADOSTNIKA NA ODDELKU

Mladostnika z AH hospitaliziramo na kliniko enkrat letno, da se opravijo vse potrebne preiskave. Prvi dan se zbira 24-urni urin v posebno posodo. Čez dan se opravijo naslednje preiskave: UZ srca, UZ sečil, 24-urno merjenje KT in elektrokardiogram (EKG). Izvede se tudi t. i. kompletna preiskava urina, priprava za odvzem urina za mikrobiološko preiskavo in prepošiljanje v specializirani laboratorij (1).

Naslednji dan hospitalizacije se mladostniku vzame kri iz vene za naslednje preiskave, ki vključuje t. i. kompletno krvno sliko, homocistein, vitamin D, holesterol, lipoprotein(a), HDL in LDL (*angl.* high density lipoprotein, low density lipoprotein), trigliceride, C-reaktivni protein (CRP), urat. Opravi se tudi UZ sečil, če ta prejšnji dan še ni bil izveden (1). Nekatere preiskave opravimo dodatno in ciljano, če je glede na verjetno specifično diagnozo potrebno.

Med hospitalizacijo se v obravnavo vključi tudi dietetik, ki mladostniku svetuje o zdravem načinu življenja in uravnoteženi prehrani (7). Skupaj s starši prejme tudi smernice za zdravljenje AH (1).

Navodila za izvajanje merjenja krvnega tlaka

V evropskih smernicah priporočajo, naj se KT pri prvem obisku izmeri na obeh rokah, da se ugotovi morebitna razlika v KT, nato pa se meritve izvajajo na udu, kjer je KT višji (1).

Za ustrezno merjenje KT so ključnega pomena zanesljive merilne naprave, saj je uporaba nenatančnih naprav lahko zavajajoča. V zadnjem času se v ambulantah pogosteje uporabljajo elektronske naprave (8).

Pri meritvah KT v pediatriji, tako v zdravstvenih ustanovah kot doma, se priporoča uporaba avtomatskih oscilometričnih merilnikov priznanega proizvajalca, ki omogočajo nastavitve in servisiranje, in sicer z manšeto za nadlaket (2). Izbira velikosti manšete je izjemno pomembna, saj poimenovanje »otroška manšeta« ne zadostuje za splošno uporabo pri otrocih različne starosti (2).

24-urno merjenje krvnega tlaka pri mladostniku

24-urno merjenje KT omogoča spremljanje vrednosti KT v običajnem okolju mladostnika. Zagotavlja 24-urni nadzor nad KT in omogoča spremljanje meritev med dnevnimi dejavnostmi in ponoči med spanjem. Za izvedbo preiskave je potreben elektronski merilnik z nadlaktno manšeto. Pri tem je ključnega pomena izbira manšete primerne

velikosti. Pred namestitvijo merilnika se mladostniku pojasni delovanje naprave ter potek preiskave. Priporoča se mu, da med preiskavo ohranja opravljanje običajnih aktivnosti. Priporoča se mu tudi, naj ima med vsako meritvijo roko sproščeno in naj miruje. Kopanje in prhanje med meritvijo se odsvetuje. Meritve se izvajajo na 20–30 minut podnevi in ponoči, manšeta pa je nameščena na golo kožo in sicer na nedominantno nadlaket. Sredina napihljivega dela manšete mora biti nameščena nad nadlaktno arterijo. Po poteku 24 ur se merilnik odstrani in se odčitajo rezultati (8).

ZDRAVSTVENOVZGOJNO DELO PRI MLADOSTNIKU Z ESENCIALNO HIPERTENZIJO

Pri mladostnikih se svetuje sprememba življenjskega sloga, ki vključuje zmanjšanje vnosa soli. Priporoča se uživanje hrane z manjšo vsebnostjo soli, zlasti pa se odsvetuje dosoljevanje hrane ter uživanje slane, procesirane in konzervirane hrane (9). V primeru, da mladostniki za AH že prejemajo zdravila, se jih opozori na pomen rednega jemanja le-teh (10).

Telesna dejavnost, vključno s športnimi aktivnostmi, je eden najpomembnejših dejavnikov za ohranjanje telesnega in duševnega zdravja (11). Zdravstveni delavci morajo biti pripravljeni na ustrezno svetovanje o telesni dejavnosti, saj ima veliko mladostnikov čezmerno telesno maso. Medicinske sestre, ki delujejo v ambulantah, imajo najboljše možnosti za vzpostavitev neposrednega stika z mladostnikom (11).

Mladostniki, ki se ne gibljejo in imajo pretežno sedeč slog življenja, imajo 30 % večje tveganje za razvoj hipertenzije, kot mladostniki, ki so telesno aktivni (12).

V pediatriji so poleg staršev v veliki meri za svoje zdravje odgovorni že mladostniki. Tako je potrebno krepiti zavedanje, da so za svoje zdravje v največji miri odgovorni sami. S tem se spreminja tudi vloga zdravstvenih delavcev, ki prevzemajo vlogo mentorja in se oddaljujejo od danes že zastarele podobe vsevedne avtoritete (13).

Nefarmakološko zdravljenje vključuje zmanjšanje telesne mase, vadbo in spremembo prehrane (14). Rus in Marčun Varda (1) med nefarmakološke ukrepe uvrščata tudi zmanjšanje stresa, redno zmerno do intenzivno telesno dejavnost (vsaj 3- do 5-krat tedensko po 30- 60 minut) ter vzdrževanje normalne telesne mase. Mladostnik naj bi imel indeks telesne mase (ITM) pod 85. percentilom, v primeru višje vrednosti pa se priporoča zmanjšanje telesne mase vsaj 1 kg na mesec (pri mladostnikih s telesno maso nad

95. percentilom). Pomembno je, da se vedno zastavijo realni cilji in vzpostavi sistem nagrajevanja, ki spodbuja zdrav način življenja (1).

Mladostniki, ki se spremljajo v nefrološki ambulanti, prejmejo dnevnik za merjenje KT. Starše se pouči o pravilnem merjenju in zapisovanju vrednosti KT, obenem pa se jih prosi, da vse meritve vsakič prinesejo na kontrolni pregled v ambulanto (15).

Mladostnike je potrebno naučiti soočanja s stresnimi situacijami in šolskimi preobremenitvami. Prav tako se staršem predlaga, naj mladostnikov ne obremenjujejo preveč z obšolskimi dejavnostmi. Opozori se jih tudi na negativne posledice kajenja, uživanja alkohola in nezdrave prehrane. Vsakemu mladostniku se predlaga, naj sam poskrbi za dovolj gibanja na svežem zraku in naj živi zdrav način življenja (2).

Razlike med doma izmerjenim KT in KT, izmerjenim v ambulanti, so pri mladostnikih zaradi vznemirjenosti še pogostejše kot pri odraslih. Zato je t. i. diagnoza hipertenzija bele halje pri tej starostni skupini še verjetnejša (2).

FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

V primeru, ko gre pri mladostniku za simptomatsko AH, sekundarno AH, ugotovljeno prizadetost tarčnih organov, sočasno sladkorno bolezen ali kronično ledvično bolezen ter ob prisotnosti AH kljub spremembam življenjskega sloga, je potrebno zdravljenje z zdravili (2).

Običajno se zdravljenje začne z enim zdravilom v nizkem odmerku, ki se postopno in po potrebi zvišuje. Zviševanje poteka na 2 do 4 tedne, dokler se ne dosežejo želene vrednosti KT. Med zdravljenjem si mora mladostnik doma redno meriti KT, po potrebi pa se izvede tudi ponovitev celodnevne merjenja KT (1).

Mladostnika, pri katerem se uvede zdravljenje z antihipertenzivi, je do stabilizacije KT potrebno spremljati na 2–4 tedne. Ko se KT normalizira, se mladostnik sprva spremlja na 3–4 mesece (16,17).

Če se z enim zdravilom ne doseže željenega učinka, se uvede še drugo zdravilo, pri čemer uvajanje poteka na enak način. Prvi antihipertenzivni zdravili, ki se običajno uvajata, sta inhibitor angiotenzinske konvertaze (ACE) ali blokator angiotenzinskih receptorjev (ARB), razen v primeru absolutnih kontraindikacij (1).

ZAKLJUČKI

Pomembno je, da se zdravstveni delavci zavedajo, da je med mladostniki vedno več primerov prisotnosti prekomerne telesne mase. Mnogi mladostniki popoldneve preživljajo pred televizijskimi ali računalniškimi zasloni.

Medicinska sestra, ki dela v nefrološki ambulanti, je del zdravstvenega tima, zato je pomembno, da mladostnika pouči o zdravem načinu življenja. Mladostnika seznani s pravilno izvedbo merjenja KT, opozori na pomen gibanja na svežem zraku ter poudari pomen zdrave prehrane.

Zdravniki specialisti, dietetiki, medicinske sestre in drugi zdravstveni sodelavci lahko s svojim delovanjem, tako v službi kot zunaj nje, spodbujajo mladostnike k večji telesni aktivnosti ter jih motivirajo, da si z veseljem pripravljajo zdrave obroke.

Vse to je pomemben del promocije zdravja, ki prispeva k boljšemu življenjskemu slogu mladostnikov in zmanjšuje pojavnost kroničnih bolezni.

LITERATURA

1. Rus RR, Marčun Varda N. Novosti pri obravnavi arterijske hipertenzije pri otrocih in mladostnikih glede na ameriške (2017) in evropske (2016) smernice. *Zdrav Vestn.* 2020; 89: 498–514.
2. Meglič A, Kosmač B. Hipertenzija pri mladostnikih. In: Dolenc P, ed. XVII. strokovni sestanek sekcije za arterijsko hipertenzijo: zbornik. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo; 2008. p. 65–91.
3. Škarov S. 30 minut na dan za zdravo srce. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009.
4. Skupaj za zdravje. Program preventivnih pregledov otrok in mladostnikov. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016. p. 69–82.
5. Hardy ST, Urbina EM. Blood pressure in childhood and adolescence. *Am J Hypertens.* 2021; 34: 242–9.
6. Marčun Varda N. Hipertenzija v otroški dobi: učno gradivo. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2011. p. 1–13.
7. Brguljan- Hitij J, Dolenc P, Erhatic A, Salobir B, eds. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2018. Skrajšana verzija. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo; 2019. p. 1–50.
8. Dolenc P, Božič Ješe N, Knez J, eds. Smernice Evropskega združenja za hipertenzijo za merjenje krvnega tlaka v ambulantni in zunaj nje (2021). Slovenska izdaja. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo; 2022. p. 13–30.
9. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Sol in zdravje. Čezmerno uživanje soli v prehrani je pomemben dejavnik tveganja za nastanek kroničnih nenalezljivih bolezni in pomeni resno grožnjo za zdravje ljudi; 2025 [cited 2025 May 14]. Available from: <https://nizj.si/zivljenjski-slog/prehrana/sol-in-zdravje/>.
10. Salmič Tisovec N. Kako spremeniti življenjski slog: od želje k uspešni izvedbi. Za srce; 2023 [cited 2025 May 14] Available from: <https://zasrce.si/clanek/kako-spremeniti-zivljenjski-slog-od-zelje-k-uspesni-izvedbi/>.
11. Jovanović E. Telesna dejavnost in hipertenzija. In: Dolenc P, ed. XXV. strokovni sestanek združenja za arterijsko hipertenzijo: zbornik, drugi del. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo; 2016. p. 41–8.
12. Stratmann P, Gomes BM, Botelho RS, Santos NI, Almeida NM, Goncalves MK. The role of nurses in health promotion of teenagers with arterial hypertension: a review. *Res J Pharmacol Pharm;* 2017. [cited 2025 Feb 22]. Available from: <https://escipub.com/rjpp-2017-07-1317/>.
13. Trontelj Ž, Hladnik Ž. Medicina življenjskega sloga. In: Dolenc P, ed. XXXIII. strokovni sestanek združenja za arterijsko hipertenzijo: zbornik. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo; 2024. p. 95.
14. Lomeli C, Rosas M, Mendoza-Gonzales C, Mendez A, Lorenzo JA, Buendia A, et al. Hypertension in children and adolescence. *Arch Cardiol Mex.* 2008; 78 Suppl 2: 82–93.
15. Zelko E. Neinvazivno 24-urno merjenje krvnega tlaka; 2022 [cited 2025 May 14]. Available from: <https://drmed.org/wp-content/uploads/2022/11/32-24-urno-merjenje-krvnega-tlaka.pdf>.
16. The Royal Children's Hospital Melbourne. Hypertension in children and adolescents; 2021[cited 2025 May 14]. Available from: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/hypertension/.
17. AAFP. High blood pressure in children and adolescents; 2018 [cited 2025 May 14] Available from: <https://www.aafp.org/family-physician/patient-care/clinical-recommendations/all-clinical-recommendations/hbp-child.html>.

Avtor za dopisovanje:

Polonca Krt, dipl. m. s.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: polonca.krt@ukc-mb.si

VLOGA MEDICINSKE SESTRE PRI MLADOSTNIKU Z ESENCIALNO ARTERIJSKO HIPERTENZIJO



Esencialna arterijska hipertenzija je manj pogosta pri mladostnikih kot pri odraslih.

Pri mladostnikih s povišanim krvnim tlakom se priporoča:

- sprememba življenjskega sloga;
- uživanje hrane z manj soli;
- odsvetuje se uživanje konzervirane hrane;
- redno jemanje predpisanih zdravil;
- redna telesna vadba;
- zmanjšanje telesne teže;
- zmanjševanje stresa;
- redno vodenje dnevnika merjenja krvnega tlaka;
- redne kontrole v nefrološki ambulanti.



Pomembno je, da se zdravstveni delavci zavedajo, da je med mladostniki vedno več primerov prisotnosti čezmerne telesne mase. Mnogi mladostniki popoldneve preživljajo pred televizijskimi ali računalniškimi zasloni. Medicinska sestra, ki dela v nefrološki ambulanti, je del zdravstvenega tima, zato je pomembno, da mladostnika pouči o zdravem načinu življenja. Mladostnika seznani s pravilno izvedbo merjenja krvnega tlaka in ga opozori na pomen gibanja na svežem zraku ter poudari pomen zdrave prehrane.



SLIKOVNE ZNAČILNOSTI AKUTNEGA LOBARNEGA NEFRITISA – PRIKAZ PRIMERA

IMAGING CHARACTERISTICS OF ACUTE LOBAR NEPHRITIS – A CASE REPORT

Irmína Sefić Pašić, Ivana Kodrič, Matija Žerdin

Radiološki oddelek, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Ozadje: Akutni lobarni nefritis je infekcijski proces, ki se diagnosticira s slikovnimi preiskavami. Klinični potek bolezni je hujši kot pri akutnem pielonefritisu, a ostaja kljub temu premalokrat dokazan. Zato je tudi v literaturi le malo raziskav o tej bolezni.

Cilj: Opisati slikovne značilnosti akutnega lobarnega nefritisa ter njegov klinični potek.

Gre za klinični primer 10-letnega bolnika, ki je bil dvakrat hospitaliziran na Kliniki za pediatrijo zaradi simptomov in laboratorijskih izvidov, ki so potrjevali okužbo, ter je imel radiološko dokazano okužbo zgornjega pola leve ledvice. Urinokultura in hemokultura sta bili ob obeh hospitalizacijah negativni.

Za diagnozo akutnega lobarnega nefritisa so potrebne slikovne preiskave, saj akutnega pielonefritisa in akutnega bakterijskega nefritisa ni mogoče razlikovati le klinično.

Ključne besede: akutni lobarni nefritis, akutni pielonefritis, slikovne preiskave.

ABSTRACT

Background: Acute lobar nephritis is an infectious process diagnosed by imaging studies. The clinical course of the disease is more aggressive than that of acute pyelonephritis. However, it often remains underdiagnosed, and there are few studies on this condition in the literature.

Objective: To describe the imaging characteristics of acute lobar nephritis and its clinical course.

This case report presents a 10-year-old boy who was hospitalized twice at the Paediatric clinic due to symptoms and laboratory findings indicative of infection, along with radiologically confirmed infection of the upper pole of the left kidney.

Both urine culture and haemoculture were negative during both hospitalizations.

Imaging studies are essential for diagnosing acute lobar nephritis, as acute pyelonephritis and acute bacterial nephritis cannot be clinically distinguished.

Key words: acute lobar nephritis, acute pyelonephritis, radiological imaging methods.

UVOD

Akutni lobarni nefritis (ALN) je bolezen, ki se najpogosteje pojavlja pri otrocih, in je poznana tudi kot vrsta tubulointersticijskega nefritisa. V literaturi se ALN obravnava kot vnetno žarišče v ledvičnem parenhimu kot nekakšna vmesna stopnja med akutnim pielonefritisom (AP) in ledvičnim abscesom (1). Pri otrocih je vezikoureterni refluks (VUR) eden od predisponirajočih dejavnikov. Najpogostejši povzročitelj je bakterija *Escherichia coli*. Čeprav so so primeri večinoma žariščni primeri, so v literaturi opisani tudi primeri migracijske nefronije, tj. hude okužbe brez likvefakcije, ki zajema enega ali več ledvičnih režnjev (2).

Histološko se ALN kaže z lokalizirano hiperemijo, intersticijskim edemom ter izrazito levkocitno infiltracijo s področji žariščne nekroze (3).

Za razliko od AP so rezultati urinokulture ob ALN pogosto negativni. Simptomi se običajno kažejo z bolečinami v ledvenem predelu, utrujenostjo, levkocitozo in povišano vrednostjo C-reaktivnega proteina, kar so znaki nespecifične okužbe (4). Opaža se, da ti bolniki pogosteje iščejo zdravniško pomoč tudi v urgentni službi, preden prejmejo ustrezno zdravljenje.

Kljub netipični klinični sliki pa so radiološke preiskave pogosto edini način za dokazovanje sprememb v ledvičnem parenhimu (5).

PRIKAZ PRIMERA

10-letni deček je bil v obdobju 9. mesecev dvakrat hospitaliziran na Kliniki za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor s podobnimi simptomi: vročina, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in s pomembno povišanimi vnetnimi parametri.

Med prvo hospitalizacijo so bili vnetni parametri naslednji: levkociti $20 \times 10^9/\text{l}$, CRP 221 mg/l, prokalcitonin 36 ng/ml, v urinu proteinurija 2g/L, nitriti neg.

Opravili smo ultrazvočno preiskavo (UZ) trebuha, ki je pokazala edem korteksa zgornjega pola leve ledvice z zmanjšano vaskularizacijo, vendar brez znakov abscesa in z nekoliko širšimi kaliksi zgornje skupine leve ledvice. Izvid je bil opisan kot *fokalni pielonefritis*. Urinokultura in hemokultura sta bili negativni, vendar je vrednost CRP še naprej naraščala. Bolnik je bil zdravljn s ceftriaksonom intravensko in po 14 dneh v dobrem kliničnem stanju brez znakov okužbe odpuščen v domačo oskrbo.

Po 9. mesecih so istega bolnika ponovno sprejeli v bolnišnico s podobnimi simptomi in s klinično sliko vnetnega stanja, pri čemer so bili vnetni parametri spet zelo visoki (CRP 243 mg/l, levkociti $18 \times 10^9/\text{l}$).

Ponovna UZ preiskava je pokazala blage spremembe v ehogenosti ledvičnega parenhima zgornjega pola leve ledvice na istem mestu.

Pri UZ preiskavi v nočnem dežurstvu ni bila možna ocena vaskularizacije parenhima.

Za natančnejšo oceno ledvičnega parenhima so predlagali slikanje z magnetno resonanco (MRI), da bi bolje okarakterizirali tkivo in prostorsko ločljivost ter ocenili velikost prizadetega področja. Preiskava je na zgornjem polu leve ledvice pokazala prisotnost progastih, slabo definiranih, hipointenzivnih območij z znaki restrikcije difuzije, kar nakazuje na nekrozo območja. Žal pri bolniku nismo uspeli dokončati celotnega MRI protokola ter kontrastnega sredstva ni prejel.

Čez 2 dni po MRI smo opravili UZ preiskavo z vnosom kontrasta (CEUS), ki je potrdila prisotnost neožiljenega področja v levi ledvici, kar je govorilo v prid razvijajočemu se abscesu.

Sledilo je 3-tedensko antibiotično zdravljenje s ceftriaksonom. Med zdravljenjem je prišlo do upada vnetnih parametrov praktično do normalnih vrednosti. Deček tudi težav ni imel več.

Vsi izvidi mikrobioloških preiskav so pokazali normalne vrednosti. Izvidi preiskav urina z urinokulturo in hemokultura so bili povsem normalni.

V nadaljevanju se za izključitev VUR načrtuje UZ preiskava z vnosom kontrasta v sečni mehur (UMCG).

RAZPRAVLJANJE

Ena najpogostejših okužb pri otrocih je AP, tj. bakterijska okužba, ki povzroča vnetje ledvic in ima značilno klinično sliko. Simptomi vključujejo vročino, bolečine v ledvenem predelu, mrzlico, slabost, bruhanje, pekoč občutek med uriniranjem, pogostejše uriniranje (6).

Pielonefritis se običajno pojavi kot zaplet okužbe sečil, ki se iz mehurja širi navzgor proti ledvicam, čeprav se okužba lahko razširi tudi po krvi (hematogeno).

Diagnoza se postavi na podlagi analize urina. Testni lističi za nitrite in/ali levkocitno esterazo so najzanesljivejši kazalniki okužbe.

AP lahko razdelimo na zapleteni in nezapleteni tip.

Predispozicijski dejavniki, povezani z AP, vključujejo prisotnost anatomskih ledvičnih in sečnih nepravilnosti, kot so VUR, obstruktivni megaureter ali nevrogeni mehur, ki vplivajo na zastajanje urina (6).

Najpogostejši bakterijski povzročitelj je *Escherichia coli* (*E. coli*) s prevalenco približno 80–90 % (7).

Med različnimi sevi *E. coli* so uropatogene *E. coli* (UPEC), značilne po dodatnih mehanizmih virulence ter odpornosti na prirojene imunske odzive. UPEC imajo fimbrije (pili), kar omogoča prileganje na uroepitelij tudi ob zadostnem pretoku urina (8).

Radiološke preiskave vključujejo UZ slikanje in v nekaterih primerih tudi MRI ledvic za odkrivanje možnih zapletov. Pri otrocih se CT z vbrizganim kontrastom v žilo le redko izvaja zaradi izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju. UZ znaki akutne okužbe vključujejo hipoehogeno in zadebeljeno uroepitelno plast (debelina več kot 2 mm), izgubo kortiko-medularne diferenciacije, prisotnost subtilnih ali progastih območij proste tekočine v perirenalnem prostoru (9).

Vaskularizacijo ledvičnega parenhima ocenjujemo z dopplerskim UZ pregledom, pri čemer so območja prizadete perfuzije prvi znak, da gre za zapleteno okužbo. Ta področja so izpostavljena tveganju za nastanek abscesa (10).

CEUS je zanesljiva UZ metoda, s katero z vnosom kontrastnega sredstva v žilo ocenjujemo ledvični parenhim, s čimer lahko potrdimo nastanek abscesa (11).

Pri UZ kontrastnem sredstvu mikromehurčki plinsko-tekoče emulzije ob izpostavitvi UZ oscilirajo in s tem ustvarjajo intenziven signal.

Trenutno večina komercialno dostopnih kontrastnih sredstev na osnovi mikromehurčkov vsebuje inertni plin, ki je ujet v ovojnici. Ta sredstva so varna za uporabo pri bolnikih z ledvičnimi boleznimi, saj se presnavljajo preko jeter in se izločajo z izdihanim zrakom.

Po vnosu kontrastnega sredstva v veno ostanejo mikromehurčki v znotrajžilnem prostoru in ne vstopajo v intersticij ali parenhim organov.

Kontrastna sredstva običajno ostanejo v obtoku le približno 10 minut (12,13).

UZ znaki ledvičnega abscesa so: hipoehogeno ali anehogeno omejeno področje utekočinjenja v parenhimu z moteno perfuzijo.

MRI pa je primernejša metoda od UZ za pregled prizadetega ledvičnega parenhima zaradi boljše prostorske ločljivosti in možnosti prikaza značilnosti tkiv. Različne sekvence MRI se uporabljajo za oceno prizadetega ledvičnega parenhima, pri čemer pa vse nudijo informacije o stopnji in obsegu vnetnega procesa (14).

Za razliko od AP je pri ALN klinična in laboratorijska slika ledvične okužbe manj značilna, urinokultura pa celo pogosto negativna. Prav tako radiološka preiskava na začetku procesa ne pokaže podrobnosti, zlasti če se izvaja na urgentnem oddelku, saj so prvi UZ lahko zelo neznatni za prepoznavanje (15).

Zgodnji znaki vključujejo edem parenhima enega ali več ledvičnih nefrotskih lobulov, omejenih na le enega od ledvičnih polov (15).

Prizadeti parenhim je pri UZ neznatno bolj ehogen v primerjavi z ostalimi deli, pri čemer se pri Dopplerjevem UZ vidi motenost vaskularizacije (zmanjšana ali celo odsotna).

Z napredovanjem okužbe se pojavijo manjši abscesi, vidni kot nevaskularizirana hipo- ali anehogena področja (16).

V nekaterih primerih UZ zadošča za potrditev diagnoze, vendar, kot kaže opisani primer, imajo tudi druge radiološke metode (CEUS in MRI) pomembno vlogo pri postavitvi končne diagnoze (17).

Zelo pomembno je zavedanje, da so za prepoznavanje ALN nujne slikovne preiskave.

Če radiolog pozna to diagnozo, lahko pravočasno usmeri bolnika k ustreznemu zdravljenju. Priporočljivo je, da zdravljenje z antibiotiki traja dlje kot pri AP, in sicer 3 tedne (18).

Neznatni začetni znaki vključujejo edem parenhima s povečano ehogenostjo (3).

Za razliko od AP se pri ALN zadebeljenost uroepitelija ne opazi.

Ko se bolezen brez obravnave razvija, tudi absces izgleda nekoliko drugače, saj ni reakcije maščobnega tkiva ob ledvicah ali tekočine v perirenalnem prostoru.

V literaturi se je pojavljal za diagnozo tudi izraz fokalni pielonefritis, vendar so predlagali, naj se bolezen preimenuje v lobarni nefritis zato, da bi se izognili možnim nesporazumom in bi jasneje ločili pielonefritis od nefritisa (19).

ZAKLJUČKI

ALN je stanje, na katerega je treba pomisliti pri otroku z visoko vročino, slabim splošnim stanjem in povišanimi vnetnimi parametri brez očitnega infekcijskega žarišča, celo ob negativnih rezultatih analize urina in hemokulture.

Slikovno diagnosticiranje igra ključno vlogo pri prepoznavanju ALN, saj so značilni radiološki znaki bistvenega pomena za postavitev diagnoze.

LITERATURA

- Vijayakumar M, Prahlad N, Nandhini G, Prasad N, Muralinath S. Child with acute lobar nephronia. *Indian J Nephrol.* 2010; 20: 162–5.
- Uehling DT, Hahnfeld LE, Scanlan KA. Urinary tract abnormalities in children with acute focal bacterial nephritis. *BJU Int.* 2000; 85: 885–8.
- Lucas García J, Oltra Benavent M, Ferrando Monleón S, Marín Sierra J, Rabasco Álvarez MD, Benito Julve P, et al. Predictive markers of acute focal bacterial nephritis. A multicentre case-control study. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020; 93: 77–83.
- Bibalo C. Acute lobar nephritis in children: not so easy to recognize and manage. *World J Clin Pediatr.* 2016; 5: 136.
- Cheng CH, Tsau YK, Hsu SY, Lee TL. Effective ultrasonographic predictor for the diagnosis of acute lobar nephronia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 11–4.
- Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 1253–65.
- Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol.* 2008; 85: 11–9.
- Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr.* 2014; 168: 893–900.
- Fahimi D, Khedmat L, Afshin A, Noparast Z, Jafaripor M, Beigi EH, et al. Clinical manifestations, laboratory markers, and renal ultrasonographic examinations in 1-month to 12-year-old Iranian children with pyelonephritis: a six-year cross-sectional retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2021; 21: 189.
- İlarslan NEÇ, Fitöz ÖS, Öztuna DG, Küçük NÖ, Yalçinkaya FF. The role of tissue harmonic imaging ultrasound combined with power Doppler ultrasound in the diagnosis of childhood febrile urinary tract infections. *Turk Pediatr Ars.* 2015; 50: 90–5.
- Lee HB, Lee S, Choi YH, Cheon JE, Lee SB, Cho YJ, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of acute pyelonephritis in pediatric patients with urinary tract infection: a feasibility study. *PLoS One.* 2023; 18: e0284016.
- Takahashi MS, Yamanari MGI, Suzuki L, Pedrosa ÉFNC, Lopes RI, Chammas MC. Use of contrast-enhanced ultrasound in pediatrics. *Radiol Bras.* 2021; 54: 321–8.
- Piskunowicz M, Kosiak W, Batko T, Piankowski A, Połczyńska K, Adamkiewicz-Drożyńska E. Safety of intravenous application of second-generation ultrasound contrast agent in children: prospective analysis. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41: 1095–9.
- Vivier PH, Sallem A, Beurdeley M, Lim RP, Leroux J, Caudron J, et al. MRI and suspected acute pyelonephritis in children: comparison of diffusion-weighted imaging with gadolinium-enhanced T1-weighted imaging. *Eur Radiol.* 2014; 24: 19–25.
- Chen WL, Huang IF, Wang JL, Hung CH, Huang JS, Chen YS, et al. Comparison of acute lobar nephronia and acute pyelonephritis in children: a single-center clinical analysis in southern Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2015; 56: 176–82.
- Siriwardana SR, Piyabani C. Role of imaging in renal infections: a narrative review. *Sri Lankan J Infect Dis.* 2024; 14: E53.
- Zhan Z, Lin X, Li G, Zeng J, Su D, Liao J, et al. Renal abscess complicating acute pyelonephritis in children: two cases report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102: e36355.
- Cheng CH, Tsau YK, Lin TY. Effective duration of antimicrobial therapy for the treatment of acute lobar nephronia. *Pediatrics.* 2006; 117: e84–9.
- Yang CC, Shao PL, Lu CY, Tsau YK, Tsai IJ, Lee PI, et al. Comparison of acute lobar nephronia and uncomplicated urinary tract infection in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010; 43: 207–14.

Avtor za dopisovanje:

Irmina Sefić Pašić, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor

Radiološki oddelek

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: irmina.sefic@gmail.com

SLIKOVNE ZNAČILNOSTI AKUTNEGA LOBARNEGA NEFRITISA – PRIKAZ PRIMERA



Vnetno žarišče v ledvičnem parenhimu, vmesna stopnja med akutnim pielonefritisom in ledvičnim abscesom.

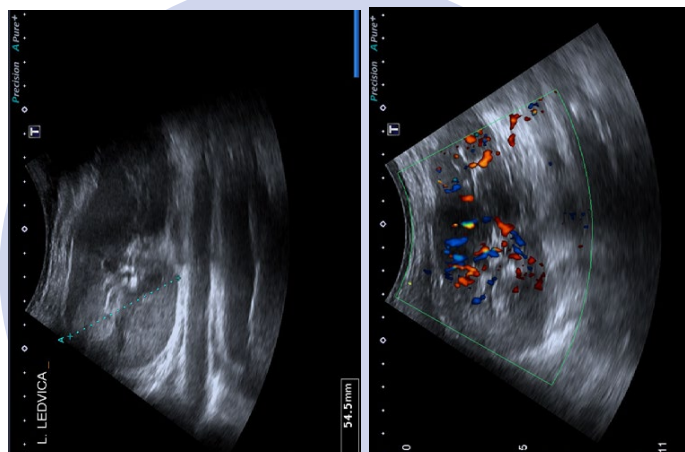
Lokalizirana intersticijski edem ter izrazita levkocitna infiltracija parenhima s fokalnimi področji nekroze.

Urinokulture so pogosto negativne. Bolečine v ledvenem predelu, utrujenost, levkocitoza in povišan C-reaktivni protein.

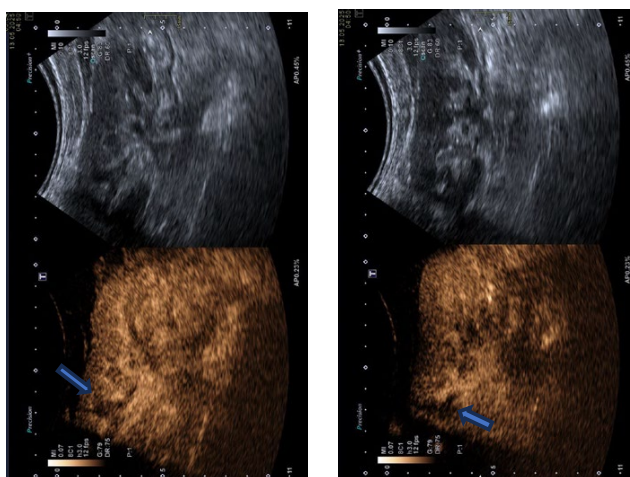
Radiološke preiskave so pogosto edini način za dokazovanje sprememb v ledvičnem parenhimu.

SLIKOVNE ZNAČILNOSTI AKUTNEGA LOBARNEGA NEFRITISA – PRIKAZ PRIMERA

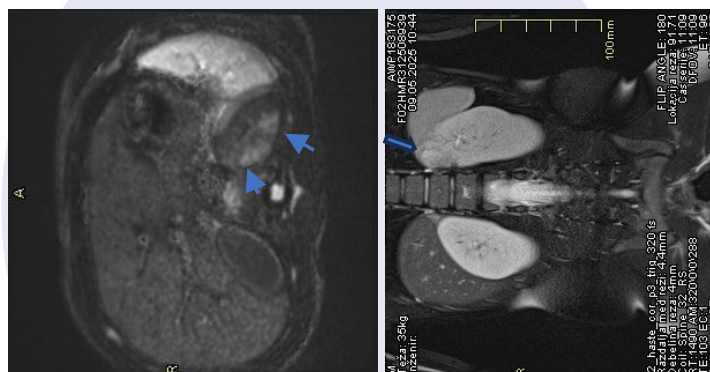
UN



CEUS



MRI



PROBLEMATIKA UŽIVANJA PREHRANSKIH DODATKOV PRI MLADOSTNIKIH IN NJIHOV VPLIV NA LEDVICE

THE PROBLEM OF NUTRITIONAL SUPPLEMENT CONSUMPTION AMONG ADOLESCENTS AND ITS EFFECTS ON THE KIDNEYS

Mojca Podgoršek

Oddelek za prehrano in dietetiko, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Med mladostniki in tudi širše je ob prepričanju o koristnih učinkih visokobeljakovinske prehrane priljubljeno jemanje beljakovinskih dodatkov in tudi nekaterih drugih prehranskih dopolnil, npr. kreatina. Kljub še pomanjkljivim dolgoročnim študijam pa trenutne ugotovitve že kažejo, da lahko visok vnos beljakovin v prehrani privede najprej do glomerulne hiperfiltracije, nato do poškodb glomerulov in proteinurije. Dolgotrajen visok vnos beljakovin lahko vodi v novo nastalo kronično ledvično bolezen, predvsem pri posameznikih s prisotnim visokim tveganjem za kronično ledvično bolezen. Pri zdravju ledvic igra pomembno vlogo tudi kakovost prehranskih beljakovin. Visok vnos beljakovin živalskega izvora, ki so pri mladostnikih še posebej priljubljene, namreč predstavlja večje tveganje za razvoj in napredovanje kronične ledvične bolezni ter tudi večje tveganje za nastanek ledvičnih kamnov v primerjavi z beljakovinami rastlinskega izvora. Ker današnje prehranske navade že zgolj z običajno prehrano zagotavljajo več kot zadosten beljakovinski vnos, se uživanje beljakovinskih dodatkov pri mladostnikih in tudi ostalih odsvetuje, kolikor tega ne zahteva posebno zdravstveno stanje ali pomanjkljiv vnos zaradi izključevalnih diet.

Ključne besede: prehrana, beljakovine, kreatin, kronična ledvična bolezen, glomerulna filtracija.

ABSTRACT

Among adolescents and the general population, the belief in the beneficial effects of a high-protein diet has contributed to the widespread use of protein supplements, as well as other nutritional supplements such as creatine. Despite the lack of long-term studies, current evidence indicates that a high dietary protein intake can initially lead to glomerular hyperfiltration, glomerular damage, and proteinuria. Prolonged high protein intake may result in new-onset chronic kidney disease, particularly in individuals with pre-existing risk factors. The quality of dietary protein also plays a crucial role in kidney health. Specifically, a high intake of animal-based proteins, which are especially popular among adolescents, has been associated with a greater risk of both the development and progression of chronic kidney disease, as well as an increased risk of kidney stone formation, compared to plant-based proteins. Given that modern dietary habits already provide more than adequate protein through a regular diet, the use of protein supplements is not recommended for adolescents or the general public, unless medically indicated due to a specific medical condition or insufficient intake resulting from restrictive diets.

Key words: nutrition, proteins, creatine, chronic kidney disease, glomerular filtration.

UVOD

Približno 10.000 let je človeštvo uživalo prehrano z nižjo energijsko vrednostjo, povprečno ne več kot 2.500 kcal/dan, pri čemer so beljakovine predstavljale manj kot 10–15 % celotnega energijskega vnosa. V poljedelski dobi je bil skupni vnos beljakovin naših prednikov manj kot 1 g/kg telesne teže/dan, verjetno med 0,6 in 0,8 g/kg/dan. Ogljikovi hidrati in rastlinske maščobe so zagotavljali več kot 85 % dnevnega energijskega vnosa, težav z debelostjo pa ob tem ni bilo. Po drugi svetovni vojni so ob naraščanju gospodarske blaginje v vsakodnevno prehrano vstopali vse bolj predelani ogljikovi hidrati in živalske maščobe. Nastopila je svetovna pandemija debelosti, ob tem pa se je začelo pojavljati prepričanje, da je s povečevanjem beljakovinskega vnosa lažje dosegati primerno telesno težo, ohranjati mišično maso ter zmanjševati maščobno tkivo. Ta trend je privedel do več uživanja mesa in drugih živil živalskega izvora, visokobeljakovinske diete pa so postale priljubljen način prehranjevanja. V zadnjih letih se je za omejevanje ogljikovih hidratov in povečevanje vnosa beljakovin uveljavilo že splošno prepričanje, da je to bolj zdravo (1). Ker vnos beljakovin spodbuja sintezo mišičnih beljakovin, veliko ljudi, predvsem mladostnikov, posega po beljakovinskih dodatkih (2). Priljubljenost visokobeljakovinske prehrane je lahko delno posledica tega, da se ta promovira na družbenih omrežjih kot učinkovito sredstvo za hitro izgubo telesne teže in izoblikovanje športne postave (3). Ugotavljajo namreč, da je uporaba beljakovinskih dodatkov pri mladih športnikih več kot dvakrat višja kot v splošni populaciji (4). Poleg beljakovinskih dodatkov je eden od bolj priljubljenih prehranskih dodatkov pri mladih še kreatin (5).

BELJAKOVINSKI DODATKI

Visokobeljakovinska prehrana in ob tem beljakovinski dodatki se pogosto promovirajo kot primernejša izbira za zmanjšanje telesne teže, za izgraditev mišične mase in boljše zdravje (6). Takšne diete s hkratnim omejevanjem ogljikovih hidratov pogosto priporočajo tudi na družbenih omrežjih (4) in v fitnessih, zato so še toliko bolj aktualne pri mladih. Vendarle pa visokobeljakovinska prehrana ni tako varna, kot pogosto trdijo. Lahko namreč povzroči hitrejši upad ledvične funkcije in s tem povečano razširjenost kronične ledvične bolezni, predvsem pri ljudeh s prisotnim visokim tveganjem za kronično ledvično bolezen (1,6). Škodljivi učinki takšne prehrane vključujejo tudi povečano tveganje za nastanek ledvičnih kamnov ter zvišan krvni tlak zaradi sočasnega povečanega vnosa natrija (6).

Ocenjena povprečna potreba po vnosu beljakovin znaša 0,6 g beljakovin na kilogram idealne telesne teže na dan, kar ustreza količini, potrebni za preprečevanje negativne bilance dušika. Zadostuje za potrebe 50 % populacije. Priporočeni dnevni vnos beljakovin za odrasle znaša 0,83g/kg/dan. Izračunan je tako, da zadostuje potrebam 97–98 % prebivalstva (2 standardna odklona nad ocenjeno povprečno potrebo) (7). Referenčne vrednosti za vnos beljakovin pri mladostnikih (15–18 let) so podobne, in sicer 0,8 g/kg/dan za mladostnice in 0,9 g/kg/dan za mladostnike (8).

Čeprav ni enotnega soglasja glede uradne definicije diete z visoko vsebnostjo beljakovin, večina definicij postavlja prag med 1,2 in 2,0 g/kg na dan (3). V tem razponu je dieta z visoko vsebnostjo beljakovin po definiciji večine smernic, društev in avtorjev vnos beljakovin > 1,5 g/kg na dan (3,4). Ob tem velja omeniti, da večina odraslih v zahodnih družbah zaužije med 1,0–1,4 g/kg beljakovin na dan (9), medtem ko večina smernic priporoča, da naj iz beljakovin izhaja 10–15 % energijskega vnosa, kar je v skladu s priporočenim dnevnim vnosom 0,83 g/kg/dan (1). Z visokobeljakovinskimi dietami pa se vnos beljakovin poveča na 25–35 % energijskega vnosa, zmanjša pa vnos energije iz ogljikovih hidratov na < 45 % (4). Kljub temu pa so Morton in sod. v svoji metaanalizi ugotavljali, da se mišična masa več ne povečuje ob dodatnem vnosu beljakovin nad 1,6 g/kg/dan (tj. dvakratnik priporočenega dnevnega vnosa), ko že lahko vseeno nastopijo negativni učinki na delovanje ledvic (10).

Vpliv na delovanje ledvic

Visok prehranski vnos beljakovin poveča ledvični pretok krvi in prvotno povzroči povečanje ledvične funkcije s povečanjem glomerulne filtracije (GFR). To je fiziološka prilagoditev učinkovitejšega izločanja dušikovih odpadnih produktov in nakazuje prisotnost ledvične funkcijske rezerve (4). Ta rezerva je zmanjšana ali odsotna pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo zaradi zmanjšane števila nefronov. Prav zato se pri odraslih bolnikih s kronično ledvično boleznijo priporoča omejitev vnosa beljakovin, da bi upočasnili napredovanje ledvične bolezni (11). Pri posameznikih z normalnim delovanjem ledvic je dolgoročno vzdrževanje takega stanja verjetno nevzdržno. Povečanje ledvičnega pretoka krvi lahko povzroči zvišan intraglomerulni tlak, ki vodi do izgube nefronov, kar dodatno povečuje hiperfiltracijo v preostalih glomerulih (4). Povečanje GFR se lahko ob povečanem vnosu beljakovin sicer ohranja tedne do mesece (6), vzdrževanje tega stanja pa skozi daljše obdobje lahko vodi do izčrpanja rezerv, padca GFR iz območja hiperfiltracije na normalne vrednosti ter sčasoma do nadaljnega upadanja GFR in

nastanka kronične ledvične bolezni (4). Obstaja povezava med visokim vnosom beljakovin in povečano albuminurijo oziroma proteinurijo kot zgodnjim kazalnikom ledvične poškodbe (3).

Povečan vnos beljakovin s prehrano je močno povezan tudi z večjim vnosom fosforja. Hiperfosfatemija pa je pomemben dejavnik za obolevnost in umrljivost bolnikov s kronično ledvično boleznijo. Višje ravni fosforja (tudi znotraj normalnega razpona) so povezane s povečanim tveganjem za srčnožilne bolezni in za smrtnost tudi pri posameznikih z normalno ledvično funkcijo (3).

Vpliv vrste beljakovin

Sama kakovost prehranskih beljakovin lahko prav tako igra vlogo pri zdravju ledvic (3). Visokobeljakovinska prehrana, ki ji sledijo mladostniki in športniki, temelji večinoma na živalskih virih beljakovin (4). Obstaja močna povezava med vnosom živalskih beljakovin, zlasti predelanega rdečega mesa, ter pojavnostjo in napredovanjem kronične ledvične bolezni (3,4). Rdeče meso in/ali predelano meso sta povezana s povečanim tveganjem za albuminurijo in hitrejši upad ocenjene GFR (3,4,12), čeprav patofiziologija teh povezav še ni pojasnjena. Rastlinska živila imajo nasproten učinek, delna zamenjava rdečega mesa z rastlinskim virom beljakovin, kot so stročnice, zmanjša tveganje za kronično ledvično bolezen (3,12,13). Povečan vnos živalskih beljakovin predstavlja tudi večje tveganje za nastanek ledvičnih kamnov v primerjavi z beljakovinami rastlinskega izvora (6).

Visokobeljakovinske zahodne diete, torej diete, bogate z mesom in mlečnimi izdelki, so običajno povezane tudi z bistveno višjim prehranskim vnosom natrija, kar že znano neugodno vpliva na zdravje ledvic (6). Poudarjanje vnosa rastlinskih živil pred živalskimi je tudi eno temeljnih načel prehranskega vzorca DASH (*angl.* Dietary Approaches to Stop Hypertension) (14).

KREATIN

Kreatin je poleg beljakovin eden najbolj priljubljenih prehranskih dodatkov pri mladostnikih. Njegov vnos s prehrano lahko med drugim poveča vsebnost kreatina v mišicah, pri čemer izboljša zmogljivost pri določenih športih. Čeprav je kreatin eden najbolj preučenih prehranskih dopolnil, pa je zelo malo dolgoročnih študij, ki ocenjujejo vpliv dodajanja kreatina na zdravje ledvic (5).

Povečan kronični vnos kreatina povečuje skupno vsebnost kreatina v telesu. Ker pa je končni produkt presnove kreatina kreatinin (15), to lahko privede do porasta

koncentracije kreatinina v krvi, čeprav to še ne pomeni nujno okvare ledvične funkcije. Izračuni očistka kreatinina, ki temeljijo zgolj na njegovi koncentraciji v serumu (tj. brez upoštevanja koncentracije v urinu), pri tistih, ki jemljejo kreatinske dodatke, niso nujno zanesljivi. Delovanje ledvic je v tem primeru bolje opredeliti z biološkimi označevalci, ki niso povezani s presnovo kreatina (npr. merjena GFR, cistatin C, proteinurija, albuminurija ...) (5).

Čeprav za uporabo kreatina v obliki kreatin monohidrata še niso ugotavljali večjih tveganj za zdravje ledvic, so na trgu na voljo številna prehranska dopolnila kreatina v drugačnih formulacijah, ki pa so bistveno slabše preučene. Pogosto so lahko prisotni tudi številni škodljivi dodatki, katerih uporaba je lahko zdravju škodljiva (5). Zato je potrebna previdnost.

ZAKLJUČKI

V zadnjih letih se je zelo razširilo prepričanje o koristnih učinkih visokobeljakovinske prehrane za lažje doseganje zdrave telesne mase s poudarkom na izgradnji mišične mase. To je še posebej aktualno med mladostniki in v svetu fitnesa, kjer pogosto prihajajo v stik tudi z drugimi prehranskimi dopolnili, katerih varnost za zdravje je vprašljiva. Kljub pomanjkljivim podatkom o dolgoročnem vplivu visokobeljakovinske prehrane na zdravje ledvic pa trenutne ugotovitve že kažejo na povečano tveganje za upad ledvične funkcije in s tem povečano razširjenost kronične ledvične bolezni, še posebej pri ljudeh s predhodnim visokim tveganjem za kronično ledvično bolezen. Glede na trenutne prehranske navade splošne populacije vnos beljakovin zgolj z običajno prehrano več kot zadošča, zato se uživanje beljakovinskih dodatkov pri mladostnikih in tudi ostalih skupinah odsvetuje, kolikor tega ne zahteva posebno zdravstveno stanje ali pomanjkljiv vnos zaradi izključevalnih diet.

LITERATURA

1. Kalantar-Zadeh K, Kramer HM, Fouque D. High-protein diet is bad for kidney health: unleashing the taboo. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35: 1–4.
2. Jäger R, Kerksick CM, Campbell BI, Cribb PJ, Wells SD, Skwiat TM, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *J Int Soc Sports Nutr*. 2017; 14: 20.
3. Ko GJ, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Joshi S. The effects of high-protein diets on kidney health and longevity. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31: 1667–79.
4. de Lorenzo A, Bombardieri AS, Mihic N. High protein diets and glomerular hyperfiltration in athletes and bodybuilders: is chronic kidney disease the real finish line? *Sports Med*. 2024; 54: 2481–95.
5. Longobardi I, Gualano B, Seguro AC, Roschel H. Is it time for a requiem for creatine supplementation-induced kidney failure? A narrative review. *Nutrients*. 2023; 15: 1466.
6. Marckmann P, Osther P, Pedersen AN, Jespersen B. High-protein diets and renal health. *J Ren Nutr*. 2015; 25: 1–5.
7. Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2007; 935: 1–265.
8. Referenčne vrednosti za energijski vnos ter vnos hranil, dopolnjena izdaja 2020. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020. p. 10.
9. Moore LW, Byham-Gray LD, Scott Parrott J, Rigassio-Radler D, Mandayam S, Jones SL, et al. The mean dietary protein intake at different stages of chronic kidney disease is higher than current guidelines. *Kidney Int*. 2013; 83: 724–32.
10. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, Schoenfeld BJ, Henselmans M, Helms E, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med*. 2018; 52: 376–84.
11. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020; 76 (3 Suppl 1): S1–107.
12. Lew QJ, Jafar TH, Koh HWL, Jin A, Chow KY, Yuan JM, et al. Red meat intake and risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 304–12.
13. Haring B, Selvin E, Liang M, Coresh J, Grams ME, Petruski-Ivleva N, et al. Dietary protein sources and risk for incident chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Ren Nutr*. 2017; 27: 233–42.
14. Karanja NM, Obarzanek E, Lin PH, McCullough ML, Phillips KM, Swain JF, et al. Descriptive characteristics of the dietary patterns used in the Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial. DASH Collaborative Research Group. *J Am Diet Assoc*. 1999; 99 (8 Suppl): S19–27.
15. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev*. 2000; 80: 1107–213.

Avtor za dopisovanje:

Mojca Podgoršek, mag. inž. živ.

Univerzitetni klinični center Maribor

Oddelek za dietetiko in prehrano

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: mojca.podgorsek@outlook.com

PROBLEMATIKA UŽIVANJA PREHRANSKIH DODATKOV PRI MLADOSTNIKI IN NJIHOV VPLIV NA LEDVICE

- Trend visokobeljakovinske prehrane
- Vpliv družbenih omrežij in fitness centrov
- Želja po izoblikovanju športne postave
- Poseganje predvsem po beljakovinskih dodatkih in kreatinu

Uvod

- Pomanjkanje dolgoročnih študij
 - Večje tveganje za proteinurijo, nastanek kronične ledvične bolezni in ledvičnih kamnov
 - Večje tveganje za beljakovine živalskega izvora v primerjavi z beljakovinami rastlinskega izvora

Vpliv beljakovinskih dodatkov

- Pomanjkanje dolgoročnih študij
- Porast kreatinina v krvi še ne pomeni okvare ledvične funkcije
- Nepreverjene formulacije kreatina in prisotni kontaminanti s slabim vplivom na zdravje

Vpliv kreatina

- V
 - Vnos beljakovin zgolj z običajno prehrano več kot zadosten
 - Uživanje beljakovinskih dodatkov pri mladostnikih se odsvetuje (kolikor tega ne zahteva posebno zdravstveno stanje ali pomanjkljiv vnos zaradi izključevalnih diet)

Zaključek

ZDRAVSTVENA NEGA OTROKA IN MLADOSTNIKA Z NEFROTSKIM SINDROMOM

NURSING CARE OF THE CHILD AND ADOLESCENT WITH NEPHROTIC SYNDROME

Mateja Kaučič

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

IZVLEČEK

Nefrotski sindrom je ena pogostejših ledvičnih bolezni v otroški populaciji in je posledica poškodbe glomerulne filtracijske pregrade. Najpogostejša oblika nefrotskega sindroma pri otrocih je idiopatski nefrotski sindrom. Med značilne klinične znake nefrotskega sindroma sodijo edemi, rahlo zvišan krvni tlak ter koncentriran in peneč urin. Med potekom bolezni lahko pride do različnih zapletov, ki vplivajo na potek zdravljenja in kakovost življenja. Na zdravljenje z glukokortikoidi večina otrok odgovori zelo dobro in ima dolgoročno dobro prognozo bolezni.

Namen prispevka je predstaviti celostno obravnavo otroka in mladostnika z nefrotskim sindromom z vidika zdravstvene nege, s poudarkom na vlogi medicinske sestre pri spremljanju zdravstvenega stanja, izvajanju terapevtskih ukrepov ter nudenju podpore pacientu in njegovi družini. Naloga medicinske sestre pri tovrstnih diagnozah je aktivno sodelovanje z zdravnikom ter zagotavljanje strokovne, čustvene in informativne podpore bolnikom in njihovim staršem.

Ključne besede: bolezni ledvic, pediatrična zdravstvena nega, vloga medicinske sestre.

ABSTRACT

Nephrotic syndrome is one of the most common kidney diseases in the paediatric population and is a consequence of damage to the glomerular filtration barrier. The most common form of nephrotic syndrome in children is idiopathic nephrotic syndrome. Typical clinical signs of nephrotic syndrome include oedema, slightly elevated blood pressure, and concentrated and foamy urine. During the course of the disease, various complications may occur that affect the course of treatment and quality of life. Most children respond very well to treatment with steroid therapy and have a good long-term disease prognosis.

The purpose of the article is to present a comprehensive treatment of children and adolescents with nephrotic syndrome from a nursing perspective, with an emphasis on the nurse's role in monitoring the health status, implementing therapeutic measures, and providing support to the patient and his family. The task of the nurse in such diagnoses is to actively cooperate with the doctor and provide professional, emotional, and informative support to patients and their parents.

Key words: kidney disease, paediatric nursing, role of nurses.

UVOD

Medicinska sestra je zdravstveni delavec, usposobljen za izvajanje številnih strokovnih nalog na področju zdravstvene nege in predstavlja enega ključnih členov v zdravstvenem sistemu. Naziv medicinska sestra je opredeljen kot samostojna strokovna delavka, odgovorna za izvajanje zdravstvene nege (1).

Kljub tej definiciji pa posamezniku, ki ni podrobneje seznanjen z zdravstvenim sistemom, opis ne razkrije celotnega obsega nalog in odgovornosti, ki jih to delo vključuje. Definicija ne izpostavi pomembnosti spremljanja bolnikovega zdravstvenega stanja in zagotavljanja celostne nege. Prav tako ne poudari nujnosti stalnega strokovnega izobraževanja medicinskih sester, saj medicinska stroka hitro napreduje in zahteva sprotno neprestano posodabljanje znanj.

Iz definicije ni razvidno niti to, da mora medicinska sestra obvladati učinkovito komunikacijo v več smereh – zdravnik, bolniki, njihovimi svojci. Področje delovanja medicinske sestre pa obsega še številne druge aktivnosti, ki bodo predstavljene v osrednjem delu članka (2).

Namen članka je predstaviti naloge in vlogo medicinske sestre pri zdravljenju otrok in mladostnikov z idiopatskim nefrotskim sindromom, s poudarkom na pomembnosti njenega prispevka h kakovostni zdravstveni obravnavi.

OPREDELITEV NEFROTSKEGA SINDROMA

Glede na pristop k zdravstveni negi otrok in mladostnikov je najprej potrebno opredeliti pediatrične skupine glede na starost pacientov.

Splošna definicija otroštva ga opisuje kot *"obdobje, ki mora preteči, preden človek prestopi v svet odraslih ljudi ter mu je dodeljena pravica do lastnih odločitev in samostojnih dejanj, hkrati pa tudi do subjektivne odgovornosti"*. Na tej podlagi se lahko kot otroke opredeli osebe do dopolnjenega 15. leta starosti (3).

Otroštvu sledi obdobje mladostništva oziroma adolescence, ki predstavlja prehod med koncem otroštva in začetkom zgodnje odraslosti. Začetek tega obdobja sovпада s puberteto, torej z obdobjem pospešenega telesnega razvoja. Čeprav kategorija mladostništva v širšem smislu zajema več starostnih skupin med 15. in 29. letom starosti (3), je v okviru tega prispevka z izrazom mladostniki obravnavna starostna skupina med 15. in 18. letom starosti.

Nefrotski sindrom (NS) je ena najpogostejših ledvičnih bolezni v otroški populaciji in je posledica poškodbe glomerulne filtracijske pregrade. Za bolezen so značilni edemi, nefrotska proteinurija, hipoalbuminemija in hiperlipidemija (4). NS se loči na primarni (idiopatski) in sekundarni NS. Pri otrocih v kar 90 % primerov prevladuje primarni NS, za katerega je značilna odsotnost kliničnih ali laboratorijskih znakov sistemske bolezni. Sekundarni NS, ki se pojavlja v približno 10 % primerov, je posledica ene izmed sistemskih bolezni, v okviru katere so prizadete tudi ledvice (5).

Bolezen je pogostejša pri dečkih in se najpogosteje razvije med 2. in 6. letom starosti. Osnovni simptomi se med starostnimi skupinami bistveno ne razlikujejo, se pa razlikuje način izražanja težav, saj otroci in mladostniki različno zaznavajo in poročajo o svojih simptomih oziroma težavah (6).

NAJPOGOSTEJŠI ZNAKI NEFROTSKEGA SINDROMA

Edemi

Edemi predstavljajo glavni klinični znak NS in se lahko razvijejo postopoma ali nenadoma. Najpogosteje so periorbitalno (okoli oči), kjer so najbolj izraženi v jutranjih urah (4). Pogosto so v zgodnjih fazah napačno diagnosticirani kot alergijske reakcije ali sezonska alergija (7).

V spodnjih okončinah so pogostejši čez dan, lahko se pojavijo tudi sakralno in v genitalnem predelu. Edem stene črevesja lahko povzroči zmanjšan apetit, trebušne kolike in drisko, ki ob kroničnem poteku lahko vodi v enteropatijo zaradi izgube proteinov. Pri hudih oziroma izrazitih edemih lahko pride do poškodbe in okužbe kože (7).

Edemi se lahko postopoma razširijo (generalizirajo), pri čemer lahko nastaneta ascites in plevralni izliv. Obe stanji lahko povzročita dimeljsko ali popkovno kilo, medtem ko plevralni izliv lahko vodi v dihalno stisko (6).

Krvni tlak

Pri otrocih in mladostnikih z NS je krvni tlak običajno rahlo zvišan, medtem ko pomembno zvišane vrednosti lahko nakazujejo na prisotnost druge osnovne patologije (5).

Otroci z NS pogosto razvijejo znižan znotrajžilni volumen, kar se klinično izraža z znaki hipovolemije, kot so tahikardija, slabo polnjene pulza, oligurija in hladne okončine. Ker hipovolemija resno ogroža otroka, je nujno redno spremljanje teh znakov. Hipotenzija pri otroku

običajno kaže na že napredovan šok, kar zahteva takojšnjo medicinsko intervencijo (4).

Urin

Otroci z NS so pogosto oligurični, njihov urin je koncentriran in peneč, kar je posledica velike izgube beljakovin (4).

Nefrotska proteinurija je opredeljena kot izločanje več kot 40 mg beljakovin/m² telesne površine/h, več kot 250 mg beljakovin/mmol kreatinina pri 24-urnem zbiranju ali kot razmerje protein/kreatinin v naključnem vzorcu urina večje od 2 mg/mg (4).

Laboratorijski izvidi

Pri otrocih z NS je serumski albumin značilno znižan, običajno pod 24 g/l. Znaki kronične hipoproteinemije so lahko kažejo kot prečne bele linije na nohtni posteljici, suhi lasje ter mehčanje ušesnega hrustanca. Prisotna je tudi hiperlipidemija, zlasti hiperholesterolemija in pogosto tudi hipertrigliceridemija, kar je posledica povečane sinteze lipoproteinov v jetrih kot odziv na zmanjšano koncentracijo plazemskih proteinov (4).

ZAPLETI NEFROTSKEGA SINDROMA

Zapleti NS so lahko posledica same bolezni in/ali zdravljenja bolezni. Najpogostejši zapleti vključujejo okužbe, tromboembolične dogodke, ledvično odpoved, anasarko (ki se lahko kaže kot nezmožnost hoje, dihalne težave, razpad tkiva) ter hipovolemijo. Pri slednji lahko zdravljenje z diuretiki, prisotnost sepse ali driske povzročijo hipotenzijo in šok (5).

Otroci z NS so bolj dovzetni za okužbe zaradi izgube imunoglobulinov, prisotnosti edemov, ki predstavljajo ugodno okolje za razmnoževanje bakterij, ter motene celične imunosti. Med pogostejšimi okužbami so spontani bakterijski peritonitis, sepsa, pljučnica, celulitis ter okužbe sečil. Zato se za otroke z NS priporoča dodatno cepljenje proti pnevmokoku, noricam in gripi (7).

Naslednja skupina zapletov so tromboembolični dogodki, ki se pojavijo pri 2–5 % otrok z NS. Možne so tromboza ledvične vene, pljučna embolija, tromboza sagitalnega sinusa ter tromboze žilnih katetrov (6).

Poleg tega lahko pride do akutne ledvične poškodbe, zlasti ob uporabi nefrotoksičnih zdravil (7).

ZDRAVLJENJE NEFROTSKEGA SINDROMA

Na področju usmerjenega zdravljenja NS pri otrocih še vedno ni popolnoma enotnih mednarodnih smernic. Zdravljenje poteka simptomatsko in usmerjeno, odvisno od poteka bolezni in klinične slike (4).

Simptomatsko zdravljenje zajema ukrepe za obvladovanje simptomov bolezni. Vključuje prehrano z zmanjšano vsebnostjo soli in maščob, normalno količino beljakovin ter prilagojen vnos tekočin, ki je določen glede na tekočinsko bilanco pacienta. Pri otrocih in mladostnikih s kroničnim potekom bolezni se lahko uvede tudi zdravljenje s statini zaradi prisotne hiperlipidemije. Za spodbujanje diureze se v določenih primerih uporablja infuzija 20-odstotne raztopine humanih albuminov, z dodatkom diuretika ali brez njega. Poleg tega je bistveno stalno spremljanje krvnega tlaka in telesne mase (5).

Usmerjeno zdravljenje je namenjeno doseganju remisije bolezni. Temeljno terapijo pri otrocih in mladostnikih s klinično in laboratorijski sliko, ki z visoko verjetnostjo kaže na primarni (idiopatski) NS, predstavlja empirično zdravljenje s kortikosteroidi (7).

VLOGA MEDICINSKIH SESTER V ZDRAVSTVENI NEGI

Medicinske sestre imajo ključno vlogo pri obravnavi bolnika z NS, saj gre za kronično bolezensko stanje, ki vpliva na otroka in mladostnika tako fizično kot psihično. Njihova vloga presega osnovno zdravstveno nego, saj vključuje tudi opazovanje bolnikov, izobraževanje ter nudenje podpore tako otroku/mladostniku z NS kot njegovim staršem (8).

Zdravstvena nega je opredeljena kot zdravstvena oskrba, ki jo izvajajo medicinske sestre in obsega načrtovanje, izvajanje in vrednotenje zdravstvene nege, prav tako pa vključuje sodelovanje pri izvajanju zdravljenja in diagnostičnih postopkov, ki jih predpiše zdravnik (2).

Učinkovito sodelovanje med zdravniki in medicinskimi sestrami temelji na ustrezni komunikaciji, medsebojnem spoštovanju, upoštevanju avtonomije posameznih poklicev in sprotne reševanju težav (9).

Spremljanje simptomov

Za spremljanje edemov je potrebno vsakodnevno tehtanje otroka, ki ga izvede medicinska sestra. Telesno maso natančno dokumentira, saj njeno hitro pridobivanje lahko kaže na zadrževanje tekočine. Medicinska sestra prav tako opazuje količino urina, jo beleži in vključi v izračun

tekočinske bilance. Posebno pozornost posveča tudi videzu, pri čemer oceni penjenje, barvo in prisotnost krvi, saj so ti kazalniki pomembni za oceno stopnje proteinurije (11).

Poleg tega redno spremlja in dokumentira vitalne znake, kar omogoča zgodnje prepoznavanje možnih zapletov, kot so okužba ali trombembolični dogodki (10).

Medicinska sestra spremlja tudi stranske učinke zdravil, kot so zabuhlost obraza, pogostejše okužbe ali spremembe vedenja. Ob tem pripravlja in aplicira zdravila ter njihovo uporabo natančno dokumentira v skladu s strokovnimi smernicami (11).

Prehrana in hidracija

Medicinska sestra ima pomembno vlogo pri zagotavljanju ustrezne prehrane in hidracije pri otrocih z NS. Skrbi za prehrano z zmanjšanim vnosom soli in, kadar je to indicirano, tudi omejenim vnosom tekočin. Spodbuja reden in uravnotežen vnos hrane in tekočin, pri čemer vnos natančno beleži in vključi v tekočinsko bilanco (10).

Pri načrtovanju prehrane upošteva navodila dietetika in zdravnika, hkrati pa otroka spodbuja k prehranjevanju, še posebej v primeru zmanjšanega apetita, ki je pogost stranski učinek zdravljenja s kortikosteroidi. Medicinska sestra je pri vsakodnevni obravnavi pozorna tudi na znake dehidracije (10).

Zagotavljanje celostne zdravstvene nege

Medicinska sestra ima osrednjo vlogo pri zagotavljanju celostne nege bolnika z NS, pri čemer posebno pozornost namenja skrbi za kožo, saj so zaradi edemov bolniki bolj dovzetni za poškodbe tkiva zaradi tlaka. Da bi to preprečila, skrbi za redno menjavo položajev in uporabo blazin za dvig spodnjih okončin, s čimer se izboljša venski pretok in zmanjša pritisk na mehka tkiva (11). Pomembno je tudi dosledno uravnavanje vnosa tekočine in soli v skladu z zdravnikovimi navodili ter ustrezno upravljanje z diuretiki in infuzijami (npr. albumini ali druga predpisana zdravila). Če bolnik ni popolnoma samostojen, medicinska sestra zagotavlja podporo pri izvajanju osebne higiene (12).

Preprečevanje okužb

Zaradi imunske oslabelosti pri otrocih ali mladostnikih z NS mora medicinska sestra posebno pozornost nameniti preprečevanju okužb. Pomembno je dosledno upoštevanje petih trenutkov za higieno rok, pri čemer medicinska sestra o pomenu ustrezne higiene pouči tudi starše, ki so v neposrednem stiku z otrokom (13).

Skrbi za čistočo in zaščito kože, zlasti pri prisotnosti

edemov, saj lahko pride do nastanka preležanin, ki so potencialni vir okužbe (12).

Zaradi imunosupresije pri teh pacientih je pomembno tudi omejevanje stikov z bolnimi osebami. Medicinska sestra aktivno opazuje znake okužbe in pouči starše, kako prepoznati zgodnje znake okužbe (12).

Zdravstvenovzgojno delo

Pri zdravstvenovzgojnem delu otrok in mladostnikov z NS je pomembna učinkovita in starosti prilagojena komunikacija medicinskih sester s pacientom ter s starši oziroma svojci (8).

Medicinska sestra pacientu in njegovim staršem pojasni pomen predpisanih zdravil, ustrezne prehrane in samokontrole v domačem okolju. Samokontrola vključuje redno merjenje telesne mase in spremljanje morebitnih oteklin (5).

Starše pouči o prepoznavanju opozorilnih znakov, kot so nenadno ali hitro pridobivanje telesne mase, zmanjšano uriniranje oziroma spremembe v videzu urina, bolečine. Ob tem posebej poudari pomen vsakodnevnega tehtanja in ozaveščanja o tveganjih, povezanih s povečano telesno maso (8).

Pomembno je tudi, da se starši naučijo prepoznati ostale znake poslabšanja zdravstvenega stanja. Medicinska sestra aktivno spodbuja sodelovanje staršev pri zdravljenju, kar vključuje dosledno jemanje predpisanih zdravil in redno udeležbo na zdravniških pregledih (8).

Psihosocialna podpora

Otroci in mladostniki z NS se pogosto soočajo s čustvenimi stiskami, ki izhajajo iz dolgotrajnega zdravljenja, sprememb telesnega videza ter omejitev v vsakdanjem življenju. V tem kontekstu ima medicinska sestra ključno vlogo pri zagotavljanju čustvene opore, spodbujanju pozitivne samopodobe, ter krepitvi varnosti in sprejetosti. Sodeluje s starši in drugimi strokovnjaki s področja zdravstva pri oblikovanju varnega in podpornega okolja (11).

Medicinska sestra aktivno pomaga tudi pri komunikaciji med pacientom in zdravniškim timom, pri čemer posreduje pomembne informacije v obe smeri. Pri tem je pomembno obveščanje zdravnika o opaženih spremembah pacientovega stanja, težavah in rezultatih meritev. Prav tako medicinska sestra sodeluje tudi z dietetikom (9).

Preprečevanje zapletov

Medicinska sestra izvaja ukrepe za preprečevanje okužb in svetuje glede cepljenj. Otroci in mladostniki z NS so pogosto zaradi izgube beljakovin, predvsem imunoglobulinov preko

urina, bolj dovzetni za okužbe. Poleg tega zdravljenje pogosto vključuje kortikosteroide, ki dodatno oslabijo imunski sistem (7).

Ena ključnih nalog medicinske sestre je zgodnje prepoznavanje znakov okužbe in izvajanje ukrepov za preprečevanje širjenja le-teh (7). Poseben poudarek je na doslednem izvajanju higienskih ukrepov, kot so pravilno umivanje rok, vzdrževanje čistega bivalnega okolja ter izogibanje stikom z osebami, ki kažejo znake okužbe (5).

Pomemben del preventive je tudi zdravstvenovzgojno delo z otroki in starši o ustreznem preventivnem ravnanju doma in v šolskem okolju (5).

Medicinska sestra redno spremlja telesno temperaturo, stanje kože, dihalne funkcije in druge kazalce zdravstvenega stanja ter pravočasno ukrepa ob zaznanih spremembah (5).

ZAKLJUČKI

NS v otroštvu ali mladostništvu zahteva celostno, interdisciplinarno obravnavo, pri čemer ima medicinska sestra osrednjo vlogo pri spremljanju zdravstvenega stanja, izvajanju intervencij in nujenju podpore tako otroku/mladostniku kot tudi njegovi družini. Medicinska sestra, ki obravnava otroke z NS, mora zato biti strokovno usposobljena, empatična, potrpežljiva in komunikativna. Njen celostni pristop mora vključevati tehnično znanje kot tudi osebnostne lastnosti, ki omogočajo podporo otroku in njegovi družini skozi celoten proces zdravljenja in obvladovanja bolezni. Z doslednim spremljanjem simptomov, izvajanjem individualno prilagojene zdravstvene nege ter s poučevanjem staršev, medicinska sestra prispeva k boljši kakovosti otrokovega življenja z NS.

Pri tem je pomembno, da medicinska sestra pristopa sočutno, strokovno in z upoštevanjem individualnih potreb otroka in njegove družine.

Učinkovito sodelovanje z zdravniškim timom ter vključevanje družine v proces zdravljenja sta temeljna pogoja za uspešno obvladovanje bolezni NS pri otroku ali mladostniku.

Le s skupnim in načrtnim delovanjem se lahko zagotovi optimalno zdravstveno nego in celostno podporo otroku z NS.

LITERATURA

1. Vidic M. Naloge in odgovornosti poklica medicinske sestre v ambulantni dejavnosti [diplomsko delo]. Kranj: M. Vidic; 2011. p. 26–30.
2. Železnik D, Brložnik M, Buček Hajdarevič I, Dolinšek M, Filej B, Istenič B, et al. Poklicne kompetence in aktivnosti v zdravstveni in babiški negi. In: Dolinšek M, ed. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije; 2008. p. 8.
3. Ferjál Istinič M, Javornik Novak L. Otroci in mladostniki s hudimi motnjami vedenja – analiza stanja. In: Nagode M, ed. Ljubljana: Inštitut Republike Slovenije za socialno varstvo; 2011.
4. Wang C-S, Greenbaum LA. Nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019; 66: 73–85.
5. Kopač M, Kersnik Levart T. Smernice za obravnavo otrok z idiopatskim nefrotskim sindromom. *Slov Pediatr*. 2011; 18: 164–76.
6. Pavčnik Arnol M, Rus R. Nefrotski sindrom v otroštvu – prikaz primera. *Med Razgl*. 2010; 49: 97–105.
7. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018; 392: 61–74.
8. Du W, Shen Q, Fowler C, Li J, Wang X, Zhang M, et al. Factors associated with parenting stress in parents of children with nephrotic syndrome: a cross-sectional study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2023; 62: 466–73.
9. Strauss M, Goriup J, Križmarič M, Koželj A. Sodelovanje med medicinskimi sestrami in zdravniki: ocene študentov zdravstvene nege in medicine. *Obz Zdr Nege*. 2018; 52: 225–32.
10. Li FX, Hou YL, Zhou LS, Dong Y, Zhao JW, Li ZX. The status and model of children primary nephrotic syndrome in continuing nursing. *Ann Palliat Med*. 2021; 10: 2398–407.
11. Yu M, Zhu S. Effects of family centered nursing model on children with primary nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102: e34601.
12. Yu X, Han C-Y. Effect assessment of evidence-based nursing in combination with clinical nursing pathway on nephrotic syndrome care in children: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100: e25990.
13. Lavtžar J, Sivec G, Skela Savič B. Doslednost razkuževanja rok po metodi petih trenutkov za higieno rok v Splošni bolnišnici Jesenice. In: Skela Savič B, Hvalič T, eds. Medpoklicno in medsektorsko povezovanje za razvoj kakovostne in odzivne zdravstvene obravnave: zbornik predavanj z recenzijo. Jesenice: Fakulteta za zdravstvo Jesenice; 2016. p. 112–20.

Avtor za dopisovanje:

Mateja Kaučič, dipl. m. s.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: mateja.kaucic@ukc-mb.si

ZDRAVSTVENA NEGA OTROKA IN MLADOSTNIKA Z NEFROTSKIM SINDROMOM

Nefrotski sindrom je ena najpogostejših pomembnih ledvičnih bolezní v otroški populaciji in je posledica poškodbe glomerulne filtracijske pregrade.

Za bolezen so značilni:

- edemi,
- nefrotska proteinurija,
- hipoalbuminemija
- in hiperlipidemija.



Strokovno znanje medicinske sestre

- ✓ Dobro poznavanje nefrotskega sindroma, njegovih simptomov, zapletov in zdravljenja.
- ✓ Sposobnost spremljanja in interpretacije kliničnih podatkov (npr. laboratorijskih rezultatov, teže, edemov).
- ✓ Poznavanje pravilne nege kože, prehrane in hidracije pri otrocih z nefrotskim sindromom.
- ✓ Izkušnje z uporabo medicinskih pripomočkov in zdravil, vključno z odmerjanjem in administracijo.
- ✓ Sposobnost izobraževanja otrok in njihovih staršev o bolezní, zdravljenju in preventivnih ukrepih.

Osebnostne lastnosti medicinske sestre

- ✓ Empatija in čustvena inteligenca.
- ✓ Prilagodljivost in potrpežljivost.
- ✓ Komunikacijske veščine.
- ✓ Odgovornost in zanesljivost.
- ✓ Sposobnost timskega dela.
- ✓ Sočutje in razumevanje.
- ✓ Prilagodljivost in kreativnost.
- ✓ Stabilnost in čustvena trdnost.
- ✓ Etika in spoštovanje zasebnosti.



Nefrotski sindrom v otroštvu in v mladostništvu zahteva

- ❖ celostno, interdisciplinarno obravnavo ter
 - ❖ z doslednim spremljanjem simptomov,
 - ❖ izvajanjem individualno prilagojene zdravstvene nege,
 - ❖ poučevanjem,
 - ❖ sočutnim pristopom,
 - ❖ strokovnostjo in
 - ❖ upoštevanjem individualnih potreb otroka in njegove družine
- daje temeljne pogoje za uspešno obvladovanje bolezni.

KLINIČNI SPEKTER ALPORTOVEGA SINDROMA S PRIKAZOM PRIMERA

THE CLINICAL SPECTRUM OF ALPORT SYNDROME: A CASE REPORT

Tjaša Hertiš Petek,¹ Robert Ekart,^{2,3} Nataša Marčun Varda^{1,4}

¹ Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

² Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

³ Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru

⁴ Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

V prispevku predstavljamo primer 14-letnega dekleta s kliničnim spektrom Alportovega sindroma, ki se kaže z mikrohematurijo, proteinurijo in senzorinevralno izgubo sluha, pri katerem je bila ugotovljena le heterozigotna varianta nejasnega kliničnega pomena (*angl.* variant of unknown significance, VUS) v genu *COL4A3*. Dekle je bilo napoteno v nefrološko obravnavo zaradi proteinurije in mikrohematurije, ki sta bili odkriti ob sistematskem pregledu. Ob upoštevanju prisotnosti izgube sluha smo se zaradi suma na Alportov sindrom odločili za genetsko testiranje in v nadaljevanju za ledvično biopsijo. Zaradi klinično pomembne proteinurije smo uvedli renoprotektivno zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (inhibitorjem ACE).

Prikaz primera poudarja pomen zgodnjega prepoznavanja in celostne obravnave bolezni, saj lahko pomembno vpliva na upočasnitev napredovanja ledvične disfunkcije ter izboljša dolgoročni izid bolezni in kakovost življenja. Poleg tega razpravljanje osvetljuje potrebo po razumevanju Alportovega sindroma, ki je klinični kontinuum z različno izraženimi fenotipi in pogosto kompleksnim vzorcem dedovanja.

Ključne besede: Alportov sindrom, klinični spekter, gen *COL4A3*, proteinurija, mikrohematurija, senzorinevralna izguba sluha.

ABSTRACT

In the article, the case of a 14-year-old girl with a clinical phenotype within the spectrum of Alport syndrome, characterised by microhaematuria, proteinuria, sensorineural hearing loss and with only a heterozygous variant of uncertain clinical significance (VUS) detected in the *COL4A3* gene, is presented. The patient was referred for nephrological evaluation following the incidental discovery of haematuria and proteinuria during a routine medical examination. Given the additional presence of hearing loss, genetic testing and, later, a kidney biopsy were performed due to suspected Alport syndrome. Owing to clinically significant proteinuria, renoprotective treatment with an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor was initiated.

This case emphasises the importance of early recognition and comprehensive management of the disease to slow the progression of renal dysfunction and improve quality of life. The discussion also highlights the necessity of understanding Alport syndrome as a clinical continuum with variable phenotypic expression and complex inheritance patterns.

Key words: Alport syndrome, clinical spectrum, *COL4A3*, proteinuria, microhaematuria, sensorineural hearing loss.

UVOD

Alportov sindrom (AS) je dedna bolezen bazalne membrane, ki prizadene predvsem ledvice, sluh in oči (1). Povzročajo ga mutacije v genih *COL4A3*, *COL4A4* ali *COL4A5*, ki kodirajo α -verige kolagena tipa IV. Klinično se najpogosteje kaže z mikrohematurijo, proteinurijo, progresivno ledvično disfunkcijo, senzorinevralno izgubo sluha in očesnimi spremembami (2). Večina primerov je vezanih na kromosom X, pri čemer je najpogosteje prizadet gen *COL4A5*. Ta oblika prizadene predvsem moške, čeprav se lahko klinična slika v določeni meri izrazi tudi pri ženskah. Mutacije v genih *COL4A3* in *COL4A4* pa povzročajo oblike z avtosomnim dedovanjem, ko sta oba spola običajno prizadeta enakomerno (1). Čeprav so genetske osnove bolezni dobro poznane, pa v običajni klinični praksi pogosto naletimo na primere z le delno izraženim fenotipom, pri katerem pa vzorec dedovanja in genetska diagnoza nista vedno nedvoumna. V teh primerih je odločilnega pomena celostna klinična presoja. Več kliničnih primerov podpira spoznanje, da je Alportov sindrom t. i. klinični kontinuum, pri katerem je lahko tudi pri posameznikih z nepopolnimi ali atipičnimi znaki nujna enako dosledna obravnava kot pri klasičnih primerih. Prikazani primer dekleta s hematurijo, proteinurijo in senzorinevralno delno izgubo sluha ponazarja pomen zgodnje prepoznavne in ukrepanja tudi ob delno izraženih oblikah bolezni s še ne povsem jasnim genetskim ozadjem.

PRIKAZ PRIMERA

14-letno dekle je bilo napoteno v obravnavo Enote za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo Klinike za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor zaradi naključno odkrite mikrohematurije in proteinurije

na sistematskem pediatričnem pregledu. Nadaljnje laboratorijske preiskave so potrdile mikrohematurijo, večinoma brez dismorfnihi eritrocitov, in prisotnost pomembne proteinurije (2 g dnevno). Zdravila se je že tudi zaradi vezikoureternega refluksa.

Pri dekletu so v starosti 8 let starši opazili slabši sluh, otorinolaringolog pa je nato diagnosticiral bilateralno senzorinevralno izgubo sluha. Dekle je prejelo slušni aparat. Pri vidu ni bilo odstopanj od normalnosti. Družinska anamneza je obremenilna – tako oče kot sestra imata senzorinevralno naglušnost. Pri očetu je prisotna tudi mikrohematurija. Zaradi pozitivne družinske anamneze, kombinacije mikrohematurije, proteinurije in senzorinevralne izgube sluha, se je najprej načrtovala genetska preiskava, nato pa glede na dobljeni izvid še ledvična biopsija.

Genetska preiskava z NGS je namreč razkrila le prisotnost heterozigotne različice z nejasnim kliničnim pomenom (*angl.* Variant of Uncertain Significance, VUS) c.1883G>A (NM_000091.5) v genu *COL4A3* (Slika 1), ki je bila prisotna tudi pri očetu. Glede na nejasnost pomembnosti te mutacije se je načrtovalo nadaljnje genetsko diagnosticiranje in ponovitev preiskav čez nekaj let.

Ledvična biopsija je pokazala žariščno segmentno glomerulosklerozo v povezavi z boleznijo tanke glomerulne bazalne membrane ali Alportovim sindromom. Prisotno je bilo 50-odstotno zlitje nožic podocitov, nadalje pa še stanjšana glomerulna bazalna membrana (GBM) in segmentne multilamelacije s ponekod vidnimi granularnimi vključki. Imunofluorescentna reakcija za alfa 3 verigo kolagena IV je bila v GBM izražena normalno, reakcija na alfa 1 in alfa 5 verigo kolagena IV pa le segmentno, kar je narekovalo možnost diagnoze Alportov sindrom.

The screenshot displays the ClinVar website interface. At the top, the NIH National Library of Medicine logo is visible. The main header shows the ClinVar logo and the tagline 'Genomic variation as it relates to human health'. A search bar contains the text 'c.1883G>A[VARNAME] COL4A3[GENE]' with a 'Search ClinVar' button. Below the search bar, there are navigation links: About, Access, Submit, Stats, FTP, and Help. The main content area shows the variant 'NM_000091.5(COL4A3):c.1883G>A (p.Gly628Asp)' with options to Cite, Follow, Print, and Download. The variant is classified as 'Uncertain significance' based on a single submission received. There are toggle switches for 'Germline' (turned on) and 'Somatic' (turned off). The somatic section shows 'No data submitted for somatic clinical impact' and 'No data submitted for oncogenicity'.

Slika 1: Različica z nejasnim kliničnim pomenom c.1883G>A (NM_000091.4) v genu *COL4A3* (3).

Na podlagi ledvične biopsije in klinične slike, deloma pa tudi genetske preiskave, je bila postavljena diagnoza bolezni iz kliničnega spektra Alportovega sindroma. V terapijo je bil uveden Ampril 2,5 mg na dan s ciljem upočasniti napredovanje proteinurije in zaščititi ledvici. Kasneje je bilo opravljeno tudi dodatno genetsko testiranje na druge možne pomembne genetske vzroke senzorinevralne naglušnosti.

Dekle redno spremljamo v nefrološki ambulanti. Trenutno je njeno klinično stanje stabilno.

RAZPRAVLJANJE

Epidemiologija in etiologija

Alportov sindrom je ena najpogostejših dednih nefropatij (2). Pojavlja se pri približno 1 na 5.000 do 10.000 živorojenih otrok (4), iz česar sklepamo, da lahko v Sloveniji pričakujemo 2 do 4 nove primere Alportovega sindroma vsako leto.

Dedovanje Alportovega sindroma je lahko vezano na kromosom X, avtosomno recesivno, avtosomno dominantno ali, v redkih primerih, digensko (5).

- Na kromosom X vezano dedovanje predstavlja približno dve tretjini prizadetih bolnikov, ki kažejo napredujočo ledvično bolezen in izgubo sluha. Izhaja iz variant v genu *COL4A5* na kromosomu X.
- Avtosomno recesivna bolezen predstavlja 10–15 % bolnikov in izhaja iz genetskih napak v obeh kopijah gena *COL4A3* ali *COL4A4*.
- Avtosomno dominantna bolezen predstavlja približno 20–30 % bolnikov z napredujočo ledvično boleznijo in izhaja iz heterozigotnih variant v genih *COL4A3* ali *COL4A4*.
- Nekatere družine kažejo digensko dedovanje zaradi prenosa variant v 2 od 3 genih *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*.

Mutacije v genih *COL4A3*, *COL4A4* in *COL4A5* vplivajo na sintezo, sestavljanje, odlaganje ali delovanje molekule kolagena IV α 345, ki je glavna kolagenska sestavina zrele GBM pri ljudeh. Te mutacije so povezane s širokim spektrom nefropatij, od mikroskopske hematurije do progresivne ledvične bolezni, ki vodi v končno ledvično odpoved (KLO), ter z zunajledvičnimi pojavi, kot so senzorinevralna naglušnost in očesne anomalije (6). Patogene variante/različice v genih za kolagen tipa IV so najpogostejši vzrok kronične ledvične bolezni nepojasnjene etiologije in predstavljajo enega najpogostejših vzrokov za dedne bolezni ledvic (2).

V literaturi je opisano, da so osebe s patogenimi heterozigotnimi različicami v genih *COL4A3* ali *COL4A4*

diagnosticirane kot nosilci avtosomno recesivnega Alportovega sindroma (ARAS), avtosomno dominantnega Alportovega sindroma (ADAS) ali bolezni s tanko glomerularno bazalno membrano (TGBM) (6). V našem primeru sta imela oba, oče in hči, prisotno heterozigotno mutacijo v 1 genu *COL4A3*, kar govori v prid ADAS. Različka je opisana kot VUS, zato je pri končni diagnozi potrebna previdnost in upoštevanje najdb ledvične biopsije ter heterogenosti klinične slike.

Klinična slika

Klasična predstavitev Alportovega sindroma temelji na kliničnih pojavih pri prizadetih moških z obliko bolezni, vezano na kromosom X. Te značilnosti vključujejo glomerulno bolezen, ki napreduje v ledvično odpoved, očesne nepravilnosti (npr. anteriorni lentikonus), senzorinevralno izgubo sluha, družinsko anamnezo moških sorodnikov s hematurijo, povezano z ledvično odpovedjo in gluhostjo, ter ženskih sorodnic s hematurijo (5).

Sistematsko so ledvični in zunajledvični pojavi prikazani v Tabeli 1 (povzeto po (5)).

Otroci in mladostniki s patogenimi ali verjetno patogenimi variantami v katerem koli od genov *COL4A3–5* lahko razvijejo zelo različno izražene fenotipe – od blage mikrohematurije do nefrotske proteinurije in napredujoče kronične ledvične bolezni (KLB). Možni so tudi zunajledvični pojavi, kot sta senzorinevralna izguba sluha in očesne nepravilnosti, redkeje pa tudi žilne spremembe (2,7,8).

V našem primeru sta imela oče in hči isto mutacijo v *COL4A3* in oba prisotno mikrohematurijo. Zanimivo je, da je dekle že razvilo pomembno proteinurijo pri starosti 14 let, oče pa je imel v odrasli dobi prisotno le mikrohematurijo. Bolniki z ADAS običajno kažejo bolj postopno izgubo ledvične funkcije (9,10), kar sovпада z najdbami pri očetu. Pri hčerki pa se nakazuje drugače izražen fenotip, saj sta bili pri dekletu odkrita mikrohematurija in pomembna proteinurija že v obdobju adolescence. Pri tem primeru je zanimivo tudi, da imata oče in hči prisotno senzorinevralno izgubo sluha, ki je pogostejša najdba pri na kromosom X vezani obliki in ARAS obliki Alportovega sindroma, neobičajna pa je pri bolnikih z ADAS. Za Alportov sindrom, vezan na kromosom X, in ARAS so značilne tudi očesne anomalije (5), česar deklica nima. To govori v prid ADAS. Naš primer odpira pomembna vprašanja o kompleksnosti dedovanja in kliničnega izražanja Alportovega sindroma ter poudarja potrebo po nadaljnjem raziskovanju teh vidikov, vključno z možnostjo, da se prekriva več dednih bolezni.

Tabela 1: Povzetek kliničnih značilnosti Alportovega sindroma po vrsti dedovanja.

Vrsta dedovanja	Genetska osnova	Ledvični pojavi	Zunajledvični pojavi	Starost ob pojavu KLO	Dodatne značilnosti
Vezani na kromosom X (XLAS)	COL4A5	Mikroskopska hematurija. Proteinurija. Progresivna ledvična insuficienca.	Senzorinevralna izguba sluha. Očesne anomalije (npr. anteriorni lentikonus). Leiomiomatoza (v 2–5 %).	Moški: med 16. in 35. letom starosti. Ženske: običajno pozneje, če sploh.	Moški so težje prizadeti, ženske pa lahko razvijejo KLB, zlasti ob prisotnosti proteinurije, izgube sluha in GBM sprememb.
Avtosomno recesivni (ARAS)	COL4A3 ali COL4A4 (homozigotne ali sestavljene heterozigotne mutacije)	Mikroskopska hematurija. Proteinurija. Progresivna ledvična insuficienca.	Senzorinevralna izguba sluha. Očesne anomalije.	Povprečno pri 21. Letu starosti.	Moški in ženske so enako prizadeti.
Avtosomno dominantni (ADAS)	COL4A3 ali COL4A4 (heterozigotne mutacije)	Mikroskopska hematurija. Proteinurija (pojav pozneje v življenju).	Redko senzorinevralna izguba sluha. Redke očesne anomalije.	Običajno po 40. letu starosti.	Počasnejši potek bolezni. Moški in ženske so enako prizadeti.
Digenski	Mutacije v dveh genih (npr. COL4A3 in COL4A4 ali COL4A5)	Mikroskopska hematurija. Proteinurija. Progresivna ledvična insuficienca.	Lahko vključuje izgubo sluha in očesne anomalije.	Različno, odvisno od kombinacije mutacij.	Klinična slika lahko posnema ARAS ali ADAS. Za natančno diagnozo je potrebna genetska analiza.

Legenda: KLO – končna ledvična odpoved (angl. end-stage renal disease); KLB – kronična ledvična bolezen; GBM – glomerulna bazalna membrana; AS – Alportov sindrom.

Diagnosticiranje in diferencialna diagnoza

Diagnosticiranje Alportovega sindroma temelji na klinični sliki in pozitivni družinski anamnezi, dokončno pa se potrjuje z genetskim testiranjem ali v določenih primerih z ledvično biopsijo (1). Z večjo dostopnostjo in uporabo molekularne genetike v klinični praksi se patogene variante v genih COL4A3–5 odkrivajo pri bolnikih z različnimi kliničnimi slikami – od fenotipa z izrazito proteinurijo in napredujočo ledvično boleznijo nepojasnjenega vzroka pa do družinske IgA nefropatije s tanko GBM ali prisotnostjo ledvičnih cist, kljub negativnemu testiranju na gene, povezane s policistično ledvično boleznijo (8).

Alportov sindrom običajno ločimo od drugih pogostih vzrokov vztrajne glomerulne hematurije na podlagi pozitivne družinske anamneze hematurije v povezavi z ledvično odpovedjo in izgubo sluha. Med druge glomerulne bolezni, ki se pri otrocih kažejo z mikroskopsko hematurijo, sodita IgA nefropatija, pri kateri je družinska anamneza običajno negativna, in bolezen TGBM, pri kateri je v družinski anamnezi lahko prisotna hematurija, čeprav ne gre za ledvično odpoved in izgubo sluha, kar se pojavi pozno v življenju. Nekateri strokovnjaki menijo, da je bolezen TGBM pravzaprav ADAS, saj imajo ti bolniki pogosto heterozigotne variante v genih COL4A3 ali COL4A4 (6).

Normalna koncentracija komplementa C3 v serumu prav tako pomaga pri diagnosticiranju, npr. pri razločevanju bolnikov z Alportovim sindromom od bolnikov z glomerulopatijo C3. Tudi patogene variante v genu P3H2, ki kodira encim prolin hidroksilazo 2 (ključni encim za hidroksilacijo prolina v kolagenu tipa IV), so bile opredeljene kot možni vzrok mikrohematurije, albuminurije, abnormalnosti GBM in žariščne segmentne glomeruloskleroze (11).

Diagnozo Alportovega sindroma ločimo od drugih glomerulnih bolezni s pomočjo potrditvene biopsije ledvic (ali kože) oz. z molekularnogenetskimi preiskavami. Alportov sindrom prepoznamo po značilnih spremembah lamelacije GBM v vzorcih ledvične biopsije ali po abnormalnostih kolagena IV pri imunooznačevanju oziroma z identifikacijo patogenih variant v genih COL4A3, COL4A4 ali COL4A5. Po mnenju nekaterih izvedencev prisotnost tanke GBM z žariščno segmentno glomerulosklerozo pri bolniku z ugotovljeno različico v katerem od omenjenih genov ali brez nje ustreza za postavitev diagnoze Alportov sindrom (5). To potrjuje naš sum na klinični spekter Alportovega sindroma pri naši bolnici.

V dobi sodobnih genetskih preiskav se pri sumu na dedno ledvično bolezen vse pogostejše daje prednost genetskemu testiranju pred biopsijo ledvice (5–7), čeprav obstajajo tudi izjeme. V našem primeru, pri katerem je bil odkrit le VUS v COL4A3, je biopsija ledvice pomembno prispevala k potrditvi diagnoze. V sklopu biopsije je bilo izvedeno imunofluorescenčno barvanje biopta ledvice. Segmentno izražanje $\alpha 1(IV)$ in $\alpha 5(IV)$ verig kolagena IV v GBM pri bolnikih z mutacijami v genu COL4A3 bi lahko

zrcalilo moteno sestavljanje trimera $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ (IV), ki je ključnega pomena za normalno strukturo GBM. Mutacija v COL4A3, ki kodira $\alpha 3$ verigo, bi lahko preprečila pravilno tvorbo tega trimera in vplivala na stabilnost in vključitev $\alpha 5$ verige v GBM. Kot kompenzacijski mehanizem bi se lahko povečalo izražanje trimera $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ (IV), kar bi pojasnilo segmentno obarvanje $\alpha 1$ (IV) (12).

V našem primeru deklice s sumom na klinični spekter Alportovega sindroma je prisotna heterozigotna mutacija c.1883G>A (p.Gly628Asp) v genu COL4A3. Ta različica v literaturi sicer še ni bila opisana kot patogena mutacija, vendar pa lahko glede na tip spremembe (glicinska zamenjava), pri kateri pride do nesmiselne (*angl. missense*) mutacije ter *in silico* predikcije domnevamo, da bi lahko šlo za patogeno mutacijo. Ta sprememba v zaporedju DNK povzroči zamenjavo glicina z asparaginsko kislino na kodonu 628 beljakovine COL4A3 (p.Gly628Asp). Glicin na tem mestu se je v evoluciji izrazil ohranil. Hkrati pa obstaja zmerna fizikalno-kemijska razlika med glicinom in asparaginsko kislino, kar dodatno nakazuje na možnost funkcionalne motnje (3).

Kot smo že omenili, ta različica doslej še ni bila opisana v literaturi pri posameznikih z boleznimi, povezanimi z genom COL4A3. Napredna računalniška analiza zaporedja beljakovine in njenih biofizikalnih lastnosti, izvedena v

laboratoriju Invitae (Invitae Corporation, San Francisco, ZDA), kaže, da ta nesmiselna različica verjetno moti delovanje beljakovine COL4A3, čeprav danes razpoložljivi dokazi niso zadostni za dokončno opredelitev vloge te različice pri bolezni. Zato se zaenkrat klasificira kot VUS (Slika 2). Različica ni prisotna v populacijskih bazah podatkov (npr. ExAC) (3). Zaradi kompleksne narave molekularno-genetskega testa in morebitnih implikacij za družinske člane se zato v prihodnosti priporoča genetsko svetovanje.

Genetske raziskave so pokazale, da je dejanska prevalenca potencialno patogenih variant v genih COL4A3–COL4A5 verjetno višja, kot kažejo trenutne ocene, saj se številne genetske spremembe in že diagnosticirane oblike Alportove bolezni niso upoštevale v dosedanjih raziskavah. Poleg tega na razširjenost različnih oblik dedovanja Alportove bolezni vpliva izraženost kliničnih znakov, kot sta hematurija in ledvična okvara, ki se lahko med posamezniki z enakimi genetskimi spremembami bistveno razlikujejo. Pri heterozigotnih nosilcih variant v genih COL4A3 ali COL4A4 se lahko klinična slika giblje od poteka brez simptomov do napredovanja v KLO, kar kaže na neizrazito in variabilno izražanje bolezni (13). Zato je nujno, da se prihodnje raziskave osredinjajo na natančno določitev izraženosti teh kliničnih značilnosti, kar bo omogočilo boljše razumevanje

Identifiers:	NM_000091.5(COL4A3):c.1883G>A (p.Gly628Asp)
	Variation ID: 1508000 Accession: VCV001508000.7
Type and length:	single nucleotide variant, 1 bp
Location:	Cytogenetic: 2q36.3 2: 227273073 (GRCh38) [NCBI UCSC] 2: 228137789 (GRCh37) [NCBI UCSC]

Timeline in ClinVar:

	First in ClinVar ⓘ	Last submission ⓘ	Last evaluated ⓘ
Germline	Mar 28, 2022	Feb 16, 2025	Feb 6, 2021

HGVS:

Nucleotide	Protein	Molecular consequence
NM_000091.5:c.1883G>A MANE SELECT ⓘ	NP_000082.2:p.Gly628Asp	missense
NC_000002.12:g.227273073G>A		
NC_000002.11:g.228137789G>A		

... more HGVS

Protein change:	G628D
Other names:	-
Canonical SPDI:	NC_000002.12:227273072:G:A
Functional consequence ⓘ:	-
Global minor allele frequency (GMAF) ⓘ:	-
Allele frequency ⓘ:	The Genome Aggregation Database (gnomAD), exomes 0.00000
Links :	ClinGen: CA350844990 dbSNP: rs2125996545 VarSome

Slika 2: Nesmiselna (*angl. missense*) mutacija c.1883G>A (p.Gly628Asp) v genu COL4A3 (3).

tveganj, izboljšano genetsko svetovanje ter učinkovitejše zgodnje odkrivanje in obravnavo prizadetih posameznikov.

Zdravljenje, preprečevanje in spremljanje

Za Alportov sindrom še ni specifičnega zdravila. Obstajajo pa dokazi, da uporaba zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (inhibitorji ACE) ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev, pomembno upočasni napredovanje ledvične bolezni. Ti zaviralci znižujejo intraglomerulni tlak, zmanjšujejo proteinurijo in tako prispevajo k zaščiti ledvic. Zdravljenje je priporočljivo začeti že ob pojavu mikroalbuminurije ali blage proteinurije (5), kot se je ukrepalo tudi pri obravnavani bolnici.

Poleg farmakološkega zdravljenja je ključnega pomena izogibanje nefrotoksičnim zdravilom, obvladovanje primerne krvnega tlaka in spodbujanje zdravega življenjskega sloga. Pri bolnikih z izgubo sluha ali vida je potrebno redno spremljanje in po potrebi uvedba pripomočkov za sluh in vid (1).

Življenje ogroža predvsem ledvična bolezen, ki se zdravi le simptomatsko (1). V primeru napredovale ledvične odpovedi je najprimernejša oblika nadomestnega zdravljenja presaditev ledvice, kar je povezano z dobrim dolgoročnim izidom (5). Razumevanje povezav med genotipom in fenotipom je ključnega pomena, saj omogoča napoved verjetnega časa, ko se lahko pojavi ledvična odpoved, zaradi česar se pravočasno uvede odločno zdravljenje z zaviralci renin-angiotenzinskega sistema in drugo podporno zdravljenje (14).

ZAKLJUČKI

Predstavljeni primer poudarja fenotipsko variabilnost Alportovega sindroma. Prisotnost mikroskopske hematurije, pomembne proteinurije in senzorinevralne naglušnosti pri bolnici s heterozigotno mutacijo v genu COL4A3 (VUS) izpostavlja pomen celovite klinične in genetske evalvacije. Pomembno je spremljanje bolnikov ter njihovih družinskih članov. Zgodnje zdravljenje z inhibitorjem ACE je ključnega pomena za dolgoročno ohranjanje ledvične funkcije. Multidisciplinarni pristop je temelj za optimalno vodenje bolezni in njen izid.

LITERATURA

1. Močnik M, Glavač D, Ekart R, Bevc S, Marčun Varda N. Družina z Alportovim sindromom. *Slov Ped.* 2018; 25:138–47.
2. Andrejašič N, Blejc Novak A, Močnik M, Marčun Varda N, Stangler Herodež Š, Krgović D, et al. A 15-year experience highlighting the spectrum of Alport kidney disease in the pediatric population and novel genetic variants in COL4A3–5. *Pediatr Nephrol.* 2025; 40: 2215–23.
3. (NCBI) NCFBI. ClinVar: VCV001508000.7 Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2025 [cited 2025 June 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV001508000.7>.
4. Martínez-Pulleiro R, García-Murias M, Fidalgo-Díaz M, García-González M. Molecular basis, diagnostic challenges and therapeutic approaches of Alport syndrome: a primer for clinicians. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 11063.
5. Kashtan CE. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of Alport syndrome (hereditary nephritis). UpToDate; 2025 [cited 2025 June 5]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-alport-syndrome-hereditary-nephritis>.
6. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV $\alpha345$: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018; 93: 1045–51.
7. Puapatanakul P, Miner JH. Alport syndrome and Alport kidney diseases – elucidating the disease spectrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024; 33: 283–90.
8. Zhou X, Wang J, Mao J, Ye Q. Clinical manifestations of Alport syndrome – diffuse leiomyomatosis patients with contiguous gene deletions in COL4A6 and COL4A5. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 766224.
9. Pochet JM, Bobrie G, Landais P, Goldfarb B, Grünfeld JP. Renal prognosis in Alport's and related syndromes: influence of the mode of inheritance. *Nephrol Dial Transplant.* 1989; 4: 1016–21.
10. Marcocci E, Uliana V, Bruttini M, Artuso R, Silengo MC, Zerial M, et al. Autosomal dominant Alport syndrome: molecular analysis of the COL4A4 gene and clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 1464–71.
11. Aypek H, Krisp C, Lu S, Liu S, Kyllies D, Kretz O, et al. Loss of the collagen IV modifier prolyl 3-hydroxylase 2 causes thin basement membrane nephropathy. *J Clin Invest.* 2022; 132: e147253.
12. (NCBI) NCFBI. COL4A3 collagen type IV alpha 3 chain [Homo sapiens (human)] Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2025 [cited 2025 June 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1285>.
13. Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, Burnett L, Izzi V, et al. Prevalence estimates of predicted pathogenic COL4A3–COL4A5 variants in a population sequencing database and their implications for Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32: 2273–90.
14. Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F, et al. Guidelines for genetic testing and management of Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; 17: 143–54.

Avtor za dopisovanje:

Tjaša Hertiš Petek, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: tjasa.hertis.petek@ukc-mb.si

Klinični spekter Alportovega sindroma s prikazom primera



VZGOJNO-IZOBRAŽEVALNI MATERIALI ZA BOLNIKE IN STARŠE



Klinika za pediatrijo



DOKUMENT ZA TRANZICIJO KRONIČNIH NEFROLOŠKIH BOLNIKOV

DIAGNOZE:

IME IN PRIIMEK:

DATUM ROJSTVA:

KONTAKT

KLJUČNE INFORMACIJE O BOLEZNI:

Teža:

Višina:

Krvni tlak:

LABORATORIJSKI IZVIDI:

Datum:

Kreatinin:

Proteini:

oGF:

TERAPIJA:

PRVI DATUM PREGLEDA PO TRANZICIJI (INTERNISTIČNA NEFROLOŠKA AMBULANTA):

G24.01P0000073_izd1_31.7.2025
Velja od: 1. 8. 2025



TRANZICIJSKI TIM

Koordinator tranzicije: _____

Lečeči nefrolog pediater: _____

Ostali specialisti:

Psiholog: _____

Dietetik: _____

Drugi specialisti: _____

Lečeči nefrolog internist: _____

Ostali specialisti:

Psiholog: _____

Dietetik: _____

Drugi specialisti: _____

Osebni zdravnik: _____

Datumi kontrole v tranzicijski ambulanti:

**KLINIČNI POTEK BOLEZNI:**

PREPIS IZVIDOV OB ZADNJI KONTROLI:



PRIPRAVLJENOST NA TRANZICIJO

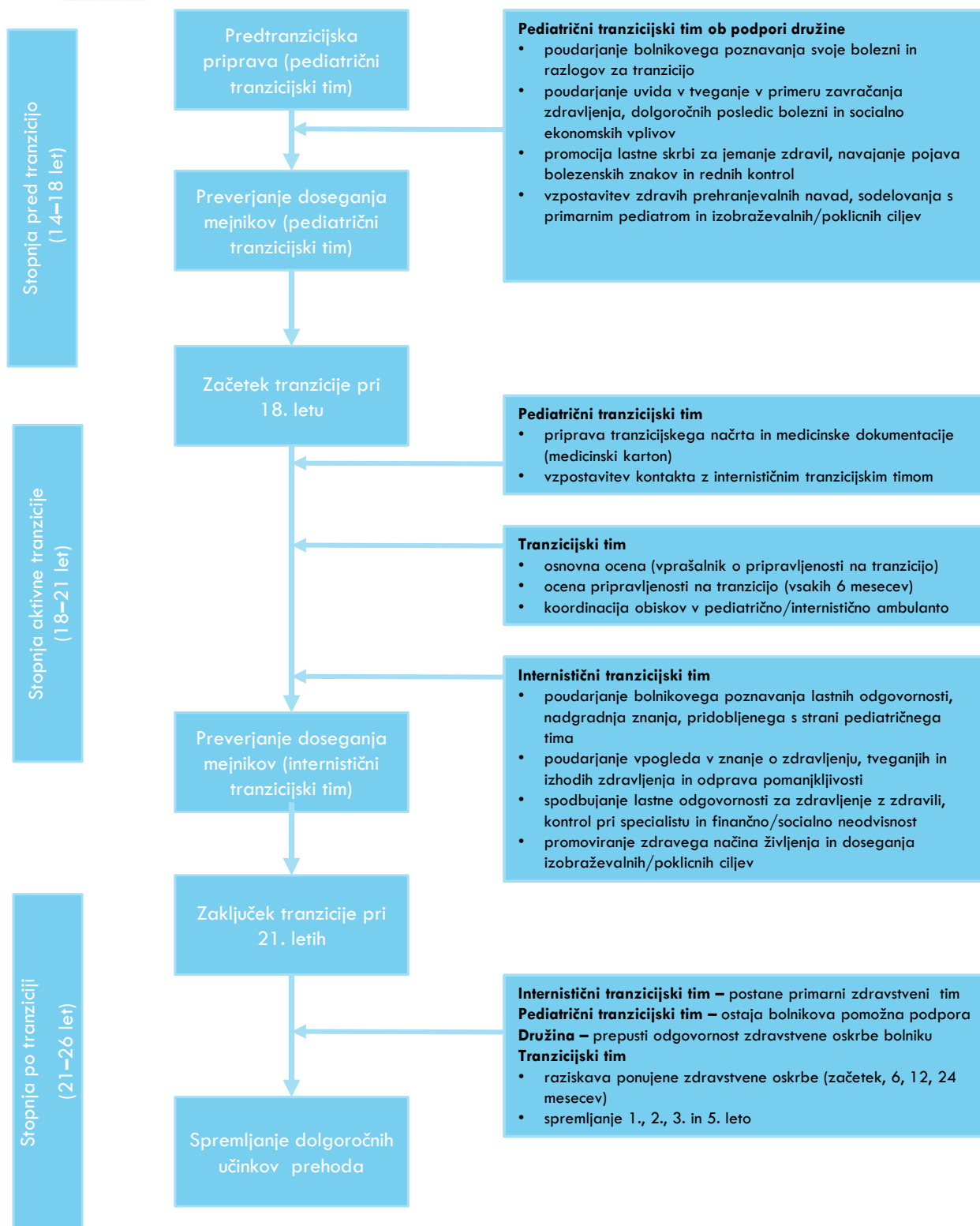
- ☐ _____ Razumem svojo bolezen in jo znam opisati
- ☐ _____ Poznam zdravila, ki jih jemljem in vem kakšni so odmerki
- ☐ _____ Sposoben sem sprejemanja odločitev o svojem zdravljenju
- ☐ _____ Poznam ureditev internističnega oddelka in terapevta, ki bo nadaljeval vodenje
- ☐ _____ Seznanjen sem z načinom za naročanje na kontrolne preglede
- ☐ _____ Sposoben sem sam prihajati v bolnišnico na kontrolne preglede
- ☐ _____ Seznanjen sem kako ukrepam v primeru medicinskega nujnega stanja
- ☐ _____ Sposoben sem razgovora o skrbah, ki zadevajo izvide krvnih preiskav in zdravljenje
- ☐ _____ Seznanjen sem z obveznimi prehranskimi navodili in s pomenom telesne dejavnosti
- ☐ _____ Primerno poznam področje spolnega zdravja
- ☐ _____ Zavedam se tveganj za zdravje, ki jih ima uporaba alkohola, kajenje in uporaba drog

Točkovalnik TR _x ANSITION	Datum	Datum	Datum	Datum
Vrsta bolezni				
Zdravila				
Upoštevanje jemanja zdravil in navodil o zdravljenju				
Prehrana				
Veščine samozdravljenja				
Informacije o reproduktivnem zdravju				
Veščine/šolanje				
Zavarovanje				
Nadaljevanje podpore				
Nov terapevtski tim				

Točkovanje: 0 – ni pripravljenosti, 0,5 – delna pripravljenost, 1 – pripravljenost.



TRANZICIJSKA POT



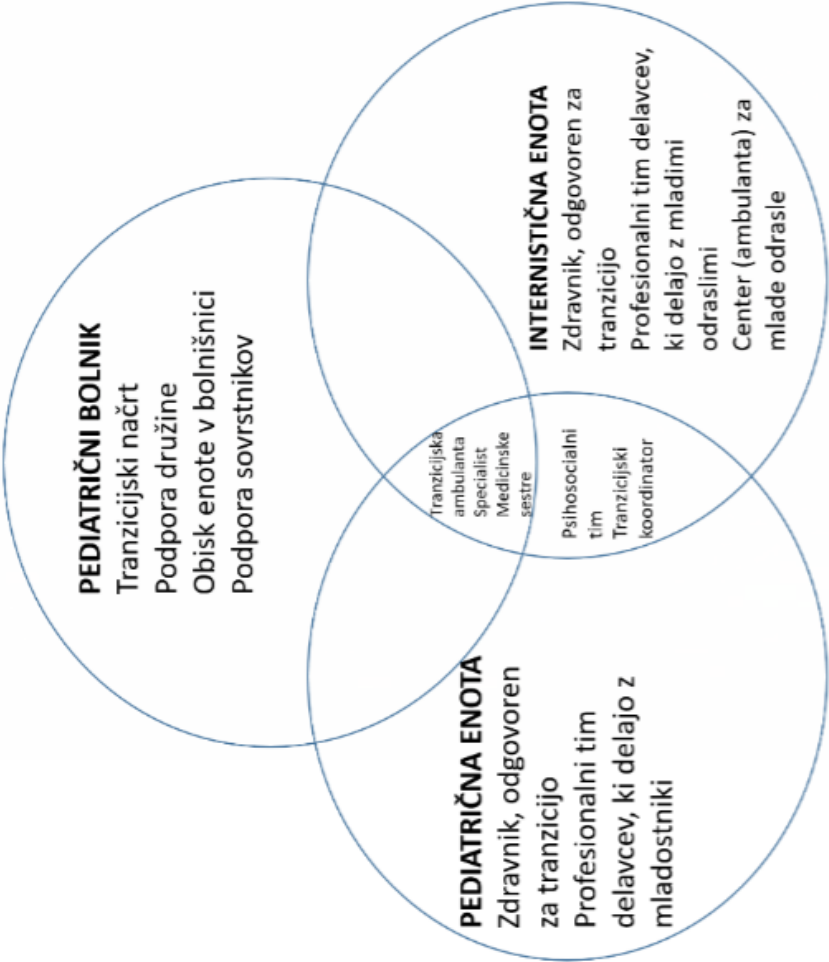


Tranzicija v
zdravstveni oskrbi

Informacije za starše in
bolnike



Sestavne enote uspešne tranzicije:



Klinika za pediatrijo, Enota za pediatrično nefrologijo
in arterijsko hipertenzijo

G24.01P0000051_izd1_7.8.2025
Večja od: 8. 8. 2025

TRANZICIJA = celostni, razvojno primeren in koordiniran prehod iz obravnave pri pediatrih k obravnavi zdravnikov različnih specialnosti odraslih bolnikov

Do 14. leta:
pediatrska
obravnav

14. – 18. leto:
ocena
pripravljenosti
tranzicije

18. – 21. leto:
tranzicija in
integracija v
obravnavo za
odrasle

Ovire:

- dolgotrajno sodelovanje s pediatrom,
- pomanjkanje informacij in strah kot najpomembnejši dejavnik pri težavni tranziciji,
- pomanjkanje zrelosti za prenos procesa odločanja k bolniku (namesto staršev),
- pomanjkanje izkušenj zdravnikov odraslih bolnikov s prirojenimi boleznimi in razvojnimi težavami,
- nezmožnost avtonomnega in samostojnega odločanja mladostnika z razvojnimi težavami, zaključek šolanja in zaposlitev,
- finančna samostojnost.

Med tranzicijo **izvajamo kontinuirano edukacijo** in preverjamo:

- razumevanje bolezni,
- njenih posledic,
- vpliva na zdravje,
- samostojno jemanje zdravil,
- razumevanje stranskih učinkov zdravil,
- vpliv drog na bolezen, zdravje in zdravila,
- vpliv bolezni na službeno zmožnost, funkcionalnost, reproduktivno zdravje, sposobnost samostojnega obiska pri zdravniku.

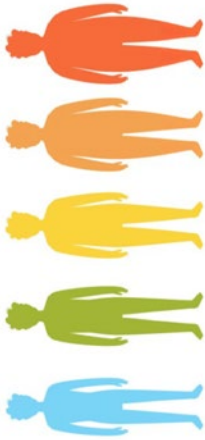
Priporočila za celotno obravnavo debelosti otrok v slovenskem in mednarodnem prostoru: ITM–indeks telesne mase.

Mednarodno sprejete usmeritve		Slovenske usmeritve
Primarna raven	-	-
	-	-
	-	-
	-	-
Sekundarna raven	-	-
	-	-
	-	-
	-	-
Terciarna raven	-	-
	-	-
	-	-
	-	-



Obravnava mladostnikov z debelostjo

Informacije za starše in bolnike



Klinika za pediatrijo, Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

G24.01P0000052_izd1_7.8.2025
Velja od: 8. 8. 2025

Debelost = indeks telesne mase nad 95. percentilom za starost in spol; vpliva na številne bolezni v mladosti in zgodnji odrasli dobi; = posledica neravnovesja med vnosom in porabo energije

Dejavniki tveganja:



Dodatni nasveti:

- vključitev celotne družine,
- dojenje v zgodnjem otroškem obdobju,
- pozornost pri otrokovih prehranjevalnih navadah že v zgodnjem otroštvu,
- pozornost pri sestavi hrane,
- obvezna vključitev zajtrka.



Poglavitna ukrepi na področju prehrane in telesne aktivnosti:

- uravnotežena prehrana s petimi obroki brez vmesnih prigrizkov;
- izključitev sladkarij, slanih prigrizkov in sladkih pijač;
- omejitev sedečih aktivnosti;
- povečevanje aerobnih aktivnosti (vsaj 60 min/dan).

Ob uspešni spremembi življenjskega sloga dodatni ukrepi (farmakološki, kirurški) le redko potrebni.

SPONZORJI SREČANJA

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

GENESIS BIOPHARMA

FARMEDICA

ASTRAZENECA UK LIMITED

CHIESI SLOVENIJA

TIK

LEK FARMACEVTSKA DRUŽBA

STADA

