

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

# VI. PEDIATRIČNA NEFROLOŠKA ŠOLA

Zbornik predavanj



**BOLEZNI LEDVIC V NEONATALNEM IN  
ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU**

13. september 2024

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**

**Asist. 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**

Tisk:

**Dravski tisk, Maribor**

Naklada:

**200 izvodov**

---

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Univerzitetna knjižnica Maribor

616.62-008.22-053.2(082)

PEDIATRIČNA nefrološka šola (6 ; 2024 ; Maribor)

VI. Pediatrična nefrološka šola : zbornik predavanj : bolezni ledvic v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju : 13. september 2024, Višja strokovna šola za gostinstvo in turizem Maribor (velika dvorana) / [urednik Nataša Marčun Varda]. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2024

ISBN 978-961-7196-51-1

COBISS.SI-ID 206574083

Organizacijski odbor:

**Mladen Crnobrnja**

**Sonja Golob Jančič**

**Martina Filipič**

**Mirjam Močnik**

**Tadej Petek**

**Rebeka Gerlič**

**Monika Pevec**

**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
FIZIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA DELOVANJA LEDVIC V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU Viljem Pohorec, Eva Paradiž Leitgeb, Jurij Dolenšek, Andraž Stožer	15
OBRAVNAVA IN SPREMLJANJE INTERNISTIČNIH BOLNIKOV Z ANAMNEZO LEDVIČNE BOLEZNI V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU Renata Smogavec, Sebastjan Bevc	29
GENETSKA DIAGNOSTIKA LEDVIČNIH BOLEZNI V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU: PREDSTAVITEV PRIMERA Tamara Nikuševa Martić, Ivana Trutin, Danijela Krgović	35
LEDVIČNA BIOPSIJA PRI DIAGNOSTIKI BOLEZNI LEDVIC V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU Nika Kojc	41
PREVENTIVA, ZGODNJE DIAGNOSTICIRANJE IN OBRAVNAVA BOLEZNI LEDVIC V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU Nataša Marčun Varda	47
BOLNIK S PRIROJENO ANOMALIJO SEČIL – POGLED PEDIATRIČNEGA NEFROLOGA Sonja Golob Jančič	61
BOLNIK S PRIROJENO ANOMALIJO SEČIL – POGLED PEDIATRIČNEGA UROLOGA Dejan Bratuš	73
BOLNIK S TUBULOPATIJO – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU Martina Filipič	81
PEDIATRIČNI BOLNIK Z GENETSKO ALI SINDROMSKO BOLEZNIJO, KI PRIZADENE LEDVICE – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda	93
BOLNIK Z OKUŽBO SEČIL – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU DOJENČKOV IN MALČKOV Tadej Petek, Nataša Marčun Varda	107
OTROK S CISTIČNO BOLEZNIJO LEDVIC – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU Tjaša Hertiš Petek, Nataša Marčun Varda	117
OBRAVNAVA NOVOROJENCA Z BOLEZNIJO LEDVIC V PORODNIŠNICI Teja Senekovič Kojc	125
OBRAVNAVA DOJENČKA Z BOLEZNIJO LEDVIC NA PRIMARNI PEDIATRIČNI RAVNI Alenka Koren	137
METODE NADOMESTNEGA ZDRAVLJENJA LEDVIČNE ODPOVEDI V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU Mladen Crnobrnja	147
ZDRAVSTVENA NEGA NOVOROJENČKA Z ODPRTIM URAHUSOM: PRIKAZ PRIMERA Ana Vidovič, Ksenija Štiglic	155
PREHRANA BOLNIKOV Z BOLEZNIJO LEDVIC V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU Mojca Podgoršek	161
OTROK Z NEFROSTOMO Petra Kuzma, Gordana Rudelič	167
BOLNIK S TUBULOPATIJO – PRIKAZ PRIMERA Mirjam Močnik, Martina Filipič, Nataša Marčun Varda	173



## SEZNAM SODELUJOČIH

Prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., spec. internist, svetnik  
Doc. dr. Dejan Bratuš, dr. med., spec. urolog  
Doc. dr. Jurij Dolenšek, univ. dipl. biol.  
Martina Filipič, dr. med., spec. pediater  
Asist. Sonja Golob Jančič, dr. med., spec. pediater  
Tjaša Hertiš Petek, dr. med.  
Bojana Klobasa, dipl. m. s.  
Izr. prof. dr. Nika Kojc, dr. med., spec. patolog  
Alenka Koren, dr. med., spec. pediater  
Doc. dr. Danijela Krgovič, univ. dipl. biokem.  
Petra Kuzma, 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.  
Tadej Petek, dr. med., spec. pediater  
Asist. dr. Eva Paradiž Leitgeb, dr. med.  
Monika Pevec, dipl. m. s., mag. zdrav. – soc. manag.  
Mojca Podgoršek, mag. inž. živ.  
Asist. dr. Viljem Pohorec, dr. med.  
Gordana Rudelič, dipl. m. s.  
Asist. Teja Senekovič Kojc, dr. med., spec. pediater, spec. neonatolog  
Renata Smogavec, dr. med., spec. nefrolog  
Prof. dr. Andraž Stožer, dr. med.  
Ksenija Štiglic, dipl. m. s.  
Dr. Ivana Trutin, dr. med., spec. pediater nefrolog  
Matija Žerdin, dr. med., spec. radiolog  
Ana Vidovič, dipl. m. s.

### **MODERATORJI POSAMEZNIH SKLOPOV**

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

**DRUGI SKLOP:** Mirjam Močnik, Dejan Bratuš

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

**ČETRTI SKLOP:** Martina Filipič, Tadej Petek





## ZBORNIKU NA POT

***Povejte mladim, da je svet lep.  
In da je vredno za sabo pustiti sled.  
Dobro, dostojanstveno sled.***

(I. Vide)

Z leti se vedno bolj zavedam, kako neusmiljeno mineva čas in kako pomembno je dobro izkoristiti vsako minuto razpoložljivega časa. Pa to ne velja le za prosti čas, ampak tudi za službene obveznosti. Komaj smo zaključili V. pediatrično nefrološko šolo, že je tu VI. šola, in to z novimi nalogami in zadolžitvami. A ob dobro opravljenem delu ostane tudi vidna sled! S tem poskušam vedno motivirati mlade kolege, ko vsako leto zamujajo s pošiljanjem svojih prispevkov. Na koncu se vedno vse dobro izteče in pripravi se zbornik, vreden strokovno dobre enote, kot je naša. Da, dobri smo, in na to moramo biti ponosni. In celo izplača se, čeprav članek večkrat pišemo doma, v poznih urah, ko vsi domači že spijo, in sploh ni dodatno finančno nagrajen. Opravljeno strokovno in izobraževalno delo je namenjeno našim bolnikom, kajti njihovi dobri obravnavi smo zavezani vsi. To pa nam mora biti dobra motivacija za delo!

Tokratno nefrološko šolo smo posvetili boleznim sečil in sečnih izvodil novorojenčkov in dojenčkov, torej najbolj ranljivi pediatrični populaciji. Patologija je pestra in zajema praktično celotno področje pediatrične nefrologije, in sicer od pogostih okužb sečil do redkih dednih nefropatij. Tako kot prejšnja leta smo se področja lotili celostno in multidisciplinarno. Zavedamo se tudi pomena timskega dela, tako da tudi letos z nami sodelujejo medicinske sestre, ki so nepogrešljiv del tima, ki kakovostno obravnava bolnike. Povabili smo interniste nefrologe, ki po opravljenem obzirnem procesu tranzicije prevzamejo naše kronične bolnike, tudi tiste, diagnosticirane v najzgodnejšem obdobju, vendar v času, ko ti izpolnijo potrebna merila za varno predajo v njihove roke. Na ta način je zagotovljena potrebna kontinuiteta spremljanja, a tudi poznavanja razvojnih posebnosti, ki so prav pri najmlajših starostnih skupinah za področje internističnih specialnosti najbolj zahtevne. Tudi letos smo se potrudili in pripravili pisne prispevke, ki smo jih obogatili z lani dobro sprejetimi slikovnimi predstavitevami. Pripravili smo tudi dve novi zloženki kot izobraževalno gradivo, namenjeno našim bolnikom in njihovim staršem. Za popestritev smo dodali prikaz nekaj kliničnih primerov, teoretični del pa obogatili s praktičnimi delavnicami, ki smo jih tokrat uvrstili znotraj posameznih sklopov, v upanju, da se še izboljša medsebojno sodelovanje. Bolezni prikazujemo z vidika diferencialnega diagnosticiranja, zdravljenja in spremljanja. Tudi letos poudarjamo pomen preventivnega delovanja na vseh ravneh, in sicer v tesnem sodelovanju s primarno ravni. Pomembno je tudi vključevanje drugih subspecialistov, kot so npr. genetiki, in podpornih dejavnosti, kot je prehranska obravnava.

V nefrološki enoti omenjeni način dela že mnoga leta spodbujamo in gojimo. Starejši kolegi se zavedamo, da moramo s svojim zgledom, delavnostjo, odprtostjo za nove ideje, spoštljivim odnosom in skrbjo za bolnike ne samo puščati sled, ampak poskrbeti, da se »naše« vrednote prenašajo na generacije mladih strokovnjakov. Spodbujati želimo presežke strokovnosti, ki vodijo k napredku. Tako se vsem sodelujočim tudi letos zahvaljujemo za pomoč pri izvedbi dogodka, za sodelovanje pri izpolnjevanju vizije in za prispevek k strokovnemu delu in s tem napredku mariborske pediatrične nefrologije. Vam, naši zvesti poslušalci in bralci, pa ob udeležbi na dogodku in prebiranju strokovnih prispevkov želim veliko novih spodbud, da boste informacije lahko koristno uporabili pri delu z našimi »skupnimi« bolniki.

Nataša Marčun Varda



**VI.**  
**PEDIATRIČNA**  
**NEFROLOŠKA**  
**ŠOLA**

---



**BOLEZNI LEDVIC  
V NEONATALNEM  
IN ZGODNJEM  
OTROŠKEM OBDOBJU**

---



# FIZIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA DELOVANJA LEDVIC V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU

## PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF KIDNEY FUNCTION IN THE NEONATAL AND EARLY CHILDHOOD PERIOD

Viljem Pohorec,<sup>1</sup> Eva Paradiž Leitgeb,<sup>1</sup> Jurij Dolenšek,<sup>1,2</sup> Andraž Stožer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

<sup>2</sup>Oddelek za biologijo, Fakulteta za naravoslovje in matematiko, Univerza v Mariboru

### IZVLEČEK

Med fetalnim in v zgodnjem postnatalnem razvoju se morfologija in delovanje ledvic bistveno spremenita tako, da se doseže sposobnost za ustrezno homeostazo tekočin in elektrolitov, ki je ključnega pomena za preživetje po rojstvu. V fetalnem obdobju se število nefronov poveča, in sicer običajno do končnega števila. Povečata se pretok krvi skozi ledvice in glomerulna filtracija. Začenja pa se tudi tvorba urina. Kljub temu ledvice šele po rojstvu prevzamejo poln nadzor nad homeostazo tekočin in elektrolitov, kar je pred rojstvom predvsem funkcija posteljice. Ta prehod omogočijo ključne prilagoditve v glomerulni filtraciji, hemodinamskih spremembah, tubulni reabsorpciji in ledvičnem prenosu natrija, klorida, glukoze in beljakovin ter drugih topnih snovi. Razumevanje teh fizioloških in patofizioloških procesov je pomembno, saj omogočajo vpogled v prirojene anomalije, vpliv prezgodnjega rojstva na delovanje ledvic in dolgoročne posledice razvojnih pomanjkljivosti na zdravje odraslih. Poleg tega so podlaga za razvoj terapevtskih strategij za ublažitev škodljivih učinkov prezgodnjega rojstva ali perinatalnih zapletov na delovanje ledvic.

**Ključne besede:** delovanje ledvic, fiziologija, patofiziologija, novorojenček, dojenček.

### ABSTRACT

The kidneys undergo substantial changes in their morphology and function during the foetal and early postnatal development to achieve competent fluid and electrolyte homeostasis, which is crucial for survival after birth. During the foetal period, the number of nephrons increases, typically to their final number, the renal blood flow and the glomerular filtration rates increase, and the production of urine starts. However, it is only after birth that the kidneys take full responsibility for fluid and electrolyte homeostasis, which is primarily a function of the placenta before birth. The transition is enabled by crucial adaptations in the glomerular filtration rate, haemodynamic changes, tubular reabsorption and renal handling of sodium, chloride, glucose, and proteins, as well as other solutes. The understanding of these physiological and pathophysiological processes is important, as they offer insight into congenital anomalies, the impact of preterm birth on renal function, and the long-term consequences of developmental deficits on adult health. Furthermore, they serve as a basis for the development of therapeutic strategies to mitigate the adverse effects of preterm birth or perinatal complications on renal function.

**Key words:** kidney function, physiology, pathophysiology, neonate, infant.

## UVOD

Razvoj ledvic je zapleten in natančno uravnan proces, ki se začne zgodaj v embriogenezi in se nadaljuje skozi fetalni razvoj do postnatalnega obdobja v obdobju novorojenčka. Osnovna funkcija ledvic, filtracija krvi in vzdrževanje homeostaze, je bistvena za vzdrževanje življenja, zato je razumevanje njenega razvoja ključnega pomena za razjasnitev izvora različne patologije sečil, ki se obravnava pri otroku. Ontogeneza ledvic pri sesalcih zrcali njihovo filogenetsko evolucijo in prehaja skozi stopnje, ki so analogne predhodnikom ledvic pri zgodnjih vretenčarjih. Te stopnje, ki se imenujejo pronéfros, mezonéfros in metanéfros, predstavljajo izjemno strategijo evolucije pri izpopolnjevanju ledvične funkcije. Med fetalnim razvojem se ledvici pomembno morfološko in funkcionalno preoblikujeta. Sprva imata pri vzdrževanju ravnovesja tekočin in elektrolitov sicer sekundarno vlogo v primerjavi s posteljico. Z napredovanjem nefrogeneze pa se povečuje sposobnost ledvic za glomerulno filtracijo (GFR) in tubulno reabsorpcijo, kar je podlaga za samostojno uravnavanje notranjega okolja telesa po rojstvu. Za ta razvoj so ključnega pomena spremembe v pretoku krvi skozi ledvici in pri GFR, ki se močno izrazijo okoli rojstva. To omogoča anatomsko in fiziološko zorenje ledvičnega ožilja, ki odslikava občutljivo medsebojno delovanje hemodinamskih sil in celičnih signalnih poti. V postnatalnem obdobju ledvice hitro prevzamejo polno odgovornost za homeostazo. Zapleteno ravnovesje vode in elektrolitov, za katerega je prej skrbela posteljica, postane odvisno od delovanja novorojenčkovih ledvic. Ta prehod zaznamujejo pomembne prilagoditve GFR, tubulne reabsorpcije in ravnanja ledvic z različnimi topljenci, vključno z glukozo, beljakovinami, kalijem, fosfatnimi in kloridnimi ioni. Razumevanje fizioloških in patofizioloških procesov, ki uravnavajo razvoj ledvic, ni le temeljnega pomena za razvojno biologijo, temveč je odločilno tudi za klinično prakso. Omogoča vpogled v prirojene anomalije, razumevanje vpliva prezgodnjega rojstva na delovanje ledvic in vloge dolgoročnih posledic primanjkljajev med razvojem ploda in v zgodnjem otroštvu na zdravje odraslih.

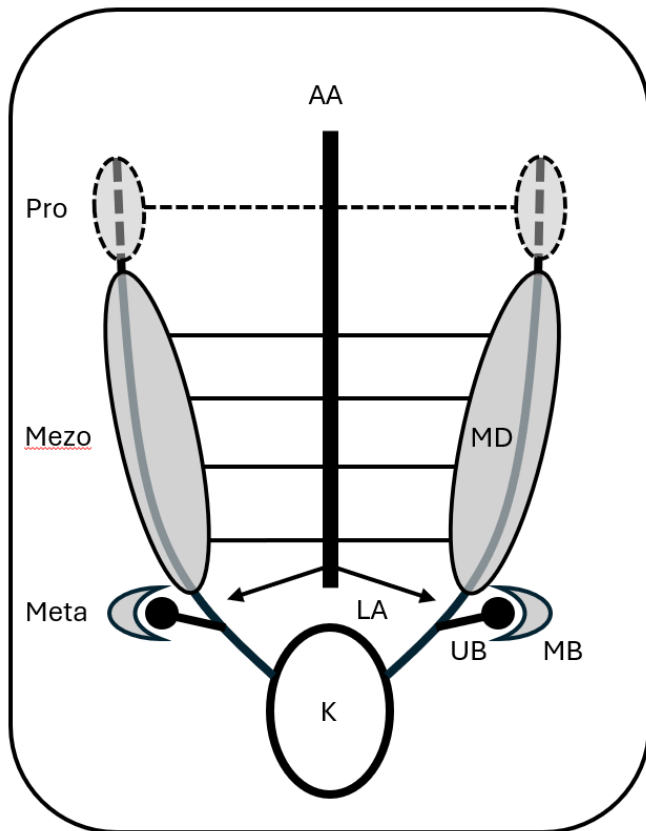
## ZA RAZVOJ LEDVIČNE FUNKCIJE POMEMBNI VIDIKI FILOGENEZE, ONTOGENEZE IN STRUKTURE LEDVIC

V filogenezi vretenčarjev ločimo 4 oblike ledvic. Arhinéfros ali hólonéfros je ledvica, ki se razteza preko celotne dolžine organizma in je sestavljena iz primitivnih segmentov, ki se drenirajo v par arhinéfrosnih vodov, od tam pa v kloako. To naj bi bila, hipotetično, ledvica prednikov sodobnih vretenčarjev. Najdemo pa jo v zarodkih glenavic, ki so primitivni, jeguljam podobni predniki vretenčarjev z lobanjo, a brez čeljusti in z ne docela razvitimi vretenci. Iz kranialnega dela arhinéfrosa se razvije kasneje v filogenezi prónéfros, iz srednjega dela mézonéfros in iz najbolj kavdalnega dela métanéfros. Pronefros je delno funkcionalna oblika ledvice pri odraslih glenavicah, funkcionalna tudi v zarodkih rib in dvoživk, hkrati pa se prehodno pojavi v zarodkih plazilcev, ptic in sesalcev. Pri odraslih glenavicah in dvoživkah je funkcionalna stopnja ledvice mezonefros, pri plazilcih, pticah in sesalcih pa metanefros ali stalna ledvica (1, 2).

V ontogenezi sesalcev se ledvice razvijejo iz intermediarnega mezoderma v 3 zaporednih, delno prekrivajočih se fazah, kot pronéfros, mezonéfros in metanéfros. Zadnje raziskave kažejo, da pronefros ni svoja razvojna stopnja, ampak gre za prehodni del najbolj zgornjega mezonefrosa, ki nastane iz zgornjih vratnih odsekov intermediarnega mezoderma, se nato loči od bolj kavdalnega mezonefrosa po segmentiranosti in pri človeku nikdar ni funkcionalen. Pojavi se v začetku 4. tedna razvoja in do 25. dne že propade (3, 4). Mezonefros pri človeku nastane praktično hkrati s pronefrosom v začetku 4. tedna iz spodnjih vratnih, prsni in zgornjih ledvenih segmentov intermediarnega mezoderma. Mezonefrosni vod je v bistvu preostali kavdalni del pronefrosnega voda. Vanj pa se odpirajo tubuli mezonefrosa. Glomeruli mezonefrosa so t. i. notranji ali integrirani glomeruli, kar pomeni, da objemajo odcepišča aorte. V njih se med 6. in 10. tednom razvoja odvija filtracija, primitivni urin pa se steka po tubulih v mezonefrosni vod in od tam v kloako oz. v urogenitalni sinus (Slika 1) (4).

*Mezonefros pri ženskah propade proti koncu prvega trimesečja, pri moških pa tubuli postanejo eferentna izvodilca testisa, mezonefrosni vod se preimenuje v Wolffov vod. Iz njega pa se razvijejo nadmodek, semenovod, semenjak in ejakulacijski vod prostate (4).*





**Slika 1:** Ontogeneza ledvice v 5. tednu. V smeri od kranialno proti kaudalno si sledijo 3 tipi ledvic. Pronefros (Pro) je v regresiji, mezonefros (Mezo) prejema kri iz vej trebušne aorte (AA) in izloča primitivni urin v mezonefrosni vod (MD), ki se steka v kloako (K). Iz mezonefrosnega voda v kaudalnem delu brsti uretrov brstič (UB), v okolišnjem mezenhimu pa se inducira metanefrogeni blastem (MB). Proti razvijajočemu se metanefrosu (Meta) brsti veja trebušne aorte, ki bo zagotovila pretok krvi za končno ledvico. Iz njenih poganjkov se bodo razvile ledvične žile (LA).

Metanefros se pri človeku začne razvijati na koncu 4. tedna in začne delovati v 10. tednu, s čimer v celoti nadomesti mezonefros. Razvije se tako, da iz vsakega od obeh mezonefrosnih vodov v 28. dnevu izraste po 1 uretrov brstič, ki v 32. dnevu prodre v metanefrogeni blastem v spodnjem ledvenem in križnem delu. Uretrov brstič se začne razvejevati in tvori 12–14 generacij poganjkov v procesu, ki mu pravimo razvejitevna morfogeneza (5).

Razvejitevna morfogeneza je eden najbolj ključnih procesov organogeneze. A ne le v ledvicah, ampak tudi v pljučih, trebušni slinavki in žilnem sistemu, pri čemer ti organski sistemi kažejo podobne genetske in patofiziološke značilnosti v okviru paradigme fetalnih vzrokov bolezni v odraslosti. To velja predvsem pri ledvičnem popuščanju, kronični obstruktivni pljučni bolezni, sladkorni bolezni in boleznih žil (6).

Poganjki uretrovega brstiča se delijo do 32. tedna. 1. generacija poganjkov tvori velike čašice, 2. generacija vsrka 3. in 4. generacijo in tvori majhne čašice, poganjki od 5. generacije dalje pa tvorijo piramide z zbiralci. Preostali del uretrovega brstiča tvori sečevod in ledvični meh. Na drugem skrajnem koncu se kortikalna zbiralca oz. njihovi poganjki v obliki t. i. začetnih zbiralc povežejo z distalnimi zvitimi tubuli, ki nastajajo ob stiku z uretrovim brstičem iz nefroblastnih celic metanefrogenega blastema; in sicer tako kot ostali deli nefrona od glomerula do distalnega zvitega tubula (7). Celice na vrhu vsake veje uretrovega brstiča inducirajo nastanek t. i. ledvičnega vezikla iz intermediarnega mezoderma, v katerega prodrejo. Pri tem se celice ledvičnega vezikla iz mezenhimskih preobrazijo v epitelne celice in tvorijo nefron. Obratno signali iz intermediarnega mezoderma nadzorujejo ustrezno razvejanje uretrovega brstiča. Najbližje (proksimalne) epitelne celice nastajočega nefrona se diferencirajo v parietalne celice Bowmanove kapsule in podcite. Objamejo kapilarni klobčič, ki nastane v sosednjem mezenhimu in predstavlja glomerulne kapilare. Preko njihove stene se začne odvijati proces ultrafiltracije. Primarni urin, ki nastane, se koncentrira v tubulnem sistemu in steka v votli sistem do mehurja. Avtonomni živčni sistem ledvice, ki nadzoruje žilni tonus in proces tvorbe urina, nastane iz celic nevralnega grebena. Te celice na začetku razvoja metanefrosa vdrejo vanj (1, 4, 7).

Glavna funkcija GFR in nastajanja urina, ki je prisotna v plodu med 10. tednom in rojstvom, ni uravnavanje bilance vode in toplencev ali kislinsko-bazičnega ravnovesja, saj to vlogo še naprej izvaja pretežno posteljica, ampak predvsem tvorba amnijske tekočine, uravnavanje arterijskega tlaka in sodelovanje pri tvorbi vitamina D in eritropoetina (8). Do 20. tedna razvoja urin ploda prispeva že približno 80 % amnijske tekočine. Hitrost nastajanja urina pa narašča in doseže 2–10 mL/h med 20. in 25. tednom, 5–40 mL/h med 30. in 35. tednom in 15–50 mL/h do 40. tedna (6, 9–13). Z drugimi besedami! Tvorba urina se med 20. in 40. tednom poveča približno za 10-krat.

Plod z bilateralno agenezijo ledvic ima malo amnijske tekočine (oligohidramniji) in je utesnjen v majhnem amnijskem prostoru, zaradi česar razvije t. i. Potterjev sindrom in umre v maternici ali kmalu po rojstvu. Nastanek uretrovega brstiča inducira ligand iz metanefrogenega blastema, (Gdnf). Ta se veže na receptor Ret v celicah mezonefrosnega voda. Pri ljudeh z agenezijo ledvic je v 40 % prisotna mutacija v genu RET, pri do 10 % ljudeh mutacija v genu za ligand Gdnf, to je GDNF (4).

Prve nefrone najdemo v jukstamedularnem območju ledvice. V 22. tednu nosečnosti so še vsi nefroni v človeškem plodu jukstamedularni. Razvoj nefronov nato napreduje centrifugalno proti kapsuli. Kadar koli med razvojem je delež zrelih nefronov večji v jukstamedularnem območju kot pa v zunanji skorji. Nastajajoči nefroni se nahajajo v t. i. nefrogeni coni tik pod kapsulo ledvice. V metanefrosu potekajo tri osnovne faze rasti, pri čemer se te faze v veliki meri prekrivajo. Prva faza je nefrogeneza ali razvoj novih nefronov, ki se pri človeku konča pri 36. tednih starosti ploda, pri čemer 60–80 % nefronov nastane v zadnjem trimesečju (6, 14). Tako ima donošeni novorojenček toliko nefronov, kot jih bo imel do konca življenja, nedonošenček pa bo tvoril nove nefrone še nekaj časa po rojstvu, vsaj še približno 4–6 tednov (15). Rojstvo v obdobju nefrogeneze pa pomeni tveganje za zmanjšano ledvično rezervo zaradi izpostavljenosti zunajmaterničnemu okolju in zdravlilom, nefrotoksičnim kemikalijam iz okolja ali obdobjem hipotenzije zaradi srčnožilne nestabilnosti. Raziskave nakazujejo, da kljub nadaljevanju nefrogeneze nedonošenčki ne dosežejo primerljivega števila nefronov kot donošeni novorojenci, zato je pogostnost nefunkcionalnih atubulnih ali cističnih nefronov pri njih pogostejša (6).

*Podobno kot pri človeku se nefrogeneza konča pred rojstvom tudi pri ovci (16) in morskem prašičku (17). Po drugi strani pa se pri psu nefrogeneza po rojstvu nadaljuje približno 2 tedna (18), pri prašiču 3 tedne (19) in pri podgani 4–6 tednov (20). Ta dejstva so pomembna za razumevanje, kolikšna je translacijska relevantnost modelov poskusnih živali, od katerih nekatere omenjamo tudi v nadaljevanju.*

Druga faza rasti je anatomsko dozorevanje že prisotnih nefronov. Tako pride do sprememb v histologiji glomerulov in tubulov, ki bi teoretično lahko vplivale na delovanje ledvic. V to fazo rasti ledvic so vključene biokemične in encimske spremembe v ledvičnih celicah. Zadnja faza razvoja ledvic je faza rasti nefrona brez očitnega histološkega ali biokemičnega zorenja. Gre predvsem za podaljševanje tubulov, povečevanje žilne površine in mezangija (6). Vendar pa se v tej fazi rasti glomeruli, proksimalni in distalni tubuli, kortikalni in jukstamedularni nefroni ne razvijajo nujno z enako hitrostjo, kar ustvarja spreminjajoče se ravnovesje v delovanju teh delov ledvic (15). Končno število nefronov na posamezno ledvico je pri človeku izredno variabilno in znaša med 200.000 in 2.000.000, kar je posledica genetskih dejavnikov in razmer med nefrogenezo (8). Za naslednje poglavje, v katerem bomo obravnavali pretok krvi skozi ledvice (*angl.* renal blood flow, RBF), je predvsem pomembno dejstvo, da so

glomerulne endotelne celice sprva izoprizmatске oblike. V veliki meri zapirajo svetlino kapilar, zaradi česar so te slabo prekrvljene in prejemajo le okrog 2 % minutnega volumna srca (MVS). Z rastjo nefrona se glomerulne celice razredčijo in sploščijo, najprej v bolj jukstamedularnih delih, kjer najprej dozori. Kapilare v bolj kortikalnih predelih pa se razširijo kot zadnje (6, 21).

*Povezava med manjšim številom nefronov ob rojstvu in pojavom hipertenzije in/ali kronične ledvične bolezni je dobro dokumentirana (6, 22–26). Število nefronov pri posameznikih lahko variira tudi do 13-krat, kar odlikava vpliv številnih dejavnikov, od etničnega in genetskega ozadja pa vse do zdravja in prehrane matere ter drugih dejavnikov okolja. Posebej pomembni so dejavniki, kot sta beljakovinsko-kalorična podhranjenost nosečnice ali preeklampsija. To lahko privede do prezgodnjega poroda in/ali nizke porodne teže (25, 27).*

*Število nefronov ob rojstvu samo po sebi ne napoveduje nujno, da se bo razvila ledvična disfunkcija. Toda posamezniki z manjšim številom nefronov imajo manjšo funkcionalno rezervo, zaradi česar so bolj ranljivi za dodatne akutne ali kronične okvare. Izkušnje z darovalci ledvic, ki izgubijo polovico svojih nefronov, kažejo, da ni ključno le število nefronov, ampak tudi časovni okvir te izgube. Izguba nefronov v kritičnem perinatalnem obdobju, ko poteka nefrogeneza, je povezana tudi z nižjo kakovostjo preostalih nefronov, kar še dodatno povečuje tveganje za kasnejše težave (28).*

*Mehanizem, ki povezuje manjše število nefronov ob rojstvu s povečanim tveganjem za pojav hipertenzije ter kronične ledvične bolezni, razlaga t. i. hiperfiltracijska teorija. Ta predpostavlja, da preostali glomeruli ob izgubi drugih glomerulov to kompenzirajo s povečano filtracijo, kar pa dolgoročno vodi v stanje preobremenjenosti, kar poslabša delovanje ledvic (29).*

*Najbolj natančno oceno števila nefronov omogoča metoda disekcije in frakcionacije (*angl.* disector/fractionator combination). Ta metoda ima kar nekaj pomanjkljivosti, ki omejujejo klinično uporabnost. Zahteva namreč vzorec celotne ledvice, specializirano znanje in je časovno potratna (30, 31). Trenutno si prizadevajo za razvoj alternativnih metod, ki bi bile bolj primerne tudi za vsakdanjo klinično uporabo. V poštev prihaja kombinacija slikovnih metod in analize bioptičnih vzorcev ter, kar bi bilo idealno, povsem neinvazivnih radioloških tehnik (32, 33). Takšne metode bi omogočile natančnejše odkrivanje in spremljanje najbolj ogroženih posameznikov (26).*

## PRETOK KRVI SKOZI LEDVICE V OBDOBJU PRENATALNEGA IN POSTNATALNEGA RAZVOJA

Za ledvično funkcijo v prenatalnem in perinatalnem obdobju je značilen izjemno majhen RBF v primerjavi z odraslostjo. V tem poglavju zato obravnavamo značilnosti razvoja vrednosti RBF in ključne mehanizme, ki pri tem sodelujejo. Poudarjamo, da ledvična funkcija ploda ne zadostuje za presnovne potrebe razvijajočega se ploda. Večino časa intrauterinega razvoja pri izločanju t. i. obveznih topljencev sodelujejo plodove ovojnice in posteljica. Delež, ki ga k homeostazi elektrolitov, drugih topljencev in vode prispevajo ledvice, pa v nosečnosti narašča. Po rojstvu prevzame celotno presnovno breme (34). Pri ljudeh se RBF in GFR pojavita hitro po začetku gestacije, že okrog 8. tedna, ko se pojavijo prvi glomeruli mezonéfosne ledvice. RBF in GFR se počasi linearno zvečujeta do 34. tedna, potem pa strmo narasteta do 36. tedna, ko se nefrogeneza zaključí. Tudi kasneje, do konca nosečnosti in v neonatalnem obdobju, RBF narašča in se v vse v večji meri centrifugalno preusmerja iz sredice in notranje skorje v kasneje nastale kortikalne dele skorje (35).

Povprečna ledvica odraslega tehta 150 g. Obe ledvici skupaj prejmeta približno 20–25 % RBF ali okrog 1.000–1.200 mL/min, kar pomeni, relativni pretok okrog 4 mL/g tkiva. Ledvice ploda v večini časa intrauterinega obdobja razvoja prejmejo samo približno 2–4 % MVS oz. približno 1 mL/g tkiva. Ta vrednost tik pred rojstvom naraste na približno 5–6 % in v prvem tednu po rojstvu na 8–10 % (21). V 1. mesecu po rojstvu naraste na približno 15 %, potem pa do 2. leta življenja doseže vrednosti, ki so značilne za odrasle, tj. okrog 20–25 % (36). Očistek paraamino hipurne kisline (PAH) omogoča natančnejšo oceno absolutnih vrednosti t. i. efektivnega RPF (ERPF). Znaša približno 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pri 30 tednih gestacije, 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pri 35 tednih gestacije in 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pri 40 tednih gestacije. Vrednosti se nato do obdobja malčka zvečajo na 300 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in do odraslosti na približno 650 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pri tem naj omenimo, da MVS pri novorojenčku znaša okrog 2,5–4 l/min/m<sup>2</sup> in pri odraslih okrog 3 l/min/m<sup>2</sup> (6).

*Če predpostavimo vrednost hematokrita pri okrog 40 %, pomenijo zgornje vrednosti ERPF vrednosti RBF približno 30, 75, 133, 500 in 1100 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.*

Na povečevanje RBF z razvojem lahko načeloma vplivajo anatomske in hemodinamske dejavniki. Med anatomske sodi povečevanje mase ledvičnega tkiva, med hemodinamske

pa spreminjanje arterijskega tlaka in upora ledvičnih žil (*angl.* renal vascular resistance, RVR). Ker se pri človeku nefrogeneza zaključí v 36. tednu življenja in RBF, normiran na maso oz. telesno površino, ne doseže vrednosti pri odraslih vse do 2. leta življenja, morajo v postnatalnem življenju ključno vlogo pri povečevanju RBF igrati hemodinamski dejavniki, torej srednji arterijski tlak oz. perfuzijski tlak ledvic in RVR. RVR je sprva izjemno visok kot posledica prevlade vazokonstriktorskih dejavnikov, predvsem angiotenzina II in noradrenalina. Z razvojem ledvic v maternici se RBF poveča, saj se ledvična žilna upornost zmanjša.

*Spremljanje hemodinamskih parametrov med nefrogenezo pri človeku je zahtevno, saj se v celoti odvije med razvojem v maternici. Nekatere kvantitativne ocene pa je vendarle mogoče pridobiti od poskusnih živali z nefrogenezo, ki se nadaljuje po rojstvu. Tako lahko živali proučujemo na različnih stopnjah razvoja. Pri prašičih so tako pokazali, da se v prvih 45 dneh življenja med obdobjem aktivne nefrogeneze RBF poveča 18-krat glede na začetno vrednost (z 0,043 l/min/m<sup>2</sup> na 0,76 l/min/m<sup>2</sup>), kar je posledica 7,2-kratnega povečanja MVS (z 0,9 l/min/m<sup>2</sup> na 6,5 l/min/m<sup>2</sup>) in 2,5-kratnega povečanja deleža, ki ga RBF predstavlja glede na MVS (s 4,8 % na 12,1 %). Pri tem se je srednji arterijski tlak zvišal s 64 mmHg na 108 mmHg (za 68,8 %), upornost ledvičnih žil pa zmanjšala za 86 %. To zvišanje tlaka in zmanjšanje upora pojasni približno 2/3 zvečanja pretoka, dodatno 1/3 pa pojasni dejstvo, da se sistemska upornost v tem obdobju še dodatno poveča, tako da je padeč upora v ledvičnem žilju relativno, glede na ostale organe, še večji od prej omenjenega. Pri odraslih prašičih oz. v obdobju po končani nefrogenezi se delež, ki ga RBF predstavlja v MVS, poveča do približno 20–30 %, pri tem pa MVS in srednji arterijski tlak ostajata nespremenjena. To pomeni, da je glavni dejavnik, ki prispeva k povečanju RBF v tem obdobju, nadaljnje zmanjševanje upora v ledvičnih žilah (37). Podobno so pri podganah med 17. in 60. dnem po skotitvi opisali prašičem podoben porast RBF, pri čemer se je porast na ledvično maso normiranega RBF nadaljeval po 40. dnevu, ko se pri podganah zaključí nefrogeneza, a počasneje kot dotlej (38).*

Glede na to, da znaša normalni srednji arterijski tlak novorojenčka po rojstvu približno 50 mmHg, po 1. tednu 60 mmHg, pri 1 mesecu 70 mmHg, do obdobja malčka 80 mmHg in do odraslosti 100 mmHg, potem porast tlaka (na približno dvakratnik) vsaj v obdobju po rojstvu ne more v celoti pojasniti izjemnega porasta RBF (za do 10-krat). Pomembno ali prevladujočo vlogo najbrž morajo igrati spremembe v RVR, podobno kot pri poskusnih živalih (39).

Če kvantitativno primerjamo velikost sprememb RBF pri človeku z velikostjo sprememb pri poskusnih živalih, so spremembe pri človeku manjše. Najverjetneje zato, ker se del sprememb pri človeku zgodi v obdobju nefrogeneze že v maternici. Vsaj delno potrditev za to hipotezo dobimo, če primerjamo delež RBF v 20. tednu intrauterinega razvoja z deležem pri odraslih. Pri človeku naj bi ta delež v 20. tednu znašal okrog 2–3 %, kar pomeni, da se tudi pri človeku relativni RBF zveča za več kot 10-krat.

Med nefrogenezo je pomemben mehanizem zmanjševanja upora nastajanje novih žil v procesu angiogeneze (iz obstoječih endotelnih celic) in vaskulogeneze (nastajanje novih endotelnih celic), in sicer predvsem v kortikalnih nefronih, ki se v glavnem razvijajo v tem obdobju. Po končani nefrogenezi pa je nadaljnje zmanjševanje upora najbrž predvsem posledica spremenjenega vpliva vazokonstriktorskih in vazodilatacijskih dejavnikov (Tabela 1) (15, 21).

Glede na sorazmerno nizke vrednosti RBF in GFR (glej nadaljevanje) med razvojem so ledvice še posebej občutljive na nekatera zdravila, ki spreminjajo razmerje uporov aferentne in eferentne arteriole in s tem hidrostatski tlak v glomerulih in neto filtracijski tlak. Med takšna zdravila sodijo zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI), antagonisti angiotenzinskih receptorjev tipa 1 (AT1-R, sartani) in nesteroidni antirevmatiki (NSAID). Prvi predvsem zmanjšujejo upor eferentne arteriole, drugi pa zvečujejo upor aferentne arteriole, kot to prikazuje Slika 2.

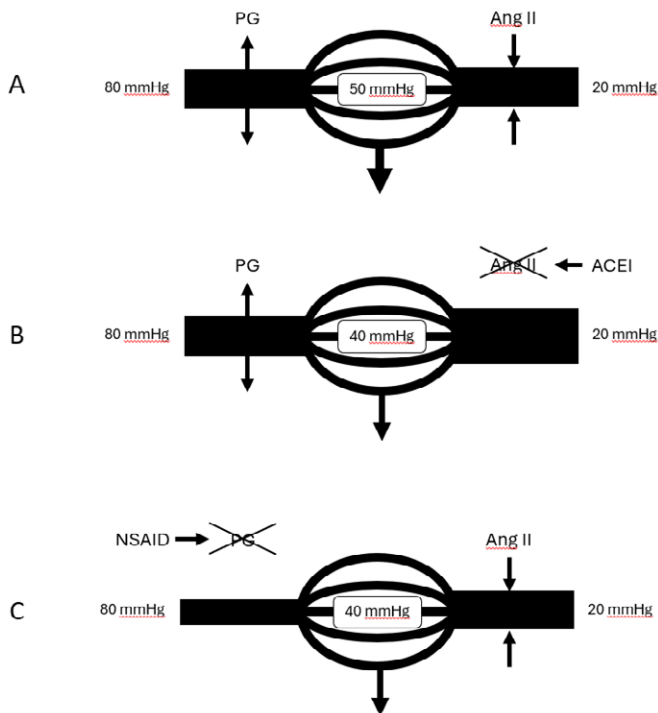
*Pri jemanju ACEI v nosečnosti se lahko pri plodu razvije t. i. fetopatija ACEI s hudo fetalno in neonatalno hipotenzijo, neodzivno na zdravljenje, in z ledvično odpovedjo. Pridružene so lahko tudi deformacije drugih organov (udi, pljuča, lobanjske kosti). V histopatološkem vzorcu najdemo disgenezijo proksimalnih ledvičnih tubulov. Pri plodu se lahko razvije prehodni oligohidramniji, akutna ledvična okvara s potrebo po peritonealni dializi pri novorojenčku, v najhujšem primeru pa pride do smrti ploda (8).*

*Med učinkovine z znanim negativnim vplivom na razvoj ledvic uvrščamo tudi druge inhibitorje sistema RAAS (sistem renin-angiotenzin-aldosteron) (antagonisti angiotenzinskih receptorjev tipa 1, AT1-R), selektivne inhibitorje COX-2 (ciklooksigenaza-2), neselektivne nesteroidne antirevmatike, aminoglikozidne antibiotike idr. (8, 40, 41).*

**Tabela 1:** Vpliv različnih dejavnikov na upor v ledvičnih žilah.

Dejavnik	Angiotenzin II	Noradrenalin	Endotelin	Prostaglandini	NO
Učinek na upor ledvičnih žil	↑ (predvsem ef. arteriola preko AT1)	↑ (predvsem af. arteriola preko $\alpha_1$ )	↑ (preko ETR)	↓ (predvsem af. arteriola preko PGR, predvsem PGE2)	↓ (preko vpliva na GC in cGMP)
Posebnosti	Izražanje renina, ACE in ANG II je v ledvicah ploda večje kot pri odraslem. Ob koncu gestacije se zveča aktivnost ACE.	V fetalnem obdobju je zvečano izločanje kateholaminov in izražanje receptorjev v ledvičnih žilah. Koncentracija kateholaminov pade takoj po rojstvu. Del učinkov preko vpliva na izločanje renina.	Izražanje receptorjev ETR je zvečano v fetalnem obdobju in pade v 1. tednu po rojstvu. Izločanje ET stimulirajo ANG II, noradrenalin in strižne sile.	Poleg vpliva na upor so ključnega pomena za nefrogenezo. Inhibitorji COX (indometacin) lahko zmanjšajo RBF, GFR in dolgoročno vodijo v moteno nefrogenezo in ledvično popuščanje.	Predvsem nasprotuje učinkom ANG II. Povečano izražanje med zgodnjo nefrogenezo nakazuje na vlogo pri vzpostavitvi GFR, povečano izražanje po rojstvu pa na vlogo pri zmanjšanju upora.

Legenda: AT1 – angiotenzinski receptor tipa 1; ANG II – angiotenzin II; ACE – angiotenzinska konvertaza; ETR – endotelinski receptor; ET – endotelin; PGR – prostaglandinski receptor; PGE2 – prostaglandin E2; COX – ciklooksigenaza; RBF – pretok krvi skozi ledvice (angl. renal blood flow); GFR – glomerulna filtracija; GC – gvanilat ciklaza; cGMP – ciklični gvanozin monofostat.



**Slika 2:** Vpliv inhibitorjev ACE (angiotenzinske konvertaze, ACEI) in NSAID (nesteroidnih antirevmatikov) na hidrostatski tlak v glomerulih in na GFR (glomerulno filtracijo). **(A)** Prostaglandini (PG) vzdržujejo razmeroma nizek upor aferentne arteriole, angiotenzin II vzdržuje razmeroma visok upor eferentne arteriole. Če predpostavimo, da je pretok krvi skozi ledvice (RBF) pri malčku 500 mL/min in tlačna razlika, ki zagotavlja ta pretok skozi aferentno arteriolo, glomerulne kapilare in eferentno arteriolo, 60 mmHg, in če predpostavimo, da sta upora aferentne in eferentne arteriole enaka, upor glomerulnih kapilar pa zanemarljiv, znaša upor aferentne in eferentne arteriole za vsako po 60 mmHg/L/min in skupni upor 120 mmHg/L/min. **(B)** Uporaba ACEI pri malčku vodi v znižanje koncentracije Ang II in v vazodilatacijo eferentne arteriole. Če se njen upor razpolovi na 30 mmHg in če upor aferentne arteriole ostane nespremenjen, znaša skupni upor 90 mmHg/L/min. Če se srednji arterijski tlak ne spremeni bistveno, se RBF poveča na 667 mL/min, tlak v glomerulnih kapilarah pa pade s 50 mmHg na 40 mmHg, kar zmanjša GFR. Če bi upoštevali dejstvo, da Ang II zaradi vpliva na ledvično sposobnost izločanja soli in vode zniža tudi srednji arterijski tlak, bi bil vpliv na GFR še večji. Zato je, glede na razmeroma nizke vrednosti GFR v zgodnjih obdobjih življenja, nevarnost znižanja GFR na kritično nizke vrednosti v tem obdobju življenja še večja kot pri odraslih. **(C)** Podoben učinek na tlak v glomerulnih kapilarah kot ACEI imajo NSAID, saj preprečujejo sintezo PG, zato se upor aferentne arteriole zveča. Če se upor aferentne arteriole podvoji ob nespremenjenem upor eferentne arteriole, se skupni upor zveča na 180 mmHg/L/min, RBF pa pade na 333 mL/min in tlak v glomerulnih kapilarah na 40 mmHg. Kljub enakemu vplivu na hidrostatski tlak v glomerulnih kapilarah je vsaj akutno vpliv NSAID močnejši od vpliva ACEI, saj v primeru uporabe ACEI zvečani RBF in s tem RPF povzročita, da se filtracijska frakcija zmanjša, pri tem pa pade onkotski tlak v glomerulnih kapilarah, kar filtracijo spodbudi. Nasprotno pa pri rabi NSAID enako manjša GFR ob manjšem RBF in RPF pomeni zvečano filtracijsko frakcijo in znižan onkotski tlak v glomerulnih kapilarah, kar GFR dodatno zmanjšuje.

## RAZVOJ GLOMERULNE FILTRACIJE

Filtracijska sposobnost ledvic je tesno povezana z GFR, ki jo določa v splošnem površina, preko katere poteka filtracija, in neto filtracijski tok, kot ga določa naslednja enačba:

$$GFR = S_{BK} J_v (1),$$

v kateri  $S_{BK}$  pomeni površino glomerulnih kapilar in  $J_v$  neto filtracijski tok. Zanjega določata prevodnost filtracijske bariere in Starlingove sile, kar opisuje naslednja enačba:

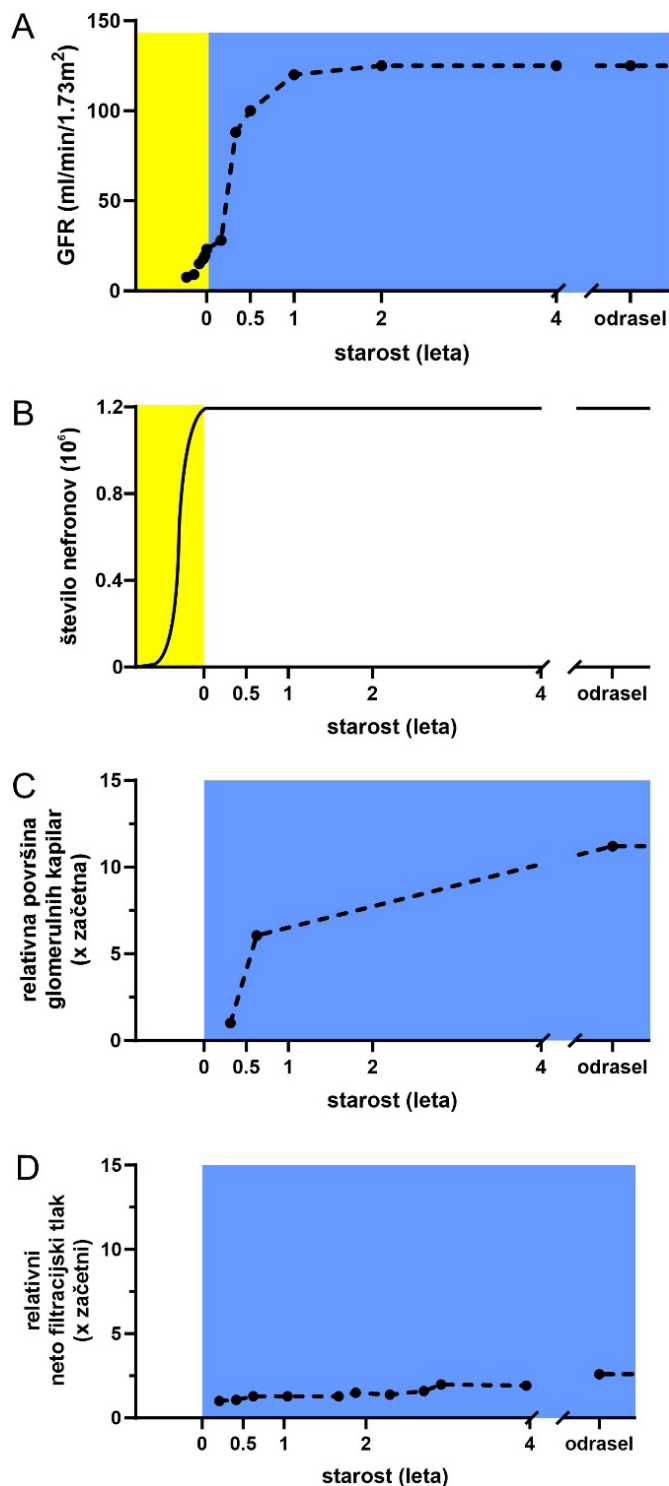
$$J_v = K_f [(P_{GK} - P_{BP}) - (\pi_{GK} - \pi_{BS})] (2),$$

pri čemer  $K_f$  predstavlja hidravlično prevodnost filtracijske bariere,  $P_{GK}$  in  $P_{BP}$  hidrostatski tlak v glomerulnih kapilarah in Bowmanovem prostoru ter  $\pi_{GK}$  in  $\pi_{BS}$  onkotski tlak v glomerulnih kapilarah in Bowmanovem prostoru. Člen v enačbi  $[(P_{GK} - P_{BP}) - (\pi_{GK} - \pi_{BS})]$  (2) poimenujemo kot neto Starlingove sile (42).

V prenatalnem obdobju je GFR majhna in predstavlja le nekaj odstotkov odraslega. Takšna vrednost ne omogoča homeostaze in izločanja snovi v zadovoljivi meri, zato te funkcije pri plodu nadomešča posteljica. Proces GFR v plodu se prične med 5. gestacijskim tednom, ko se prične diferenciacija nefronov, in 10. tednom, ko se pojavijo prvi funkcionalni nefroni (43). V 28. gestacijskem tednu GFR doseže vrednosti okoli 6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, kar predstavlja približno 5 % vrednosti odraslega (44). Nizka vrednost je posledica nizkih vrednosti členov, ki jih najdemo v enačbah (1) in (2). Zaradi še potekajoče nefrogeneze je filtracijska površina še majhna in zato je tak tudi člen (45). Nizke vrednosti dosegajo tudi Starlingove sile v glomerulni kapsuli, kar si pojasnimo z nizkimi tlaki v cirkulacijskem sistemu (glej prejšnje poglavje). Zato je parameter v enačbi (2) majhen (45). GFR pa po drugi strani določa tudi RBF, ki je v intrauterinem obdobju majhen (glej prejšnje poglavje). Slika 3A prikazuje GFR v prenatalnem in postnatalnem obdobju. Opazimo lahko, da do rojstva GFR v fetalnih ledvicah narašča in doseže okoli 25 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, kar predstavlja le 20 % vrednosti odraslega (44). Povečevanje števila funkcionalnih nefronov med nefrogenezo, ki poteka do približno 36. gestacijskega tedna, je najverjetneje glavni dejavnik, ki povečuje GFR v tem obdobju. Število nefronov za odraslo dobo tako pridobimo približno do rojstva in se kasneje ne povečuje več (Slika 3B) (46).

Po rojstvu morajo ledvice praktično hipoma nadomestiti funkcijo posteljice za vzdrževanje homeostaze. GFR skokovito naraste že v nekaj urah po rojstvu in se povečuje do adolescence (Slika 1A). Do starosti 1–2 let GFR narašča hitreje, kot se povečuje masa ledvic. Na Sliki 1A to opazimo

kot povečevanje GFR, izraženem na površino telesa, kar lahko privzamemo kot oceno za rast ledvic. Po tej starosti GFR doseže stabilno fazo, v kateri GFR ohranja vrednost okoli 125 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> skozi adolescenco in odraslo dobo ter sledi povečevanju telesa v adolescenci (43, 44). Faktorji, ki spreminjajo GFR v tem obdobju, se razlikujejo od prej naštetih (48). Študije na živalih nakazujejo, da je kvantitativno najpomembnejše povečanje filtracijske površine (člen v enačbi (1), ki je posledica rasti nefronov po rojstvu. Pri psih se v 6 tednih po rojstvu (to bi ustrezalo približno starosti 7–8 mesecev pri ljudeh) zaradi rasti in povečanja glomerulov filtracijska površina poveča za okoli 6-krat (Slika 1C) (47), kar v največji meri pojasni povečanje GFR v tem obdobju (Slika 1A). V manjši meri prispeva tudi povečanje člena v enačbi (2). Meritve pri morskih prašičkih so pokazale povečanje Starlingovih sil z okoli 5 mmHg na 12 mmHg v obdobju 1 leta (kar ustreza obdobju približno 10 let pri ljudeh) (45). Če skušamo oceniti kvantitativni prispevek povečanja Starlingovih sil in podatke prikažemo relativno (Slika 1D), opazimo, da je povečanje v tem obdobju manj kot 2-kratno (Slika 1D). Prav tako sorazmerno manj pomemben kvantitativni prispevek je povečanje RPF v tem obdobju, saj v 1. tednu po rojstvu naraste s 6 % do 10 % MVS (8).



**Slika 3:** Razvoj GFR (glomerulne filtracije) in parametri, ki jo določajo. **(A)** Sprememba GFR v prenatalnem (rumeno) in postnatalnem (modro) obdobju. GFR je izražena relativno na površino telesa. Podatki iz (44). **(B–D)** GFR v prenatalnem obdobju (rumeno) določa nefrogeneza **(B)**, v postnatalnem (modro) pa v največji meri površina glomerulnih kapilar **(C)** in Starlingove sile **(D)**. Podatki iz (44) za A, (46) za B, (47) za C in (45) za D. Časovne osi pri **(C)** in **(D)** so prilagojene odraslim ljudem.

## BILANCA VODE IN SOLI

Med razvojem ploda ravnovesje tekočin in elektrolitov uravnava predvsem posteljica, zaradi česar intrinzična ledvična funkcija plodu ni potrebna za vzdrževanje homeostaze. Posledica tega je velik neto transplacentarni prenos vode in natrija iz matere na plod. Kljub temu, da plod za rast zadrži nekaj vode in natrija, ju mora izločiti precejšnjo količino, predvsem z urinom in v manjši meri s tekočino iz pljuč. Ledvice plodu zaradi nezrelih mehanizmov zadrževanja natrija to izločanje kljub nizkemu RBF učinkovito obvladajo (49).

Vsebnost vode v telesu se od življenja v maternici do odraslosti znatno zmanjša, pri čemer voda predstavlja približno 90 % telesne mase pri 26 tednih gestacijske starosti, 75 % pri 36 tednih in 50–60 % pri odraslem človeku (50, 51). Kmalu po rojstvu se prerazporedijo telesne tekočine. Te prilagoditve na življenje po rojstvu pa lahko razdelimo v 3 različne faze. Faza I, neposredna postnatalna faza, je zaznamovana z oligurijo, ki ji sledi diuretična faza, ki povzroči krčenje zunajcelične tekočine (ECF) in neto izgubo natrija in vode. V tej zgodnji postnatalni fazi novorojenček zaradi izotoničnega krčenja zunajcelične vode izgubi 5–10 % telesne mase, saj ledvice odstranijo odvečni natrij in vodo, kar dokazuje sposobnost novorojenčka, da vzdržuje negativno ravnovesje vode in natrija. Velike izgube pa nastanejo tudi zaradi evaporacije vode skozi nezrelo kožo (52, 53). Takoj po rojstvu je lahko nastajanje urina manjše od 1 mL/kg/h zaradi zmanjšanega RBF in GFR. Izločanje urina se poveča v prvih 24 urah tako, da je do 3. dne diureza običajna. Nastajanje urina lahko doseže najvišjo vrednost 5–7 mL/kg/h, nato pa se zmanjša, ko se fiziološka prostornina zunajcelične tekočine dokončno zmanjša. Normalna hitrost nastajanja urina v obdobjih stabilnega tekočinskega ravnovesja je 1–3 mL/kg/h (54). Faza II se začne po 1. tednu življenja, ko je pozitivno ravnovesje natrija bistveno za rast. Nezaznavne izgube vode se zmanjšajo, ko koža postane bolj keratinizirana, opazimo pa tudi zmanjšanje količine urina in izločanja natrija. Za Fazo III je značilna stabilna rast z nenehnim pridobivanjem telesne teže in pozitivno neto bilanco vode in natrija (52). Medtem ko zdravi dojenčki, otroci in odrasli običajno vzdržujejo pozitivno natrijevo ravnovesje ne glede na spremembe vnosa soli s hrano, pa imajo nedonošenčki pod 35. tednom gestacijske starosti v prvih 1 do 3 tednih življenja pogosto negativno natrijevo ravnovesje, ki lahko povzroči hiponatriemijo, predvsem zaradi izgube natrija preko ledvic in zaradi neučinkovite absorpcije v prebavilih (44). Izgube natrija so verjetno povezane s funkcijo proksimalnega in distalnega tubula, pri čemer je pri prezgodaj rojenih otrocih stopnja reabsorpcije natrija

v proksimalnem tubulu nižja v primerjavi z donošenimi otroki, kar povzroči večjo količino tekočine in natrija v distalnem tubulu. Če distalni tubul te povečane količine natrija ne reabsorbira ustrezno, pride do večjega izločanja (44).

Povečanju GFR po rojstvu sledi povečanje tubulne reabsorpcije. Vpogled v delovanje tubulov nam daje delež izločenega natrija (FeNa), ki ga oceni naslednja enačba (55):

$$\text{FeNa}(\%) = \frac{\frac{Na_{urin}}{Na_{plazma}}}{\frac{Cr_{urin}}{Cr_{plazma}}} \times 100 \quad (1),$$

pri čemer so  $Na_{urin}$ ,  $Na_{plazma}$ ,  $Cr_{urin}$  in  $Cr_{plazma}$  koncentracije natrijevih ionov in kreatinina v urinu in krvni plazmi. Enačba predstavlja delež filtriranega natrija, ki se izloči v urinu, glede na delež filtriranega kreatinina, ki se izloči v urinu. Lahko pa jo razumemo tudi kot delež izčistka natrija relativno na GFR.

Pri plodu je izločanje natrija visoko, vendar z gestacijsko starostjo pada. Tako takoj po rojstvu pri donošenem novorojenčku znaša 3 %, vendar v nekaj dneh pade na vrednosti, ki so prisotne pri odraslih (manj kot 1 %), saj mehanizmi za ohranjanje natrija dozori. Ta proces pa pri nedonošenih dojenčkih kasni, saj je resorpcija natrija zmanjšana, kar povzroči povišanje FeNa. Medtem ko je pri donošenih dojenčkih reabsorpcija filtriranega natrija skoraj popolna (99 %), je pri nedonošenčkih pred zaključkom nefrogeneze nepopolna, saj je delež reabsorpcije filtriranega natrija nižji (manj kot 91 %), FeNa pa je lahko pri 28 tednih celo 5 % ali 6 % (54). Zaradi manjše zmožnosti za reabsorpcijo natrija v distalnem tubulu pa je sposobnost nedonošenih dojenčkov za izločanje soli po obremenitvi večja kot pri donošenih (56).

*Liddlov sindrom je posledica mutacije epitelnih  $Na^+$  kanalov (EnaC) v distalnem delu nefrona, ki privede do neustrezno povečane reabsorbcije  $Na^+$ . Pri bolnikih se kaže s hipertenzijo, hipokaliemijo, metabolno acidozo ob nizkih ravneh aldosterona in renina. Mutacije, povezane z izgubo funkcije, pa povzročijo psevhodohipoaldosteronizem tipa 1 s hipotenzijo, hipokalemijo in metabolno acidozo ter povišanimi ravnmi renina (57–59).*

Med razvojem se spreminja tudi sposobnost za koncentracijo in dilucijo urina. Fetalni urin je običajno hipotoničen, kljub temu pa imajo ledvice ploda sposobnost, da se odzovejo na spremembe v osmolarnosti (60, 61). V živalskih modelih pa so zabeležili tudi primere hipertoničnega urina v primerjavi s plazmo



(62). Po rojstvu je največja osmolarnost urina med 500 in 600 mosm/kg H<sub>2</sub>O pri nedonošenih in 500–700 mosm/kg H<sub>2</sub>O pri donošenih otrocih. V prvih mesecih pa se sposobnost koncentriranja urina približa 1.000 mosm/kg H<sub>2</sub>O (44, 61, 63). Sposobnost dilucije je po rojstvu bolj razvita in lahko doseže tudi vrednosti 50–100 mosm/kg H<sub>2</sub>O po obremenitvi. Pri nedonošenih otrocih traja dlje, da dosežejo te vrednosti (63). Za zmanjšano sposobnost koncentriranja in dilucije so odgovorni številni dejavniki, npr. zmanjšana sposobnost za prenos topljencev v ascendentnem delu Henleyeve zanke, nižja koncentracija sečnine v sredici in znižana odzivnost na antidiuretični hormon (44). Pri novorojenčkih je prisotna tudi določena stopnja odpornosti na aldosteron, kar potrjujejo izgube natrija kljub visokim vrednostim aldosterona (64).

## BILANCE DRUGIH TOPLJENCEV

### Glukoza

Pri odrasli osebi z normalno GFR ledvice dnevno filtrirajo 160–180 g glukoze. Filtrirano glukozo proksimalni tubuli v evglukemičnih razmerah praktično v celoti reabsorbirajo in s tem preprečijo pomembno izgubo hranil. Povprečna prenosna kapaciteta ledvic za glukozo ( $T_{max}$ ) znaša okoli 350 mg/min. Pražna vrednost koncentracije glukoze v plazmi, pri kateri bi pričakovali izločanje glukoze v urin, je tako okoli 15 mmol/l. Zaradi razlik v  $T_{max}$  med posameznimi nefroni pa prelihanje glukoze v urin zaznamo že pri nekoliko nižjih vrednostih glukoze (10–11 mmol/l) (65). Reabsorpcija glukoze poteka preko natrij-glukozno prenašalnih sistemov 1 in 2 (SGLT1 in SGLT2). Mutacije SGLT2, ki s kvantitativnega vidika prispevajo levji delež pri reabsorpciji glukoze, se pri bolnikih kažejo z glukozurijo ob normoglikemiji (57).  $T_{max}$  za glukozo je pri novorojenčkih zmanjšan, glede na živalske modele na  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$  vrednosti, značilne za odrasle (66). Kljub velikemu porastu pa po rojstvu v prvih nekaj mesecih doseže zgolj 60–120 mg/min oz. polovico vrednosti zrelih odraslih ledvic (67). Tako tudi pri zdravih novorojencih lahko zaznamo prehodno glukozurijo (44). Manjša sposobnost tubulne reabsorpcije glukoze je bolj opazna pri novorojencih, rojenih pred 34. tednom, še bolj pa pri tistih, ki so rojeni pred 30. tednom gestacije (44, 46). Med razvojem pride do porasta zmogljivosti za prenos glukoze, ki je posledica tako naraščanja števila glukoznih prenašalcev kot tudi Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-aktivnosti, ki predstavlja gonilno silo za pomik Na<sup>+</sup> (in s tem tudi glukoze) preko apikalne membrane (48, 57).

### Beljakovine

Pri novorojenčku se lahko pojavi tudi prehodna proteinurija. Izguba beljakovin v urinu je odvisna od gestacijske starosti in znaša 0,86 mg/m<sup>2</sup>/h pri 28. tednih gestacije, naraste do 2,5 mg/m<sup>2</sup>/h pri 34. tednih in ob predvidenem roku poroda upade na 1,3 mg/m<sup>2</sup>/h (44). Pri novorojencih sicer dopuščamo tudi precej višje ravni proteinov, tudi do 309 mg/m<sup>2</sup>/24 ur (oz. 12,8 mg/m<sup>2</sup>/h) (68, 69). Znotraj prvega tedna življenja proteinurija običajno izzveni (70).

*Hartnupova bolezen je avtosomno recesivna motnja v delovanju prenašalca BOAT1, ki privede do neučinkovite (re)absorpcije nevtralnih aminokislin, predvsem triptofana, na ravni črevesja in ledvic. Potrdimo jo z analizo urina, ki pokaže aminoacidurijo. Kaže se z raznolikim spektrom simptomov in kliničnih znakov, ki lahko vključujejo na svetlobo občutljiv kožni izpuščaj, podoben pelagri, ter nevrološko-psihiatrične znake, kot so cerebralna ataksija, tremor, blažji zaostanek v kognitivnem razvoju, motnje razpoloženja in psihoza (71).*

### Kalijevi ioni

Ustrezna koncentracija K<sup>+</sup> je nujna za rast in normalno funkcijo celic. V fetalnem obdobju je ravnovesje K<sup>+</sup> pozitivno, delno tudi na račun aktivnega prenosa preko posteljice. Izločanje K<sup>+</sup> preko ledvic je v obdobju nosečnosti nizko in se s približevanjem roku poroda povečuje. K temu prispeva naraščanje površine glomerulov in tubulov, dozorevanje Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-aktivnosti in povečanje občutljivosti tubulov na aldosteron (8). Neposredno po rojstvu je ravnotežje K<sup>+</sup> negativno.

*Čeprav gre verjetno za fiziološke izgube, povezane s prehodom na življenje zunaj maternice, pa so lahko te pri kritično bolnem novorojenčku čezmerne, sploh kadar jih stopnjuje uporaba diuretikov (72).*

Sicer pa je v tem zgodnjem obdobju intenzivne rasti potrebno zagotoviti pozitivno ravnotežje K<sup>+</sup>. Tudi nedonošeni novorojenčki do 3. tedna starosti dosežejo pozitivno ravnovesje K<sup>+</sup> kljub višji koncentraciji aldosterona in nižjemu razmerju Na<sup>+</sup>:K<sup>+</sup> v urinu (72, 73). Težnja po zadrževanju K<sup>+</sup> pa po drugi strani pomeni, da imajo ledvice novorojencev manjšo sposobnost izločanja K<sup>+</sup> in povečano tveganje za razvoj hiperkalemije, kar postane klinično pomembno predvsem pri obremenitvi s K<sup>+</sup> (53, 74). Maturacijski porast sposobnosti distalnega dela nefrona za izločanje K<sup>+</sup> je posledica predvsem povečanja števila K<sup>+</sup> kanalov in je kasnejši od porasta sposobnosti za izločanje Na<sup>+</sup> (57, 73).



## Fosfatni ioni

Novorojenčki imajo pozitivno ravnovesje fosfata in višje serumske vrednosti, kar zagotavlja ustrezno rast in razvoj (8, 57). Fosfat se reabsorbira predvsem v proksimalnih tubulih preko soprenosa z  $\text{Na}^+$ . Kljub temu, da imajo novorojenčki zmanjšano GFR in s tem zmanjšano filtracijo fosfata, to ni vzrok povišanih serumskih ravni tega topljenca. Reabsorpcijska sposobnost ledvic za fosfat, preračunana na gram tkiva, je namreč dvakrat večja kot pri odraslih (46, 57). Donošeni novorojenci tako v prvih 36 urah izločijo 0,2 % fosfata, med 2. in 7. dnevem delež naraste na 6,5 %, pri odraslih pa znaša 10–20 %. Poleg večje tubulne reabsorpcije je pri novorojencih zmanjšana tudi znotrajcelična koncentracija fosfata, kar nakazuje, da gre za hitrejši premik preko bazolateralne membrane. Mehanizem, ki delno razloži opisane značilnosti, je verjetno zmanjšani odziv razvijajočih se ledvic na fosfaturične učinke parathormona (PTH) (8, 57).

*Ključna prenašalna beljakovina, ki omogoči reabsorpcijo fosfata, je  $\text{NaPi}2c$ . Homologna delečija gena za ta prenašalec privede do redke dedne oblike hipofosfatemičnega rahitisa s hiperkalciurijo (angl. hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, HHRH). Bolniki imajo hipofosfatemijo, hiperkalciurijo in običajno zvišane ravni vitamina D. Zaradi hiperkalciurije imajo povečano tveganje za pojav ledvičnih kamnov in nefrokalcinoze (75).*

## Klorid

Urnavanje koncentracije klorida s strani ledvic je ustrezno pri donošenih in nedonošenih novorojenčkih. Klinično je lahko problematična predvsem uporaba diuretikov, ki sprožijo čezmerne izgube. Če gre za kronično stanje, se lahko razvije metabolna alkalozna in/ali razvojni zaostanek (72).

## Kislinsko-bazično ravnovesje

Med nosečnostjo za vzdrževanje kislinsko-bazičnega ravnovesja ploda skrbi posteljica. Reabsorpcija bikarbonata v proksimalnem tubulu narašča z gestacijsko starostjo, tako da ledvice ob koncu normalno trajajoče nosečnosti že sodelujejo pri vzdrževanju kislinsko-bazičnega ravnotežja. Pri tem pomembno vlogo odigra predvsem dozorevanje aktivnosti karbonske anhidraze (CA) (8).

Neposredno po rojstvu ledvice novorojenčka niso zmožne izrazito acidificirati urina. Odrasli in večji otroci lahko izločanje kislin povečajo 2–3-krat, pri novorojenčkih pa je izločanje kislin blizu maksimalne zmogljivosti.

*Zdravi novorojenčki na ustrezni prehrani uspejo zagotoviti zadostno izločanje kislin, nimajo pa funkcionalnih rezerv za primer bolezni, dehidracije ali jemanja zdravil (57).*

Še posebej pa acidoza ogroža nezrele novorojenčke (53). Maksimalno sposobnost izločanja kislin dojenčki dosežejo do 2. meseca starosti (44), čeprav so se puferški sistem in ledvični tubuli zdravih in donošenih novorojenčkov v obdobju 72 ur po rojstvu že sposobni ustrezno odzvati na nerespiracijsko acidozo (53).

V neonatalnem obdobju v manjšem obsegu poteka reabsorpcija bikarbonata, ki je še posebej izrazita pri nedonošenih novorojencih. To odražajo tudi nižje ravni bikarbonata pri nedonošenih (16–20 mmol/l, ali celo nižje) v primerjavi donošenimi (21–24 mmol/l) novorojenčki (8, 44).

Sčasoma se reabsorpcija bikarbonata poveča, pri čemer ima ključno vlogo porast aktivnosti  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  izmenjevalca na apikalni membrani proksimalnih tubulov (predvsem  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  izmenjevalca tipa 3, NHE 3) (57). Aktivnost  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  izmenjevalca po rojstvu je ocenjena na  $\frac{1}{3}$  tiste pri odraslih, v prvih 24 urah po rojstvu pa se njegova aktivnost lahko poveča (49). Dodatno pa izražanje in aktivnost NHE 3 pod vplivom glukokortikoidov in ščitničnih hormonov narašča med nadaljnjim dozorevanjem po rojstvu (46, 49). Tako tudi vnos kortizola ob koncu nosečnosti poveča aktivnost NHE 3 pri novorojenčku (49). Poleg NHE k povečani reabsorpciji bikarbonata prispeva tudi porast aktivnosti soprenašalca CA IV in  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  na bazolateralni membrani, ki omogoči prehod bikarbonata v kri (57). Pri odraslem približno  $\frac{1}{3}$  acidifikacije urina poteka preko  $\text{H}^+$ -ATP-aze, katere aktivnosti v proksimalnem tubulu v neonatalnem obdobju ne zaznamo (57).

Interkalarne celice v kortikalnih in medularnih zbiralcih pomembno vplivajo na acidifikacijo ledvic. V neonatalnem obdobju so v kortikalnem delu manj številčne in histološko nezrele, med postnatalnim dozorevanjem pa njihovo število naraste. Nasprotno so v medularnih zbiralcih interkalarne celice že ob rojstvu zrelejšje in prisotne v številu, primerljivem z odraslimi, kar je v skladu s splošnim dozorevanjem nefronov v centrifugalni smeri (57).

## Drugi ioni

Magnezij, kalcij in tudi drugi pozitivni ioni se v zadebeljenem ascendentnem kraku Henleyjeve pentlje iz svetline pomikajo paracelularno, kar omogoča pozitivni potencial, ki ga v svetlini ustvarjajo  $\text{K}^+$  ioni (57). Reabsorpcija  $\text{Ca}^{2+}$  in  $\text{Mg}^{2+}$  pa poteka tudi preko ionskih kanalov (tipa TRPV5 in 6) v distalnih zvitih tubulih, ki so odgovorni za natančno uravnavanje reabsorpcije obeh elektrolitov. O razvojnih

spremembah v izraženosti ali funkciji teh kanalov pa ni dosti znanega (57).

Za konec pa je na mestu, da se poudari vloga Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaze na bazolateralni membrani tubulnih celic, ki ustvarja gradient Na<sup>+</sup> in s tem gonilno silo, ki preko delovanja številnih soprenosnikov omogoča reabsorpcijo glukoze, aminokislin, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, izločanje protonov idr. Raven aktivnosti Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaze takoj po rojstvu je nizka, sploh pri nedonošenih otrocih, rojenih pred 34. tednom gestacije. Porast aktivnosti pa podpira tudi endogena sinteza glukokortikoidov med nosečnostjo in po rojstvu oz. dajanje glukokortikoidov pred rojstvom (8, 48, 49). Po rojstvu aktivnost in število enot Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP hitro naraste in s tem posredno ali neposredno vpliva tudi na reabsorpcijo številnih drugih topljencev (48).

## ZAKLJUČEK

Razvoj delovanja ledvic od embriogeneze do postnatalnega zorenja je ključni proces, ki je podlaga za sposobnost organizma, da ohranja homeostazo in se prilagaja življenju po rojstvu. Ta zapleteni proces od nastanka pronéfrosa do popolnoma funkcionalne metanéfrosne ledvice vključuje vrsto zelo usklajenih morfoloških in fizioloških sprememb. Te omogočajo, da funkcijo vzdrževanja homeostaze namesto posteljice ob porodu prevzamejo novorojenčkove ledvice. Ključnega pomena za ta razvoj so prilagoditve ledvične prekrvavitve in GFR, kar se okoli rojstva znatno poveča. Mehanizmi, ki uravnavajo te spremembe, vključno z zorenjem žil ter medsebojnim vplivom hemodinamskih in celičnih dejavnikov, so bistveni za sposobnost ledvic, da učinkovito filtrirajo kri, reabsorbirajo bistvena hranila in izločajo odpadne snovi. Poleg tega se v tem obdobju bistveno razvije sposobnost ledvic za uravnavanje vode, elektrolitov in drugih topljencev, kot so glukoza, beljakovine, kalij, fosfatni in kloridni ioni. Ti procesi so ključni za preživetje in rast novorojenčka, kakršne koli motnje pa imajo lahko velike posledice za dolgoročno zdravje ledvic in zdravje na splošno. Razumevanje teh razvojnih procesov pa je bistvenega pomena tudi za prepoznavanje in obravnavanje prirojenih in perinatalnih ledvičnih patologij. To razumevanje je tudi izhodišče za razvijanje terapevtskih strategij, s katerimi lahko ublažimo negativne učinke prezgodnjega rojstva ali perinatalnih zapletov na razvoj ledvične funkcije. Pregledni članek je prikazal ključne vidike tega zapletenega razvojnega dogajanja.

## LITERATURA

- Rosenblum ND. Developmental biology of the human kidney. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13: 125–32.
- Hoar WS, Randall DJ, eds. *Fish physiology.* New York: Academic Press; 1983.
- de Bakker BS, van den Hoff MJB, Vize PD, Oostra RJ. The pronephros; a fresh perspective. *Integr Comp Biol.* 2019; 59: 29–47.
- Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's human embryology e-book.* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2020.
- Short KM, Smyth IM. Branching morphogenesis as a driver of renal development. *Anat Rec (Hoboken).* 2020; 303: 2578–87.
- Abitbol CL, Defreitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 2213–22.
- Sadler TW. *Langman's medical embryology.* 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2022.
- Saint-Faust M, Boubred F, Simeoni U. Renal development and neonatal adaptation. *Am J Perinatol.* 2014; 31: 773–80.
- Fägerquist M, Fägerquist U, Odén A, Blomberg SG. Fetal urine production and accuracy when estimating fetal urinary bladder volume. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 17: 132–9.
- Wladimiroff JW, Campbell S. Fetal urine-production rates in normal and complicated pregnancy. *Lancet.* 1974; 1: 151–4.
- Stigter RH, Mulder EJ, Bruinse HW, Visser GH. Fetal urine production in late pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011; 2011: 345431.
- Campbell S, Wladimiroff JW, Dewhurst CJ. The antenatal measurement of fetal urine production. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1973; 80: 680–6.
- Rabinowitz R, Peters MT, Vyas S, Campbell S, Nicolaidis KH. Measurement of fetal urine production in normal pregnancy by real-time ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 1264–6.
- Macdonald MS, Emery JL. The late intrauterine and postnatal development of human renal glomeruli. *J Anat.* 1959; 93: 331–40.
- Kleinman LI. Developmental renal physiology. *Physiologist.* 1982; 25: 104–10.
- Robillard JE, Weismann DN, Herin P, Sessions C, Vanbell E, Shrager H. Ontogeny of single glomerular perfusion rate in fetal and newborn lambs. *Pediatr Res.* 1981; 15: 1248–55.
- Spitzer A, Brandis M. Functional and morphologic maturation of the superficial nephrons relationship to total kidney function. *J Clin Invest.* 1974; 53: 279–87.
- Kleinman LI, Reuter JH. Maturation of glomerular blood flow distribution in the new-born dog. *J Physiol.* 1973; 228: 91–103.
- Friis C. Postnatal development of the pig kidney: ultrastructure of the glomerulus and the proximal tubule. *J Anat.* 1980; 130: 513–26.
- Solomon S. Developmental changes in nephron number, proximal tubular length and superficial nephron glomerular filtration rate of rats. *J Physiol.* 1977; 272: 573–89.
- Jose PA, Fildes RD, Gomez RA, Chevalier RL, Robillard JE. Neonatal renal function and physiology. *Curr Opin Pediatr.* 1994; 6: 172–7.
- Hoy WE, Bertram JF, Denton RD, Zimanyi M, Samuel T, Hughson MD. Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008; 17: 258–65.
- Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med.* 2003; 348: 101–8.
- Good PI, Li L, Hurst HA, Serrano Herrera I, Xu K, Rao M, et al. Low nephron endowment increases susceptibility to renal stress and chronic kidney disease. *JCI Insight.* 2023; 8: e161316.

25. Ingelfinger JR. Disparities in renal endowment: causes and consequences. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008; 15: 107–14.
26. Kanzaki G, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T. Human nephron number, hypertension, and renal pathology. *Anat Rec (Hoboken).* 2020; 303: 2537–43.
27. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res.* 2001; 49: 460–7.
28. Luyckx VA, Brenner BM. Clinical consequences of developmental programming of low nephron number. *Anat Rec (Hoboken).* 2020; 303: 2613–31.
29. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996; 49: 1774–7.
30. Cullen-McEwen LA, Douglas-Denton RN, Bertram JF. Estimating total nephron number in the adult kidney using the physical disector/fractionator combination. *Methods Mol Biol.* 2012; 886: 333–50.
31. Johnson KJ. Estimating total glomerular number in human kidneys with a physical disector/fractionator combination. *Image Anal Stereol.* 2000; 19: 105–8.
32. Bennett KM, Baldelomar EJ, Morozov D, Chevalier RL, Charlton JR. New imaging tools to measure nephron number in vivo: opportunities for developmental nephrology. *J Dev Orig Health Dis.* 2021; 12: 179–83.
33. Baldelomar EJ, Charlton JR, Beeman SC, Bennett KM. Measuring rat kidney glomerular number and size in vivo with MRI. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2018; 314: F399–406.
34. Polin RA, Fox WW, Abman SH. *Fetal and neonatal physiology: expert consult – online and print.* Philadelphia: Saunders; 2011.
35. Seikaly MG, Arant BS, Jr. Development of renal hemodynamics: glomerular filtration and renal blood flow. *Clin Perinatol.* 1992; 19: 1–13.
36. Rubin MI, Bruck E, Rapoport M, Snively M, McKay H, Baumler A. Maturation of renal function in childhood: clearance studies. *J Clin Invest.* 1949; 28: 1144–2.
37. Gruskin AB, Edelmann CM, Yuan S. Maturational changes in renal blood flow in piglets. *Pediatr Res.* 1970; 4: 7–13.
38. Aperia A, Herin P. Development of glomerular perfusion rate and nephron filtration rate in rats 17–60 days old. *Am J Physiol.* 1975; 228: 1319–25.
39. Gessner I, Krovetz LJ, Benson RW, Prystowsky H, Stenger V, Eitzman DV. Hemodynamic adaptations in the newborn infant. *Pediatrics.* 1965; 36: 752–62.
40. Leverrier-Penna S, Michel A, Lecante LL, Costet N, Suglia A, Desdoits-Lethimonier C, et al. Exposure of human fetal kidneys to mild analgesics interferes with early nephrogenesis. *FASEB J.* 2021; 35: e21718.
41. Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. *Drug Saf.* 2006; 29: 397–419.
42. Horster M. Nephron function and perinatal homeostasis. *Ann Rech Vet.* 1977; 8: 468–82.
43. McCrory WW. Regulation of renal functional development. *Urol Clin North Am.* 1980; 7: 243–64.
44. Stewart CL, Jose PA. Transitional nephrology. *Urol Clin North Am.* 1985; 12: 143–49.
45. Spitzer A, Edelmann CM, Jr. Maturational changes in pressure gradients for glomerular filtration. *Am J Physiol.* 1971; 221: 1431–5.
46. Quigley R. Developmental changes in renal function. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24: 184–90.
47. John E, Goldsmith DI, Spitzer A. Quantitative changes in the canine glomerular vasculature during development: physiologic implications. *Kidney Int.* 1981; 20: 223–9.
48. Hartnoll G. Basic principles and practical steps in the management of fluid balance in the newborn. *Semin Neonatol.* 2003; 8: 307–13.
49. Segar JL. Renal adaptive changes and sodium handling in the fetal-to-newborn transition. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017; 22: 76–82.
50. Chumlea WC, Guo SS, Zeller CM, Reo NV, Siervogel RM. Total body water data for white adults 18 to 64 years of age: the Fels Longitudinal Study. *Kidney Int.* 1999; 56: 244–52.
51. Young A, Brown LK, Ennis S, Beattie RM, Johnson MJ. Total body water in full-term and preterm newborns: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021; 106: 542–8.
52. Bizzarri C, Pedicelli S, Cappa M, Cianfarani S. Water balance and ‘salt wasting’ in the first year of life: the role of aldosterone-signaling defects. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86: 143–53.
53. Sulemanji M, Vakili K. Neonatal renal physiology. *Semin Pediatr Surg.* 2013; 22: 195–8.
54. Botwinski CA, Falco GA. Transition to postnatal renal function. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2014; 28: 150–4; E3–4.
55. Alsaad AA, Wadei HM. Fractional excretion of sodium in hepatorenal syndrome: clinical and pathological correlation. *World J Hepatol.* 2016; 8: 1497–1501.
56. Aperia A, Broberger O, Thodenius K, Zetterström R. Developmental study of the renal response to an oral salt load in preterm infants. *Acta Paediatr Scand.* 1974; 63: 517–24.
57. Gattineni J, Baum M. Developmental changes in renal tubular transport—an overview. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 2085–98.
58. Enslow BT, Stockand JD, Berman JM. Liddle’s syndrome mechanisms, diagnosis and management. *Integr Blood Press Control.* 2019; 12: 13–22.
59. Boiko N, Kucher V, Stockand JD. Pseudohypoaldosteronism type 1 and Liddle’s syndrome mutations that affect the single-channel properties of the epithelial Na<sup>+</sup> channel. *Physiol Rep.* 2015; 3: e12600.
60. Lumbers E. Development of renal function in the fetus: a review. *Reprod Fertil Dev.* 1995; 7: 415.
61. Omoloja AA. Neonatal renal physiology. In: Chad DH, Valentini RP, eds. *Clinician’s manual of pediatric nephrology.* Singapur: World Scientific Publishing Company; 2011. p. 661–73.
62. Wintour EM, Congiu M, Hardy KJ, Hennessy DP. Regulation of urine osmolality in fetal sheep. *Q J Exp Physiol.* 1982; 67: 427–35.
63. Babu SK, Sheno A. Renal function in newborn: evaluation and clinical application. *J Neonatol.* 2001; 15: 4–10.
64. Martinierie L, Pussard E, Yousef N, Cosson C, Lema I, Hussein K, et al. Aldosterone-signaling defect exacerbates sodium wasting in very preterm neonates: the Premaldo study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 4074–81.
65. Vallon V. Glucose transporters in the kidney in health and disease. *Pflugers Arch.* 2020; 472: 1345–70.
66. Schwartz GJ, Evan AP. Development of solute transport in rabbit proximal tubule. I. HCO<sup>3-</sup> and glucose absorption. *Am J Physiol.* 1983; 245: F382–90.
67. Tudvad F, Vesterdal J. The maximal tubular transfer of glucose and para-amino hippurate in premature infants. *Acta Paediatr.* 1953; 42: 337–45.
68. Viteri B, Reid-Adam J. Hematuria and proteinuria in children. *Pediatr Rev.* 2018; 39: 573–87.
69. Joseph C, Gattineni J. Proteinuria and hematuria in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28: 202–8.
70. Falakflaki B, Mousavinasab SN, Mazloomzadeh S. Dipstick urinalysis screening of healthy neonates. *Pediatr Neonatol.* 2011; 52: 161–4.
71. Hashmi MS, Gupta V. Hartnup disease. In: *Statpearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 June 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559076/>.*

72. Engle WD. Evaluation of renal function and acute renal failure in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33: 129–51.
73. Delgado MM, Rohatgi R, Khan S, Holzman IR, Satlin LM. Sodium and potassium clearances by the maturing kidney: clinical-molecular correlates. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 759–67.
74. Satlin LM, Bockenhauer D. Physiology of the developing kidney: potassium homeostasis and its disorder. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, eds. *Pediatric nephrology.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. p. 219–46.
75. Bhadada SK, Sridhar S, Dhiman V, Wong K, Bennetts B, Naot D, et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a novel homozygous mutation in SLC34A3 and literature review. *AACE Clin Case Rep.* 2020; 6: e105–12.

Avtor za dopisovanje:

Prof. dr. Andraž Stožer, dr. med.

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

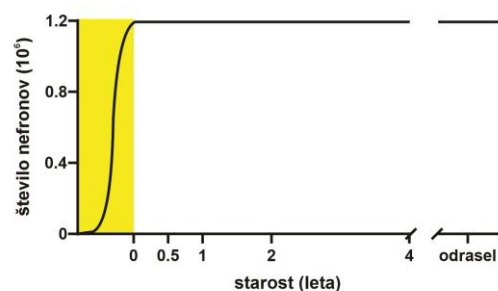
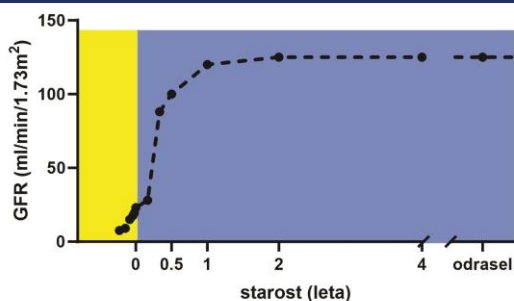
Inštitut za fiziologijo

Taborska ulica 8, 2000 Maribor

e-mail: [andraz.stozer@um.si](mailto:andraz.stozer@um.si)

## SLIKOVNI IZVLEČEK

### Fiziologija in patofiziologija delovanja ledvic v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju



- Ledvice se pri ljudeh razvijejo v treh prekrivajočih se fazah – pronefros, mezonefros in metanefros.
- Nefrogeneza pri plodu se konča do 36. tedna gestacije. Naraščanju števila nefronov sledi njihovo dozorevanje in rast.
- Intrauterino ledvice ne uravnavajo ravnovesja vode in elektrolitov, temveč tvorijo amnijsko tekočino, uravnavajo tlak ter tvorijo vitamin D in eritropoetin.
- Pretok skozi ledvice in hitrost glomerulne filtracije tekom gestacije in neposredno po rojstvu močno naraščata, skladno s tem pa ledvice pridobivajo tudi na sposobnosti koncentracije (in v manjši meri tudi dilucije) urina, ustrezne reabsorpcije in izločanja natrija in drugih topljencev (glukoze, beljakovin, kalija, fosfatnih in kloridnih ionov ter protonov).

# OBRAVNAVA IN SPREMLJANJE INTERNISTIČNIH BOLNIKOV Z ANAMNEZO LEDVIČNE BOLEZNI V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU

## MANAGEMENT AND MONITORING OF INTERNAL MEDICINE PATIENTS WITH A HISTORY OF KIDNEY DISEASE IN THE NEONATAL AND EARLY CHILDHOOD PERIOD

*Renata Smogavec<sup>1</sup>, Sebastjan Bevc<sup>2,3</sup>*

<sup>1</sup>Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor  
<sup>2</sup>Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor  
<sup>3</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

### IZVLEČEK

Internisti in nefrologi se z bolniki z anamnezo ledvične bolezni neonatalnega in zgodnjega otroškega obdobja sorazmerno redko srečujemo. Najpogostejši vzroki ledvične bolezni pri otrocih, ki se nadaljujejo v odraslo dobo, so kongenitalne in genetske bolezni, ki pogosto vodijo do končne ledvične odpovedi in do potrebe po eni od oblik nadomestnega zdravljenja ledvične bolezni. V prispevku bomo na kratko predstavili obravnavo in spremljanje bolnikov, s katerimi se najpogosteje srečujemo.

**Ključne besede:** kronična ledvična bolezen, kongenitalne bolezni, genetske bolezni, nadomestno zdravljenje ledvične bolezni.

### ABSTRACT

Internists and nephrologists rarely encounter patients with a history of kidney disease in the neonatal period and early childhood. The most common causes of kidney disease in children that persist into adulthood are congenital and genetic diseases, which often lead to end-stage renal disease and the need for one of the forms of renal replacement therapy. In the article, we will briefly present the management and monitoring of the patients we most commonly encounter.

**Key words:** chronic kidney disease, congenital diseases, hereditary diseases, renal replacement therapy.

## UVOD

Medtem ko je kronična ledvična bolezen (KLB) pri odraslih jasno opredeljena kot motnja v strukturi ali delovanju ledvic, ki traja več kot 3 mesece, pa je KLB v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju ohlapno opredeljena kot upad glomerulne filtracije v neonatalnem obdobju, ki traja dalj časa oz. se predvideva, da bo trajala daljše obdobje (1). Podatki o prevalenci KLB v otroštvu so zaradi ohlapne definicije KLB pri otrocih nezanesljivi. Po zbranih podatkih znaša incidenca KLB pri otrocih v Evropi 11–12 bolnikov na milijon živorojenih otrok, prevalenca pa 55–75 primerov na milijon prebivalcev enake starosti (*angl.* per million age-related population) (2).

Med najpogostejše vzroke KLB v otroštvu sodijo kongenitalne anomalije ledvic in sečnih izvodil (60 %), sledijo jim glomerulne bolezni (10–20 %), ki so sicer pogostejše pri otrocih, starejših od 12 let, ter genetske in presnovne bolezni (20 %). Najpogostejše strukturne in funkcijske bolezni ledvic pri otrocih so predstavljene v Tabelah 1 in 2 (2, 3).

**Tabela 1:** Najpomembnejše bolezni rasti in strukture ledvic, ki se pojavljajo v otroštvu (4, 5).

Bolezni rasti in strukture ledvic	
Ciliopatije	Kongenitalne anomalije ledvic in sečnih izvodil
Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic, tipa 1 in 2	Agenezija ledvic
Avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic	Sindrom ledvične hipoplazije/displazije
Nefronoftiza, tipi 1–11	Multicistična displazija ledvic
Avtosomno dominantna tubulointersticijska bolezen ledvic (medularna cistična bolezen ledvic)	Vezikoureterni refluks
Z Joubertovim sindromom povezane motnje	Branhiotorenalni sindrom
Meckel-Gruberjev sindrom	Fraserjev sindrom
Orofaciodigitalni sindrom, tip 1	Kallmanov sindrom

**Tabela 2:** Najpomembnejše genetske funkcijske bolezni ledvic, ki se pojavljajo v otroštvu (4, 5).

Genetske bolezni ledvične funkcije		
Glomerulne bolezni	Ledvične tubulne in metabolne motnje	Nefrolitiazia
Kongenitalni nefrotski sindrom – (finski tip in tipi 2, 3, 4)	Ledvična glukozurija	Cistinurija
Piersonov sindrom	Aminoacidurije	Dentova bolezen
Na steroide odporni nefrotski sindrom z začetkom v odraslosti	Proksimalna renalna tubulna acidoza, distalna renalna tubulna acidoza	Lizinurična proteinska intoleranca
Denys-Drashov sindrom, Fraserjev sindrom	Hipofosfatemični rahitis	Primarna hiperoksalurija, tipa 1, 2 in 3
Sindrom »noht-pogačica«	Cistinoza	Pomanjkanje adenozin fosforibozilne transferaze
Mitohondrijske bolezni z nefrotskim sindromom, odpornim na steroide	Lowejev sindrom	
Lizosomske bolezni z nefrotskim sindromom, odpornim na steroide	Bartterjev sindrom, tipi 1–4	
Alportov sindrom	Gitelmanov sindrom	
Alportov sindrom z leiomatozo	Liddlov sindrom	
Družinska amiloidoza	Pseudohipoadosteronizem, tipa 1 in 2	
	Nefrogeni diabetes insipidus	
	Fabryjeva bolezen	

## AVTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BOLEZEN LEDVIC (ADPKD)

ADPKD je najpogostejša med genetskimi cističnimi boleznimi, saj se pojavlja pri 1 na 400–1000 živorojenih otrok. Je četrti najpogostejši vzrok za KLB in predstavlja 5–10 % bolnikov s kroničnim dializnim nadomestnim zdravljenjem. Deduje se avtosomno dominantno; če je nosilec mutacije eden od staršev, je verjetnost bolezni pri otroku 50 %. Pri 5–15 % bolnikov se bolezen pojavi sporadično. Najpogosteje (v kar 85 %) gre za mutacijo gena za policistin 1 (PKD 1), ki se nahaja na 16. kromosomu, redkeje pa za okvaro v genu za policistin 2 (PKD 2), ki se nahaja na 4. kromosomu. Klinično je bolezen običajno dolgo nema in se pogosto odkrije šele v odrasli dobi, v redkih primerih pa lahko pride do progresivnega upada

ledvične funkcije že v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju. Najpogostejši simptom pri otrocih je nikturija ob slabi koncentraciji seča, lahko se pojavi bolečina ledveno, občasna hematurija, kasneje tudi arterijska hipertenzija, pogostejše so okužbe sečil in ledvični kamni. Ledvici sta povečani, prisotne so številne ciste obeh ledvic, lahko tudi drugih organov, predvsem jeter in trebušne slinavke. Policistična bolezen jeter je najpogostejša oblika zunajledvične prizadetosti, prisotne so tudi nepravilnosti srčnih zaklopk, divertikli črevesja in možganske anevrizme. Diagnozo postavimo z ultrazvočno preiskavo (UZ) sečil, dokončno pa diagnozo potrdimo z genetskim testiranjem, ki pa ga v klinični praksi izvajamo zelo redko. Najpogostejši zapleti so krvavitve v ciste, okužbe sečil, ledvični kamni, progresivno slabšanje ledvične funkcije in maligna alteracija cist (6, 7).

Bolnike z ADPKD smo do nedavnega v nefrološki ambulanti zdravili zgolj simptomatsko v smislu zdravljenja zapletov bolezni (urejanje krvnega tlaka z zaviralci renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS), omejitve soli v prehrani, ustrezno hidriranje, zdravljenje okužb, lajšanje bolečine, zdravljenje ledvičnih kamnov, nadomestno zdravljenje ledvične bolezni). V zadnjih letih bolnike z ADPKD z ocenjeno glomerulno filtracijo (oGF), višjo ali enako 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ki sodijo v skupino z visokim tveganjem za hitro napredovanje ledvične okvare (Mayo razred 1C–1E; mlajši od 55 let in hkrati oGF <65 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; ocenjena dolžina ledvice z UZ, magnetosonančnim slikanjem (MRI) ali računalniško tomografijo (CT) >16,5 cm pri bolnikih mlajših od 50 let in oceno po PROPKD (*angl.* Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease, PROPKD) lestvici >6 točk), zdravimo z antagonistom vazopresin V2 receptorjev tolvaptanom. Ugotovljen je bil namreč vpliv vazopresina na večanje cist, saj le-ta aktivira V2 receptor, to pa sproži kaskado znotrajceličnih dogodkov, ki vodijo v celično proliferacijo in izločanje tekočine, s tem pa povzročijo nastajanje cist (cistogenezo). Nasprotno pa zaviranje nastajanja, sproščanja in delovanja vazopresina vodi do zmanjšanja nastajanja cist in upočasnitve slabšanja ledvične funkcije pri bolnikih z ADPKD. Rezultati 2 velikih raziskav TEMPO in REPRIS, ki sta proučevali vpliv tolvaptana na upočasnitev upada oGF pri bolnikih z ADPKD (*angl.* Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes, TEMPO; *angl.* Replicating Evidence of Preserved Renal Function: An Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy, REPRIS), so pokazali, da tolvaptan pri bolnikih z ADPKD in oGF <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> upočasni čas do KLB 5. stopnje za 6–9 let. Odločitev o predpisovanju tolvaptana je individualna zaradi možnih zapletov zdravljenja (hepatoksičnost, poliurija, polidipsija).

Tolvaptan ni odobren pri bolnikih, mlajših od 18 let (8).

Kljub zdravljenju ADPKD pa bolezen v večini primerov napreduje do končne ledvične odpovedi. Pri bolnikih z mutacijo PKD 1 je potek bolezni hitrejši. Dializno nadomestno zdravljenje je pri bolnikih z mutacijo PKD 1 v povprečju potrebno pri 54 letih, pri PKD 2 pa po 70. letu starosti (7, 8).

## ALPORTOV SINDROM

Alportov sindrom je genetsko izjemno heterogena dedna bolezen z mutacijami v genih, ki kodirajo verige α3, α4 in α5 kolagena tipa IV, ki povzročijo spremembe bazalnih membran glomerulov, notranjega ušesa in očesa. Najpogostejša oblika je na kromosom X-vezani Alportov sindrom (*angl.* X-linked Alport syndrome, XLAS), ki se pojavlja pri 85 %. Gre za mutacijo gena COL4A5, ki povzroči okvaro kolagenske verige α5. Druge oblike so še avtosomno dominantni Alportov sindrom (*angl.* Autosomal dominant Alport syndrome, ADAS) in avtosomno recesivni Alportov sindrom (*angl.* Autosomal recessive Alport syndrome, ARAS) (6, 7).

Prizadetost ledvic se običajno kaže z mikro- ali makrohaturijo že od otroštva in lahko vodi v kronično ledvično bolezen, ki napreduje v KLB. Pri dečkih, ki do 10. leta ne razvijejo hematurije, bolezen običajno poteka brez simptomov. V zgodnjem otroštvu sta ledvična funkcija in krvni tlak praviloma še v mejah normale. Proteinurija se običajno pojavi šele kasneje v življenju, in sicer praviloma pri vseh moških z XLAS ter pri moških in ženskah z ARAS. Sčasoma se razvije arterijska hipertenzija in napredujoče slabšanje ledvične funkcije. Končna ledvična odpoved običajno nastopi med 16. in 35. letom pri XLAS in ARAS, pri ADAS pa je upad ledvične funkcije lahko nekoliko počasnejši, tako da končna ledvična odpoved nastopi med 45. in 70. letom starosti (6, 7).

Oblike zunajledvične prizadetosti Alportovega sindroma so sensorinevralna izguba sluha, ki jo ugotovimo pri večini moških in približno tretjini žensk in se pojavi šele v poznem otroštvu, ter prizadetost oči, ki se pojavi pri 40 % moških in 15 % žensk z XLAS in ARAS. Značilne spremembe na očeh so anteriorni lentikonos, makulopatija s pojavom belkastorumenkastih točk in granulacij na področju makule in posteriorna polimorfna kornealna distrofija, ki nastopi kot posledica okvare Descemetove membrane (6, 7, 9).

Specifičnega zdravljenja Alportovega sindroma ne poznamo. Terapija je usmerjena v urejanje krvnega tlaka in zmanjšanje proteinurije z zaviralci sistema RAAS ter zdravljenje zapletov KLB. Dokončno zdravljenje je

presaditev ledvice, po kateri se v 2–3 % lahko pojavijo protitelesa proti glomerulni bazalni membrani (GBM) kot anti-GBM bolezni (6, 9).

Poleg teh bolezni v naši nefrološki ambulanti in v dializnem centru obravnavamo tudi bolnike s sindromom Lowe, Gitelmanovim in Bartterjevim sindromom ter Fabryevo boleznijo. Vsi bolniki s Fabryevo boleznijo se vodijo v centru za Fabryevo bolezen v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec.

**Sindrom Lowe (okulocerebrorenalni sindrom)** je na kromosom X vezana recesivna dedna bolezen, ki jo povzroči mutacija v genu OCRL, in prizadene pretežno moške. Izrazi se s kongenitalno katarakto in glavkomom, duševno manjzvitostjo, hipotonijo z znižanimi ali odsotnimi refleksi ter ledvično prizadetostjo. V sklopu ledvične prizadetosti lahko ugotavljamo proteinurijo, hiperkalcemijo, Fanconijev sindrom (neustrezna reabsorpcija glukoze, bikarbonata, sečne kisline in fosfatov v proksimalnih ledvičnih tubulih) in upad ledvične funkcije. Do končne ledvične odpovedi običajno pride v 3. desetletju življenja. Specifične terapije ni (10).

**Bartterjev sindrom** in **Gitelmanov sindrom** sta avtosomno recesivni dedni tubulopatiji, ki ju povzročata mutaciji na natrijevih kanalčkih, kar moti reabsorpcijo natrija v debelem ascendentnem delu Henlejeve zanke (Bartterjev sindrom) ali distalnem tubulu (Gitelmanov sindrom). Izrazita se s hipovolemično hiponatremijo in hipokalemijo z metabolno alkalozo. Za Bartterjev sindrom je poleg že omenjenega značilna tudi hiperkalcemija, medtem ko je pri Gitelmanovem sindromu koncentracija kalcija v seču znižana. Pri Gitelmanovem sindromu se pojavlja tudi hipomagneziemija. Zdravljenje obeh sindromov je simptomatsko z nadomeščanjem elektrolitov, tudi s pomočjo diuretikov, ki varčujejo s kalijem, in zaviralcev sistema RAAS (11).

## ZAKLJUČEK

V nefrološki ambulanti se redko srečujemo z bolniki z anamnezo ledvične bolezni v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju. V prispevku smo pripravili pregled najpogostejših bolezni, s katerimi se srečujemo v klinični praksi.

V večini primerov so vzroki teh bolezni kongenitalni in genetski, možnosti zdravljenja pa so omejene. Pomembno je zagotoviti primeren prehod bolnika od pediatra k nefrologu (t. i. tranzicijo) ter dobro sodelovanje med pediatričnimi nefrologi in internisti-nefrologi. Glede na to, da se s takšnimi primeri v klinični praksi redko srečujemo, v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor bolnike

praviloma, ko postanejo polnoletni, pediatrični nefrologi predstavijo internistom-nefrologom, ki jih nadalje nefrološko obravnavajo. Kljub temu, da največkrat pride do končne ledvične odpovedi, poskušamo tudi z novejšimi zdravili čas do pričetka nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi čim bolj podaljšati in izboljšati kakovost bolnikovega življenja.

## LITERATURA

- Misurac J. Chronic kidney disease in the neonate: etiologies, management, and outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017; 22: 98–103.
- Harambat J, van Strale KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 363–73.
- Warady BA, Weidemann DK. Chronic kidney disease in children: definition, epidemiology, etiology, and course. UpToDate 2024 [cited 2024 May 8]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children-definition-epidemiology-etiology-and-course?search=neonatal%20and%20early%20childhood%20chronic%20kidney%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H4](https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children-definition-epidemiology-etiology-and-course?search=neonatal%20and%20early%20childhood%20chronic%20kidney%20disease&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H4).
- Soliman NA. Orphan kidney diseases. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120: c194–9.
- 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.
- Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. *Comprehensive clinical nephrology.* 6<sup>th</sup> ed. Oxford: Elsevier Health; 2019. p. 532–96.
- Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, Škoberne A, eds. *Bolezni ledvic.* 3<sup>th</sup> ed. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo; Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2014. p. 356–69.
- Chapman AB, Rahbari-Oskoui FF, Bennett WM. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): treatment. UpToDate 2024 [cited 2024 May 8]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-adpkd-treatment?search=autosomal%20dominant%20polycystic%20kidney%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=2%7E65&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-adpkd-treatment?search=autosomal%20dominant%20polycystic%20kidney%20disease&source=search_result&selectedTitle=2%7E65&usage_type=default&display_rank=2).
- Gubler MC. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008; 4: 24–37.
- Foreman JW. Fanconi syndrome and other proximal tubule disorders. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, eds. *Comprehensive clinical nephrology.* 6<sup>th</sup> ed. Oxford: Elsevier Health; 2019. p. 592.
- Ellison DH, Emmett M. Bartter and Gitelman syndromes in adults: diagnosis and management. UpToDate 2024 [cited 2024 May 8]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/bartter-and-gitelman-syndromes-in-adults-diagnosis-and-management?search=gitelman&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E26&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/bartter-and-gitelman-syndromes-in-adults-diagnosis-and-management?search=gitelman&source=search_result&selectedTitle=1%7E26&usage_type=default&display_rank=1).



Avtor za dopisovanje:

Prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., svetnik

Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center

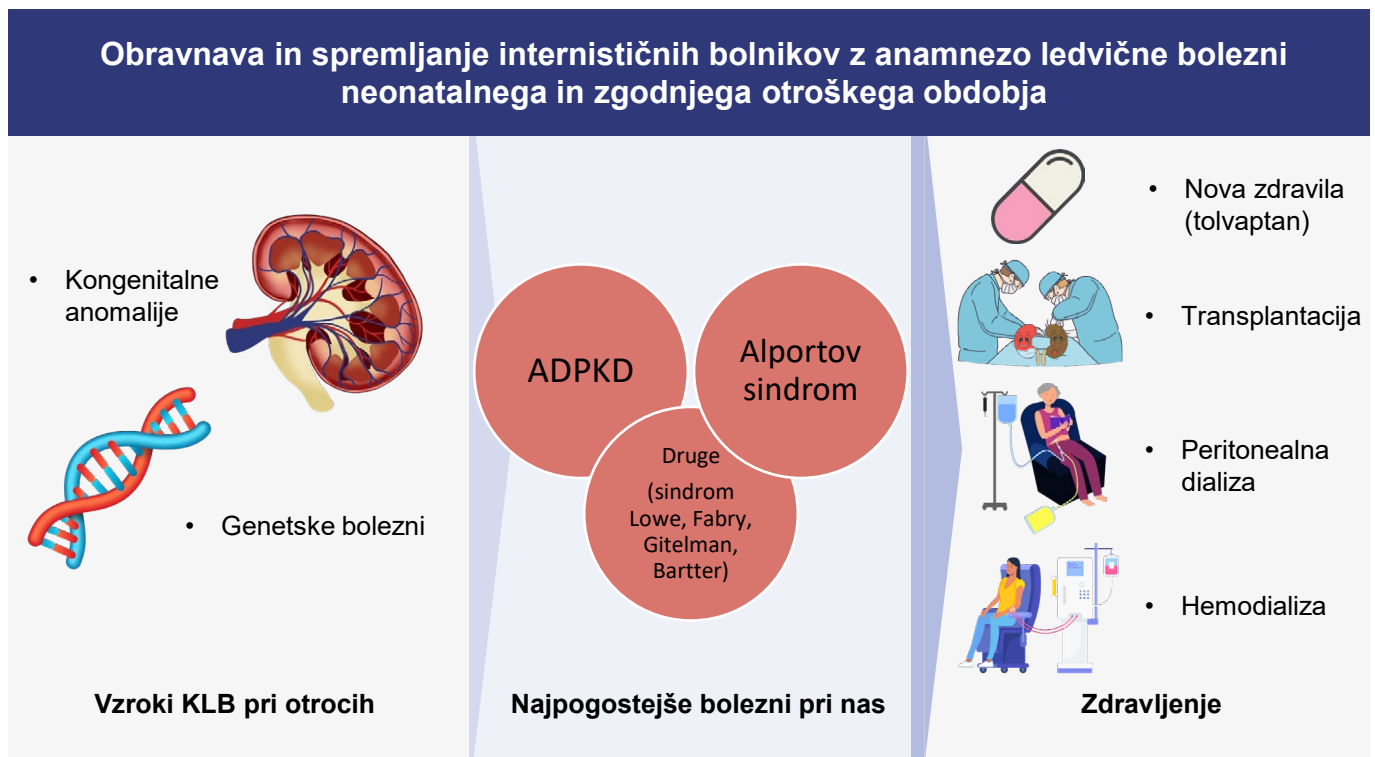
Maribor

Oddelek za nefrologijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

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

## SLIKOVNI IZVLEČEK





# GENETSKA DIAGNOSTIKA LEDVIČNIH BOLEZNI V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU: PREDSTAVITEV PRIMERA

## GENETIC DIAGNOSIS OF KIDNEY DISEASES IN THE NEONATAL AND EARLY CHILDHOOD PERIOD: CASE PRESENTATION

Tamara Nikuševa Martić<sup>1</sup>, Ivana Trutin<sup>2</sup>, Danijela Krgović<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra za medicinsku biologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

<sup>2</sup>Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Sveučilište u Zagrebu

<sup>3</sup>Klinični inštitut za genetsko diagnostiko, Univerzitetni klinični center Maribor

### IZVLEČEK

Ledvične anomalije so najpogostejše prirojene nepravilnosti pri novorojenčkih, ki vplivajo na pravilno delovanje ledvic ali sečil. Nepravilnosti tega področja so prav tako pogoste pri bolnikih z mikrodelecijskim ali mikroduplicacijskim sindromom (MMS), ki sta posledica sprememb v številu kopij določenega odseka DNK. MMS lahko privede do številnih simptomov, kar je odvisno od vključenih genov. Simptomi se lahko razlikujejo in lahko vključujejo razvojno-nevrološke motnje ter številne prirojene napake, zato je čim zgodnejša ugotovitev genetskega vzroka motnje ključnega pomena za pravilno zdravljenje in spremljanje bolnikov. 17q12 delecijski sindrom je posledica heterozigotne delecije približne velikosti 1,4 milijonov baznih parov (Mb) na dolgem kraku kromosoma 17. Ocenjena incidenca je 1 na 1.000.000 novorojenčkov. Pri bolnikih s 17q12 delecijskim sindromom se pojavijo multicistične ledvice in druge strukturne ter funkcionalne anomalije ledvic pri 85–90 % bolnikov, sladkorna bolezen v mladosti in v zrelosti (MODY5) pri približno 40 % bolnikov, blagi do hudi razvojni zaostanek ali motnja učenja pa pri približno 50 % bolnikov. Brez genetskega testiranja se sindrom zaradi široke in nespecifične klinične slike sploh ne more diagnosticirati.

Prispevek predstavlja novorojenčka z ledvičnimi nepravilnostmi, ugotovljenimi ob rojstvu. Zgolj na podlagi klinične slike klinične diagnoze ni bilo mogoče postaviti. Šele po genetskem testiranju s sekvenciranjem celotnega eksoma (WES) je analiza pokazala delecijo v velikosti ~1,3 Mb v kromosomski regiji 17q12. V nadaljevanju je predstavljena klinična slika novorojenčka, njegovo spremljanje ter potek genetskega diagnosticiranja.

**Ključne besede:** ledvične bolezni, 17q12 delecijski sindrom, sekvenciranje celotnega eksoma (WES).

### ABSTRACT

Renal abnormalities are the most common congenital malformations in newborns. They can affect the proper function of the kidneys or urinary tract. Renal tract malformations are also frequent in patients with microdeletion or microduplication syndrome (MMS), also referred to as copy number variants (CNVs). MMS can lead to a wide range of symptoms depending on the genes involved. Symptoms can vary and may include neurodevelopmental disorders and numerous birth defects. Therefore, identifying the genetic cause of the disorder as early as possible is crucial for proper treatment and monitoring of patients. 17q12 deletion syndrome results from a recurrent 1.4 million base pairs (Mb) heterozygous deletion on the long arm of chromosome 17 with an estimated incidence of 1 in 1,000,000 newborns. Multicystic kidneys and other structural and functional kidney anomalies occur in 85% to 90% of patients, maturity-onset diabetes of the young type 5 (MODY5) in approximately 40%, and mild to severe developmental delay or learning disability in approximately 50% of patients with 17q12 deletion syndrome. Without genetic testing, the syndrome remains undiagnosed due to its broad and non-specific clinical presentation.

We present a newborn with renal abnormalities diagnosed at birth. No clinical diagnosis could be established based on his clinical presentation. Only after genetic testing by whole exome sequencing (WES) did the analysis reveal an approximately 1.3 Mb deletion at chromosome 17q12. The clinical presentation of the newborn and his follow-up are presented, as well as the course of genetic diagnostics.

**Key words:** renal diseases, 17q12 deletion syndrome, whole exome sequencing (WES).

## INTRODUCTION

Renal abnormalities are the most common congenital malformations with a mean prevalence in Europe of around 1.6 per 1000 births (1). They can affect the proper function of the kidneys or urinary tract. The most common anomalies of the kidneys in neonates are renal agenesis, renal hypoplasia, renal dysplasia, polycystic kidney disease, etc. Renal tract malformations are also frequent in patients with microdeletion or microduplication syndrome (MMS) also referred to as copy number variants (CNVs). MMS can lead to a wide range of symptoms depending on the genes involved. Symptoms can vary and may include neurodevelopmental disorders and numerous birth defects (2). Therefore, establishing the genetic cause of the disorder as early as possible is crucial for proper treatment and monitoring of patients. 17q12 deletion syndrome is caused by a recurrent 1.4 Mb heterozygous deletion on the long arm of chromosome 17. It has an estimated incidence of 1 in 1,000,000 newborns. Based on patient reviews, multicystic kidneys and other structural and functional kidney anomalies occur in 85% to 90% of patients, maturity-onset diabetes of the young type 5 (MODY5) in approximately 40%, and mild to severe developmental delay or learning disability in approximately 50% (1).

We present a newborn with renal abnormalities diagnosed at birth. No clinical diagnosis could be established based on his clinical presentation. Only after genetic testing by whole exome sequencing (WES) did the analysis reveal an approximately 1.3 Mb deletion at chromosome 17q12. The clinical presentation of the newborn and his follow-up are presented, as well as the course of genetic diagnostics.

## PATIENT PRESENTATION

### *Patient Information*

This patient was the second male child of healthy, non-consanguineous parents. Labour was induced by caesarean section at 39/40 weeks gestation due to polyhydramnios. Birth weight was 2880 g and birth length 47 cm. Apgar scores at birth were 10 and 10. The family history was unremarkable.

### *Clinical Presentation*

At the age of four days, the patient exhibited a weight loss of 14.2%, increased urination, and hyperechoic kidneys on ultrasound examination. Consequently, he was transferred to the Neonatal Intensive Care Unit for further evaluation. Upon admission, the patient's urine output was measured

at 4.3 ml/h, with a balanced intake and diuresis. Despite the weight loss, his weight began to stabilise (2520 g/+20 g), and there were no signs of alkalosis or dehydration. Blood pressure remained within normal limits, and the renin/aldosterone ratio was unremarkable. Urinalysis revealed normal findings, without evidence of hypercalciuria or hypermagnesuria. Monitoring was recommended due to the clinical presentation and ultrasound findings.

### *Follow-up*

At one month of age, the patient showed no signs of hypokalaemia, metabolic alkalosis, or hypercalciuria. Renal function remained normal, with expected renin and aldosterone levels for his age. Although serum creatinine levels were borderline, considering the trend from the newborn period, it was likely of maternal origin. The kidneys exhibited increased echogenicity but no nephrocalcinosis or cysts. Weight gain was normal. Continued monitoring was advised due to the persisting increased echogenicity of both kidneys. During a four-month follow-up, the patient recovered from an acute infection with respiratory and gastrointestinal symptoms. An ultrasound of the heart revealed a suspected pericardial effusion, which was later ruled out in a follow-up ultrasound. There were no signs of electrolyte abnormalities or metabolic alkalosis. Renal function remained normal, with persistent echogenicity of both kidneys observed. Weight gain continued to be within normal parameters. The patient's parents were advised that continued monitoring would be required due to the ongoing echogenic changes in his kidneys. Whole exome sequencing for the proband was also performed to uncover potential genetic causes.

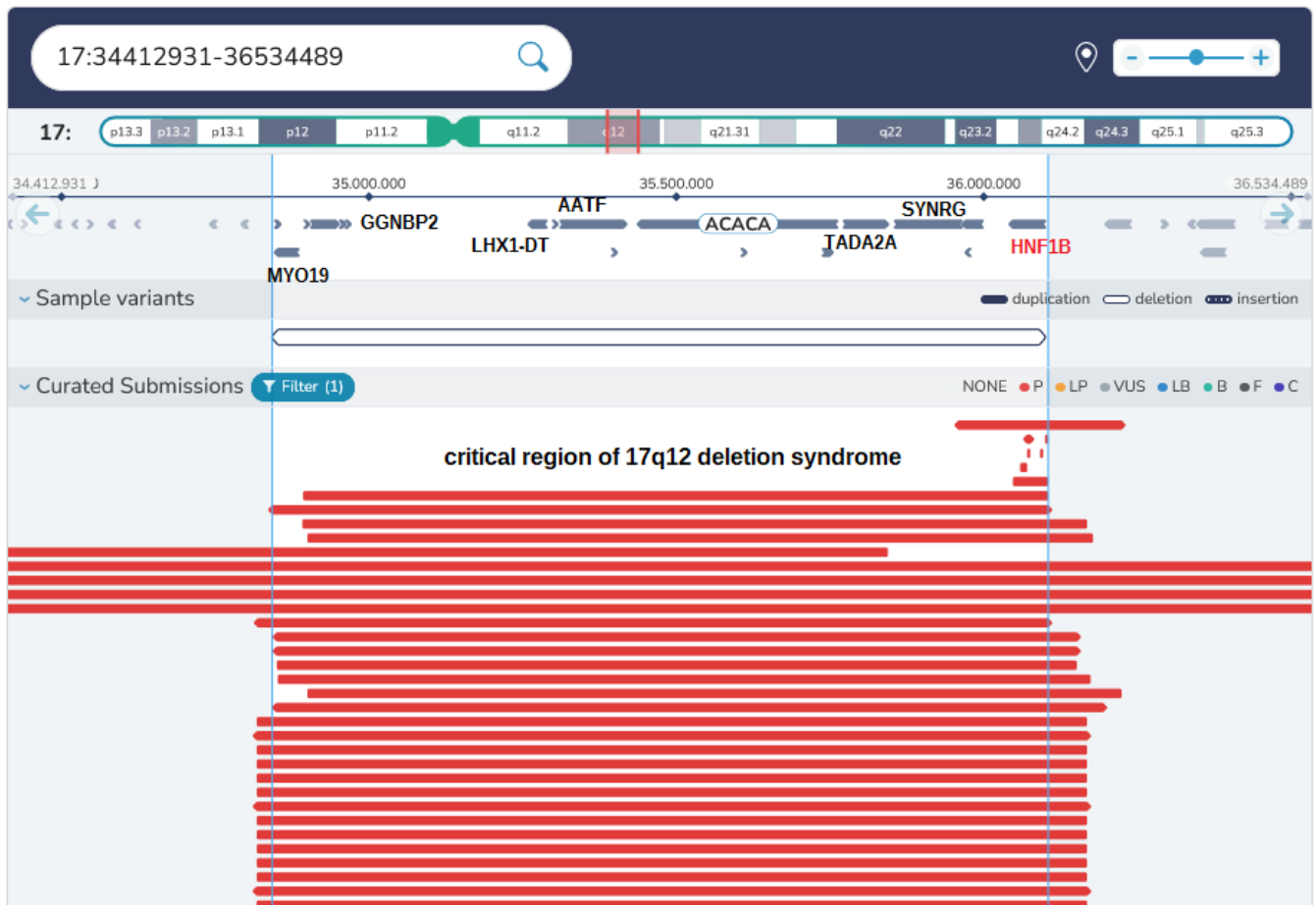
## GENETIC TESTING

### *Whole exome sequencing (WES)*

A WES analysis was conducted on a DNA sample extracted from the patient's peripheral blood leukocytes with the QIAamp® DNA Blood Midi Kit (QIAGEN, Hilden, Germany). WES and library construction were performed using the Illumina DNA Prep with Enrichment kit (Illumina, Inc., San Diego, CA, USA) following the manufacturer's protocol. The DNA library was then sequenced on an Illumina NovaSeq 6000 platform (150-bp paired-end reads) (Illumina, San Diego, CA, United States) with an average depth coverage of 100× with an average 12 Gb output per sample.

The obtained data was then bioinformatically processed. In the first step, we separated the read sequence sections into samples based on assigned identification sequences. In the second step, we created a FASTQ file. Sequence reads

## Region Viewer



**Figure 1:** Pictorial presentation of the 1.3 Mb deletion identified with WES in our patient (section sample variants), the most important genes in this region and the position of the critical region of the 17q12 deletion syndrome (section curated submissions).

were then aligned to the entire Homo sapiens reference genome (UCSC hg19) using the Burrows-Wheeler Aligner (BWA 0.7.7-isis-1.0.2). Using the GATK v1.6-23-gf0210b3 programme, the deviation in the sequence of consecutive sequences was written in the form of a VCF file. To annotate and analyse the VCF files we used the Franklin programme (Genoox, Biotechnology company, Tel Aviv, Israel) and performed the interpretation of data obtained by WES analysis according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines (3).

## RESULTS

Subsequent bioinformatics analysis of the WES data revealed a deletion at chromosome 17q12 of approximately 1.3 Mb in size (genomic position chr17:34842534-36104886 (GRCh37/hg19)). The detected deletion encompassed 19 genes of which 15 were coding genes: *AATF*, *ACACA*, *C17orf78*, *DDX52*, *DHRS11*, *DUSP14*, *GGNBP2*,

*HNF1B*, *LHX1*, *LHX1-DT*, *MIR2909*, *MIR378J*, *MRM1*, *MYO19*, *PIGW*, *SNORA90*, *SYNRG*, *TADA2A*, and *ZNHIT3* (Figure 1).

The deletion of the *HNF1B* gene is crucial for establishing the diagnosis of autosomal dominant Renal cysts and diabetes syndrome (OMIM #137920).

For a more accurate genomic position of the deletion, molecular karyotyping on the patient's DNA should be performed, which is the reference method for determining CNVs.

## DISCUSSION

Based on the comprehensive review by Chen et al. (2) and other relevant reports, we have summarised the clinical features associated with the 17q12 microdeletion. To date, the 17q12 deletion syndrome has been associated with a wide array of medical conditions including various renal diseases, pancreatic abnormalities affecting both

endocrine and exocrine function, liver cysts, elevated liver enzymes, learning disabilities, macrocephaly, growth restriction, epilepsy, autism, structural brain abnormalities, behavioural abnormalities, schizophrenia, facial dysmorphism, neonatal transient hypercalcemia, congenital diaphragmatic hernia, duodenal atresia, prune belly syndrome (OMIM #100100), Müllerian aplasia, obesity, and joint laxity (4–17). Conversely, the 17q12 duplication syndrome has primarily been associated with autism, behavioural abnormalities, structural brain abnormalities, learning disabilities, epilepsy, schizophrenia, facial dysmorphism, renal disease, joint laxity, oesophageal atresia, anal atresia, and endocrine abnormalities (5, 10, 18–24).

Phenotypically, Rasmussen et al. (2016) (25), in a cohort of patients with 17q12 deletion syndrome, reported kidney abnormalities, speech and language delays necessitating therapy, learning disabilities, delayed motor development, eye dysmorphisms, strabismus, and preterm labour as the most common findings. Among patients with 17q12 deletion, kidney abnormalities were notably prevalent. These included kidney cysts, unilateral multicystic dysplastic kidney, kidney hypoplasia, and abnormalities detected prenatally. Liver abnormalities, such as elevated transaminase levels or cysts, were also observed. Additionally, one patient had diabetes, and a postmortem examination of a foetus revealed pancreatic hypoplasia and interstitial fibrosis.

Recent case series reported individuals with cognitive problems ranging from speech delay to moderately severe learning disabilities. 17q12 microdeletion has been identified in several individuals from a large cohort study of autism spectrum disorders and schizophrenia (9). These patients exhibited a range of consistent phenotypic features. Macrocephaly, defined in this study as a head circumference above the 90th percentile, or relative macrocephaly and dolichocephaly, were commonly observed among the patients. Additionally, mild facial dysmorphic features were present in all cases. Most of the probands had genitourinary tract anomalies, including prenatal echogenic renal calyces, prenatal hydronephrosis, unilateral and bilateral cystic kidneys, urethral stenosis, and uterus didelphis. Recurrent infections of the ear, upper respiratory system, and urinary tract, as well as scoliosis and hypermetropia, were each observed in more than two cases, while short stature was noted in one patient. Mild to moderate neurocognitive impairment was common, primarily affecting speech. Various degrees of difficulty in sensory integration and motor skills, particularly coordination and motor tasks, were observed. Notably, all

patients exhibited autism or autistic features. Additionally, obsessive-compulsive behaviours and prominent anxiety were frequently observed alongside the autism diagnosis in most of these patients.

The association between 17q12 microdeletions and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism has been documented in previous case series (11, 26). Some individuals with 17q12 microdeletion may exhibit asymptomatic, mild elevation of liver enzymes, but rare cases of more severe liver involvement have been reported. Severe growth restriction and bile duct hypoplasia have been demonstrated in liver-specific *HNF1b* knockout mice (26). Decramer et al. (2007) (28) identified *HNF1B* (*TCF2*) anomalies in 18 out of 62 (29%) patients with foetal bilateral hyperechogenic kidneys, with whole gene deletion being the most common cause. Most of these patients had normal amniotic fluid volume and renal size, with more than half presenting with antenatal cysts.

Alongside kidney anomalies and different degrees of developmental delay, in approximately 40% of patients, MODY5, a subtype of autosomal-dominant diabetes often caused by heterozygous deletions of the *HNF1B* gene, is diagnosed before the age of 25 years (1, 29). The deletion of the *HNF1B* gene is also crucial for establishing the diagnosis of autosomal dominant Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD) (OMIM #137920). This syndrome is characterised by abnormal renal development, and type 2 diabetes diagnosed at the age of 10 to 50 years, which is consistent with a diagnosis of maturity-onset diabetes of the young (MODY) (29, 30).

Currently, our patient, at the age of six months, has no other clinical features of the 17q12 deletion syndrome except for echogenic changes in his kidneys observed at birth. The proband was thoroughly clinically examined by a paediatric nephrologist and a paediatric geneticist, who did not observe facial dysmorphism or visible developmental delay. Treatment by a clinical geneticist and other medical specialists is planned in the future.

## CONCLUSION

Our proband demonstrates the importance of genetic diagnostics in newborns with congenital malformations. This is even more important with diseases where the clinical picture develops. In conclusion, we emphasise the variable phenotype of the 17q12 microdeletion syndrome. While the majority of the patients exhibited renal cysts and diabetes as the most common and well-recognised

signs, the extent of neurocognitive involvement varied. It is noteworthy that individuals with this recurrent microdeletion syndrome may present with renal cysts and type 2 diabetes without dysmorphic features, but a subgroup may exhibit neonatal cholestasis or dysmorphic features such as high arched eyebrows, ptosis, and blepharophimosis. Therefore, regular monitoring of our patient is of considerable importance. In the upcoming follow-up, it will be important to monitor for any potential neurocognitive impairment or intellectual disabilities.

## LITERATURE

- Mitchel MW, Moreno-De-Luca D, Myers SM, Levy RV, Turner S, Ledbetter DH, et al. 17q12 recurrent deletion syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, eds. *GeneReviews*<sup>®</sup>. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. 2020 [cited 2024 May 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401562/>.
- Chen YZ, Gao Q, Zhao XZ, Bennett CL, Xiong XS, Mei CL, et al. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123: 3326–33.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17: 405–24.
- Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, Collin P, Daumont M, Douillard C, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes*. 2005; 54: 3126–32.
- Mefford HC, Clauin S, Sharp AJ, Moller RS, Ullmann R, Kapur R, et al. Recurrent reciprocal genomic rearrangements of 17q12 are associated with renal disease, diabetes, and epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2007; 81: 1057–69.
- Bernardini L, Gimelli S, Gervasini C, Carella M, Baban A, Frontino G, et al. Recurrent microdeletion at 17q12 as a cause of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome: two case reports. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4: 25.
- Raile K, Klopocki E, Holder M, Wessel T, Galler A, Deiss D, et al. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1B-maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 2658–64.
- Haeri S, Devers PL, Kaiser-Rogers KA, Moylan VJ, Torchia BS, Horton AL, et al. Deletion of hepatocyte nuclear factor-1-beta in an infant with prune belly syndrome. *Am J Perinatol*. 2010; 27: 559–63.
- Moreno-De-Luca D, Mulle JG, Kaminsky EB, Sanders SJ, Myers SM, Adam MP, et al. Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2010; 87: 618–30.
- Nagamani SC, Erez A, Shen J, Li C, Roeder E, Cox S, et al. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome 17q12. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18: 278–84.
- Loirat C, Bellanne-Chantelot C, Husson I, Deschenes G, Guigonis V, Chabane N. Autism in three patients with cystic or hyperechogenic kidneys and chromosome 17q12 deletion. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 3430–3.
- Dixit A, Patel C, Harrison R, Jarvis J, Hulston S, Smith N, et al. 17q12 microdeletion syndrome: three patients illustrating the phenotypic spectrum. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A: 2317–21.
- Hendrix NW, Clemens M, Canavan TP, Surti U, Rajkovic A. Prenatally diagnosed 17q12 microdeletion syndrome with a novel association with congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther*. 2012; 31: 129–133.
- Hinkes B, Hilgers KF, Bolz HJ, Goppelt-Struebe M, Amann K, Nagl S, et al. A complex microdeletion 17q12 phenotype in a patient with recurrent de novo membranous nephropathy. *BMC Nephrol*. 2012; 13: 27.
- Palumbo P, Antona V, Palumbo O, Piccione M, Nardello R, Fontana A, et al. Variable phenotype in 17q12 microdeletions: clinical and molecular characterization of a new case. *Gene*. 2014; 538: 373–8.
- Quintero-Rivera F, Woo JS, Bomberg EM, Wallace WD, Peredo J, Dipple KM. Duodenal atresia in 17q12 microdeletion including HNF1B: a new associated malformation in this syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014; 164: 3076–82.
- Goumy C, Laffargue F, Eymard-Pierre E, Kemeny S, Gay-Bellile M, Gouas L, et al. Congenital diaphragmatic hernia may be associated with 17q12 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015; 167: 250–3.
- Faguer S, Decramer S, Chassaing N, Bellanne-Chantelot C, Calvas P, Beauflis S, et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int*. 2011; 80: 768–76.
- Brandt T, Desai K, Grodberg D, Mehta L, Cohen N, Tryfon A, et al. Complex autism spectrum disorder in a patient with a 17q12 microduplication. *Am J Med Genet Part A*. 2012; 158A: 1170–7.
- Bierhals T, Maddukuri SB, Kutsche K, Girisha KM. Expanding the phenotype associated with 17q12 duplication: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2013; 161A: 352–9.
- Hardies K, Weckhuysen S, Peeters E, Holmgren P, Van Esch H, De Jonghe P, et al. Duplications of 17q12 can cause familial fever-related epilepsy syndromes. *Neurology*. 2013; 81: 1434–40.
- Smigiel R, Marcelis C, Patkowski D, de Leeuw N, Bednarczyk D, Barg E, et al. Oesophageal atresia with tracheoesophageal fistula and anal atresia in a patient with a de novo microduplication in 17q12. *Eur J Med Genet*. 2014; 57: 40–3.
- Szatkiewicz JP, O'Dushlaine C, Chen G, Chambert K, Moran JL, Neale BM, et al. Copy number variation in schizophrenia in Sweden. *Mol Psychiatry*. 2014; 19: 762–73.
- Mitchell E, Douglas A, Kjaegaard S, Callewaert B, Vanlander A, Janssens S, et al. Recurrent duplications of 17q12 associated with variable phenotypes. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A: 3038–45.
- Rasmussen M, Vestergaard EM, Graakjaer J, Petkov Y, Bache I, Fagerberg C, et al. 17q12 deletion and duplication syndrome in Denmark – a clinical cohort of 38 patients and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2016; 170: 2934–42.
- Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT, et al. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Mol Psychiatry*. 2010; 15: 637–46. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2010; 15: 1122.
- Coffinier C, Gresh L, Fiette L, Tronche F, Schutz G, Babinet C, et al. Bile system morphogenesis defects and liver dysfunction upon targeted deletion of HNF1beta. *Development*. 2002; 129: 1829–38.
- Decramer S, Parant O, Beauflis S, Clauin S, Guillou C, Kessler S, et al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 923–33.
- Berberich AJ, Wang J, Cao H, McIntyre AD, Spaic T, Miller DB, et al. Simplifying detection of copy-number variations in maturity-onset diabetes of the young. *Can J Diabetes*. 2021; 45: 71–7.
- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001; 345: 971–80.

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](mailto:danijela.krgovic@ukc-mb.si)

## SLIKOVNI IZVLEČEK

### Genetic diagnosis of kidney diseases in the neonatal and early childhood period: 17q12 deletion syndrome - case presentation

#### Introduction

17q12 deletion syndrome has an estimated incidence of 1 in 1.000.000 newborns.

Multicystic kidneys and other structural and functional kidney anomalies occur in 85% to 90% of patients.

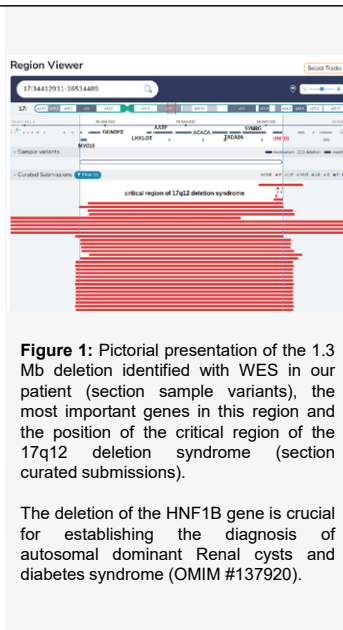
We present a newborn with renal abnormalities diagnosed at birth. Based on his clinical presentation, no clinical diagnosis was made. Genetic testing with whole exome sequencing (WES) revealed an approximately 1.3 Mb deletion at chromosome 17q12.

#### Patient presentation

This patient is the second male child of healthy, non-consanguineous parents. Labour and family history were unremarkable.

At the age of 4 days, the patient exhibited a weight loss of 14.2%, increased urination, and hyperechoic kidneys on ultrasound examination. In NICU, the patient's urine output was measured at 4.3 ml/h, with balanced intake and diuresis. His weight began to stabilise (2520 g/+20 g), and there were no signs of alkalosis or dehydration. Blood pressure remained within normal limits, and the renin/aldosterone ratio was unremarkable. Urinalysis revealed normal findings, without evidence of hypercalciuria or hypermagnesuria.

Monitoring was recommended due to the clinical presentation and ultrasound findings.



#### Conclusion

Our proband demonstrates the importance of genetic diagnostics in newborns with congenital malformations. The importance is even greater with diseases where the clinical picture develops. In conclusion, we emphasise the variable phenotype of the 17q12 microdeletion syndrome. Currently, our proband only exhibits renal abnormalities. Therefore, regular monitoring of our patient is of considerable importance. In the upcoming follow-up, it will be important to monitor for any potential neurocognitive impairment or intellectual disabilities.



# LEDVIČNA BIOPSIJA PRI DIAGNOSTIKI BOLEZNI LEDVIC V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU

## RENAL BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF KIDNEY DISEASE IN THE NEONATAL AND EARLY CHILDHOOD PERIOD

*Nika Kojc*

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### IZVLEČEK

Ledvična biopsija je še vedno zlati standard pri diagnosticiranju ledvičnih bolezni tudi pri otrocih. Najpogostejše indikacije zanjo so: na steroide neodzivni nefrotski sindrom (SRNS), steroidno odvisni nefrotski sindrom, prirojeni (kongenitalni) nefrotski sindrom, hitro napredujoči glomerulonefritis, poinfekcijski glomerulonefritis, ki se ne izboljšuje, ponavljajoča se (rekurentna) makroskopska hematurija in trombotična mikroangiopatija. Tudi spremembe v okviru Alportovega sindroma sodijo med pogoste indikacije za ledvično biopsijo v zgodnjem otroškem obdobju, čeprav se glede na novejša smernice najprej priporočajo molekularno genetske preiskave, ki jim po potrebi lahko sledi še ledvična biopsija. Tubulointersticijski vzroki so redkejši kot glomerulni; najpogostejša sta akutna ledvična okvara brez znanega vzroka in tubulointersticijski nefritis.

**Ključne besede:** na steroide neodzivni nefrotski sindrom (SRNS), prirojeni (kongenitalni) nefrotski sindrom, hitro napredujoči glomerulonefritis, poinfekcijski glomerulonefritis, trombotična mikroangiopatija, bolezni ledvic pri otrocih, ledvična biopsija.

### ABSTRACT

Renal biopsy is still the gold standard for diagnosing kidney disease in children. The most common causes of renal biopsy in the diagnosis of neonatal and early childhood renal disease are steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), steroid-dependent nephrotic syndrome, congenital nephrotic syndrome, rapidly progressive glomerulonephritis, post-infectious glomerulonephritis that does not improve, recurrent macroscopic haematuria and thrombotic microangiopathy. Alport syndrome is also among the common causes of renal biopsy in early childhood, although according to newer guidelines, molecular genetic tests are recommended first, followed by a renal biopsy if necessary. Tubulointerstitial causes are less common than glomerular causes; the most common are acute renal injury of unknown cause and tubulointerstitial nephritis.

**Key words:** steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS), congenital nephrotic syndrome, rapidly progressive glomerulonephritis, post-infectious glomerulonephritis, thrombotic microangiopathy, paediatric renal disease, renal biopsy.

## UVOD

Ledvična biopsija je še vedno zlati standard pri diagnosticiranju ledvičnih bolezni tudi pri otrocih. Celostna interpretacija sprememb ledvičnega tkiva s svetlobno-mikroskopskimi, imunofluorescenčnimi, elektronskomikroskopskimi preiskavami in s kliničnimi podatki omogoča diagnosticiranje ledvične bolezni, vzročno opredelitev nastale spremembe in hkrati tudi ciljano zdravljenje.

Najpogostejše indikacije za ledvično biopsijo pri diagnosticiranju bolezni ledvic v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju so: na steroide neodzivni nefrotski sindrom (SRNS), steroidno odvisni nefrotski sindrom (NS), prirojeni (kongenitalni) NS, hitro napredujoči glomerulonefritis, poinfekcijski glomerulonefritis, ki se ne izboljšuje, ponavljajoča se makroskopska hematurija in trombotična mikroangiopatija (TMA). V nekaterih populacijah med indikacije za ledvično biopsijo v zgodnjem obdobju sodi tudi pozitivna serologija na HBSAg ali anti HCV s proteinurijo in hematurijo (1). Tudi spremembe v okviru Alportovega sindroma (AS) sodijo med pogoste indikacije za ledvično biopsijo v zgodnjem otroškem obdobju, čeprav novejša smernice priporočajo, naj se najprej opravijo molekularnogenetske preiskave.

Tubulointersticijski vzroki za ledvično biopsijo so redkejši v primerjavi z glomerulnimi; najpogostejša sta tubulointersticijski nefritis in akutna ledvična okvara brez znanega vzroka (1). Glede na nedavno retrospektivno raziskavo je bila pri 36,1 % pediatričnih ledvičnih biopsij postavljena diagnoza SRNS, pri 22,1 % steroidno odvisni NS, pri 12 % ledvičnih biopsij pa je šlo za akutno tubulno okvaro (1).

## NA STEROIDE NEODZIVNI NEFROTSKI SINDROM, STEROIDNO ODVISNI NEFROTSKI SINDROM IN PRIROJENI NEFROTSKI SINDROM

Idiopatski NS ima prevalenco 16 na 100.000 otrok, njegova letna incidenca pa se ocenjuje na 2–7 na 100.000 otrok, pri čemer se incidenca razlikuje glede na etnično pripadnost in umestitev. Dedne strukturne nepravilnosti podocitov, krožeči dejavniki v sistemskem obtoku ali imunska disregulacija igrajo pomembno vlogo v etiologiji idiopatskega NS (2). Po zdravljenju s kortikosteroidi pri več kot 85 % otrok in mladostnikov (pogosto starih 1–12 let) z NS nastane popolna remisija proteinurije. Če po 4-tedenskem zdravljenju s kortikosteroidi do popolne remisije proteinurije ne pride oz. pride le do delne remisije,

ugotavljamo SRNS, ki je indikacija za ledvično biopsijo. Ledvična biopsija se opravi tudi pri bolnikih, ki imajo steroidno odvisni NS, kar pomeni, da pride do relapsa NS še pred koncem zaključenega zdravljenja s kortikosteroidi ali zelo kmalu po končanem zdravljenju (2).

Pri SRNS z ledvično biopsijo pogosto ugotovimo žariščno segmentno glomerulosklerozo (FSGS). Z elektronskomikroskopsko preiskavo ugotovimo ultrastrukturne spremembe podocitov, kot so difuzno zlitje nožic podocitov in mikrovilusne spremembe proste površine podocitov. Glede na poročilo Mednarodne študije bolezni ledvic pri otrocih (ISKDC) je bila diagnoza FSGS ugotovljena pri 47,5 % otrok, ki se niso odzvali na zdravljenje s steroidi (2). Čeprav uveljavljena klasifikacija FSGS opredeljuje kar 5 različic FSGS, na osnovi morfološke različice o razlogu FSGS ne moremo zanesljivo sklepati. Na histološke spremembe v glomerulih vpliva tudi stopnja zrelosti glomerulov ob začetku NS, saj pri otrocih s prirojenim NS histološko navadno ugotovimo difuzno mezangijsko sklerozo, pri otrocih z začetkom NS po prvem letu starosti pa segmentne sklerotične spremembe v glomerulih ter včasih vmesne spremembe med FSGS in difuzno mezangijsko sklerozo ali pa oboje (3).

FSGS ugotovimo tudi pri bolnikih, pri katerih težave domnevno povzročajo krožeči dejavniki v sistemskem obtoku. Ta oblika FSGS se pogosto ponovi na presajeni ledvici (3).

Pri posameznih bolnikih s SRNS v ledvični biopsiji ne najdemo FSGS. Vzrok je lahko v zelo redkih posameznih glomerulih, ki v biopsijskem vzorcu niso bili zajeti. Zgodaj v poteku bolezni so običajno prizadeti glomeruli v globoki skorji na meji s sredico, ki namreč včasih v biopsijskem vzorcu niso zajeti.

Nedavne molekularnogenetske raziskave so omogočile boljše poznavanje vzrokov FSGS in prirojenega NS. Odkrile so osrednjo vlogo podocitov, ki predstavljajo temeljno sestavino filtracijske pregrade v glomerulih. Do danes so odkrili več kot 80 genov, ki kodirajo beljakovine, ki so sestavine citoskeleta podocitov, in filtracijske pregrade ali pripadajoče signalne molekule (4). Predpostavlja se, da so mutacije v genih, ki kodirajo beljakovine podocitov, povezane s približno 30 % primerov SRNS pri otrocih (4). Te beljakovine igrajo vlogo pri celično-celični signalizaciji v delu filtracijske pregrade, ki se imenuje *slit-diafragma*. Ugotovili so, da se SRNS lahko deduje avtosomno recesivno, avtosomno prevladujoče ali pa gre za mitohondrijsko dedovanje (4).

Mutacije v genu *NPHS1*, ki kodira beljakovino nefrin v filtracijski pregradi, so odgovorne za družinske oblike

prirojenega NS finskega tipa. Kasneje so odkrili, da so tudi pri sporadičnih oblikah kongenitalnega NS in SRNS najpogosteje prisotne mutacije v genih, ki kodirajo beljakovine filtracijske pregrade. Mutacije v genih *NPHS2* (podocin), *NPHS1* (nefrin) in *WT1* (beljakovina WT1) predstavljajo kar 85 % oz. 89 % genetskih podocitopatij, mutacije v ostalih doslej poznanih genih (*LAMB*, *PLCE1*) pa so zelo redke. Z genetskim testiranjem prisotnosti patogenih različic (mutacij) v 3 genih torej učinkovito odkrijemo večino bolnikov s kongenitalnim NS in SRNS v otroštvu (3, 5, 6).

Večina otrok z genetsko obliko podocitopatij ima t. i. izolirano (nesindromsko) ledvično prizadetost, medtem ko ima približno 1/5 otrok sindromsko prizadetost, ki se kaže z vsaj enim zunajledvičnim znakom, ki se klinično izrazi in je praviloma odločen za postavitve diagnoze. Izjema so nekatere mutacije v mitohondrijskih genih, ki se lahko kažejo samo s prizadetostjo ledvic (4).

Raziskave so dokazale, da monogeniski primeri SRNS kažejo večjo odpornost na imunosupresivno zdravljenje (6). Tako pravočasna napotitev na molekularnogenetske preiskave in odkritje patogenih različic pomembno prispeva, da se pediatri pri zdravljenju izognejo kortikosteroidom in preprečijo njihove morebitne neželene učinke. Poleg tega se monogeniski SRNS le izjemoma ponovi na presajeni ledvici.

## SPREMEMBE GLOMERULNE BAZALNE MEMBRANE

Glomerulna bazalna membrana (GBM), podociti in fenestrirane endotelne celice tvorijo osrednji del selektivne filtracijske pregrade. Njene strukturne spremembe povzročajo ledvične bolezni, med katerimi je najbolj poznan AS (7). Pri na spol vezani in avtosomno recesivni različici se AS pogosto klinično izrazi že v otroštvu. Pri pregledu ledvičnega tkiva običajno ugotovimo FSGS in kronične tubulointersticijske spremembe, ki poslabšajo delovanje ledvic. Diagnozo zanesljivo postavimo z elektronskomikroskopskim pregledom GBM, saj pri odraslih ugotovimo značilno spremenjeno, zadebeljeno in cepljeno GBM. Pri otrocih spremembe GBM niso vedno v celoti izražene in so lahko manj značilne ter podobne spremembam pri bolezni tanke GBM (7).

Glede na najnovjše mednarodne smernice je pri vseh bolnikih, pri katerih smo z ledvično biopsijo postavili diagnozo AS, na mestu genetsko testiranje. Posebej pomembno je genetsko testiranje pri vseh družinskih članih, saj lahko odkrijemo morebitne heterozigotne oblike

AS. Genetsko testiranje družinskih članov je pomembno ne le pri AS, temveč tudi pri bolezni tanke GBM. Čeprav pri bolnikih s heterozigotnimi mutacijami in genetskimi modifikatorji klinični simptomi v otroštvu navadno še niso jasno izraženi, jih moramo natančno spremljati, da pravočasno prepoznamo morebitno kronično ledvično bolezen in jo čim bolj zaustavljamo (8).

## HITRO NAPREDUJOČI GLOMERULONEFRITIS

Hitro napredujoči glomerulonefritis je klinični pojem, ki se kaže z naglim zmanjšanjem ledvične funkcije in nefritičnim urinskim sedimentom. V zgodnjem otroškem obdobju je redek in ga vzročno lahko opredelimo le z ledvično biopsijo. Običajno gre za imunsko borni glomerulonefritis v povezavi z ANCA (protitelesa, usmerjena proti antigenom nevtrofilcev), ki jih dokažemo tudi v serumu bolnikov. V praksi so v glomerulih pri večini bolnikov prisotne male količine odlaganja imunoglobulinov (Ig) in/ali sestavin komplemента C3. Toda običajno so prisotni le segmentno, zato pri semikvantitativni oceni ne presegajo ocene 1+, kar jih razlikuje od imunsko kompleksnih glomerulonefritisov (9). Svetlobnomikroskopsko ugotovimo polmesečast glomerulonefritis, ponavadi z aktivnimi celičnimi in fibroceličnimi polmeseci, a le, če je ledvična biopsija opravljena zgodaj v poteku bolezni. V pediatrični populaciji so imunsko borni glomerulonefritisi zelo redki. Letna incidenca je 0,5–6 primerov na 1 milijon (10). Med epidemijo SARS-CoV-2 so bili v literaturi opisani posamezni primeri otrok z vaskulitisom ANCA, pri katerih so bila prisotna protitelesa proti SARS-CoV-2 ali pa so covid-19 preboleli (11, 12).

## POINFEKCIJSKI GLOMERULONEFRITIS

V večini primerov je poinfekcijski glomerulonefritis samoomejujoč pojav in potrebuje le podporno zdravljenje. Ledvična biopsija je na mestu, kadar gre za neznačilni potek bolezni, klinično hitro napredujoči glomerulonefritis, neustrezno okrevanje ali kadar je treba razmisliti o alternativni diagnozi, kar pa je redka indikacija za ledvično biopsijo v zgodnjem otroškem obdobju (13). Histološko običajno ugotovimo proliferacijski in polmesečasti glomerulonefritis z imunskim odlaganjem IgG in/ali IgA ter z obilnim odlaganjem sestavine komplemента C3 z vzorcem zvezdnatega neba. Prav odlaganja C3 opozarjajo na sočasno motnjo v alternativni poti komplementnega sistema, ki lahko vodi v glomerulonefritis s kroničnim potekom. Plazminski receptor, povezan z nefritisom

(NAP1r), in streptokokni pirogeni eksotoksin B (SPeB) sta 2 pogosta antigena, vpletena v patogenezo poinfekcijskega glomerulonefritisa. Oba imata afiniteto do glomerulnih beljakovin in aktivirata alternativno pot komplementa, kar ima za posledico nizke ravni serumskega komplementa (13). Nekateri avtorji menijo, da spadata poinfekcijski glomerulonefritis s kroničnim potekom in glomerulopatija C3 v spekter iste bolezni, saj so pri obeh entitetah v ospredju motnje v uravnavanju alternativne poti komplementa. Pri teh bolnikih je potrebno zdravljenje z novjšimi antikomplementnimi zdravili (14).

## REKURENTNA MAKROSKOPSKA HEMATURIJA

Rekurentna oz. ponavljajoča se makroskopska hematurija je najpogosteje povezana z nefropatijo IgA ali z vaskulitisom IgA in se običajno pojavlja pri otrocih, ki pogosto prebolevajo okužbe zgornjih dihal. Pri glomerulonefritisu IgA/vaskulitisu IgA je napredovanje bolezni običajno povezano s hkrati motenim uravnavanjem alternativne poti komplementa, kar se kaže z obilnim odlaganjem sestavine komplementa C3 poleg imunskih odlaganj IgA. Pri slednjem so odkrili mehanizme, ki bi lahko razložili odlaganje IgA v glomerulih, aktivnost komplementa, glomerulno vnetje in napoved izida bolezni. Nedavno odkriti terapevtski zaviralci komplementa, ki so v fazi kliničnih preizkušanj, bodo omogočili vpogled v pomen aktivnosti komplementa pri patogenezi nefropatije IgA (15).

## TROMBOTIČNA MIKROANGIOPATIJA

Za trombotično mikroangiopatijo (TMA) so značilni mikroangiopatska hemolitična anemija, trombocitopenija in prizadetost tarčnih organov, vključno z ledvicami. Histološko je prisotna okvara žilnega endotela, ki se kaže kot prisotnost trombov v drobnem žilju in nabrekanje endotela s subintimalnim edemom v glomerulih in malih arterijah (arteriolah). Pri otrocih je TMA redka in vključuje hemolitično-uremični sindrom (HUS), povezan z okužbami (npr. s toksinom Shiga) in HUS, povezan z redkimi genetskimi boleznimi, med katerimi so najpogostejše motnje komplementnega sistema – atipični HUS (aHUS) (16). S komplementom posredovani HUS uvrščamo med zelo redke bolezni s pojavnostjo manj kot 1 primer na milijon prebivalcev na leto. Do 50–60 % bolnikov ima ugotovljeno genetsko različico ali avtoprotitelo, ki povzroča čezmerno aktiviranje alternativne poti komplementa. Po uvedbi zaviralcev terminalne poti komplementa eculizumaba in

novjših zaviralcev se je stopnja napredovanja v ledvično odpoved ali smrt znatno zmanjšala. Na TMA je treba pomisliti tudi pri presaditvi solidnih organov ali krvotvornih matičnih celic (17).

## LITERATURA

1. Mantan M, Batra V. Renal biopsy in children. *Indian Pediatr.* 2020; 57: 452–8.
2. Sachdeva S, Khan S, Davalos C, Avanthika C, Jhaveri S, Babu A, et al. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cureus.* 2021; 13: e19363.
3. Fogo A. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11: 76–87.
4. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int.* 2017; 91: 937–47.
5. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, Morinière V, Tête MJ, Legendre C, et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int.* 2004; 66: 571–9.
6. Giglio S, Provenzano A, Mazzinghi B, Becherucci F, Giunti L, Sansavini G, et al. Heterogeneous genetic alterations in sporadic nephrotic syndrome associate with resistance to immunosuppression. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 230–6.
7. 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.
8. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31: 961–70.
9. Sethi S, De Vriese AS, Fervenza FC. Acute glomerulonephritis. *Lancet.* 2022; 23: 1646–63.
10. Jariwala M, Laxer RM. Childhood GPA, EGPA, and MPA. *Clin Immunol.* 2020; 211: 108325.
11. Powell WT, Campbell JA, Ross F, Peña Jiménez P, Rudzinski ER, Dickerson JA. Acute ANCA vasculitis and asymptomatic COVID-19. *Pediatrics.* 2021; 147: e2020033092.
12. Fireizen Y, Shahriary C, Imperial ME, Randhawa I, Nianiaris N, Ovunc B. Pediatric P-ANCA vasculitis following COVID-19. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56: 3422–4.
13. Balasubramanian R, Marks SD. Post-infectious glomerulonephritis. *Paediatr Int Child Health.* 2017; 37: 240–7.
14. Al-Ghaithi B, Chanchlani R, Riedl M, Thorner P, Licht C. C3 glomerulopathy and post-infectious glomerulonephritis define a disease spectrum. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 2079–86.
15. Medjeral-Thomas NR, Cook HT, Pickering MC. Complement activation in IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2021; 43: 679–90.
16. Schönemärck U, Ries W, Schröppel B, Pape L, Dunaj-Kazmierowska M, Burst V, et al. Relative incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in clinically suspected cases of thrombotic microangiopathy. *Clin Kidney J.* 2019; 13: 208–16.
17. Palma LMP, Vaisbich-Guimaraes MH, Sridharan M, Tran CL, Sethi S. Thrombotic microangiopathy in children. *Pediatric Nephrol.* 2022; 37: 1967–80.

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](mailto:nika.kojc@mf.uni-lj.si)

## SLIKOVNI IZVLEČEK

### Ledvična biopsija pri diagnostiki bolezni ledvic v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju

#### Najpogostejši vzroki za ledvično biopsijo

##### Glomerulni:

- na steroide neodzivni nefrotski sindrom (SRNS);
- steroidno odvisni nefrotski sindrom;
- prirojeni (kongenitalni) nefrotski sindrom;
- hitro napredujoči glomerulonefritis;
- poinfekcijski glomerulonefritis, ki se ne izboljšuje;
- rekurentna makroskopska hematurija: nefropatija IgA;
- trombotična mikroangiopatija;
- spremembe v sklopu Alportovega sindroma (kot prvi korak priporočajo molekularno genetske preiskave).

##### Tubulointersticijski:

- akutna ledvična okvara brez znanega vzroka;
- tubulointersticijski nefritis.



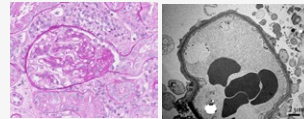
#### SRNS – vzroki:

- mutacije v enem od podocitnih genov (NPHS1, NPHS2, WT1 , ...);
- neznan krožeči dejavnik v sistemskem obtoku;
- imunska disregulacija.

SRNS – če po 4 tedenskem zdravljenju s kortikosteroidi ne pride do remisije proteinurije.

#### Diagnoza pri ledvični biopsiji:

- fokalna segmentna glomeruloskleroza;
- zlitje nožic podocitov.



#### Hitro napredujoči glomerulonefritis:

- večinoma imunsko borni ANCA.

#### Motnje alternativne poti komplementa:

- poinfekcijski glomerulonefritis, ki se ne izboljšuje;
  - nefropatija IgA;
  - trombotična mikroangiopatija.
- Ustrezno zdravljenje.

**Ledvična biopsija:** pomen pri postavitvi diagnoze in odločitvi o zdravljenju.



# PREVENTIVA, ZGODNJE DIAGNOSTICIRANJE IN OBRAVNAVA BOLEZNI LEDVIC V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU

## PREVENTION, EARLY DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT OF KIDNEY DISEASES IN THE NEONATAL AND EARLY CHILDHOOD PERIOD

Nataša Marčun Varda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

<sup>2</sup>Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

### IZVLEČEK

Bolezni ledvic in sečnih izvodil sodijo med pogosta stanja, ki jih obravnavamo v dojenčkovem obdobju, večkrat pa se pojavijo že pri novorojenčkih. Med akutnimi boleznimi so najpogostejše okužbe sečil, vključno z urosepso. Akutna ledvična okvara je redkejša. Pojavlja se zlasti v povezavi z zdravljenjem bolnikov v intenzivnih enotah in v sklopu nedonošenosti. Med kroničnimi stanji so pogoste prirojene anomalije ledvic in sečnih izvodil, diagnosticiramo pa tudi številne redke genetske ledvične bolezni ter prizadetost ledvic v sklopu kromosomopatij in nekaterih sindromov. Kronična ledvična bolezen pa je redka kot tudi stanja s končno ledvično boleznijo, ki zahtevajo nadomestno ledvično zdravljenje.

Cilj obravnave bolnikov je čimprejšnje diagnosticiranje bolezni in uvedba ustreznega zdravljenja, ki bo vzpostavilo optimalno ledvično stanje oz. preprečilo dodatno škodo za zdravje ledvic in napredovanje bolezni. Pomembno je tudi zgodnje prepoznavanje dejavnikov tveganja, ki imajo svoje zasnove že v zgodnjem obdobju, prispevajo k slabšanju ledvičnega zdravja in lahko vplivajo tudi na ledvično in srčno-žilno zdravje v odrasli dobi. Pri obravnavi so pomembni natančna anamneza in klinični status, osnovne laboratorijske preiskave krvi in urina ter osnovne morfološke in funkcionalne preiskave, katerim po potrebi sledijo še usmerjene diagnostične preiskave. Če je možno, uvedemo etiološko zdravljenje, vendar večkrat zaradi narave bolezni zdravimo le simptomatsko. Zavedati se moramo tudi pomena preventivne dejavnosti na vseh ravneh in izvajati ukrepe t. i. primordiale in primarne preventive, ob že nastalih bolezenskih spremembah pa tudi sekundarne in terciarne preventive.

### ABSTRACT

Diseases of the kidneys and urinary tract are among common conditions treated during infancy, often appearing in newborns. Among acute diseases, the most common are urinary tract infections, including urosepsis. Acute kidney injury is rarer, occurring especially in conjunction with treatment of patients in intensive care units and as a complication of prematurity. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract are common among chronic diseases, but many genetic kidney diseases and kidney involvement as part of chromosomal anomalies and syndromes are also diagnosed. Chronic kidney disease is rare, as are conditions causing end-stage renal disease requiring renal replacement therapy.

The management goals are to diagnose the disease as soon as possible and to introduce appropriate treatment that will establish optimal kidney health or prevent additional kidney damage and disease progression. The identification of early-onset risk factors contributing to the deterioration of kidney health and possibly affecting kidney and cardiovascular health in adulthood is important.

In the management, an accurate history and clinical examination, basic blood and urine laboratory tests, and basic morphological and functional diagnostics are performed, followed by targeted diagnostic investigations, if necessary. Aetiological treatment is started, if possible, but often the patients are only treated symptomatically due to the nature of the disease itself. It is also necessary to be aware of the importance of preventive activities at all levels, and implement measures of primordial and primary prevention, as well as secondary and tertiary prevention if disease changes are already present.

Prispevek pregledno predstavi pristop k diagnosticiranju, zdravljenju in spremljanju bolezni ledvic pri novorojenčkih in dojenčkih. Poudarimo pomen preventivnih dejavnosti, ki se morajo začeti čim bolj zgodaj, že pred zanositvijo.

**Ključne besede:** bolezni ledvic, diagnosticiranje, zdravljenje, preprečevanje bolezni, ledvično zdravje, novorojenček, dojenček.

## UVOD

Bolezni ledvic in sečnih izvodil so pogosta patologija dojenčkov. Večkrat pa jih diagnosticiramo že pri novorojenčkih (1–29). Med akutnimi stanji so najpogostejše okužbe sečil (OS), ki se v prvih šestih mesecih pri dečkih pojavljajo z incidenco 5 %, kumulativna incidenca v prvem letu pa znaša 3,8 % (1). V eni od zadnjih večjih raziskav so ugotovili, da se OS pojavljajo pri 1,8 % prezgodaj rojenih in pri 3 % donošenih dojenčkov, a brez statistično značilne razlike v pojavnosti bakteriemije ali meningitisa (2). Pri novorojenčkih z zlatenico je bila po eni od raziskav OS prisotna pri 12,2 % (3). Akutna ledvična okvara (ALO) je redkejša, kljub temu se pri novorojenčkih pojavlja večkrat in je povezana z visoko smrtnostjo, zlasti pri ekstremno nedonošenih in kritično bolnih (4, 5). Pomembni dejavniki tveganja za ALO so perinatalna asfiksija, sepsa, odprt ductus arteriosus, nekrotizirajoči enterokolitis in dajanje nefrotoksičnih zdravil (4). Podatki kažejo, da je ALO prisotna pri 3,9/1.000 otroških hospitalizacij, bolj pogosto v povezavi s sistemsko oz. večorgansko boleznijo kot s primarno ledvično boleznijo (6). Zadnje raziskave kažejo, da je ALO kar pogosta v povezavi z določenimi boleznimi dojenčkov, kot je bronhiolitis, pri katerem so ALO v blažji obliki dokazali kar pri 11 % (7). Pri hospitaliziranih otrocih z akutno drisko so jo večinoma v blažji obliki zaznali pri četrtini bolnikov (8). Kot akutno stanje se lahko v povezavi s patologijo ledvic pokaže tudi neonatalna/infantilna hipertenzija z znaki srčnega popuščanja ali kardiogenega šoka, lahko pa tudi kot razdražljivost, letargija, težave pri hranjenju, nepojasnjena tahipneja ali epileptični napadi, vendar poteka velikokrat brez simptomov (9, 10). Med sprejemi v neonatalno intenzivno enoto se pojavlja z incidenco okoli 1 % (11). V tej starostni skupini zelo redko diagnosticiramo z akutnimi simptomi potekajoči kongenitalni nefrotski sindrom in neonatalni nefritis (12).

In this article, the approach to the diagnostics, treatment and monitoring of kidney disease in newborns and infants is briefly described. The importance of preventive activities, which must begin as early as possible, even before conception, are emphasised.

**Key words:** kidney diseases, diagnostics, treatment, disease prevention, kidney health, newborn, infant.

Med kroničnimi boleznimi pri dojenčkih in novorojenčkih pogosto diagnosticiramo prirojene anomalije ledvic in sečnih izvodil (*angl.* congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT), ki pogosto vodijo v kronično ledvično bolezen (KLB); po eni od raziskav kar v 22 % (13). Med sprejemi v neonatalne intenzivne enote je njihova prevalenca 1,8 % (14), ocenjena incidenca pa okoli 1 % (15). V tem obdobju lahko diagnosticiramo tudi genetske bolezni ledvic, kot so neonatalni Bartterjev sindrom (16) in nekatere cistične bolezni ledvic (17), ter prizadetost ledvic v sklopu kromosomopatij in nekaterih sindromov (18, 19). V teh primerih je večkrat prisotna tudi diagnoza spektra CAKUT, ki ima pomembno genetsko ozadje (15, 20). Ko so v eni od raziskav pregledali fetuse in neonatalne biopsije in s tem umrljivost v zgodnjem obdobju, je bila najpogostejša diagnoza med anomalijami CAKUT ledvična displazija (22,7 %), sledila ji je ledvična agenezija (20 %), pri treh četrtinah je bila prisotna prizadetost vsaj še enega organskega sistema, v 34,6 % ena ali več anomalij mišično-skeletnega sistema (21).

KLB pri dojenčkih in novorojenčkih je redka (22, 23). Neonatalna KLB se pojavi z ocenjeno incidenco 1 na 10.000 živorojenih otrok, medtem ko je incidenca neonatalne končne ledvične bolezni (KLO) približno 7,1 na milijon starostno vezane populacije (22). Najpogostejše bolezni, povezane s KLO v zgodnjem otroškem obdobju, so ledvična hipoplazija/displazija, valvule posteriorne sečnice in druge prirojene anomalije ledvic in sečil. Med drugimi boleznimi so pomembne policistična ledvična bolezen, kortikalna nekroza ledvic, kongenitalni nefrotski sindrom in tromboza ledvičnih žil (22–26). Podatki iz registrov kažejo, da je v populaciji otrok, ki prejemajo nadomestno ledvično zdravljenje, dojenčkov okoli 11 % (23). V novejših člankih, ki upoštevajo tudi KLB začetne stopnje, poročajo o tem, da je pojavnost KLB precej višja, okoli 1 % (27). Diagnoze CAKUT



in dedne nefropatije so med pediatričnimi diagnozami KLB zastopane v okoli dveh tretjinah primerov (27, 28). V tej starostni skupini zelo redko diagnosticiramo ledvične tumorje (29).

Namen prispevka je na kratko predstaviti pristop k obravnavi, diagnosticiranju, zdravljenju, spremljanju in preprečevanju bolezni ledvic novorojenčkov in dojenčkov.

## PRISTOP K OBRAVNAVI IN DIAGNOSTICIRANJU

Cilj obravnave bolnikov je zgodnje diagnosticiranje bolezni, ki narekuje uvedbo ustreznega zdravljenja, s tem pa vzpostavitev optimalnega ledvičnega stanja oz. preprečitev dodatne škode za zdravje ledvic in zaustavitev napredovanja bolezni. Pomembno je tudi zgodnje prepoznavanje dejavnikov tveganja, ki imajo svoje zasnove že v zgodnjem obdobju. Prispevajo namreč k slabšanju ledvičnega zdravja in lahko vplivajo tudi na ledvično in srčno-žilno zdravje v odrasli dobi (30–34). Nabor bolezni, ki se lahko pojavljajo v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju, je velik (1–29), zato mora biti pristop strukturiran, vezan na osnovno in usmerjeno diagnosticiranje. Nekatere bolezni se kažejo z akutnimi simptomi in zahtevajo hitro ukrepanje, nekatere dolgo časa nimajo simptomov, a so klinično pomembne. Tako jih je potrebno ciljano iskati, s populacijskim (npr. populacijsko presejanje s pregledom kompletnega urina pri 6-mesečnih dojenčkih) ali z usmerjenim presejanjem (npr. rutinsko merjenje krvnega tlaka pri opredeljenih skupinah dojenčkov in malčkov s povečanim tveganjem za hipertenzijo, kot so nedonošenčki in otroci, že zdravljeni v neonatalnih intenzivnih enotah). Cilj pa je pravočasno diagnosticiranje in preprečevanje nastanka dodatne škode (35–37). Z uvedbo novih diagnostičnih metod nekatere starejše metode izgubljajo svoj pomen, a vedno težimo k temu, da bi bile diagnostične metode povedne in za bolnika čim manj invazivne, kar je še posebej pomembno pri obravnavani starostni skupini (38–41). Pri obravnavi bolnikov nam pomagajo smernice ali pregledni članki s priporočili strokovnjakov, publicirani za posamezne bolezni, večkrat usmerjeni tudi na obravnavano razvojno obdobje (9, 10, 12, 22, 23, 25, 26, 42, 43). Naša klinika pa je objavila več konsenzualnih smernic, ki se uporabljajo pri vsakodnevnem delu z bolniki (44–50).

Osnova dobre obravnave sta poglobljena anamneza in natančen klinični pregled. Anamneza naj zajame prenatalno, perinatalno, postnatalno dogajanje in obstoječe simptome, vključujoč febrilnost, bolečnost, napredovanje v razvoju in telesni teži, hranjenje, stanje zavesti, prizadetost vseh organskih sistemov in diurezo.

Pri kliničnem pregledu je potrebno preveriti vse organske sisteme, izmeriti temperaturo, telesno težo in višino, pri akutno bolnih tudi vitalne parametre, vključno s krvnim tlakom in bilanco tekočine. Pomembno je prepoznati displastične znake in sindromske znake, edeme, tumorsko maso v trebušni votlini, spremembe v sakralni regiji in upoštevati možnost neledvične prizadetosti (46). Ko je potrebno, dojenčku krvni tlak spremljamo z večkratnimi zaporednimi meritvami leže na hrbtu, ko ta umirjeno počiva, vselej vsaj 1,5 ure po medicinskem posegu ali hranjenju, z ustrežno veliko manšeto za krvni tlak, na desni nadlakti, in sicer z oscilometrično metodo (9). Poudariti je potrebno, da je v tej starostni skupini klinična slika bolezni lahko precej nespecifična in enovita. Tako imajo lahko novorojenčki in majhni dojenčki z OS v visokem deležu le blago povišano telesno temperaturo ali je celo nimajo (42, 51). Včasih je edini znak okužbe zlatenica (42). V klinično sliko poleg povišane telesne temperature in zlatenice sodijo težave pri hranjenju, bruhanje, slabo pridobivanje na telesni teži, odvajanje tekočega blata, pri nedonošenčkih pa tudi apneja, bradikardija, spremenjeno stanje zavesti in hipoksija (42). V eni od raziskav novorojenčkov z OS so povišano telesno temperaturo kot najpogostejši simptom ugotavljali le pri 37 % otrok, prirojene nepravilnosti sečil pa v diagnostičnem postopku po OS potrdili pri 40 % (51).

Osnovno laboratorijsko diagnosticiranje vključuje: pregled nativnega urina, krvno sliko in nabor biokemičnih preiskav krvi (vnetni kazalniki, ledvični retenti, stanje kislinsko-bazičnega ravnovesja, elektroliti, albumini, proteini), v primeru suma na okužbo tudi urino- in hemokulturo. V slednjem primeru v urinu iščemo levkociturijo in bakterijurijsko. Levkociturijo namreč najdemo pri večini otrok z OS, pokazalo pa se je, da pri vsaj 10 % otrok z OS ni prisotna, kar še posebej velja za okužbe z organizmi, ki niso *E. coli*. Tudi otroci z vročino in okužbo zunaj sečil imajo lahko levkociturijo, tako da sta tako občutljivost kot specifičnost testa sorazmerno nizki (51). Zlati standard potrditve diagnoze je ob klinični sliki pomembna bakterijurijska slika z  $10^5$  CFU/ml (*angl.* colony forming units/ml) (52). Ob tem je potrebno poudariti, da ima okoli 0,5 % dojenčkov v prvem letu bakterijurijsko brez simptomov, ki je ne zdravimo (53).

Tudi diagnosticiranje neonatalne hematurije v prvi vrsti zahteva pregled urina in osnovne laboratorijske preiskave krvi, vključno s preiskavami za izključitev motenj strjevanja krvi in trombocitopenije (54). Začetne slikovne preiskave so dopplerska ultrazvočna preiskava ledvic (dopplerski UZ), usmerjeno diagnosticiranje pa: dodatni testi koagulacije, določitev razmerja albumin/kreatinin v urinu, razmerja kalcij/kreatinin v urinu, mikcijski cistouretrogram, dodatne slikovne preiskave, včasih tudi cistoskopija (54).

Mikroskopska hematurija je po definiciji > 5 eritrocitov na vidnem polju in je pogostejša pri nedonošenčkih ali dojenčkih z nizko porodno težo kot pri zdravih donošenih novorojenčkih (54). Če ni pridruženih ledvičnih ali uroloških anomalij, je mikroskopska hematurija običajno prehodna, masivna hematurija pa zahteva takojšnjo oceno in ukrepanje, da se ugotovi vzrok zanjo (54). Neonatalni nefritis je redek in vključuje primarni glomerulonefritis, sistemsko bolezen, okužbe in prenos materinih protiteles preko posteljice (12). Neonatalna proteinurija je lahko posledica genetskih vzrokov, strukturnih anomalij, okužb ali je imunsko posredovana (12, 25, 54). Normalne vrednosti proteinov in albuminov v urinu so v literaturi prikazane kot razmerje s kreatininom (55, 56). Posebnosti novorojenčkov je potrebno upoštevati tudi pri interpretaciji ostalih parametrov urinskega izvida (57). V tej starostni skupini je problem tudi ocena ledvične funkcije. Po rojstvu se hitrost glomerulne funkcije (GFR) dnevno povečuje, podvoji v dveh tednih in počasi doseže normalno vrednost pri 18 mesecih. Serumna vrednost kreatinina novorojenčka in matere več kot 72 ur po porodu tesno korelirata. Zato slednji ni primeren za oceno neonatalne ledvične funkcije. Tako je prednostni biološki označevalec cistatin C, ki ne prehaja skozi placento (58, 59). Tudi definicija ALO je za novorojenčke posebej prilagojena (60, 61).

Osnovno morfološko diagnosticiranje obsega UZ ledvic in sečnih izvodil, pri obravnavi bolnikov s sumom na ČAKUT za izključevanje vezikoureternega refluksa (VUR) tudi izvedbo enega od možnih mikcijskih cistouretrogramov (ultrazvočnega, radioizotopnega, rentgenskega) (62–66). Poudariti je treba, da zadnje raziskave pozitivne družinske anamneze o VUR v prvem kolenu kažejo, da ima patološki UZ ledvic po rojstvu nizko pozitivno napovedno vrednost (14,3 %) za VUR, normalen UZ ledvic pa visoko negativno napovedno vrednost (95,4 %) (67). Med nuklearnomedicinskimi preiskavami za potrditev obstrukcije pretoka urina uporabljamo predvsem dinamično scintigrafijo ledvic, v nekaterih državah pa za prikaz morfologije in brazgotin tudi statično scintigrafijo ledvic (68, 69).

Po kliničnem pregledu in osnovnem diagnosticiranju glede na verjetno diagnozo opravimo usmerjene preiskave. Med slednjimi se v zadnjih letih pri sumu na genetsko ozadje bolezni izvaja napredne genetske preiskave (38–40), včasih so potrebne tudi hormonske in številne druge preiskave (9, 70). Občasno je potrebno opraviti dodatne morfološke in funkcionalne preiskave ledvic in sečnih izvodil (slikanje z magnetno resonanco (MRI), MR urografija) (63). V primeru potrebe po prikazu ledvičnih žil opravimo dopplerski UZ ledvičnega žilja, po potrebi pa stopenjsko MRI-, CT-

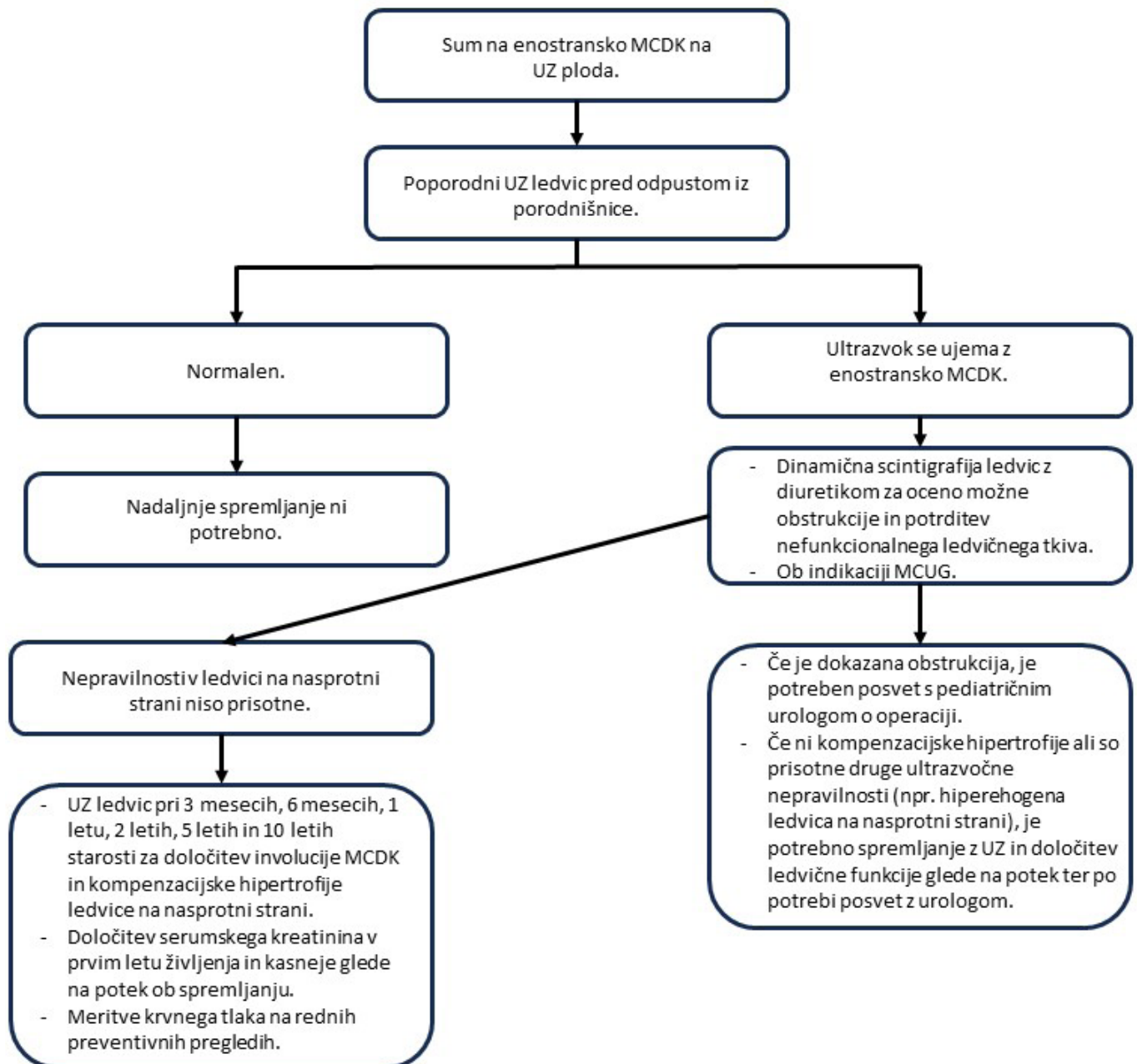
(računalniško tomografsko) in rentgensko arteriografijo (9, 71). Ledvična biopsija je v tej starostni skupini redko potrebna, zlasti ob napredovanju genetskih preiskav. Indikacije morajo biti jasne, izvedba pa naj poteka po predvidenem protokolu (41). Kot primer diagnosticiranja v Tabeli 1 prikazujemo priporočilo diagnosticiranja suma na hipertenzijo pri novorojenčku oz. majhnem dojenčku (9), na Sliki 1 pa diagnostični algoritem diagnosticiranja, zdravljenja in spremljanja dojenčka s sumom na multicistično displastično ledvico (72).

**Tabela 1:** Osnovno in usmerjeno diagnosticiranje hipertenzije novorojenčka/dojenčka (9).

Osnovne/presejalne preiskave	Usmerjene preiskave (ob indikacijah)
analiza urina (+/- urinokulture),	preiskave ščitnice,
kompletna krvna slika, vključno s številom trombocitov,	vanilmandljeva kislina/homovanilna kislina v urinu,
elektroliti,	plazemska reninska aktivnost,
urea, kreatinin,	aldosteron,
kalcij,	kortizol,
rentgenska slika prsnega koša in srca,	UZ srca,
dopplerska UZ preiskava ledvic.	UZ trebuha//medeničnih organov,
	mikcijski cistouretrogram,
	ateriogram,
	angiogram ledvic,
	radioizotopske preiskave (DTPA/Mag-3).

Legenda: UZ – ultrazvok; DTPA – dietilentriamin pentaacetat, Mag-3 – merkaptacetiltriglicin.

Iščemo pa še nove možnosti zgodnjega diagnosticiranja ledvičnih bolezni pri otrocih, vključno z dojenčki/novorojenčki. Verjamemo, da bo v prihodnosti redna uporaba genomskega sekvenciranja in drugih novih genetskih metod morda ne le bolj opredelila osnovne vzroke okvare ledvic, ampak tudi tveganja za zunajledvične soobolevnosti in tako olajšala presejanje, preprečevanje in obvladovanje bolezni (73). Precej raziskav je namenjenih tudi proučevanju bioloških označevalcev zgodnjega diagnosticiranja, spremljanja in napovedovanja poteka ledvičnih bolezni, kot je lipokalin, povezan z nevtrofilno želatinazo v urinu (*angl.* urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) (61, 74, 75), in drugim novim tehnologijam, kot sta spremljanje oksigenacije ledvičnega tkiva z metodo NIRS (*angl.* near-infrared spectroscopy) in metodo »štetja« nefronov z MR metodo s kationskim feritinom, ki bodo verjetno imele večjo vlogo pri odkrivanju



Legenda: UZ – ultrazvok; MCUG – mikcijski cistouretrogram.

**Slika 1:** Diagnostični algoritem, zdravljenje in spremljanje novorojenčkov oz. dojenčkov s sumom, po UZ preiskavi ploda, na enostransko multicistično displastično ledvico (MCDK) (prirejeno po 72).

pediatričnih bolnikov z ALO in tistih, ki so najbolj ranljivi za nastanek in napredovanje KLB (61, 76–77).

## PRISTOP K ZDRAVLJENJU IN SPREMLJANJU

Glavni cilj zdravljenja ledvičnih bolezni je vzpostavitev optimalnega ledvičnega zdravja oz. preprečitev/upočasnitev napredovanja bolezni. Optimalno je vzročno zdravljenje, kar pri ledvični patologiji v obdobju novorojenčkov/dojenčkov zaradi same narave bolezni ni vedno možno. Kot pri diagnosticiranju tudi pri zdravljenju

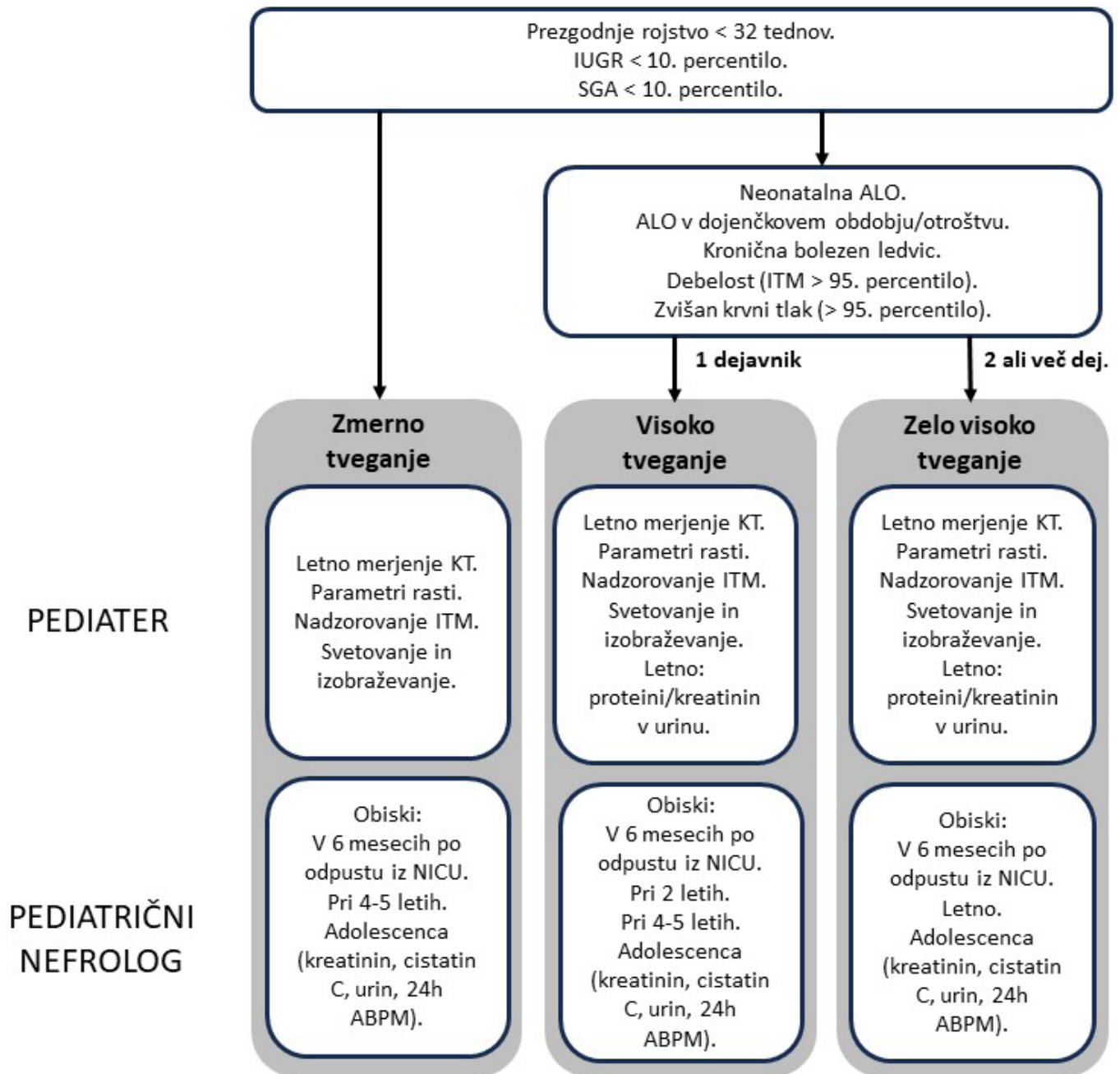
upoštevamo mednarodne smernice zdravljenja posameznih bolezni ali priporočila strokovnjakov, publicirana za posamezne bolezni, pogosto tudi za obravnavo najmlajše populacije (9, 10, 12, 22, 23, 25, 26, 42, 43). Glede na slednje in na lastne izkušnje smo v zadnjih letih tudi sami publicirali precej priporočil, ki jih kot konsenzualne smernice uporabljamo pri zdravljenju naših bolnikov, tako za področje OS, bolnikov s CAKUT, z redkimi ledvičnimi boleznimi, ALO in KLB (44–50). Zaradi napredka znanja na vseh področjih poskušamo nove terapevtske postopke ob spremembi doktrine čim prej posodobiti. Cilji zdravljenja neonatalnih OS so tako

preprečevanje akutnih zapletov, povezanih z okužbo, in okvare ledvic, zdravljenje pa je vzročno, po začetnem empiričnem zdravljenju s kombinacijo dveh parenteralnih antibiotikov (53, 78). Za vrsto antibiotika pri dojenčkih se je treba odločiti na podlagi otrokove prejšnje anamneze; doslej zdravim predpišemo antibiotik na podlagi lokalne odpornosti pogostih povzročiteljev. Otroci z znanimi prirojenimi anomalijami sečil, ki so bili tudi večkrat hospitalizirani, potrebujejo širši antibiotični spekter, za otroke z antibiotično zaščito predvidevamo, da imajo okužbo z bakterijo, ki je na zaščito odporna (53). Izvajamo tudi simptomatske ukrepe, kot so primerno hidriranje, prehranska podpora in protivročinsko zdravljenje (42). Za dojenčke, ki jim po OS, po populacijskem presejanju ali naključno diagnosticiramo VUR, obstruktivno anomalijo ali drugo pomembno anomalijo sečil, se glede kirurškega zdravljenja posvetujemo s pediatričnim urologom in ukrepamo po priporočilih (79, 80). Tudi antibiotično zaščito predpisujemo racionalno, glede na novo znanje s tega področja (81). Hude nepravilnosti ledvic in sečnih izvodil, prepoznane z UZ ploda, v nekaterih centrih zdravijo tudi že pred rojstvom (82).

Zdravljenje ALO novorojenčkov in dojenčkov je v zadnjih letih zelo napredovalo. Osnovna priporočila obravnave zapletov pri pediatrični populaciji so podana v prispevkih lanskoletnega srečanja na to temo (49). Tudi pri obravnavani starostni skupini je potrebno poudariti pomen nadzora in spremljanja stanja, zlasti za najmlajše bolnike s tveganjem za ALO, ter preventivno ukrepanje. Raziskave so potrdile vpliv na izboljšanje končnega izida (83). Zelo pomembni so podporni ukrepi, kot so ustrezna prehranska podpora (84), natančno opazovanje dnevnega ravnovesja tekočine, pregled zdravil za zmanjšanje nefrotoksične izpostavljenosti, uravnavanje elektrolitov in uporaba diuretikov in/ali dialize, kadar je to potrebno (61). Različne možnosti nadomestnega ledvičnega zdravljenja za ALO so se s peritonealne dialize razširile na ostale načine zdravljenja (85–87). Z razvojem posebnih naprav za neprekinjeno nadomestno ledvično zdravljenje, zasnovanih za novorojenčke, je to zdravljenje zdaj na voljo in se vse pogosteje uporablja v enotah neonatalne intenzivne terapije (61). Izbira dializne metode trenutno temelji na značilnostih bolnika, učinkovitosti dializnega načina, institucionalnih virih in lokalni praksi (85). Zdravljenje hipertenzije v neonatalnem obdobju in obdobju dojenčkov je v prvi vrsti vzročno, v primeru vztrajajočih visokih vrednosti je potrebno vsaj prehodno uvesti tudi medikamentno zdravljenje, vendar so izkušnje z antihipertenzivnimi zdravili v tej starostni skupini še borne (9, 10). Kongenitalni nefrotski sindrom je večinoma genetski, tako da je zdravljenje zaenkrat

simptomatsko po priporočilih (25). Terapevtsko vodenje je potrebno prilagoditi klinični resnosti stanja s ciljem ohranjanja znotrajžilne volemije in ustrezne prehrane, ob preprečevanju zapletov ter ohranjanju centralnega in perifernega ožilja. Rutinskih zgodnjih nefrektomij se ne priporoča, o teh se razmišlja pri bolnikih s hudimi zapleti kljub optimalnemu konzervativnemu zdravljenju in pred presaditvijo pri bolnikih z vztrajajočim nefrotskim sindromom in/ali dominantno patogeno različico WT1 (Wilms tumor 1). Če so infekcijski in genetski testi negativni, je potrebno razmisliti o ledvični biopsiji in imunosupresivnem zdravljenju (25).

Zdravljenje KLB se tudi v zgodnjem obdobju usmerja predvsem na nadomeščanje neustreznih ledvičnih funkcij, kot so izločanje oz. homeostaza eritropoetina, 1,25-hidroksilacija vitamina D, izločanje oz. homeostaza elektrolitov, homeostaza tekočinskega stanja in odstranjevanje odpadnih produktov (22). Izrednega pomena sta tudi optimalna prehrana in spremljanje rasti; večina dojenčkov s KLO za doseganje tega cilja potrebuje hranjenje z gastrostomsko cevko (88). Osnove zdravljenja KLB pri otrocih, vključno z zapleti, so podrobneje opisane v ostalih prispevkih, posvečenih KLB (48). Rezultati pri novorojenčkih, ki so se začeli zdraviti z dializo, se še naprej izboljšujejo; velike kohortne raziskave pa so pokazale dobro 2- do 3-letno preživetje, ki je 79–81 % (22). Najpomembneje pa je, da je preživetje presadka dojenčkov s presajeno ledvico primerljivo s starejšimi pediatričnimi bolniki (23). Optimalna oskrba v otroštvu zahteva obravnavo multidisciplinarnega tima, ki tesno sodeluje z bolnikovo družino. Poleg uravnavanja prehrane so pomembni cilji zdravljenja preprečevanje okužb, spremljanje stanja srca in ožilja in obravnava drugih zapletov. Čas in indikacije za uvedbo dialize pri dojenčkih s KLO so odvisni od več kliničnih meril, ki vključujejo prisotnost oligoanurije, hude elektrolitske motnje (npr. hiperkalemijo), kritično preobremenitev s tekočino in simptome uremije, od katerih so nekatera ali celo vsa neodzivna na konzervativno zdravljenje (23). Presaditev ledvice je za vse bolnike s KLO prednostna oblika nadomestnega ledvičnega zdravljenja, vendar je za najmlajše dojenčke tehnična omejitev velikost bolnika in žilja. Tako se presaditev najpogosteje odloži, dokler dojenček ne doseže vsaj 8–10 kg. Ob tem pa je potrebna dializa pri skoraj vseh dojenčkih s KLO. Hkrati pa se že načrtuje presaditev (89). Večina dojenčkov začne zdravljenje s kronično peritonealno dializo zaradi sorazmerne tehnične preprostosti postopka v primerjavi s hemodializo. Po podatkih registrov KLB je za 85–90 % bolnikov s KLO, mlajših od 1 leta, to prva oblika zdravljenja (90). Večkrat pa se zgodi, da dojenčki pred presaditvijo potrebujejo spremembo načina dialize (91).



Legenda: IUGR – intrauterini zastoj rasti; SGA – majhen za gestacijsko starost; ALO – akutna ledvična okvara; ITM – indeks telesne mase; NICU – enota neonatalne intenzivne terapije; ABPM – 24-urno merjenje krvnega tlaka.

**Slika 2:** Spremljanje ledvičnega stanja nedonošenčkov v odvisnosti od dodatnih dejavnikov tveganja (101).

Pri številnih, a po pogostosti redkih dednih nefropatijah, in pri zapletih, ki so v veliki meri povezani s KLB, trenutno zdravimo simptome, za nekatere pa že imamo na voljo tudi specifično zdravljenje (16, 92). Veliko se raziskuje področje povezanosti bolezni z vnetjem in fibrozo. Predvsem pa veliko pričakujemo od celične in genske terapije (93, 94). Redke neonatalne tumorje zdravimo po smernicah. Primarno zdravljenje je kirurško, adjuvantno zdravljenje pa narekujejo njihova histologija in biologija (29, 95).

Ob prvi OS dojenčkov smernice priporočajo UZ sečil. Če je rezultat normalen, dolgoročno nefrološko spremljanje ni potrebno (53, 96). Ob patološkem UZ ali ponavljajočih se OS sledi diagnostični postopek za izključitev CAKUT, nato pa spremljanje glede na dokazano patologijo (45). Slednje je potrebno tudi pri dojenčkih z eno samo ledvico (solitarna ledvica) ali po nefrektomiji, saj so raziskave potrdile opazen delež zapletov pri teh otrocih (97, 98). Smernice svetujejo spremljanje tudi pri vseh bolnikih s tveganjem. To so tisti,

ki so v neonatalnem/ obdobju utrpeli ALO, prezgodaj rojeni in zahirani novorojenčki (32, 99–101) ter vsi s kroničnimi spremembami na ledvicah (46, 48, 102). Kako spremljamo dojenčke z multicistično displastično ledvico, prikazuje Slika 1 (72), spremljanje prezgodaj rojenih in zahiranih pa Slika 2 (101).

## PREVENTIVNO UKREPANJE NA VSEH RAVNEH

Številne raziskave so ob obravnavi ledvičnega zdravja otrok potrdile pomen zgodnjega preprečevanja na vseh ravneh zdravstvenega sistema (primordialni, primarni, sekundarni in terciarni), kar je tudi ekonomsko najbolj sprejemljivo. Zato se mora vključiti tudi v preventivne programe neonatalnega in dojenčkovega obdobja (103, 104). Veliko smo o tem pisali v prispevkih dosedanjih »pediatričnih nefroloških šol« (48, 49). V zadnjem času se vedno bolj uporablja tudi raven kvartarnega preprečevanja, ki bi ga bilo smiselno rutinsko vključiti v preventivne preglede celotne otroške populacije (105). Pri tem bi preprečili nepotrebne ali celo škodljive zdravstvene ukrepe (nepotrebni zahtevni pregledi, nepotrebna farmakoterapija), ki jih sicer pediatri pri svojem delu poskušajo verodostojno izvajati (105). Izrazit tovrstni primer v zgodnjem dojenčkovem obdobju predstavljata diagnosticiranje in antibiotična profilaksa t. i. ledvičnih pielektazij (106).

Raziskave so pokazale tudi, da se morajo preventivne strategije za ledvično/srčnožilno (in celostno) zdravje otroka (in kasneje tudi odraslega) začeti že pred nosečnostjo, vključno z ukrepi za zagotovitev najboljšega materinega zdravja in s tem materinega okolja za plod; torej so pomembni že ukrepi t. i. predkonceptijske in perinatalne preventive (100). Dejavnike pri materi, ki so pomembni že pred nosečnostjo, pa tudi v času nosečnosti same, prikazuje Tabela 2. S preprečevalnimi ukrepi jih je treba upoštevati čim bolj celostno (100). S tem omogočamo optimalne pogoje za rojstvo zdravega novorojenčka, preprečujemo pa prezgodnji porod, nizko porodno težo in zahiranost novorojenčka (100). Preprečevanje tveganja pri materi je torej prvi korak t. i. primordialne preventive razvoja ledvičnih/srčnožilnih bolezni pri otrocih. Med nosečnostjo je priporočljivo slediti dieti z nizkim glikemičnim indeksom v kombinaciji s prehrano, ki je zdrava za srce, zlasti z majhno vsebnostjo soli, se po možnosti ukvarjati z redno aerobno vadbo in se izogibati kajenju (107). V nosečnosti so vzpostavljeni preventivni presejalni programi vseh nosečnic, ki skrbijo za iskanje pogoste patologije, med katero sodita določanje nihalne svetline in UZ ploda, s katerima lahko diagnosticiramo nekatere kromosomopatije in anomalije spektra CAKUT

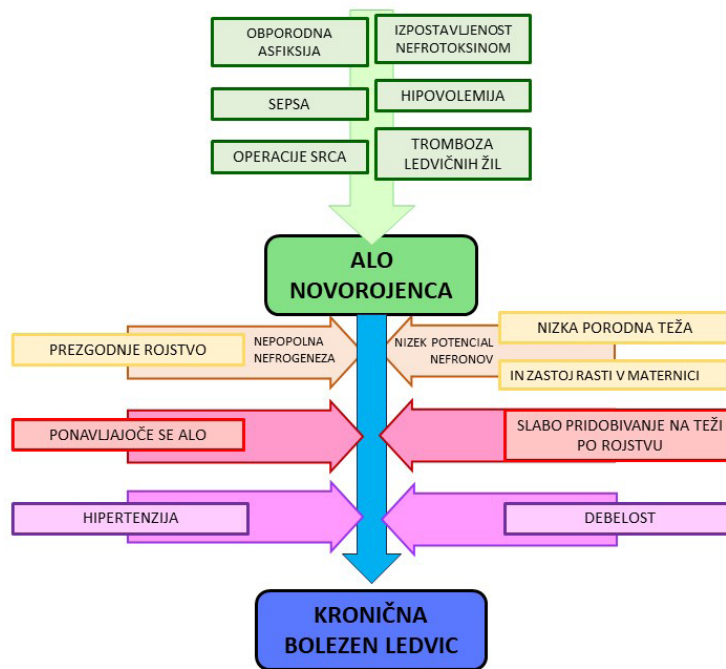
(32). V eni od raziskav je bila skupna incidenca slednjih, odkritih s pregledom v tretjem trimesečju, 0,22 % (108).

Že pred nosečnostjo ali zgodaj v nosečnosti je potrebno opredeliti tudi tveganje za prezgodnji porod in pri tistih z velikim tveganjem (zlasti tistih s prezgodnjim porodom v anamnezi) uvesti preventivne strategije za omejitev tveganja. Upoštevati je treba merjenje dolžine materničnega vratu v 22.–24. tednu nosečnosti in preprečevati vaginalne okužbe (100). Pomembno je spremljanje nosečnic s kroničnimi boleznimi, ob tem pa zdravljenje zapletov nosečnosti in poroda. Vedno več je dokazov, da prezgodnje rojstvo in perinatalni stres vplivata ne le na stanje nefronov, temveč tudi na zorenje podocitov in vaskulogenezo. Zastoj rasti ploda je povezan s poškodbo podocitov. Prezgodnji porod in zahiranost že v maternici vplivata na uravnavanje poporodnega sistema renin-angiotenzin, kar povzroči hipertenzijo. Horioamnionitis poškoduje glomerule in s tem poveča nagnjenost k razvoju glomeruloskleroze (109).

**Tabela 2:** Dejavniki pri materi, ki pred rojstvom in ob njem vplivajo na zdravo nosečnost in kasnejše ledvično zdravje otroka (100).

Skupine dejavnikov tveganja	Dejavniki tveganja
Razvojni dejavniki	Materina porodna teža < 2,5 ali 4,0 > kg, nizka rast, zaostajanje v rasti (< 145 cm).
Vedenjski dejavniki	Kajenje, pitje alkohola, zloraba prepovedanih substanc in drog.
Demografski dejavniki	Starost < 18 ali > 40 let, etnična pripadnost.
Dejavniki, povezani z zdravjem	Podhranjenost, nizek indeks telesne mase matere, pomanjkanje železa, malarija, sladkorna bolezen, sladkorna bolezen nosečnice, povišan krvni tlak, preeklampsija, eklampsija, kronična bolezen ledvic, presajena ledvica, dializa, prezgodnje rojstvo, večkratne nosečnosti, večkratna rojstva (3 ali več), umetna oploditev, okužbe, debelost.
Socialni dejavniki	Visokoaktivna antiretrovirusna terapija za HIV, prenatalna nega, nenačrtovana nosečnost, presledki med rojstvi, nosečnost v najstniških letih, poroka v otroštvu, konflikti, vojna, stres, stopnja izobrazbe, revščina.
Okoljski dejavniki	Sezonska nihanja pri dostopnosti hranilnih snovi, izpostavljenost toksinom in onesnaževalcem.

Pomembni so tudi vsi ukrepi, s katerimi preprečujemo stanja, ki so vzrok neonatalne ALO, pa tudi ukrepi za preprečevanje ALO v dojenčkovem obdobju. To prikazuje Slika 3 (32). Poseben napredek je bil dosežen pri prepoznavanju možnih preventivnih strategij za ALO v zgodnjem obdobju, kot so uporaba kofeina pri nedonošenčkih, teofilina pri novorojenčkih s hipoksično-ishemično encefalopatijo in programi spremljanja



Legenda: ALO – akutna ledvična okvara.

**Slika 3:** Dejavniki tveganja za kronično ledvično bolezen v odrasli dobi, vezani na akutno ledvično okvaro (ALO) novorojenca, prezgodnje rojstvo, nizko porodno težo in druge perinatalne/postnatalne dejavnike (32).

nefrotoksičnih zdravil (61). Med novosti sodita njeno zgodnje prepoznavanje in zdravljenje (75, 110).

V neonatalnem in zgodnjem dojenčkovem obdobju je zlasti pomemben preventivni vidik spodbujanje dojenja in kasneje skrb za optimalno prehrano, pouk o prehranjevanju in privzgojitev primernih prehranskih vzorcev, kar ima osrednjo vlogo pri oblikovanju poznejših izbir hrane, pri kakovosti prehrane in vzdrževanju primerne telesne mase (111). Dokazano je, da starši pomembno vplivajo na zdravstveno obravnavo svojih otrok. Zato jih je treba s pomočjo starševskega zgledevanja vključiti v izvajanje primordialnih in primarnih preventivnih modelov zmanjšanja dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni pri otrocih, stilov prehranjevanja ter ponujenega okolja za zdravo hrano in telesno dejavnost (112, 113). Že v zgodnjem otrokovem obdobju imata zgled in odnos staršev velik pomen tudi pri uporabi zaslonov (114). Pri primordialni preventivi igra pomembno vlogo tudi politika na državni ravni, ki mora podpirati dostop do zdrave hrane, spodbujati redno telesno dejavnost, visokokakovostno zdravstveno oskrbo in zdravstveno vzgojo (107).

Pomemben preventivni vidik je tudi iskanje rizičnih otrok, s čimer je potrebno začeti že v najzgodnejšem obdobju. Trenutno prepoznane dejavnike tveganja v otroštvu,

povezane z nastankom in napredovanjem KLB, lahko razvrstimo v 5 skupin:

- genetski dejavniki (npr. monogenske bolezni, tvegani aleli);
- perinatalni dejavniki (npr. nizka porodna teža in nedonošenost);
- otroške bolezni ledvic (npr. prirojene anomalije, bolezni glomerulov, ledvične ciliopatije);
- pojav kroničnih bolezni v otroštvu (npr. rak, sladkorna bolezen, hipertenzija, dislipidemija in debelost) in
- različni dejavniki življenjskega sloga (npr. telesna dejavnost, prehrana in dejavniki, povezani s socialno-ekonomskim stanjem) (30).

Pri teh skupinah bolnikov zaradi tveganosti iščemo nepravilnosti s populacijskim presejanjem ali s presejanjem, usmerjenim na določene skupine, zato da se čim prej začne obravnavati, ki vključuje zdravljenje z rednim spremljanjem. Tako tudi pri dojenčkih, ki imajo večje tveganje za hipertenzijo, kot so nedonošenčki, preventivno merimo krvni tlak (36, 37). Dojenčkom s tveganjem, kot so tisti s kromosomopatijami, po rojstvu opravimo UZ sečil, vsem dojenčkom pa pri 6 mesecih starosti na sistematskem pregledu opravimo pregled urina s ciljem odkriti nepravilnosti spektra CAKUT (35). Glede presejanja



otrokove ledvične funkcije so bili poleg stroškovne upravičenosti pomisleki tudi glede metodologije različnih laboratorijev (115). Na področju dednih ledvičnih bolezni je kot pomembno preventivno metodo potrebno omeniti genetsko svetovanje z opredelitvijo tveganja pri naslednjih nosečnostih, potrebo po prenatalnem in celo predimplantacijskem diagnosticiranju, ugotavljanju žensk prenašalk pri boleznih, vezanih na kromosom X. Sem sodi tudi področje epigenetskih sprememb pri nastanku ledvičnih bolezni (zaradi njihove možne reverzibilne narave in možnosti terapevtskega ukrepanja) (38, 116, 117).

## ZAKLJUČEK

Bolezni ledvic in sečnih izvodil so pri dojenčkih pogoste, večkrat pa jih lahko diagnosticiramo že pri novorojenčkih. Pri njihovi obravnavi pediatrični nefrologi tvorno sodelujemo s pediatričnimi intenzivisti in neonatologi in tudi s pediatri na primarni ravni. Pri tem poleg poglobljene anamneze in natančnega kliničnega pregleda uporabljamo osnovne diagnostične metode, ki jih po potrebi nadgradimo z usmerjenimi metodami, s ciljem čim bolj zgodaj diagnosticirati in zdraviti bolezensko stanje, da se ohrani ledvično zdravje. Pri izvajanju ledvične in srčnožilne preventivne dejavnosti so nam v veliko pomoč medicinske sestre in zdravniki na primarni ravni.

## LITERATURA

- Ladomenou F, Bitsori M, Galanakis E. Incidence and morbidity of urinary tract infection in a prospective cohort of children. *Acta Paediatr.* 2015; 104: e324e9.
- Graf T, Malay S, Frank E. Rate of urinary tract infections, bacteremia, and meningitis in preterm and term infants. *Pediatrics.* 2024; 153: e2023062755.
- Bahat Ozdogan E, Mutlu M, Camlar SA, Bayramoglu G, Kader S, Aslan Y. Urinary tract infections in neonates with unexplained pathological indirect hyperbilirubinemia: prevalence and significance. *Pediatr Neonatol.* 2018; 59: 305–9.
- Meena J, Kumar J, Kocharlakota JP, Gupta H, Mittal P, Kumar A, et al. Acute kidney injury in neonates: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2024; 154: e2023065182.
- Askenazi DJ, Heagerty PJ, Schmicker RH, Griffin R, Brophy P, Juul SE, et al; PENUT Trial Consortium. Prevalence of acute kidney injury (AKI) in extremely low gestational age neonates (ELGAN). *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 1737–48.
- Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, Widen E, Tian L, Alexander SR, et al. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1661–9.
- Marzuillo P, Di Sessa A, Golino R, Tirelli P, De Lucia M, Rivetti G, et al. Acute kidney injury in infants hospitalized for viral bronchiolitis. *Eur J Pediatr.* 2023; 182: 3569–76.
- Marzuillo P, Baldascino M, Guarino S, Perrotta S, Miraglia Del Giudice E, Nunziata F. Acute kidney injury in children hospitalized for acute gastroenteritis: prevalence and risk factors. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 1627–35.
- Flynn JT. The hypertensive neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020; 25: 101138.
- Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 17–32.
- Blowey DL, Duda PJ, Stokes P, Hall M. Incidence and treatment of hypertension in the neonatal intensive care unit. *J Am Soc Hypertens.* 2011; 5: 478–83.
- Rheault MN. Nephrotic and nephritic syndrome in the newborn. *Clin Perinatol.* 2014; 41: 605–18.
- Matsell DG, Catapang M, Becknell B. Predicting outcomes in children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38: 3407–15.
- Leow EH, Lee JH, Hornik CP, Ng YH, Hays T, Clark RH, et al. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in critically ill infants: a multicenter cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38: 161–72.
- Bodria M, Sanna-Cherchi S. Genetic basis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *G Ital Nefrol.* 2015; 32 Suppl 64: gin/32.S64.16.
- Yaprak D, Kara H, Calisici E, Karagöl BS, Altan M. A novel homozygous CLCNKB variant: an early presentation of classic Bartter syndrome in a neonate. *Birth Defects Res.* 2023; 115: 1674–9.
- Heidenreich LS, Bendel-Stenzel EM, Harris PC, Hanna C. Genetic etiologies, diagnosis, and management of neonatal cystic kidney disease. *Neoreviews.* 2022; 23: e175–88.
- Fletcher J, McDonald S, Alexander SI; Australian and New Zealand Pediatric Nephrology Association (ANZPNA). Prevalence of genetic renal disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 251–6.
- Rossetti CM, Simonetti GD, Bianchetti MG, Lava SAG, Treglia G, Agostoni C, et al. Kidney and urogenital abnormalities in Down syndrome: a meta-analysis. *Ital J Pediatr.* 2024; 50: 79.
- Kagan M, Pleniceanu O, Vivante A. The genetic basis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2022; 37: 2231–43.
- Aytekin EÇ, Sanhal CY, Toru HS. Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) and associated extra-renal anomalies in fetal autopsies. *Indian J Pathol Microbiol.* 2024; 67: 289–96.
- Misurac J. Chronic kidney disease in the neonate: etiologies, management, and outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017; 22: 98–103.
- Sanderson KR, Warady BA. End-stage kidney disease in infancy: an educational review. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 229–40.
- Meliş LE, Märginean CO, Märginean CD, Märginean MO, Aldea C. Neonatal polycystic kidney disease, a potential life-threatening condition at this age: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e17707.
- Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenbauer D, Hölttä T, Berody S, et al. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17: 277–89.
- Ndoudi Likoho B, Berthaud R, Dossier C, Delbet JD, Boyer O, Baudouin V, et al. Renal vein thrombosis in neonates: a case series of diagnosis, treatment and childhood kidney function follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38: 3055–63.
- Harambat J, Madden I, Hogan J. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease. *Nephrol Ther.* 2021; 17: 476–84.
- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 363–73.
- Powis M. Neonatal renal tumours. *Early Hum Dev.* 2010; 86: 607–12.
- Stern-Zimmer M, Calderon-Margalit R, Skorecki K, Vivante A. Childhood risk factors for adulthood chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 1387–96.



31. Kanbay M, Copur S, Yildiz AB, Covic A, Ciceri P, et al. Intrauterine life to adulthood: a potential risk factor for chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023; 38: 2675–84.
32. Chaturvedi S, Ng KH, Mammen C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 227–41.
33. Luyckx VA. Preterm birth and its impact on renal health. *Semin Nephrol*. 2017; 37: 311–9.
34. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T. Preterm birth as a risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular disease in adult life: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2019; 210: 69–80.e5.
35. Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS, št. 19/1998, 47/1998, 26/2000, 67/2001, 33/2002, 37/2003, 117/2004, 31/2005, 83/2007, 22/2009, 17/2015, 47/2018, 57/2018, 57/2018, 57/2021, 162/2021, 39/2023, 93/2023, 125/2023, 18/2024.
36. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al.; 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.
37. 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.
38. Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, Heidet L, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2022; 37: 239–54.
39. 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*. 2020; 16: 128–37.
40. Hertenstein CB, Miller KA, Estroff JA, Blakemore KJ. Fetal hyperechoic kidneys: diagnostic considerations and genetic testing strategies. *Prenat Diagn*. 2024; 44: 222–36.
41. Riccabona M, Lobo ML, Willi U, Avni F, Damasio B, Ording-Mueller LS, et al. ESPR uro-radiology task force and ESUR Paediatric Work Group – imaging recommendations in paediatric uro-radiology, part VI: childhood renal biopsy and imaging of neonatal and infant genital tract. Minutes from the task force session at the annual ESPR Meeting 2012 in Athens on childhood renal biopsy and imaging neonatal genitalia. *Pediatr Radiol*. 2014; 44: 496–502.
42. Baracco R, Mattoo TK. Diagnosis and management of urinary tract infection and vesicoureteral reflux in the neonate. *Clin Perinatol*. 2014; 41: 633–42.
43. Branagan A, Costigan CS, Stack M, Slagle C, Molloy EJ. Management of acute kidney injury in extremely low birth weight infants. *Front Pediatr*. 2022; 10: 867715.
44. Marčun Varda N. Okužbe sečil pri otrocih. In: Dolinšek J, Marčun Varda N, eds. *Pediatrična infektologija; Novosti v pediatrični alergologiji; Rehabilitacija možganskih poškodb*: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2014. p. 59–65.
45. Marčun Varda N, Gregorič A. Obravnava otroka po akutni okužbi sečil. In: Gregorič A, ed. *Pediatrična urologija – novosti; Epilepsija pri otrocih in mladostnikih; Slikovna diagnostika pljuč pri otrocih*: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2009. p. 35–43.
46. 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.
47. Marčun Varda N. Motnje v homeostazi tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja – osnove diagnosticiranja in zdravljenja pediatričnega bolnika. In: Marčun Varda N, ed. *Motnje v homeostazi tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja pri otrocih*: III. pediatrična nefrološka šola: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2021. p. 45–58.
48. 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.
49. 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.
50. Marčun Varda N, Gregorič A. Obravnava otroka po akutni okužbi sečil in ultrazvočno ugotovljeni hidronefrozi. In: Gregorič A, ed. *Slikovna diagnostika pljuč pri otrocih; Pediatrična urologija – novosti; Epilepsija pri otrocih in mladostnikih*: zbornik. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2009. p. 55–62.
51. Klar H, Koren T, Kavčič M. Okužbe sečil pri novorojenčkih: klinična slika, povzročitelji in povezava s strukturnimi napakami sečil. *Slov Pediatr*. 2023; 30: 124–30.
52. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand*. 1985; 74: 925–33.
53. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet*. 2020; 395: 1659–68.
54. Joseph C, Gattineni J. Proteinuria and hematuria in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28: 202–8.
55. El Hamel C, Chianea T, Thon S, Lepichoux A, Yardin C, Guignon V. Normal values of urine total protein- and albumin-to-creatinine ratios in term newborns. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 113–8.
56. Ponthier L, Trigolet M, Chianea T, Mons F, Yardin C, Guignon V, et al. Distribution of proteinuria- and albuminuria-to-creatinine ratios in preterm newborns. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 1515–24.
57. Hardy PE. Urinalysis interpretation. *Neonatal Netw*. 2010; 29: 45–9.
58. Xu X, Nie S, Xu H, Liu B, Weng J, Chen C, et al. Detecting neonatal AKI by serum cystatin C. *J Am Soc Nephrol*. 2023; 34: 1253–63.
59. Filler G, Bhayana V, Schott C, Díaz-González de Ferris ME. How should we assess renal function in neonates and infants? *Acta Paediatr*. 2021; 110: 773–80.
60. Askenazi D, Abitbol C, Boohaker L, Griffin R, Raina R, Dower J, et al; Neonatal Kidney Collaborative. Optimizing the AKI definition during first postnatal week using assessment of worldwide acute kidney injury epidemiology in neonates (AWAKEN) cohort. *Pediatr Res*. 2019; 85: 329–38.
61. Starr MC, Charlton JR, Guillet R, Reidy K, Tipple TE, Jetton JG, et al. Advances in neonatal acute kidney injury. *Pediatrics*. 2021; 148: e2021051220.
62. Yalçinkaya F, Özçakar ZB. Management of antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 2231–9.
63. Acharya PT, Ponrartana S, Lai L, Vasquez E, Goodarziyan F. Imaging of congenital genitourinary anomalies. *Pediatr Radiol*. 2022; 52: 726–39.
64. Heling KS, Chaoui R. Ultrasound diagnosis of malformations of the fetal kidneys and urinary system. *Ultraschall Med*. 2024; 45: 232–68.
65. Darge K. Voiding urosonography with US contrast agent for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children: an update. *Pediatr Radiol*. 2010; 40: 956–62.
66. Mazzi S, Rohner K, Hayes W, Weitz M. Timing of voiding cystourethrography after febrile urinary tract infection in children: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2020; 105: 264–9.

67. Singhal N, Gopal M, Ali A, McGlade F, Ahmed I, Harkensee C, et al. The prevalence of familial vesicoureteric reflux in infants with normal antenatal scans. *Acta Paediatr.* 2022; 111: 1808–13.
68. Boughattas S, Hassine H, Chatti K, Jomaa R, Essabbah H. Role of scintigraphic tests in upper urinary tract dilatation in children. *Ann Urol (Paris).* 2002; 36: 8–21.
69. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 1907–13.
70. Arena S, Russo T, Perrone P, Romeo C. Operative cystoscopy in the neonatal period. *Pediatr Med Chir.* 2016; 38: 136.
71. Resontoc LP, Yap HK. Renal vascular thrombosis in the newborn. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 907–15.
72. Vergheze P, Miyashita Y. Neonatal polycystic kidney disease. *Clin Perinatol.* 2014; 41: 543–60.
73. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, Schaefer F; Board of the Working Group for Inherited Kidney Diseases of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet.* 2014; 383: 1844–59.
74. Jebbia M, Gupta S, Klamer BG, Pavlek L, Ching CB, Mohamed TH, et al. Concentration of novel urinary tract infection biomarkers in neonates. *Sci Rep.* 2024; 14: 2996.
75. Hu J, Ananth D, Sethi SK, Taliwal N, Govindan S, Raina R. Neonatal AKI: an update. *J Neonatal Perinatal Med.* 2023; 16: 361–73.
76. Delrue C, De Bruyne S, Speeckaert MM. The potential use of near- and mid-infrared spectroscopy in kidney diseases. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 6740.
77. Charlton JR, Xu Y, Wu T, deRonde KA, Hughes JL, Dutta S, et al. Magnetic resonance imaging accurately tracks kidney pathology and heterogeneity in the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021; 99: 173–85.
78. Beetz R. Evaluation and management of urinary tract infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24: 205–11.
79. Gnech M, t Hoen L, Zachou A, Bogaert G, Castagnetti M, O’Kelly F, et al. Update and summary of the European Association of Urology/ European Society of Paediatric Urology Paediatric guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol.* 2024; 85: 433–42.
80. Skott M, Gnech M, t Hoen LA, Kennedy U, Van Uiter A, Zachou A, et al. Endoscopic dilatation/incision of primary obstructive megaureter: a systematic review. On behalf of the EAU paediatric urology guidelines panel. *J Pediatr Urol.* 2024; 20: 47–56.
81. Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2: CD001532.
82. Ruano R, Dunn T, Braun MC, Angelo JR, Safdar A. Lower urinary tract obstruction: fetal intervention based on prenatal staging. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 1871–8.
83. Gingrich AR, Hagenow AM, Steinbach EJ, Klein JM, Jetton JG, Misurac JM. Acute kidney injury surveillance in the high-risk neonatal population following implementation of creatinine screening protocol. *Acta Paediatr.* 2024; 113: 692–9.
84. Wong Vega M, Vuong KT, Chmielewski J, Gollins L, Slagle C, Srivaths PR, et al. Nutrition for critically ill children and neonates requiring dialysis: application of clinical practice recommendations. *Nutr Clin Pract.* 2023; 38 Suppl 2: S139–57.
85. de Galasso L, Picca S, Guzzo I. Dialysis modalities for the management of pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 753–65.
86. Raina R, McCulloch M, Nourse P, Sethi SK, Yap HK. Advances in kidney replacement therapy in infants. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021; 28: 91–104.
87. Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017; 22: 90–7.
88. Shaw V, Anderson C, Desloovere A, Greenbaum LA, Haffner D, Nelms CL, et al. Nutritional management of the infant with chronic kidney disease stages 2–5 and on dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38: 87–103.
89. Rees L. Long-term outcome after renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 475–84.
90. Vidal E, van Stralen KJ, Chesnaye NC, Bonthuis M, Holmberg C, Zurowska A, et al. Infants requiring maintenance dialysis: outcomes of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69: 617–25.
91. van Stralen KJ, Borzych-Duzalka D, Hataya H, Kennedy SE, Jager KJ, Verrina E, et al. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int.* 2014; 86: 168–74.
92. Topaloglu R. Extrarenal complications of cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2024; 39: 2283–92.
93. Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34: 1272–9.
94. Peek JL, Wilson MH. Cell and gene therapy for kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023; 19: 451–62.
95. Sze SK. Neonatal renal tumors. *Clin Perinatol.* 2021; 48: 71–81.
96. Flannery DD, Brandsma E, Saslow J, Mackley AB, Paul DA, Aghai ZH. Do infants in the neonatal intensive care unit diagnosed with urinary tract infection need a routine voiding cystourethrogram? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32: 1749–54.
97. Schreuder MF. Life with one kidney. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 595–604.
98. Groen In, t Woud S, Gobino A, Roeleveld N, van den Heuvel LPWJ, Feitz WFJ, van der Zanden LF, et al. Kidney injury rates after unilateral nephrectomy in childhood – a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2022; 37: 2457–73.
99. Selewski DT, Askenazi DJ, Kashani K, Basu RK, Gist KM, Harer MW, et al. Quality improvement goals for pediatric acute kidney injury: pediatric applications of the 22nd Acute Disease Quality Initiative (ADQI) conference. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 733–46.
100. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The impact of kidney development on the life course: a consensus document for action. *Nephron.* 2017; 136: 3–49.
101. Starr MC, Hingorani SR. Prematurity and future kidney health: the growing risk of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr.* 2018; 30: 228–35.
102. van Biljon I, Meyers AM. Paediatric chronic kidney disease. *S Afr Med J.* 2015; 105: 316–9.
103. Luyckx VA, Al-Aly Z, Bello AK, Bellorin-Font E, Carlini RG, Fabian J, et al. Sustainable Development Goals relevant to kidney health: an update on progress. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17: 15–32.
104. D’Ascenzi F, Sciacaluga C, Cameli M, Cecere A, Ciccone MM, Di Francesco S, et al. When should cardiovascular prevention begin? The importance of antenatal, perinatal and primordial prevention. *Eur J Prev Cardiol.* 2021; 28: 361–9.
105. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, Brodersen J. Quaternary prevention: reviewing the concept. *Eur J Gen Pract.* 2018; 24: 106–11.
106. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Perinatal pelvic ectasia, the cascade effect and quaternary prevention. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63: 83–5.
107. 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.
108. Bakalis S, Cao K, Graham R, Cuckow P, Johal N, Winyard P, et al. Outcomes of urinary tract abnormalities diagnosed by the routine third trimester scan. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 250: 150–4.
109. Hoogenboom LA, Wolfs TGAM, Hütten MC, Peutz-Kootstra CJ, Schreuder MF. Prematurity, perinatal inflammatory stress, and the predisposition to develop chronic kidney disease beyond oligonephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 1673–81.

110. Joshi MS, Montgomery KA, Giannone PJ, Bauer JA, Hanna MH. Renal injury in neonates: use of „omics“ for developing precision medicine in neonatology. *Pediatr Res.* 2017; 81: 271–6.
111. Zydorczyk C, Armengaud JB, Peyter AC, Chehade H, Cachat F, Juvet C, et al. Endothelial dysfunction in individuals born after fetal growth restriction: cardiovascular and renal consequences and preventive approaches. *J Dev Orig Health Dis.* 2017; 8: 448–64.
112. Savage JS, Fisher JO, Birch LL. Parental influence on eating behavior: conception to adolescence. *J Law Med Ethics.* 2007; 35: 22–34.
113. Denney-Wilson E, Laws R, Russell CG, Ong KL, Taki S, Elliot R, et al. Preventing obesity in infants: the Growing healthy feasibility trial protocol. *BMJ Open.* 2015; 5: e009258.
114. Veldman SLC, Altenburg TM, Chinapaw MJM, Gubbels JS. Correlates of screen time in the early years (0–5 years): a systematic review. *Prev Med Rep.* 2023; 33: 102214.
115. Hogg RJ. Screening for CKD in children: a global controversy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 509–15.
116. Sinha R, Pradhan S, Banerjee S, Jahan A, Akhtar S, Pahari A, et al. Whole-exome sequencing and variant spectrum in children with suspected inherited renal tubular disorder: the East India Tubulopathy Gene Study. *Pediatr Nephrol.* 2022; 37: 1811–36.
117. Uwaezuoke SN, Okafor HU, Muoneke VN, Odetunde OI, Odimegwu CL. Chronic kidney disease in children and the role of epigenetics: future therapeutic trajectories. *Biomed Rep.* 2016; 5: 660–4.

Avtor za dopisovanje:

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

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

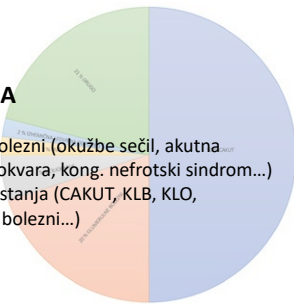
Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo  
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

e-mail: [natasa.marcunvarda@ukc-mb.si](mailto:natasa.marcunvarda@ukc-mb.si)

## SLIKOVNI IZVLEČEK

### ETIOLOGIJA

- Pestra
- Akutne bolezni (okužbe sečil, akutna ledvična okvara, kong. nefrotski sindrom...)
- Kronična stanja (CAKUT, KLB, KLO, genetske bolezni...)



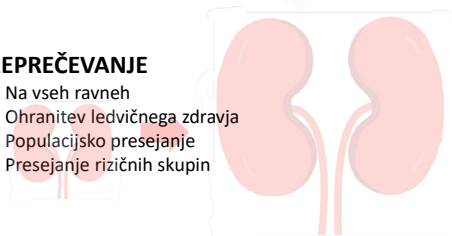
### OBRAVNAVA IN DIAGNOSTICIRANJE

- Poglobljena anamneza in klinični pregled
- Osnovne lab. preiskave krvi/urina, morfološka/ funkcionalna diagnostika
- Usmerjene preiskave (npr. genetska diagnostika...)



### PREPREČEVANJE

- Na vseh ravneh
- Ohranitev ledvičnega zdravja
- Populacijsko presejanje
- Presejanje rizičnih skupin



### ZDRAVLJENJE IN SPREMLJANJE

- Čim prej, po možnosti etiološko
- Simptomatsko (npr. ustrezna hidracija, optimalna prehrana...)
- Redno sledenje (rizični, vse kronične bolezni)



# BOLNIK S PRIROJENO ANOMALIJO SEČIL – POGLED PEDIATRIČNEGA NEFROLOGA

## A PATIENT WITH CAKUT – A PAEDIATRIC NEPHROLOGIST'S PERSPECTIVE

Sonja Golob Jančič<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

<sup>2</sup>Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

### IZVLEČEK

Prirojene anomalije sečil so pogost vzrok kronične ledvične bolezni pri otrocih, ki lahko zahteva nadomestno ledvično zdravljenje. Namen tega članka je opisati diagnostični in terapevtski pristop k bolnikom s prirojeno napako sečil z vidika pediatričnega nefrologa. Prispevek obravnava raznolikost prirojenih anomalij, vključno z ledvično displazijo, hipodisplazijo, ektopijo in napakami sečnih izvodil, ter njihove posledice na ledvično funkcijo. Poudarjen je pomen zgodnje postavitve diagnoze in ustreznega zdravljenja za zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni in izboljšanje dolgoročnega izida. Poseben poudarek je namenjen najpogostejšim vzrokom prirojenih napak sečil ter embriološkim osnovam teh anomalij. Članek opisuje tudi uporabo sodobnih diagnostičnih metod in terapevtskih pristopov, vključno z uporabo antibiotikov, s kirurškimi posegi in z dolgotrajnim spremljanjem bolnikov.

**Ključne besede:** prirojene anomalije sečil, kronična ledvična bolezen, ledvična displazija, diagnosticiranje, zdravljenje.

### ABSTRACT

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract are a common cause of chronic kidney disease in children that may require renal replacement therapy. The purpose of this article is to describe the diagnostic and therapeutic approach to a patient with congenital anomalies of the kidney and urinary tract from the perspective of a paediatric nephrologist. The paper discusses a variety of congenital anomalies, including renal dysplasia, hypodysplasia, ectopy, and severe urinary tract abnormalities, and their implications for renal function. The importance of early diagnosis with appropriate treatment to reduce the risk of disease progression and improve long-term outcome is emphasised. The most common causes of congenital defects of the urinary tract and the embryological basis of these anomalies are stressed. The article also describes the use of modern diagnostic methods and therapeutic approaches, including the use of antibiotics, surgical interventions and long-term follow-up of patients.

**Key words:** congenital anomalies of the kidney and urinary tract, chronic kidney disease, renal dysplasia, diagnosis, treatment.

## UVOD

Prirojene anomalije sečil (*angl.* congenital anomalies of kidney and urinary tract, CAKUT) so v 30–50 % vzrok za kronično ledvično bolezen (KLB) pri otrocih, ki zahteva nadomestno ledvično zdravljenje (1). Naloga nefrologa je diagnosticirati te anomalije in uvesti terapijo, da se zmanjša poškodba ledvic ter prepreči ali odloži pojav KLB. Bolniki s prirojenimi anomalijami sečil, pri katerih je spremenjena velikost ledvic ali zmanjšano njihovo število, imajo slabšo napoved glede izida bolezenskega stanja (2). Okvare so lahko obojestranske ali enostranske, pri posameznem otroku pa pogosto najdemo več različnih prirojenih napak.

CAKUT predstavljajo približno 20–30 % vseh anomalij, ugotovljenih v prenatalnem obdobju (3). 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 le-te v zadnjih 19 letih pri 22 od 47 otrok, ki se zdravijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani, vzrok končne ledvične odpovedi, ko je bilo potrebno nadomestno zdravljenje z dializo ali s presaditvijo ledvice. Med temi je bila s 45 % najpogostejša displazija ali hipodisplazija ledvic, druga najpogostejša anomalija pa zapora sečil s 23 % (4).

Vzroki za nastanek prirojenih napak sečil so glede na embriologijo lahko napake v razvoju ledvičnega parenhima, napake pri migraciji ledvic, ki vodijo v ektopijo, ali napake pri razvoju sečnih izvodil.

K prirojenim napakam sodijo tudi cistične bolezni ledvic, kot so avtosomno dominantna in avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic ter nefronoftiza, od katerih se v dojenčkovem obdobju srečamo samo z avtosomno recesivno boleznijo ledvic. Cistične bolezni ledvic obravnava drug prispevek tega zbornika, zato jih v tem pregledu ne obravnavamo.

## NAPAKE PRI RAZVOJU LEDVIČNEGA PARENHIMA

Napake pri razvoju ledvičnega parenhima so posledica nenormalnega razvoja nefrona, kot je to prisotno pri ledvični displaziji, renalni agenezi, ledvični tubulni disgenezi in cistični displaziji ledvice.

### Patogeneza

#### Genetski dejavniki

Različni geni in epigenetski dejavniki so vpleteni v patogenezo ledvičnih malformacij. Primeri specifičnih anomalij in povezanih genskih različic vključujejo:

- Obojestransko agenezijo ledvic, povezano s homozigotnimi različicami izgube funkcije v genu GFRA1 (5) in NPNT (nefronektin) (6);
- Ledvično hipodisplazijo, povezano z različicami genov, izraženih med razvojem ledvic, vključno z EYA1 in SIX1 (branhio-oto-renalni sindrom), FRAS1 (Fraserjev sindrom), PAX2 (ledvični kolobomski sindrom), SALL1 (Townes-Brocksov sindrom), HFN1b in TCF2 (ledvične ciste in diabetes mellitus), TRAP1 (sindrom VACTERL) in DSTYK (ledvična hipodisplazija, obstrukcije uretropolvičnega spoja in vezikoureterni refluks (VUR) (2, 7–10);
- Različice v genu PBX homeobox 1 (PBX1), ki sodeluje pri razvoju ledvic, so odkrili s ciljnim sekvenciranjem eksomov pri 5 od 204 nepovezanih bolnikov s CAKUT (11).

Genetske motnje števila kopij so prav tako pogosto povezane s hipoplazijo ledvic in CAKUT, zlasti pri posameznikih z zaostankom v nevrološkem razvoju (12). Sekvenciranje celotnega eksoma (*angl.* whole exome sequencing, WES) je odkrilo recesivne mutacije v 9 znanih genih, ki povzročajo bolezni, za katere prej ni bilo mišljeno, da so vpleteni v razvoj ledvic pri bolnikih s CAKUT, ki so v sorodu, vključno z ZBTB24, WFS1, HPSE2, ATRX, ASPH, AGXT, AQP2, CTNS in PKHD1 (13). Z uporabo WES so pri 7 prizadetih družinskih članih s CAKUT ugotovili avtosomno dominantno mutacijo gena za protein 1, ki reagira z jedrnim receptorjem (*angl.* nuclear receptor interacting protein 1 – NRIP1) (14). Homozigotne delecije v genu CBWD1 (*angl.* cobalamin synthetase W domain-containing protein 1) so odkrili s sekvenciranjem celotnega genoma pri 2 otrocih s CAKUT v 2 generacijah ene družine (15).

#### Dejavniki okolja

Dokazani dejavniki okolja vključujejo izpostavljenost teratogenom in pomanjkljivosti v prehrani. Prenatalna izpostavljenost zaviralcem angiotenzinske konvertaze ali zaviralcem receptorjev angiotenzina II je povezana z jukstaglomerulno hiperplazijo, z zmanjšano ali odsotno diferenciacijo proksimalnih zavrtih tubulov in s povečano kortikalno in medularno fibrozo. Predlagani mehanizem teratogenega učinka teh zdravil je motnja normalnega uravnavanja sistema renin-angiotenzin med razvojem ledvic (16, 17). Wilson in sodelavci so na živalskih modelih pokazali, da je pomanjkanje vitamina A povezano z urogenitalnimi malformacijami in hipoplazijo ledvic (18). Dodatne raziskave na genetskih mišjih modelih kažejo, da igra vitamin A pomembno vlogo pri signalizaciji razvejanja uretrovega brstiča in razvoju povezave med sečnico in mehurjem med embriogenezo. Sklepajo, da pomanjkanje

vitamina A moti ta proces, kar povzroča CAKUT. Koliko celično signaliziranje, ki je odvisno od vitamina A, prispeva k CAKUT pri ljudeh, je potrebno še opredeliti (19).

**Ledvična hipoplazija** – Gre za manjše število strukturno normalnih nefronov, razlikuje pa se od ledvične displazije, za katero so značilne malformacije ledvičnega parenhima. O ledvični hipoplaziji govorimo, ko so izpolnjena naslednja merila (20):

- velikost ledvic je manjša za 2 standardni deviaciji od povprečne velikosti glede na starost,
- ni spremenjene kortikomedularne diferenciacije.

Nedvoumna diagnoza temelji na histološki preiskavi, ki pa se izvaja redko.

**Renalna displazija** – Za renalno displazijo je značilna prisotnost porušene strukture tkiva ledvic in ledvičnih enot zaradi slabe diferenciacije tkiv mezoderma. Displastične ledvice so lahko različnih velikosti, večinoma pa so manjše od normalnih; gre za renalno hipodisplazijo. Velikost pogosto določa prisotnost ali odsotnost cist. Renalna displazija se lahko pojavlja enostransko ali obojestransko in se pojavi pri 2–4 novorojenčkih na 1.000 rojstev. Razmerje med moškimi in ženskim spolom pri obojestranski renalni displaziji je 1,3 : 1, pri enostranski displaziji pa 1,9 : 1 (21).

**Multicistična displazija** – Multicistična displastična ledvica (*angl.* multicystic dysplastic kidney, MCDK) je nedelujoča displastična ledvica z več cistami, ki naj bi izhajala iz spremembe diferenciacije ledvičnega parenhima. MCDK sestoji iz nefunkcionalnega cističnega tkiva, ki ga je veliko in se najpogosteje odkrije s rutinskim prenatalnim pregledom, in sicer lahko kot masa v trebuhu. Večina dojenčkov z enostransko MCDK nima kliničnih težav.

**Enostranska renalna agenezija** – Renalna agenezija je prirojena odsotnost ledvičnega parenhima in je posledica večje prekinitve razvoja metanefrosa v zgodnjih fazah. Embriološko se agenezija zgodi, ko uretrov brstič ne pride v interakcijo z metanefričnim parenhimom, zaradi česar se iz brstiča ne razvijejo sečevod, ledvični meh in zbiralca; iz metanefričnega parenhima pa se ne razvijejo nefroni (22). Poročana pojavnost se giblje med 0,04 in 0,05 % (23). Dečki so pogosteje prizadeti kot deklice, z razmerjem približno 2 : 1. Pomembno je razširiti anamnezo in pregled za ugotavljanje prizadetosti drugih organov in pravočasno ugotavljanje genetskih sindromov (23).

#### *Predstavitev in klinični znaki*

Spremembe ledvic lahko odkrijemo med presejalnim prenatalnim pregledom ali po porodu, ko opravimo ultrazvočno preiskavo (UZ) ledvic pri novorojenčkih s tveganjem. Obojestranska displazija se diagnosticira

prej kot enostranska displazija, še posebej, če je prisoten oligohidramnij. Z UZ ugotavljamo povečano ehogenost ledvic kot posledico nenormalnega ledvičnega parenhima, slabo kortikomedularno diferenciacijo ali cistično spremenjeni parenhim (24). Otroci z enostransko agenezijo so večinoma brez simptomov, lahko pa so pridružene druge prirojene napake sečil ali drugih organov, najpogosteje se ob tem najde vezikoureterni refluks (VUR), saj je bil v metaanalizi raziskav prisoten kar pri 24 % bolnikov (25).

#### *Pristop*

V anamnezi bolnikov povprašamo o družinski anamnezi naglušnosti ali okvare sluha, lahko tudi prirojениh napak ušesa ali uhlja. Anamneza okvare sluha ali nenormalnega slušnega testa je značilna za branhio-oto-renalni sindrom imenovan tudi Melnick-Fraserjev sindrom. Večina primerov je posledica mutacij v genu EYA1, manjši delež pa je posledica mutacij v genu SIX1 (26).

Pri fizikalnem pregledu smo pozorni na druge prirojene napake, kot so kolobom pri sindromu »ledvica-kolobom«, ki se kaže z ledvično hipoplazijo, VUR in kolobomom optičnega živca, in je posledica mutacij v genu PAX2. Posebnosti v razvoju Mullerjevega voda so lahko del spektra sindroma Mayer-Rokitansky, ki se kaže z nepravilnim razvojem vagine ali uterusa. Mikrofalus s kriptorhizmom je lahko prisoten pri sindromu pomanjkanja gonadotropnega hormona, prav tako pa so ledvične displazije ali agenezija pogostejše pri kromosomskih nepravilnostih, kot je trisomija kromosoma 13, 18, ali pri Turnerjevem sindromu (26).

Ob postavitvi diagnoze je pomembno oceniti ledvično funkcijo z oceno glomerulne filtracije (GFR) ledvic. Odvzamemo kri za serumski kreatinin in cistatin C, elektrolite ter kislinsko-bazični status. Opravimo tudi pregled urina. Zaradi pogostih pridruženih napak votlega sistema je smiselno razmisliti o mikcijskem cistouretrogramu. Slednji se sicer ne priporoča rutinsko, kadar ni prisotne razširitve votlega sistema ali febrilnih okužb sečil, pogosteje pa se zanj odločimo pri solitarni ledvici. Rutinska dinamična scintigrafija ledvic za določanje funkcije posamezne ledvice ni potrebna, je pa smiselna pri UZ potrditvi solitarne ledvice, da se odkrije morebitna ektopična ledvica. V primeru sindromskih bolezni, prizadetosti drugih organov ali družinske displazije ledvic je smiselno genetsko testiranje (27).

#### *Napoved izida*

Pri otrocih z enostransko displazijo, tudi če je huda, je ledvična funkcija po večini normalna, kadar je normalna druga ledvica (28). Okvara ledvične funkcije je lahko prisotna pri obojestranski displaziji in vodi v KLB, vendar običajno ne v dojenčkovem obdobju. V 5 letih končna

ledvična okvara postopoma nastopi v 50 % (27). Potek pri posameznem bolniku je povezan z drugimi dejavniki, kot so pridružene prirojene napake (hidronefroza, podvojitve votlega sistema ledvic in VUR), okužbe sečil, proteinurija in povišan krvni tlak (29). Otroci s solitarno ledvico so sicer dolgoročno ogroženi za nastanek KLB, kar naj bi bilo posledica glomerulne hiperfiltracije (30). Debelost pa, glede na raziskave, povečuje tveganje za KLB pri bolnikih s solitarno ledvico (31).

#### Spremljanje

Pri otrocih z enostransko displazijo ledvice je večja verjetnost za razvoj KLB kot v normalni populaciji. Zato se priporoča letno spremljanje otrok do 18. leta starosti za ugotovitev zgodnjih kazalnikov KLB, kot sta mikroalbuminurija in arterijska hipertenzija. Pri otrocih z obojestransko displazijo ledvic je potrebno spremljanje dvakrat letno v prvem letu in nato glede na stanje ledvičnega zdravja. Priporočajo se klinični pregled, meritev krvnega tlaka in analiza urina za mikroalbuminurijo ter analiza krvi za določitev GFR. Vsaj vsako leto je smiselno opraviti tudi UZ sečil (27).

Za otroke s solitarno ledvico in kompenzacijsko hipertofijo druge ledvice se prvi dve leti življenja svetujejo redni kontrolni UZ pregledi in pregledi urina na proteinurijo ter nato spremljanje rasti ledvice in merjenje krvnega tlaka do zaključka rasti. Pri tistih, kjer druga ledvica ne raste kompenzacijsko, se svetuje letno spremljanje krvnega tlaka in urina na proteinurijo, saj pri njih obstaja večje tveganje za nastanek KLB. V primeru, da se ugotovi povišani tlak ali prisotnost proteinurije, je smiselna ocena GFR s serumskim kreatininom ali cistatinom C. V primeru napredovanja ledvične bolezni so potrebni ukrepi za upočasnitev napredovanja (32).

Zaradi nizke incidence poškodb ledvice otroci s solitarno ledvico lahko sodelujejo v kontaktnih športih (31).

**Ledvična tubulna disgeneza** – Je redka motnja, za katero je značilna odsotnost ali slab razvoj proksimalnih tubulov. Spremlja jo zadebelitev ledvičnega arterijskega žilja od arkuatnih do aferentnih arterij. Poročajo o sporadičnih in družinskih primerih (33, 34). Ta motnja je lahko podedovana ali pridobljena. Mutacije v genih, ki kodirajo renin, angiotenzinogen, angiotenzinsko konvertazo (ACE) in receptor angiotenzina II tipa 1 (AT1 receptor), so vse povezane z avtosomno recesivno obliko bolezni. Pridobljeni vzroki vključujejo sindrom transfuzije dvojčkov, prenatalno izpostavljenost zaviralcem ACE ali zaviralcem receptorja za angiotenzin (ARB) in hudo bolezen jeter zaradi prirojene hemokromatoze (34). Klinični sliki sta si pri pridobljeni in prirojeni obliki podobni. Vključujeta zgodnji

pojav oligohidramnija (pred 20. tednom embrionalne starosti), vztrajno poporodno anurijo z odpovedjo ledvic, okvare okostenitve (hipokalvarijo) z velikimi fontanelami, neodzivnim nizkim arterijskim tlakom in v hudih primerih vse simptome, znane kot sekvenca Potterjeve (*angl.* Potter sequence). Za sekvenco Potterjeve so značilni klinični znaki prizadetosti ali odsotnosti razvoja ledvic med nosečnostjo, in sicer oligohidramnij, hipoplazija pljuč in značilne poteze obraza (t. i. facies pseudoepicanthus: vdolbina brade, nazaj zasukana ušesa in sploščen nos). Med UZ ledvic ne najdemo odstopanj od normalnega stanja (34).

Diagnoza ledvične tubulne disgeneze temelji na morfološkem pregledu ledvic, ki pokaže odsotnost ali znatno zmanjšanje števila diferenciranih proksimalnih tubulov z ohranjeno glomerulno arhitekturo. Večina bolnikov umre v perinatalnem obdobju zaradi odpovedi ledvic ali hipoplazije pljuč (33).

## NAPAKE PRI MIGRACIJI LEDVIC

**Tabela 1:** Pregled prirojenih napak glede na tip napake (povzeto po (36)).

TIP NAPAKE	POIMENOVANJE	DEFINICIJA
Število ledvic	Agenezija ledvice	Eno- ali obojestranska odsotnost ledvice in votlega sistema.
Velikost in morfolologija ledvic	Ledvična hipoplazija	Eno- ali obojestranska, oblika ledvice primerna, vendar je manjša, zmanjšano tudi število nefronov.
	Ledvična displazija	Eno- ali obojestranska, oblika ledvice in diferenciacija tkiva nenormalna, zmanjšano tudi število nefronov.
	Multicistična displastična ledvica	Številne ciste displastične ledvice, nenormalne oblike.
Postavitev ledvice	Podkvasta ledvica	Ledvici se v zadnjem delu združita in tvorita podkvasto ledvico.
	Ektopična ledvica	Ledvica je na neobičajnem mestu, navadno v medenici.
Napake iztoka	Obstrukcija odtoka urina na ravni pieloureternega stika	Eno- ali obojestranska motnja odtoka urina v predelu prehajanja pielona v sečevod.
	Vezikoureterni refluks	Eno- ali obojestransko, povezava med uretrom in mehurjem je neustrezna in povzroča zatekanje urina nazaj v sečevod.
	Podvojen votli sistem	Eno- ali obojestransko, podvojena sečevoda ali pielona, lahko sta podvojeni tudi ledvici, pridružita se lahko vezikoureterni refluks ali obstrukcija iztoka.
	Megaureter	Eno- ali obojestranski, razširitev uretra primarno ali zaradi obstrukcije odtoka urina.
	Posteriorna valvula sečnice	Membrana v sečnici, ki preprečuje popoln iztok iz sečnega mehurja, prisotna samo pri dečkih.



Napake pri migraciji ledvic povzročijo renalno ektopijo ali napake fuzije ledvic, kot je podkvasta ledvica. Ti otroci so brez simptomov in pogosto diagnosticirani ob prenatalnem UZ presejanju ali v primeru še drugih pridruženih napak ledvic, ki povzročijo obstrukcijo odtoka, okužbo sečil ali ledvične kamne. Občasno jih diagnosticiramo kasneje kot naključno najdbo med UZ pregledom iz drugih razlogov.

Pri bolnikih s podkvasto ledvico je večja verjetnost za dodatne napake ledvic, kot je VUR, kar zahteva dodatno obravnavo z mikcijskim cistouretrogramom, kar pa ne velja za vse bolnike. Bolniki s podkvasto ledvico so tudi dolgoročno bolj nagnjeni h KLB, kar zahteva obdobjo preverjanje proteinurije in meritev krvnega tlaka (35).

## NAPAKE V RAZVOJU SEČNIH IZVODIL

Pogosto so napake v razvoju sečnih izvodil pridružene parenhimskim napakam ledvic.

**Podvojen votli sistem** – Popolna ali delna podvojenost ledvičnega votlega sistema je najpogostejša napaka votlega sistema ledvic. Glede na izvide obdukcij je prisotna pri 0,8–5 % ljudi (37). Pri popolni podvojitvi ima ledvica dva ločena votla sistema in dva sečevoda, sečevod iz spodnjega pola ledvice se običajno izteka v predel trigonuma sečnega mehurja, medtem ko se sečevod zgornjega pola večkrat konča ektopično v mehur ali drugam. Ektopična vsaditev v mehur je pogosto vzrok za obstrukcijo odtoka urina ali VUR, glede na mesto vsaditve pa lahko povzroča tudi inkontinenco. Delna podvojenost je bolj pogosta od popolne. V tem primeru iz podvojenih pielonov lahko vodi(ta) en ali dva sečevoda, ki se pred mehurjem združita. Pri bolnikih brez simptomov in s podvojitvijo zbiralnega sistema brez zapletov ni potreben nadaljnji poseg ali napotitev, če pa je v anamnezi prisotna okužba sečil ali z UZ vidna dilatacija votlega sistema, je smiselna nadaljnja obravnavo (37).

**Pieloureterna stenoza (PUS)** – Je obstrukcija na ravni uretropolvičnega ustja. Gre lahko za delno ali občasno blokado pretoka urina, ki se pojavi na mestu, kjer sečevod vstopi v ledvico. Etiologija obstrukcije PUS vključuje prirojeno in pridobljeno stanja. Je najpogostejši patološki vzrok prenatalno ugotovljene hidronefroze. Vzrok nastanka je nepravilnost mišičnih in kolagenskih vlaken na prehodu ledvičnega meha v sečevod. Redkeje so vzrok zunanji dejavniki. Pogosteje se pojavlja pri dečkih kot pri deklicah in pogosteje na levi strani. V 75 % enostranskih PUS pride do spontanega izboljšanja (38).

Indikacije za operacijo so:

- prisotnost obojestranske PUS (5–10 %),
- anteroposteriorni (AP) premer pielona > 40 mm,
- relativna funkcija ledvice < 30–40 %,
- obstruktivna krivulja izločanja urina,
- stopnjevanje razširitve votlega sistema ali poslabšanje stanja ledvičnega parenhima,
- zmanjšanje relativne funkcije ledvice,
- klinične težave, kot so ledvične kolike, ponavljajoče se okužbe sečil ali ledvični kamni (38, 39).

Posledica stenoze je hidronefroza, ki se lahko z UZ odkrije že prenatalno, vsekakor pa je potreben ponovni UZ sečil po rojstvu, s katerim hidronefrozo potrdimo. Klinična slika hidronefroze je lahko tipna masa v trebuhu ali slabše napredovanje telesne teže, pri večjih otrocih pa bolečina ledveno ali bolečina v trebuhu. Obstrukcija na ravni PU stika se lahko kaže tudi z okužbami sečil. Za diagnosticiranje obstrukcije poleg UZ uporabljamo dinamično scintigrafijo ledvic in magnetnoresonančno (MRI) urografijo. Natančnejši pristop k obravnavi sledi v nadaljevanju.

**Vezikoureterni refluks (VUR)** – Je retrogradno prehajanje urina iz mehurja v zgornji votli sistem. Deli se v 2 kategoriji: primarni in sekundarni VUR glede na osnovno patogenezo (40).

Primarni VUR, najpogostejša oblika refluksa, je posledica neustreznega zaprtja ureterovezikalnega spoja, ki vsebuje segment sečevoda znotraj stene mehurja (intravezikalni sečevod). Običajno se refluks med krčenjem mehurja prepreči tako, da se intravezikalni sečevod popolnoma stisne in zapre z okoliškimi mišicami mehurja. Odpoved tega antirefluksnega mehanizma je posledica prirojeno kratkega intravezikalnega sečevoda. Intravezikalna dolžina sečevoda je lahko genetsko določena, kar lahko pojasni povečano incidenco bolnikov z VUR pri družinskih članih. Spontana maturacija primarnega VUR nizke stopnje se običajno pojavi z rastjo bolnika. Z rastjo mehurja se intravezikalni sečevod poveča, kar izboljša delovanje antirefluksnega mehanizma (40). Sekundarni VUR je posledica nenormalno visokega tlaka praznjenja v mehurju, ki povzroči neuspeh pri zaprtju ureterovezikalnega spoja med krčenjem mehurja. Sekundarni VUR je pogosto povezan z anatomsko (npr. posteriorna valvula sečnice) ali funkcionalno obstrukcijo mehurja (npr. zaprtje in nevrogeni mehur). Stopnja in kroničnost obstrukcije lahko vplivata na resnost VUR (41).

Obstaja genetska predispozicija za primarni VUR, kar je bilo ugotovljeno s sistematičnim pregledom, ki je pokazal, da je stopnja razširjenosti 27,4 % pri sorojcih bolnika z

VUR in 35,7 % pri otrocih s prizadetostjo enega od staršev (42). Pri prirojenem VUR prevladujejo dečki. V raziskavi 155 dojenčkov z VUR je bilo 75 % moških. Bolniki z refluksom V. stopnje pa so bili skoraj izključno moški (43). Prenatalno lahko na VUR posumimo ob prisotnosti hidronefroze, po rojstvu pa so največkrat prisotna vnetja sečil z vročino, lahko pa je prisotna tudi razširitev votlega sistema sečil ali vztrajajoča bakteriurija (40).

**Ureterokela** – Ureterokela je cistična dilatacija terminalnega sečevoda, ki je v celoti v mehurju ali sega v sečnico. Lahko se opazi kot naključna najdba na predporodnem UZ ali pa se ugotovi po rojstvu zaradi simptomov okužbe sečil ali obstrukcije. Mikcijski cistouretrogram je pomemben za ugotavljanje, ali je VUR prisoten. Refluks v spodnji pol na isti strani se pojavi pri približno 50 % bolnikov, pri teh gre lahko za visoko stopnjo nepravilnosti. Na nasprotni strani pa se pojavi pri 25 % (44).

**Megaureter** – Megaureter je sečevod, ki presega zgornje meje normalne velikosti. Pri otrocih se kateri koli sečevod s premerom, večjim od 7 mm, šteje za megaureter na podlagi meritev pri plodovih, starejših od 30 tednov nosečnosti in otrocih < 12 let (45). Primarni megaureter je posledica funkcionalne ali anatomske nenormalnosti, ki vključuje ureterovezikalni spoj, medtem ko je sekundarni megaureter posledica nepravilnosti, ki vključujejo mehur ali sečnico (npr. mielomeningokela, nevrogeni mehur in posteriorne valvule sečnice). Glede na prisotnost refluksa ali obstrukcije ga razvrstimo v naslednje kategorije:

- Nerefluksni megaureter:
  - Neobstruktivni – Tej pogosti različici rečemo tudi primarni dilatirani megaureter.
  - Obstruktivni – Ta različica je pogosto povezana z ektopično vstavitvijo in se običajno pokaže pri prenatalnem UZ pregledu ali postnatalno s simptomi bolečine ali okužbe sečil. Pri otrocih s podvojenim votlim sistemom je sečevod zgornjega pola, ki nima refluksa, ektopičen in se vstavi zunaj mehurja v vagino ali introitus pri deklicah ali v prostato sečnice ali vrat mehurja pri dečkih.
- Refluksni megaureter:
  - Neobstruktivni: pogosta različica, ki je povezana z VUR visoke stopnje (tj. stopnje od IV do V) z razširjenim sečevodom.
  - Obstruktivni: redka oblika pri ektopično vstavljenih sečevodih.

Primarni megaureter je drugi najpogostejši vzrok hidronefroze pri novorojenčku (za pieloureterno stenozo) in predstavlja približno 20 % primerov. Incidenca primarnega

megauretra se ocenjuje z 0,36 na 1.000 živorojenih otrok (46). Patogeneza primarnega megauretra je nejasna. Zdi se, da je najpogosteje posledica nenormalnosti ali zamude v razvoju mišice v distalnem delu sečevoda ob ureterovezikalnem spoju v 20. tednu nosečnosti (47). Klinično se lahko kaže z okužbami sečil ali na presejalnih UZ že prenatalno. Za diagnosticiranje je potrebno opraviti UZ sečil in mikcijski cistouretrogram ter dinamično scintigrafijo ledvic, da se lahko megaureter klasificira kot refluksni ali obstruktivni. Pri asimptomatskih bolnikih je potrebno le opazovanje (48).

**Posteriorna valvula sečnice** (*angl.* posterior urethral valve, PUV) je prirojena membrana, ki delno ali v celoti zapira posteriorno sečnico. Je najpogostejša prirojena zapora spodnjih sečil pri dečkih. Incidenca znaša 1:5.000–1:8.000 rojstev (49). Ob UZ pregledih je pogosto že prenatalno vidna obojestranska razširitev votlih sistemov, zadebeljena stena sečnega mehurja z divertikli ali brez njih, lahko pa je hkrati pridružena še ledvična displazija. Pri hujših oblikah sta prenatalno prisotna tudi oligohidramnij in hipoplazija pljuč. Po rojstvu so lahko prisotni dihalna stiska, izrazita napetost trebuha in slabše mikcije z uriniranjem brez curka po kapljicah (50). V klinični sliki je možna tudi okužba sečil s pojavom urosepse, slabšim napredovanjem na teži in napenjanje pri mikciji (51).

Za diagnozo je potrebno opraviti cistogram, ki prikaže morfologijo, v 22–70 % pa dokažemo VUR. Potrebno je zagotoviti tudi odtok urina iz mehurja, bodisi z urinskim katetrom ali s cistostomo, včasih pa tudi z nefrostomo za razbremenitev zgornjih sečil, zlasti ob hkratni okužbi sečil. Že zgodaj je prisotna nizka specifična teža urina, pogosto tudi presnovna acidoza. Čimprej je potrebno opraviti endoskopsko ablacijo valvule za zagotovitev nemotenega odtoka urina po naravni poti (52).

#### *Pristop*

Novorojenčka s prenatalno ugotovljenim razširjenim votlim sistemom ocenjujemo vsaj 2–3 dni po rojstvu, saj je takoj po rojstvu prisotna fiziološka anurija, ki lahko zakriva velikost obstrukcije. Izjema je sum na posteriorno valvulo sečnice, torej obojestransko hidronefrozo visoke stopnje, ko je ukrepanje potrebno takoj. Med UZ sečil ugotavljamo, ali je hidronefroza eno- ali obojestransko, ali so vidni sečevodi ali druge pridružene napake (ureterokela, prisotnost posteriorne valvule, podvojitve votlega sistema, cistične spremembe ledvice). Glede na UZ značilnosti delimo stopnjo hidronefroze po klasifikaciji razširitev votlega sistema (*angl.* urinary tract dilatation, 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 bila ocena narejena pred rojstvom (antenatalno) (53).

Ta klasifikacija uporablja 6 UZ parametrov, ki so: anteroposteriorni (AP) premer ledvičnega meha, razširitev ledvičnih čašic, debelina ledvičnega parenhima, izgled ledvičnega parenhima, nenormalnosti sečevoda in nenormalnosti sečnega mehurja, pri plodu pa dodatno še 7. parameter, tj. količina plodovnice. Odločitev glede nadaljnje obravnave je nekoliko drugačna, če smo razširitev votlega sistema ugotavljali že pred rojstvom ali ne in če je prisotna tudi pozitivna družinska anamneza (53).

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 potrebna dinamična scintigrafija ledvic, če ni pridruženih še drugih napak pri razvoju ledvičnega parenhima (53).

Pri stopnji UTD P2 se kontrolni UZ svetuje v obdobju od 1–3 mesecev. Praviloma opravimo UZ mikcijski cistogram, antibiotična zaščita glede na odločitev lečečega zdravnika, glede na izgled razširitve votlega sistema pa se individualno odločamo o potrebi po dinamični scintigrafiji ledvic (53).

Pri stopnji UTD P3 je kontrolni UZ potreben v 1. mesecu. UZ mikcijski cistouretrogram (UMCG) je smiseln, prav tako še dinamična scintigrafija ledvic, glede na izvide pa po potrebi tudi MRI urografija. Smiselna je antibiotična zaščita (53).

Pri otrocih z obremenilno družinsko anamnezo (tj. prirojeno napako sečil imajo sorojenci in/ali starši) naredimo UZ, pri ogroženih novorojenčkih celo takoj po rojstvu. Starostna meja, do katere pri otrocih z obremenilno družinsko anamnezo opravljamo preiskave, ni natančno določena. Vemo namreč, da VUR z leti lahko spontano izgine. Največ VUR visoke stopnje odkrijemo pri sorojencih brez simptomov, ki so mlajši od 2 let (54). Tudi v tem primeru je pomembna natančna anamneza, saj pogosto ne gre zgolj za družinsko obremenitev, ampak tudi za neodkrite okužbe sečil. Nadaljnje diagnosticiranje je odvisno od rezultatov UZ.

Preiskavo UMCG opravimo po prvem pojavu okužbe sečil pri otrocih z enim od naslednjih dejavnikov tveganja: UZ ugotovljena razširitev votlega sistema ali ledvična brazgotina, netipični ali neobičajno hud potek okužbe, povzročen z neobičajnimi bakterijami, in/ali pozitivna

družinska anamneza glede VUR. Opravimo jo tudi pri vseh otrocih s ponavljajočimi se okužbami sečil, tudi ob normalnem UZ izvidu (55). Za otroke, mlajše od 1 leta, z VUR in anamnezo okužbe sečil z vročino se priporoča stalna antibiotična profilaksa. Ta pristop temelji na večji obolevnosti zaradi ponavljajočih se okužb sečil pri tej populaciji.

Ob ugotovitvi VUR je potrebno opraviti skrbno splošno klinično oceno, vključno z merjenjem višine, telesne teže, krvnega tlaka in serumskega kreatinina. Priporočljiva je analiza urina na proteinurijo in bakteriuurijo ter UZ ledvic za oceno stanja zgornjih sečil. Pri začetni oceni je treba poiskati simptome, ki kažejo na disfunkcijo odvajanja blata ali urina. Kontinuirana antibiotična profilaksa je priporočljiva za otroke, mlajše od 1 leta, z VUR in anamnezo okužbe sečil z vročino ali z VUR stopnje III–V, ugotovljene s presejanjem (56).

Zdravljenje je lahko konzervativno ali kirurško. Pri tem je potreben individualni pristop. Osnovni cilj zdravljenja je preprečevanje brazgotinjenja in ohranitev delovanja ledvic, zato moramo pravočasno odkriti tiste otroke, ki potrebujejo zgodnje ukrepanje. Možnosti zdravljenja so spremljanje brez ukrepov, dolgotrajna protibakterijska zaščita, kirurško zdravljenje ter kombinacija antibiotične zaščite in kirurškega zdravljenja. Glede na zadnje raziskave antibiotična zaščita prepreči okužbo sečil le pri VUR stopenj 3–5, vendar ne zmanjša nastanka brazgotin na ledvicah (57).

#### *Spremljanje*

Spremljanje otroka z VUR se priporoča vsaj 1-krat letno s splošno oceno; UZ je priporočljiv vsakih 12 mesecev za spremljanje ledvične rasti in brazgotinjenja parenhima (56).

UTD, ugotovljena oz. potrjena pred rojstvom oz. po rojstvu, je sorazmerno pogosta najdba, a le manjšina otrok potrebuje kirurško zdravljenje. V splošnem velja, da kirurško zdravimo le obstrukcijo oz. zaporo v odtekanju urina, v nekaterih primerih tudi VUR, ne pa razširitve votlega sistema ledvice kot take. Poleg UZ za oceno potrebe po kirurškem posegu uporabljamo še druge parametre oz. slikovne in funkcijske preiskave, med katerimi ni (niti v kombinaciji z drugimi) specifičnega kazalnika potrebe po kirurškem posegu. Zgodnje kirurško zdravljenje, s katerim bi ohranili ledvično funkcijo, in skrbno opazovanje, da se izognemo nepotrebnemu kirurškemu posegu, sta 2 skrajni možnosti obravnave otroka z obstrukcijo v odtoku urina. Razen v izjemnih primerih je smiselno, da otroka vsaj nekaj časa skrbno spremljamo in tako ugotovimo dinamiko sprememb (39).

**Tabela 2:** Indikacije za kirurško zdravljenje (povzeto po 21, 22).

Indikacije za kirurško zdravljenje:
relativna ledvična funkcija < 35–40 % in obstruktivna krivulja izločanja urina iz votlega sistema ledvice;
zmanjšanje relativne ledvične funkcije > 5–10 % glede na predhodno stanje;
klinične težave – ledvične kolike, ponavljajoče se okužbe sečil, ledvični kamni;
napredovanje stopnje UTD, poslabšanje stanja ledvičnega parenhima;

Legenda: UTD – razširitev votlega sistema (angl. urinary tract dilatation).

Pri posameznem bolniku se odločamo individualno, in sicer na eni strani za kirurško, na drugi strani pa za konzervativno zdravljenje. Za kirurški poseg se odločimo glede na indikacije, opisane v Tabeli 2, pri konzervativnem pristopu pa se moramo zavedati, da se z otrokovo rastjo, zlasti v prvem letu otrokovega življenja, stanje UTD-obstrukcije lahko spremeni; večinoma se na boljše, a včasih tudi na slabše.

Če se torej za morebitni kirurški poseg odločamo kasneje, moramo pred posegom ponoviti slikovne in funkcijske preiskave (39). V naši ustanovi se za zdravljenje odločamo individualno po predstavitvi otroka na urološko-nefrološkem konziliju.

### Napoved izida

Napoved izida pri podvojitvah brez simptomov je dobra, prav tako pri bolnikih z ureterokelo, ki so jo popravili zaradi obstrukcije (44). Tudi v primeru primarnega megauretra so izidi dobri, predvsem pri tistih oblikah, ki spontano izzvenijo, v 90 % tudi pri tistih, ki imajo kirurški poseg. Največ težav z ledvično funkcijo je prisotnih pri otrocih, ki imajo hkrati še druge prirojene napake, kot so ledvična hipoplazija in displazija (58).

Podatkov o dolgoročnem izidu otrok z obstrukcijo PUS je malo. Podatki so omejeni na tiste, pri katerih je bila opravljena pieloplastika. V raziskavi pri 49 mladostnikih s prenatalno diagnosticirano obstrukcijo PUS se je relativna ledvična funkcija izboljšala iz 37 % pred operacijo na 43 % po puberteti (59). Še vedno ni znano, kolikšen delež bolnikov s prirojeno obstrukcijo PUS brez kirurške korekcije pa potrebuje kirurški poseg v odraslosti. Novejši pregled retrospektivnih podatkov je pokazal, da kirurški poseg ni bil povezan s pomembnimi razlikami v dolgoročnih rezultatih ledvične funkcije in prisotnosti arterijske hipertenzije v kohorti mladih odraslih, vendar pa se je izločevalna funkcija ledvic pri scintigrafiji izboljšala (60).

Večina primarnih VUR spontano maturira. Verjetnost maturacije je največja pri otrocih z enostranskim VUR nizke stopnje, pri katerih se je diagnoza postavila pred 2.

letom starosti (42). Pri približno 70–80 % bolnikov z VUR stopnje I in II le-ta spontano izzveni do 5. leta starosti (61). Pri otrocih z VUR stopnje III in IV se verjetnost spontane razrešitve razlikuje glede na starost ob diagnozi in glede na to, ali je VUR enostranski ali dvostranski. Pri otrocih do 2 let z enostranskim VUR je stopnja spontane razrešitve približno 60–70 % v 5 letih (56). Nasprotno pa je stopnja spontane ozdravitve pri starejših otrocih (starih od 5 do 10 let) z obojestranskim refluksom približno 10–20 % v 5 letih. Pri otrocih s V. stopnjo VUR je spontana ozdravitev redka (62). Pri bolnikih z VUR so možne okužbe sečil, ledvično brazgotinjenje in KLB. Raziskave brazgotinjenja ledvic so pokazale več brazgotinjenja pri otrocih z VUR in okužbami sečil v primerjavi z otroki z okužbami sečil brez VUR, toda razlika ni bila statično pomembna (63). Tako ostaja vprašanje, ali je KLB pri teh bolnikih posledica brazgotinjenja ledvic ali pa prirojene ledvične hipodisplazije, ki jo VUR spremlja, odprto (64).

Pri PUV je v večini primerov dolgoročno moteno delovanje sečnega mehurja. Pogosto pa vodi v KLB, ker ima veliko bolnikov ledvično displazijo in/ali pridobljeno ledvično okvaro zaradi okužbe ali stalnih težav s slabim delovanjem mehurja. Približno 15–20 % bolnikov s PUV napreduje v končno ledvično odpoved (52).

### ZAKLJUČEK

Prirojene anomalije sečil so kompleksne in raznolike, kar zahteva celovit in prilagojen pristop k diagnosticiranju in zdravljenju. Zgodnje prepoznavanje anomalij s prenatalnimi UZ pregledi in ustrezna obravnava sta ključnega pomena za preprečevanje ali odložitev končne ledvične odpovedi. Interdisciplinarno sodelovanje, redno spremljanje in prilagajanje obravnave glede na individualne potrebe bolnikov so temeljni elementi uspešnega obvladovanja prirojenih napak sečil. V iskanje prirojenih napak sečil poleg presejalnih UZ metod usmerjajo tudi pridružene prirojene napake in sindromi ter ponavljajoče se okužbe sečil. Večino napak odkrijemo v obdobju dojenčka, v katerem smo pozorni na usvajanje toaletnega treninga in morebitne pridružene mikcijske motnje, med odraščanjem pa redno spremljamo krvni tlak, pojavljanje proteinurije in dodatnih dejavnikov tveganja, kot je povečana telesna teža. Spremljanje otrok s prirojeno napako sečil med odraščanjem in pozornost njihovem ledvičnemu zdravju, še zlasti ob drugih dejavnikih tveganja za slabši izid ledvičnega stanja, je ključnega pomena za preprečevanje zgodnjega slabšanja ledvične funkcije.

## LITERATURA

1. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 796–804.
2. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2009; 76: 528–33.
3. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborns: 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.
4. 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.
5. Arora V, Khan S, El-Hattab AW, Dua Puri R, Rocha ME, Merdzanic R, et al. Biallelic pathogenic GFRA1 variants cause autosomal recessive bilateral renal agenesis. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32: 223–8.
6. Dai L, Li J, Xie L, Wang W, Lu Y, Xie M, et al. A biallelic frameshift mutation in nephronectin causes bilateral renal agenesis in humans. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32: 1871–9.
7. Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2864–70.
8. Saisawat P, Kohl S, Hilger AC, Hwang D-Y, Yung Gee H, Dworschak GC, et al. Whole-exome resequencing reveals recessive mutations in TRAP1 in individuals with CAKUT and VACTERL association. *Kidney Int.* 2014; 85: 1310–7.
9. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet.* 1999; 8: 2001–8.
10. Decramer S, Parant O, Beauflis S, Clauin S, Guillou C, Kessler S, et al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 923–33.
11. Heidet L, Moriniere V, Henry C, De Tomasi L, Reilly ML, Humbert C, et al. Targeted exome sequencing identifies PBX1 as involved in monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 2901–14.
12. Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Burgess KE, Bodria M, Sampson MG, Hadley D, et al. Copy-number disorders are a common cause of congenital kidney malformations. *Am J Hum Genet.* 2012; 91: 987–97.
13. Vivante A, Hwang D-Y, Kohl S, Chen J, Shril S, Schulz J, et al. Exome sequencing discerns syndromes in patients from consanguineous families with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 69–75.
14. Vivante A, Mann N, Yonath H, Weiss A-C, Getwan M, Kaminski MM, et al. A Dominant mutation in nuclear receptor interacting protein 1 causes urinary tract malformations via dysregulation of retinoic acid signaling. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 2364–76.
15. Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, et al. Deletion in the cobalamin synthetase W domain-containing protein 1 gene is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31: 139–47.
16. Barr M, Cohen MM. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection; *Teratology.* 1991. 44: 485–95.
17. Martinovic J, Benachi A, Laurent N, Daikha-Dahmane F, Gubler MC. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. *Lancet.* 2001; 358: 241–2.
18. Wilson JG, Warkany J. Malformations in the genito-urinary tract induced by maternal vitamin A deficiency in the rat. *Am J Anat.* 1948; 83: 357–407.
19. Batourina E, Tsai S, Lambert S, Sprenkle P, Viana R, Dutta S, et al. Apoptosis induced by vitamin A signalling is crucial for connecting the ureters to the bladder. *Nat Genet.* 2005; 37: 1082–9.
20. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, Scolari F, Perfumo F, Gharavi AG, et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 1675–84.
21. Harris J, Robert E, Källén B. Epidemiologic characteristics of kidney malformations. *Eur J Epidemiol.* 2000; 16: 985–92.
22. Boyden EA. Congenital absence of the kidney – an interpretation based on a 10-mm human embryo exhibiting unilateral renal agenesis. *Anat Rec.* 1932; 52: 325–49.
23. Alfandary H, Haskin O, Goldberg O, Dagan A, Borovitz Y, Levi S, et al. Is the prognosis of congenital single functioning kidney benign? A population-based study. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 2837–45.
24. Glassberg KI. Normal and abnormal development of the kidney: a clinician's interpretation of current knowledge. *J Urol.* 2002; 167: 2339–50.
25. 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.
26. Krug P, Moriniere V, Marlin S, Koubi V, Gabriel HD, Colin E, et al. Mutation screening of the EYA1, SIX1, and SIX5 genes in a large cohort of patients harboring branchio-oto-renal syndrome calls into question the pathogenic role of SIX5 mutations. *Hum Mutat.* 2011; 32: 183–90.
27. Kohl S, Avni FE, Boor P, Capone V, Clapp WL, De Palma D, et al. Definition, diagnosis and clinical management of non-obstructive kidney dysplasia: a consensus statement by the ERKNet Working Group on kidney malformations. *Nephrol Dial Transplant.* 2022; 37: 2351–62.
28. Schreuder MF. Life with one kidney. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 595–604.
29. Piscione TD, Rosenblum ND. The malformed kidney: disruption of glomerular and tubular development. *Clin Genet.* 1999; 56: 341–56.
30. 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.
31. González E, Gutiérrez E, Morales E, Hernández E, Andres A, Bello I, et al. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int.* 2005; 68: 263–70.
32. Jawa NA, Rosenblum ND, Radhakrishnan S, Pearl RJ, Levin L, Matsuda-Abedini M. Reducing unnecessary imaging in children with multicystic dysplastic kidney or solitary kidney. *Pediatrics.* 2021; 148: e2020035550.
33. Lacoste M, Cai Y, Guicharnaud L, Mounier F, Dumez Y, Bouvier R, et al. Renal tubular dysgenesis, a not uncommon autosomal recessive disorder leading to oligohydramnios: role of the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2253–63.
34. Gubler M-C. Renal tubular dysgenesis. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29: 51–9.
35. Yavuz S, Kiyak A, Sander S. Renal outcome of children with horseshoe kidney: a single-center experience. *Urology.* 2015; 85: 463–6.
36. Potter EL. Normal and abnormal development of the kidney. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1972.
37. Decter RM. Renal duplication and fusion anomalies. *Pediatr Clin North Am.* 1997; 44: 1323–41.
38. Duong HP, Piepsz A, Collier F, Khelif K, Christophe C, Cassart M, et al. Predicting the clinical outcome of antenatally detected unilateral pelviureteric junction stenosis. *Urology.* 2013; 82: 691–6.
39. Kersnik Levart T, Kordič R. Algoritem obravnave otroka s sumom na prirojene nepravilnosti sečil. *Slov Pediatr.* 2023; 30: 245–8.

40. Ramage IJ, Schuckett B, McLorie GA, Geary DF. Primary vesicoureteric reflux diagnosed in the 1st month of life. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 716–7.
41. Willemsen J, Nijman RJ. Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study. *Urology.* 2000; 55: 939–43.
42. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report: clinical practice guidelines for screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis. *J Urol.* 2010; 184: 1145–51.
43. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol.* 1997; 80: 319–27.
44. Jesus LE, Farhat WA, Amarante ACM, Dini RB, Leslie B, Bägli DJ, et al. Clinical evolution of vesicoureteral reflux following endoscopic puncture in children with duplex system ureteroceles. *J Urol.* 2011; 186: 1455–8.
45. Cussen LJ. Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood. *Invest Urol.* 1967; 5: 164–78.
46. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B, Sauvage P. Risk factors in internal urinary system malformations. *Pediatr Nephrol.* 1990; 4: 319–23.
47. Nicotina PA, Romeo C, Arena F, Romeo G. Segmental up-regulation of transforming growth factor-beta in the pathogenesis of primary megaureter: an immunocytochemical study. *Br J Urol.* 1997; 80: 946–9.
48. Shukla AR, Cooper J, Patel RP, Carr MC, Canning DA, Zderic SA, et al. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended follow-up. *J Urol.* 2005; 173: 1353–6.
49. Thakkar D, Deshpande AV, Kennedy SE. Epidemiology and demography of recently diagnosed cases of posterior urethral valves. *Pediatr Res.* 2014; 76: 560–3.
50. Macpherson RI, Leithiser RE, Gordon L, Turner WR. Posterior urethral valves: an update and review. *Radiogr Rev.* 1986; 6: 753–91.
51. Ghanem MA, Wolffenbuttel KP, De Vylder A, Nijman RJM. Long-term bladder dysfunction and renal function in boys with posterior urethral valves based on urodynamic findings. *J Urol.* 2004; 171: 2409–12.
52. 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: a single center study of 65 cases managed by primary valve ablation. *J Urol.* 2008; 179: 307–12.
53. 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.
54. Giel DW, Noe HN, Williams MA. Ultrasound screening of asymptomatic siblings of children with vesicoureteral reflux: a long-term follow-up study. *J Urol.* 2005; 174: 1602–4.
55. Novljan G, Kordič R. Konzervativno ali kirurško zdravljenje otrok s prirojenimi nepravilnostmi sečil? *Slov Pediatr.* 2023; 30: 231–7.
56. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 2010; 184: 1134–44.
57. Morello W, Baskin E, Jankauskiene A, Yalcinkaya F, Zurowska A, Puccio G, et al. Antibiotic prophylaxis in infants with grade III, IV, or V vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2023; 389: 987–97.
58. Baskin LS, Zderic SA, Snyder HM, Duckett JW. Primary dilated megaureter: long-term follow-up. *J Urol.* 1994; 152: 618–21.
59. Chertin B, Pollack A, Koulikov D, Rabinowitz R, Shen O, Hain D, et al. Does renal function remain stable after puberty in children with prenatal hydronephrosis and improved renal function after pyeloplasty? *J Urol.* 2009; 182: 1845–8.
60. Stewart AR, Olson SW, Lechner BL, Watson MA, Yuan CM, Nee R. Surgical intervention and long-term renal outcomes of congenital ureteropelvic junction obstruction in a young adult cohort. *Int Urol Nephrol.* 2024 [Epub ahead of print].
61. 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.
62. Sjöström S, Sillén U, Bachelard M, Hansson S, Stokland E. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2004; 172: 694–8.
63. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics.* 2015; 136: e13–21.
64. Patterson LT, Strife CF. Acquired versus congenital renal scarring after childhood urinary tract infection. *J Pediatr.* 2000; 136: 2–4.

*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](mailto:sonja.golobjancic@ukc-mb.si)

## SLIKOVNI IZVLEČEK

## BOLNIK S PRIROJENO ANOMALIJO SEČIL – POGLED PEDIATRIČNEGA NEFROLOGA

## Diagnostika



UZ



Genetska diagnostika

## Napake v razvoju ledvičnega parenhima



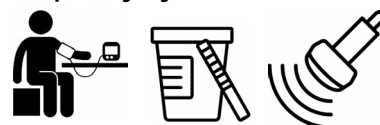
Agenezija  
Hipoplazija  
Displazija  
Multicistična displazija



## Zdravljenje



## Spremljanje



## Multidisciplinarna obravnava



## Napake v migraciji ledvic



Ektopija  
Podkvasta  
ledvica

## Napake v razvoju sečnih izvodil



Podvojen votli sistem  
Pieloureterna stenoza  
VUR  
Ureterokela  
Megaureter  
Posteriorna valvula sečnice

## Prognoza



Sonja Golob Jančič





# BOLNIK S PRIROJENO ANOMALIJO SEČIL – POGLED PEDIATRIČNEGA UROLOGA

## A PATIENT WITH A CONGENITAL ANOMALY OF THE URINARY TRACT – A PAEDIATRIC UROLOGIST'S PERSPECTIVE

*Dejan Bratuš*

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

### IZVLEČEK

Prirojene anomalije sečil so najpogostejše napake, ki jih po rojstvu lahko odkrijemo pri otrocih. Nekatere so blage in klinično nepomembne, druge pa lahko povzročijo tudi pomembno zmanjšanje ledvične funkcije in vodijo do kronične ledvične bolezni. V tem prispevku obravnavamo prirojene napake sečil, ki jih najdemo pri otrocih sorazmerno pogosto in se zdravijo kirurško. Mednje sodijo obstrukcija ureteropelvičnega prehoda, vezikoureterni refluks, megaureter, hipospadije, fimozis in nespuščeni testisi.

**Ključne besede:** vezikoureterni refluks, megaureter, hipospadije, fimozis, nespuščeni testis.

### ABSTRACT

Congenital anomalies of the urinary tract are the most common defects that can be detected in children after birth. Some are mild and clinically insignificant, while others can lead to significant impairment of kidney function and chronic kidney disease. In this article, we discuss congenital urinary tract defects that are relatively common in children and are treated surgically, i.e., ureteropelvic segment obstruction, vesico-ureteric reflux, megaureter, hypospadias, phimosis, and undescended testes.

**Key words:** vesico-ureteric reflux, megaureter, hypospadias, phimosis, undescended testis.

## UVOD

Prirojene anomalije sečil so najpogostejše prirojene napake, ki jih lahko odkrijemo po rojstvu otroka. Nekatere lahko privedejo tudi do kronične ledvične bolezni, vsekakor pa prispevajo k zmanjšanju ledvične funkcije. Nekatere prirojene napake, ki jih tudi prištevamo k urološkemu področju, gre pa za napake zunanjih spolovil, lahko vodijo v neplodnost. Nekatere blažje anomalije pa so lahko zgolj estetski problem.

Pri večini uroloških bolezni otrok je začetno zdravljenje konzervativno, ob neuspehu pa se poslužujemo bolj invazivnih, torej kirurških metod zdravljenja. Obstajajo pa tudi stanja, ki že ob postavitvi diagnoze zahtevajo kirurško zdravljenje. V tem prispevku bodo opisane predvsem urološke bolezni, ki so posebej pogoste pri otrocih in zahtevajo večinoma tudi kirurško zdravljenje.

## OBSTRUKCIJA URETEROPELVIČNEGA PREHODA

Obstrukcija na ravni ureteropelvičnega prehoda je najpogostejši vzrok razširitve votlega sistema ledvic pri novorojenčkih. Ob današnji uporabi ultrazvočne preiskave (UZ) se pogosto ugotovi že intrauterino ali v prvem letu življenja, pozneje se diagnoza postavi večinoma zaradi kliničnih simptomov (1).

Natančen mehanizem, kako nastane obstrukcija ureteropelvičnega ustja, še ni znan. V grobem ločimo intrinzične in ekstrinzične vzroke (2, 3).

Pri intrinzično nastali obstrukciji najdemo tipično zožitev segmenta uretra na ravni ureteropelvičnega ustja. Ta zožitev je lahko posledica prekinitve razvijanja krožne plasti mišičja v tem predelu ali spremenjene sestave kolagenskih vlaken med mišičnimi celicami ali okoli njih. Drugi možni intrinzični vzroki obstrukcije so sluznične gube, neprestano zavijanje uretra, kar vidimo med razvojem ledvičnih izvodil, in polipi zgornjega uretra (4–8).

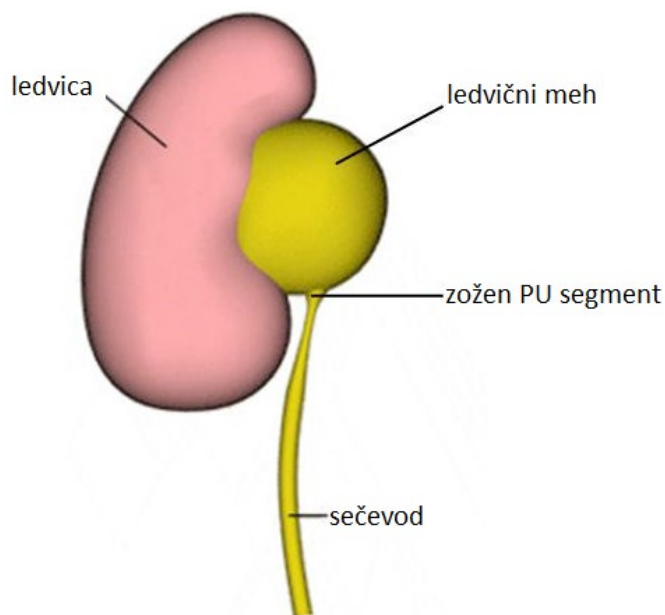
Za ekstrinzično nastalo obstrukcijo so povečini krive aberantne ali akcesorne žile za spodnji ledvični pol. Takšne žile prečkajo ureteropelvično ustje ali začetni del uretra spredaj in prispevajo k mehanski obstrukciji. Ali so takšne aberantne žile same po sebi res krive za obstrukcijo ali pa gre zgolj za naključno najdbo ob prisotni intrinzični obstrukciji, še ni jasno (9).

Možna je tudi sekundarna obstrukcija na ravni ureteropelvičnega ustja, kar vidimo pri hujših oblikah vezikoureternega refluksa zaradi podaljšanosti in zaradi tega zavivosti razširjenega sečevoda (10).

Pri novorojenčkih in majhnih otrocih obstrukcija ureteropelvičnega ustja večinoma ne povzroča simptomov, medtem ko pri večjih otrocih opažamo simptome, kot so ledvena ali abdominalna bolečina, slabost, bruhanje ali hematurija (11–13).

Diagnozo obstrukcije ureteropelvičnega ustja postavimo s pomočjo slikovnih preiskav, od katerih je začetna preiskava vsekakor UZ. Vendar pa UZ pokaže zgolj razširitev votlega sistema ledvic, ne pa tudi obstrukcije. Za potrditev obstrukcije je pred operacijo potrebna tako še intravenska urografija (izvajamo zelo redko) ali pa radioizotopska renografija (14, 15).

Zdravljenje je kirurško. Še vedno so zlati standard zdravljenja odprte kirurške metode, od katerih najpogosteje uporabljamo pieloplastiko po Anderson-Hynesu. Te metode se poslužujejo tudi večji centri, predvsem pri majhnih otrocih. Pri starejših otrocih in v izkušenih uroloških centrih se poslužujejo tudi laparoskopske in robotsko asistirane tehnike, medtem ko se endoskopska metoda z notranjim prerezanjem zožitve nikoli ni posebej uveljavila in jo dandanes le še poredko najdemo kot možnost reševanja zožitve pieloureternega dela sečevoda (16).



**Slika 1:** Obstrukcija ureteropelvičnega prehoda (vir: [www.safe-medtrip.com](http://www.safe-medtrip.com)).

Legenda: PU - pieloureterni.

## VEZIKOURETERNI REFLUKS

Vezikoureteralni refluks (VUR) je retrogradni tok urina iz sečnega mehurja v zgornji del sečil in je ena najpogostejših bolezni sečil, s katerimi se sreča otroški urolog.

Incidenca VUR se v večini raziskav giblje nad 10 %. Med spoloma obstajajo določene razlike pri pojavnosti. Čeprav se večina VUR, diagnosticiranih v kasnejši otroški dobi, pojavi pri deklicah, pa je pri dečkih, pri katerih klinično ugotovimo okužbo sečil, večja verjetnost, da gre pri njih za VUR (17, 18).

V grobem delimo VUR na primarno in sekundarno obliko. Primarni VUR je prirojena anomalija vezikoureternega spoja, pri čemer se pomanjkljivost vzdolžno potekajočega mišičnega sloja sečevoda znotraj mehurja pokaže kot nepopolni mehanizem ventila. Najpomembnejši dejavnik pri normalnem vezikoureternem spoju je dolžina pod sluznico potekajočega sečevoda v primerjavi z njegovim premerom. Sekundarni VUR nastane zaradi povišanega tlaka v sečnem mehurju pri obstrukciji. Takšna obstrukcija je lahko anatomsko (valvula zadnje uretre, ureterokela) ali funkcionalna (nevrogeni mehur, nenevrogeni mehur, nestabilnost mehurja). Ugotavljanje vzrokov sekundarnega VUR je pomembno za zdravljenje, saj se z ustrezno obravnavo refluks dostikrat spontano popravi, po drugi strani pa so vse metode reševanja VUR obsojene na neuspeh, če patologije, ki je kriva za sekundarni VUR, ne odpravimo (19).

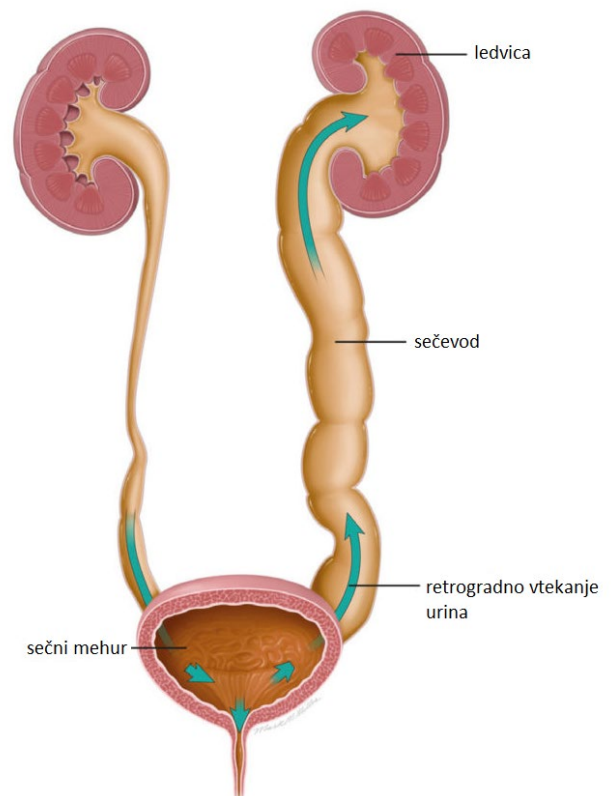
Tudi okužba sečil lahko povzroča VUR. Da bi se izognili lažno pozitivnim izvidom, je zato večina avtorjev mnenja, da je potrebno preiskave za izključitev VUR opraviti po ozdravitvi vnetja (20).

Klinično se VUR pri večini izraža s ponavljajočimi se vnetji sečil, čeprav so lahko izvidi pri novorojenčkih neznačilni. Vsekakor je treba ob vsakem vročinskem stanju pomisliti tudi na možnost okužbe sečil, pri novorojenčkih pa ob nenavadni zaspanosti, apatičnosti in slabem napredovanju tudi brez vročinskega stanja (19).

Diagnozo VUR klasično potrdimo z rentgenskim ali radioizotopskim mikcijskim cistogramom, v zadnjih letih pa predvsem za spremljanje vedno pogosteje uporabljamo UZ cistografijo s kontrastnim sredstvom (19).

Zdravljenje VUR začnemo konzervativno z antibiotično zaščito, saj VUR (predvsem I. in II. stopnje) v velikem deležu spontano izgine. Kadar VUR vztraja, še posebno pa kadar kljub antibiotični zaščiti opazimo prebijajoče se okužbe sečil ali opazimo razvoj na antibiotike rezistentnih bakterij, naj bo zdravljenje aktivno, tj. kirurško. Tudi v tem primeru začnemo z manj invazivnimi, tj. endoskopskimi posegi in

se le ob neuspehu poslužujemo odprtih operacij. Med endoskopskim posegom se pod ostij prizadetega sečevoda submukozno vbrizga posebna snov, ki fizično preprečuje retrogradni vtok urina v sečevod. Uporabljajo se lahko razne snovi, ki imajo podoben uspeh pri zdravljenju. Z odprtimi kirurškimi metodami na novo speljemo sečevod v steno sečnega mehurja (neointplantacija sečevoda), ob tem ga speljemo skozi submukozni kanal, ki že preprečuje retrogradni vtok urina. Predvsem pri večjih otrocih in v izkušenih uroloških centrih se slednji poseg lahko opravi tudi z laparoskopsko ali robotsko asistirano tehniko (19, 21).



**Slika 2:** Vezikoureterni refluks. vir: <https://patients.uroweb.org/other-diseases/congenital-malformation-in-the-urinary-tract/vesicoureteral-reflux/>

## MEGAURETER

Megaureter je skupni naziv za razširjenost uretra iz različnih vzrokov. Glede na vzrok razširitve ga klasificiramo v eno od 4 skupin:

- refluksni,
- z obstrukcijo,
- refluksni z obstrukcijo,
- nerefluksni brez obstrukcije.

Vse skupine nadalje delimo še v primarne in sekundarne (22).

O refluksnem megauretru je bil govor že pri VUR, manjši delež teh bolnikov pa ima prisotne tudi prvine obstrukcije na ureterovezikalni ravni (23).

Vzrok primarnega megauretra z obstrukcijo je večinoma aperistaltičen distalni del uretra v dolžini 3–4 cm, ki ni sposoben zagotoviti normalnega širjenja peristaltike, kar naj bi zagotavljalo normalen pretok urina. Sam mehanizem nastanka tega segmenta sečevoda brez peristaltike še ni pojasnjen. Povzroča pa funkcionalno obstrukcijo. Med redke vzroke primarnega obstruktivnega megauretra prištevamo kongenitalne zožitve sečevoda in ureterne valvule (24–26).

Sekundarni obstruktivni megaureter nastane kot posledica nevrogenih ali nenevrogenih mikcijskih motenj ali infravezikalne obstrukcije, kot so npr. valvule zadnje uretre. Normalno izločanje urina iz uretrov se prekine, ko tlak v sečnem mehurju preseže vrednost 40 cm H<sub>2</sub>O (27).

Sekundarni neobstruktivni, nerefluksni megaureter je lahko posledica akutne okužbe sečil ali posledica stanj, pri katerih se povečano izloča urin iz ledvic, kot je npr. pri diabetesu, raznih nefropatijah in psihogeni polidipsiji (28).

Ko izključimo VUR, obstrukcijo in sekundarne vzroke dilatacije, razširjeni ureter označimo kot primarni nerefluksni in neobstruktivni megaureter. Večina razširjenih uretrov pri novorojenčkih spada prav v to kategorijo (29).

V diagnostičnem postopku je UZ po navadi prva preiskava. Nadaljujemo z mikcijskim cistogramom za izključitev VUR. Obstrukcijo je včasih težje dokazati, zato opravljamo še intravensko urografijo (redko) in radioizotopsko renografijo (19).

Zdravljenje refluksnega megauretra je opisano pri VUR, zdravljenje sekundarnih megauretrov je primarno usmerjeno na zdravljenje primarnega vzroka. Tudi zdravljenje pravih obstruktivnih megauretrov ne predstavlja večjih dilem in je usmerjeno v kirurško korekcijo.

Nekoliko težja je odločitev pri zdravljenju primarnega neobstruktivnega nerefluksnega megauretra. Sama metoda, kirurška korekcija z neoimplantacijo, ni vprašljiva, pač pa čas, v katerem naj se odločimo za poseg. Glede na slabe kirurške rezultate po posegih pri novorojenčkih se trenutno ocenjuje, da je modro poseg odložiti na čas, če se stanje ne slabša, nekje med prvim in drugim letom starosti. Ob ugodnem odzivu na konzervativno zdravljenje z zmanjšanjem dilatacije pa pogosto kirurški poseg sploh ni več potreben (19).



**Slika 3:** Megaureter (povzeto po: Shokeir AA, Nijman RJM, 2000).

## HIOSPADIJA

Hipospadija se klasično definira kot asociacija treh anatomskih in razvojnih anomalij penisa pri dečkih:

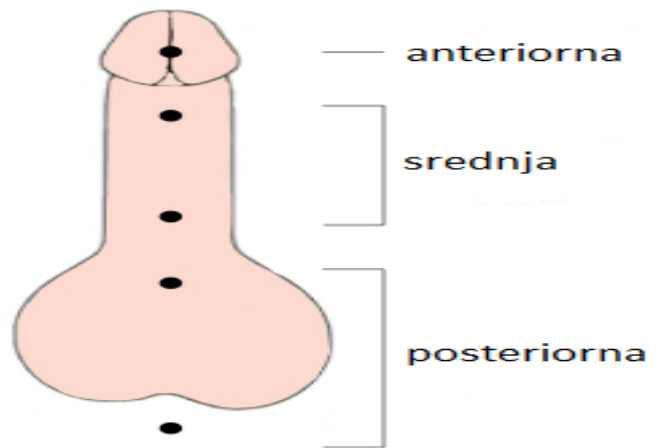
- nenormalna ventralna lokacija zunanjega ustja sečnice, ki se lahko nahaja kjer koli od ventralne strani glansa penisa do perinealnega predela,
- nenormalna ventralna ukrivljenost penisa, t. i. horde,
- nenormalno oblikovani prepucij, ki tvori neke vrste pokrov dorzalno, manjka pa ventralno (30).

Diagnoza je ponavadi očitna že ob kliničnem pregledu, razen v primeru zelo blage oblike ali pa pri dečkih z mega meatusom (cevastim delom) in brezhibnim prepucijem. Glede na mesto zunanjega ustja sečnice razdelimo hipospadije po stopnjah na anteriorne, srednje in posterioorne (31).

Prevalenca hipospadij se je v zadnjih tridesetih letih podvojila in znaša po raziskavah, narejenih v ZDA, okoli 4 na 1.000 moških rojstev. Povečanje pripisujejo v glavnem boljšemu in zgodnejšemu odkrivanju blažjih oblik, pa tudi bolj rednemu sledenju prirojenih anomalij (32).

Ob hipospadijah, predvsem hipospadijah hujših stopenj, pogosto odkrijemo še druge razvojne anomalije spolovil, kot so nespuščeni testisi, ingvinalne kile in hidrokele. Pri hujših oblikah hipospadij in pri tistih dečkih, ki imajo prisotnih več razvojnih nepravilnosti, je tudi večja verjetnost, da gre za kromosomske anomalije. Zato se priporoča genetska analiza (33).

Zdravljenje hipospadij je kirurška korekcija. Medicinsko vzeto je na mestu le pri tistih hipospadijah, pri katerih je zaradi mesta zunanjega ustja sečnice onemogočena normalna mikcija in kasneje motena plodnost zaradi napačne usmeritve ejakulata. V zadnjih letih se z izboljšanjem kirurške tehnike in s tem zmanjšanjem možnosti zapletov iz estetskih razlogov lahko korigirajo tudi blažje oblike hipospadij. Kirurških metod korekcije hipospadije je veliko, izbira pa je odvisna od stopnje hipospadije in lahko predstavlja zgolj poseg na ustju sečnice (meatotomija, meatoglanuloplastika) ali pa poseg na sami sečnici (uretroplastika v eni ali v dveh »sejah«). Občasno je pri hujših stopnjah hipospadij za oblikovanje sečnice potrebno uporabiti tudi sluznico ust (34).



**Slika 4:** Hipospadija. vir: <https://www.medikid.me/me/blog/hipospadija>

## FIMOZA

Ob rojstvu ima večina dečkov t. i. fiziološko fimozo zaradi zarastlin med glansom in prepucijem. Te zarastline se zaradi nabirajoče se smegme spontano luščijo. V starosti 3 let je pri 90 % dečkov že možno prepucij potegniti preko glansa. Ta odstotek se z leti še večja. Manj kot 1 % moških ima pravo fimozo še pri starosti 17 let (35).



**Slika 5:** Fimoza (vir: arhiv avtorja).



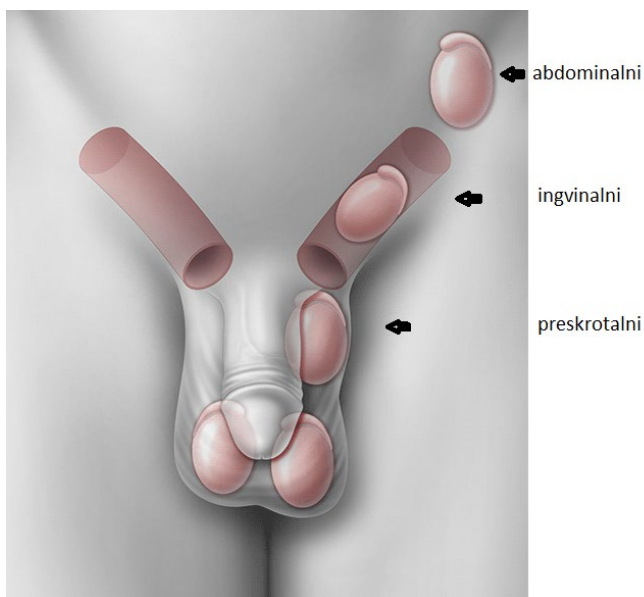
Zdravljenje prave fimoze je kirurško z dorzalno incizijo ali obrezovanjem (cirkumcizijo). Pri prvi metodi se z vzdolžno incizijo prepucija le-ta zgolj razširi, pri slednji metodi se prepucij v celoti odstrani. Tradicionalno obrezovanje novorojenčkov, ki ga izvajajo v nekaterih skupnostih, je že dolgo kontroveržno in predmet polemik (36).

## NESPUŠČENI TESTISI

Nespuščeni testis se lahko nahaja kjer koli med trebušno votlino in mošnjo. Manj pogosto ga najdemo tudi zunaj normalne poti spuščanja kot ektopični testis. Nespuščeni testisi so ena najpogostejših kongenitalnih anomalij in prizadenejo okoli 3 % donošenih moških novorojenčkov. Enostranska prizadetost je pogostejša od obojestranske, ki se pojavlja pri 1,6 do 1,9 % dečkov (37, 38).

Približno 70–77 % nespuščenih testisov se spontano spusti do 3. meseca starosti. Do 1. leta starosti se incidenca zmanjša na 1 % in ostane nespremenjena v odrasli dobi (39).

Kirurško zdravljenje ostaja zlati standard pri zdravljenju nespuščenih testisov. S posegom sprostimo testis z mesta, kjer se nahaja, in ga fiksiramo v skrotum. Poseg naj bi se opravil do 2. leta starosti, prej pa le v primeru manjkajočega ali v trebušni votlini ležečega nasprotnostranskega testisa. Če gre za takšno stopnjo nespuščenega testisa ali za prekratke elemente semenskega povessa, da se testisa ne da potegniti do skrotuma, lahko poskusimo s posegom v dveh »sejah«; v poštev pa prihaja celo odstranitev prizadetega testisa, da preprečimo možni razvoj tumorja, ki je pri nespuščenih testisih pogostejši (40).



**Slika 6:** Nespuščeni testis. vir: <https://www.chop.edu/conditions-diseases/undescended-testes>

## LITERATURA

1. Brown T, Mandell J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of ultrasonography. *Am J Roentgenol.* 1987; 148: 959–63.
2. Allen TD. Congenital ureteral strictures. In: Lutzeyer W, Melchior H, eds. *Urodynamic: upper and lower urinary tract.* Berlin: Springer-Verlag; 1973. p. 137–47.
3. Ruano-Gil D, Coca-Payeras A, Tejedo-Mateu A. Obstruction and normal recanalization of the ureter in the human embryo: its relation to congenital ureteric obstruction. *Eur Urol.* 1975; 1: 287–93.
4. Murnaghan GF. The dynamics of the renal pelvis and ureter with reference to congenital hydronephrosis. *Br J Urol.* 1958; 30: 321–4.
5. Hanna JK. Antenatal hydronephrosis and ureteropelvic junction obstruction: the case for early intervention. *Urology.* 2000; 55: 612–5.
6. Maizels M, Stephens FD. Valves of the ureter as a cause of primary obstruction of the ureter: anatomic, embryologic and clinical aspects. *J Urol.* 1980; 123: 742–7.
7. Leiter E. Persistent fetal ureter. *J Urol.* 1979; 122: 251–4.
8. Williams PR, Fegetter J, Miller RA, Wickham JEA. The diagnosis and management of benign fibrous ureteric polyps. *Br J Urol.* 1980; 52: 253–6.
9. Stephens FD. Ureterovascular hydronephrosis and the »aberrant« renal vessels. *J Urol.* 1982; 128: 984–7.
10. Lebowitz RL, Blickman JG. The coexistence of ureteropelvic junction obstruction and reflux. *Am J Roentgenol.* 1983; 140: 231–8.
11. Williams DI, Karlaftis CM. Hydronephrosis due to pelviureteric obstruction in the newborn. *Br J Urol.* 1966; 38: 138–44.
12. Snyder HM III, Lebowitz RL, Colodny AH, Bauer SB, Retik AB. Ureteropelvic junction obstruction in children. *Urol Clin North Am.* 1980; 7: 273–90.
13. Williams DI, Kenawi MM. The prognosis of pelviureteric obstruction in childhood: a review of 190 cases. *Eur Urol.* 1976; 2: 57–63.
14. Koff SA, Peller PA, Young DC, Pollifrome DL. The assessment of obstruction in the newborn with unilateral hydronephrosis by measuring the size of the opposite kidney. *J Urol.* 1994; 152: 596–9.
15. Rowell KL, Kontzen F, Stutzman M. Technical aspects of a new technique for estimating glomerular filtration rate using technetium<sup>99m</sup>-DTPA. *J Nucl Med Technol.* 1986; 14: 196.
16. Carr MC. Anomalies and surgery of the ureteropelvis junction in children. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell's urology.* Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1995–2006.
17. Baker R, Maxted W, Maylath J, Shuman I. Relation of age, sex, and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol.* 1966; 95: 27–32.
18. Walker RD, Duckett JW, Bartone F, McLin PH, Richard GA. Screening school children for urologic disease. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1977; 13: 399–407.
19. Atala A, Keating MA. Vesicoureteral reflux and megaureter. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell's urology.* Philadelphia: Saunders; 2002. p. 2053–116.
20. Van Gool J, Tanagho EA. External sphincter activity and recurrent urinary tract infection in girls. *Urology.* 1977; 10: 348.
21. Walker RD. Vesicoureteral reflux update: effect of prospective studies on current management. *Urology.* 1994; 43: 279.
22. King LR. Megaloureter: definition, diagnosis and management. *J Urol.* 1980; 123: 222.
23. Weiss RM, Lytton B. Vesicoureteral reflux and distal ureteral obstruction. *J Urol.* 1974; 111: 245.
24. Hutch JA, Tanagho EA. Etiology of nonocclusive ureteral dilatation. *J Urol.* 1965; 93: 177.

25. Allen TD. Congenital ureteral strictures. *J Urol.* 1970; 104: 196.
26. Albertson KW, Talner LB. Valves of the ureter. *Radiology.* 1972; 103: 91.
27. Jones DA, Holden D, George NJR. Mechanisms of upper tract dilatation in patients with thick-walled bladders, chronic retention of urine and associated hydronephrosis. *J Urol.* 1988; 140: 326.
28. Keating MA. A different perspective of the perinatal primary megaureter. In: Kramer SA, ed. *Problems in urology.* Philadelphia: JB Lippincott; 1990. p. 583.
29. Keating MA, Escala J, Snyder HM III, Heyman S, Duckett JW. Changing concepts in management of primary obstructive megaureter. *J Urol.* 1989; 142: 636.
30. Mouriquand PD, Persad R, Sharma S. Hypospadias repair: current principles and procedures. *Br J Urol.* 1995; 76 (suppl. 3): 9–22.
31. Duckett JW, Keating MA. Technical challenge of the megameatus intact prepuce hypospadias variant: the pyramid procedure. *J Urol.* 1989; 141: 1407–9.
32. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics.* 1997; 100: 831–4.
33. Yamaguchi T, Kitada S, Osada Y. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *Urol Int.* 1991; 47: 60–3.
34. Fichtner J, Filipas D, Mottrie AM, Voges GE, Hohenfellner R. Analysis of meatal location in 500 men: wide variation questions need for meatal advancement in all pediatric anterior hypospadias cases. *J Urol.* 1995; 154: 833–4.
35. Oster J. Further fate of the foreskin: incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. *Arch Dis Child.* 1968; 43: 200.
36. Thompson HC, King LR, Knox E, Keanes SB. Report of the ad hoc task force on circumcision. *Pediatrics.* 1975; 56: 610–1.
37. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics.* 1993; 92: 44–9.
38. Scorer CG, Farrington GH. *Congenital deformities of the testis and epididymis.* New York: Appleton-Century-Crofts; 1971.
39. Berkowitz GS, Lapinski RH. Risk factors for cryptorchidism: a nested case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1996; 10: 39–51.
40. Schneck FX, Bellinger MF. Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell's urology.* Philadelphia: Saunders; 2002. p. 2353–94.

*Avtor za dopisovanje:*

Prim. doc. dr. Dejan Bratuš, dr. med.

Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Oddelek za otroško kirurgijo

Ljubljanska 5, 2000 Maribor

e-mail: [dejan.bratus@ukc-mb.si](mailto:dejan.bratus@ukc-mb.si)

## SLIKOVNI IZVLEČEK

## Bolnik s prirojeno anomalijo sečil – pogled pediatričnega urologa

-Najpogostejše prirojene napake.  
 -Lahko privedejo do kronične bolezni ledvic.  
 -Anomalije zunanjih genitalij lahko vodijo v neplodnost.  
 -Blažje anomalije zgolj estetski problem.

**Obstrukcija pieloureternega prehoda**

-Intrinzična ali ekstrinzična.  
 -Kirurško zdravljenje: pieloplastika.

**Vezikoureterni refluks**

-Primarni ali sekundarni.  
 -Kirurško zdravljenje: endoskopsko, neoimplantacija.

**Megaureter**

-Z/brez obstrukcije.  
 -Z/brez refluksa.  
 -Kirurško zdravljenje: endoskopsko, neoimplantacija.

**Hipospadija**

-Distalna, proksimalna.  
 -Kirurško zdravljenje: meatotomija, glanuloplastika, uretrotomija, uporaba bukalne sluznice.

**Fimoza**

-Fiziološka v 1. letu starosti.  
 -Kirurško zdravljenje: dorzalna incizija, cirkumcizija.

**Nespuščeni testisi**

-Nespuščeni ali ektopični testis.  
 -Kirurško zdravljenje: fiksacija ali odstranitev testisa.





# BOLNIK S TUBULOPATIJO – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU

## A PATIENT WITH TUBULOPATHY – APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

*Martina Filipič*

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

### IZVLEČEK

Tubulopatije so redke bolezni, ki povzročajo motnje v homeostazi vode, elektrolitov in kislinsko-bazičnega ravnovesja. V obdobju novorojenčka in dojenčka lahko sprožijo tudi življenje ogrožajoče 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. Z zgodnjo prepoznavo in zdravljenjem lahko pomembno vplivamo na otrokovo rast in razvoj in omilimo nastajajoče nepovratne okvare ledvic in tudi drugih organov. V prispevku predstavimo diagnostični pristop k otroku s sumom na tubulopatijo, ko poleg anamnestičnih podatkov, simptomov in znakov predvsem s pomočjo značilne biokemijske slike postavimo sum na dokončno diagnozo, ki jo največkrat potrdimo z genetskimi preiskavami.

**Ključne besede:** tubulopatija, elektroliti, acidoza, alkalozna, diagnosticiranje, zdravljenje.

### ABSTRACT

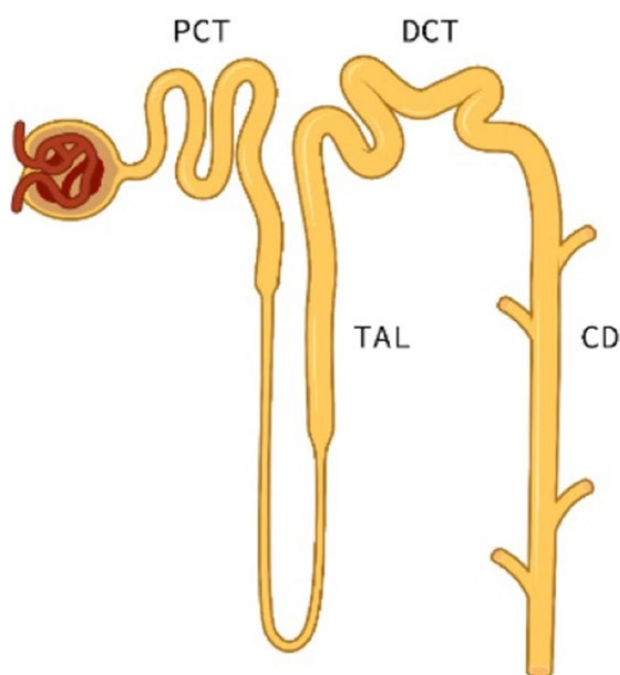
Tubulopathies are rare diseases that lead to disturbances in the homeostasis of water, electrolytes and acid-base balance. In the newborn and infant period, they can also present a threatening condition with significant electrolyte disturbance and water loss. However, they may present with very non-specific symptoms and signs of failure to thrive or with polyuria, polydipsia, high blood pressure, rickets, kidney stones and nephrocalcinosis. With early recognition and treatment, we can significantly impact the child's growth and development and slow down the irreversible damage to the kidneys and other organs. In this article, we present a diagnostic approach to a child with suspected tubulopathy. Careful clinical and laboratory evaluation is essential for appropriate diagnosis, which is usually confirmed by genetic tests.

**Key words:** tubulopathy, electrolytes, acidosis, alkalosis, diagnosis, treatment.

## UVOD

Ledvični tubuli igrajo pomembno vlogo pri ohranjanju elektrolitskega, volumskega in kislinsko-bazičnega ravnovesja. Njihova glavna naloga je reabsorpcija topljencev in vode iz glomerulnega filtrata (1). Normalna reabsorpcija elektrolitov, glukoze in aminokislin ter sekrecija protonov poteka v različnih, specializiranih delih ledvičnega tubula (2).

Ledvični tubul glede na zgradbo in funkcijo razdelimo v štiri dele (Slika 1) (1).



**Slika 1:** Deli ledvičnega tubula.

Legenda: PCT – proksimalni ledvični tubul; TAL – debeli del ascendentne Henleyjeve zanke; DCT – distalni zaviti tubul; CD – kortikalno zbiralce.

**Proksimalni ledvični tubul** je odgovoren za reabsorpcijo 60 % filtriranega natrija, glukoze, fostata, bikarbonata, aminokislin in beljakovin z nizko molekularno maso. Natrij se na bazolateralni tubulni membrani absorbira aktivno z  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -azo, ki ustvarja gradient za pasivni vstop natrija iz tubulne svetline v celico preko  $\text{NHE3}$ , ki izmenjuje natrij za protone. Reabsorpcija številnih drugih topljencev poteka skupaj z natrijem preko kotransporterja  $\text{NaX}$ . Reabsorpcija topljencev zmanjšuje osmolarnost seča in ustvarja osmotski gradient za pasivno reabsorpcijo vode čez visokoprepustno membrano proksimalnega tubula.

Sledi **debeli del ascendentne Henleyjeve zanke**, ki je s svojo neprepustnostjo za vodo in edinstveno sposobnostjo reabsorpcije natrijevega klorida osnovni koncentracijski del ledvičnega tubula (3, 4). Natrij se reabsorbira z

elektronevtralnim kotransporterjem  $\text{NKCC2}$  skupaj z 1 kalijevim in 2 kloridnima ionoma.  $\text{NKCC2}$  se nahaja na luminalni membrani in lahko deluje samo, če so vezani vsi 4 ioni. Zaradi luminalne koncentracije postane vezava kalija stopnja omejevanja hitrosti, zato se kalij reciklira skozi kalijev kanal  $\text{ROMK1}$ , s čimer zagotovimo ustrezno koncentracijo kalija. To ustvarja tudi transepitelni potencial, ki je gonilna sila za paracelično absorpcijo kalcija in magnezija. Natrij izstopi iz celice na bazolateralni (krvni strani) prek  $\text{Na-K-ATP}$ -aze, medtem ko klorid izstopa skozi kloridne kanale  $\text{CLCNKB}$  in  $\text{CLCNKA}$ ; oba zahtevata Barttin za pravilno umeščenost v membrani.  $\text{NKCC2}$  inhibirajo diuretiki Henleyjeve zanke, npr. furosemid, tako, da tekmujejo za klorovo mesto (5).

V **distalnem zavitem tubulu** se reabsorbirajo številni ioni, med katerimi so najpomembnejši natrij, magnezij in kalcij (3).

Natrij se reabsorbira preko elektronevtralnega  $\text{NaCl}$  kotransporterja ( $\text{NCC}$ ) in nato lahko izstopi proti krvni strani preko  $\text{Na-K-ATP}$ -aze, medtem ko klorid prehaja skozi bazolateralni kloridni kanal  $\text{CLCKNB}$ .  $\text{KCNJ10}$  posredno uravnava aktivnost  $\text{Na-K-ATP}$ -aze tako, da zagotavlja preskrbo s kalijem, odvisno od bazolateralne koncentracije kalija.  $\text{NCC}$  lahko zavirajo tiazidni diuretiki. Motena reabsorpcija soli v distalnem zavitem tubulu posredno vpliva na vnos magnezija s  $\text{TRPM6}$ , s čimer lahko pojasnimo ledvično izgubo magnezija zaradi izgube soli v distalnem zavitem tubulu (5, 6).

Absorpcija kalcija poteka po celotni dolžini ledvičnega tubula (proksimalni tubul 70 %, debeli ascendentni del Henleyjeve zanke 20 %, distalni zaviti tubul 7 %, kortikalno zbiralce 2 %), a se posebej uravnava v distalnem zavitem tubulu. Tu reabsorpcijo kalcija uravnava predvsem paratiroidni hormon in na kalcij občutljivi receptor. Na luminalni strani kalcij vstopa preko kalcijevega kanalčka in nato preko celice prehaja vezan na kalcibindin, preko bazolateralne membrane pa prehaja s pomočjo  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ aze in izmenjevalca  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$  (5).

V **kortikalnem zbiralcu** razlikujemo 2 tipa celic. V osnovnih (*angl.* principal) celicah potekata natančno uravnavana reabsorpcija natrija in izločanje kalija. Reabsorpcija natrija poteka preko  $\text{ENaC}$  in  $\text{Na-K-ATP}$ -aze, kalij pa se izloča skozi  $\text{ROMK}$ . Aldosteron posredno vpliva na povečano aktivnost vseh 3 transporterjev preko mineralokortikoidnega receptorja  $\text{MR}$ . Preko vrinjenih (*angl.* intercalated) celic pa poteka izločanje beljakovin, kar je od natrija neodvisno uravnava kislinsko-bazično ravnovesje (3, 5, 6). Luminalna membrana osnovnih celic v bazalnih pogojih zelo slabo prepušča vodo. Pod vplivom

antidiuretskega hormona (ADH), ki se veže na receptor V2, se propustnost za vodo poveča. ADH vgradi v luminalno membrano citosolne mehurčke, ki vsebujejo kanalčke za vodo – t. i. akvaporine 2 (3).

**Tubulopatije** so skupina bolezni, zaradi katerih nastopijo motnje v homeostazi elektrolitov, mineralov, organskih topljencev in vode v telesu. Delimo jih na primarne izolirane tubulopatije, ki so večinoma dedne, in pri katerih gre za okvaro ene same tubulne funkcije, ter na generalizirane tubulopatije, ki so lahko dedne ali pridobljene, pri katerih pa je lahko okvarjenih več prenosnih sistemov hkrati. Motnje v transportni funkciji ledvičnega tubula lahko vodijo v izgubo snovi v urinu, precipitacijo snovi v ledvicah ali kopičenje snovi v telesu.

**Tabela 1:** Pregled pogostejših tubulopatij (2).

DEL LEDVIČNEGA TUBULA	FUNKCIJA	BOLEZEN
proksimalni tubul*	transport fosfata	hipofosfatemični rahitis
	transport glukoze	renalna glukozurija
	transport aminokislin	izolirana generalizirana aminoacidurija
	transport bikarbonata	proksimalna RTA
debeli del ascendentne Henleyeve zanke	transport natrija, kalija in klora	Bartterjev sindrom
distalni tubul	sekrecija vodikovih protonov (H <sup>+</sup> )	distalna RTA
	transport natrija in klora	Gitelmanov sindrom
kortikalno zbiralce	transport natrija in kalija	psevdohipoaldosteronizem
		Liddlov sindrom
	transport vode	nefrogeni DI

Legenda: \* Generalizirana okvara funkcij proksimalnega tubula se kaže kot Fanconijev sindrom in je lahko primarna ali sekundarna zaradi različnih bolezni; RTA – renalna tubulna acidoza; DI – diabetes insipidus.

## KLINIČNA SLIKA

Podedovane motnje tubulnega transporta so heterogena skupina bolezni, ki lahko že v zgodnjem otroštvu vodijo v pomembno kronično ledvično bolezen ali celo končno odpoved ledvic. Po drugi strani pa jih lahko odkrijemo šele v poznem otroškem obdobju ali celo v odraslosti z naključno najdbo v laboratorijskih biokemijskih izvidih krvi in urina, a brez simptomov (6–8).

Že v maternici lahko pri plodu ugotavljamo polihidramniji ali zastoj rasti, otrok pa se lahko rodi prezgodaj. Novorojenček

z ledvično izgubo soli je zaradi nezrele tubulne funkcije in majhnega vnosa soli z mlekom zlasti podvržen hitremu razvoju hude hipovolemije in elektrolitskih motenj (6). Kasneje v obdobju dojenčka in pri predšolskem otroku ugotavljamo predvsem nespecifične simptome in znake – zastoj v rasti, pomanjkanje teka, poliurijo, polidipsijo, bruhanje ali zaprtje zaradi kronične dehidracije. Na tubulopatijo moramo pomisliti tudi pri otroku z znaki rahitisa, ledvičnimi kamni, nefrokalcinozo ali s povišanim krvnim tlakom (3, 7).

Poliurija in polidipsija sta lahko posledici motene koncentracijske sposobnosti ledvic v sklopu tubulopatije, ki lahko nastane zaradi osmotske diureze ob povečanem izločanju topljencev v distalnem tubulu ali pa zaradi okvarjenih mehanizmov odzivnosti na ADH in aldosteron. Pri dojenčku in majhnem otroku lahko zaradi povečane žeje in kronične dehidracije opazimo razdražljivost, nespečnost ipd., pri večjem otroku pa se lahko pokaže s pogostim uriniranjem, uhajanjem urina ali nočnim močenjem postelje.

Vzroki za zastoj rasti kot posledica tubulopatije so različni. Kronična metabolna acidoza vodi v katabolizem proteinov in pomanjkanje ali neodzivnost na rastni hormon, hkrati pa tudi neposredno vpliva na epifizno rastno cono. Tudi kronično hipokalemijo povezujejo s pomanjkanjem in neodzivnostjo na rastni hormon. Izguba fosfata in kalcija, zaradi česar nastopi rahitis, vpliva na rast. Povečan vnos tekočin zaradi koncentracijske motnje poslabša apetit in zmanjša kalorični vnos (9).

Eden od tipičnih znakov tubulopatije sta hiperkalciurija in nefrokalcinoza, zaradi česar se lahko pojavijo tudi ledvični kamni. Do hiperkalciurije lahko pride sekundarno zaradi povečane absorpcije kalcija v črevesu, povečanega izplavljanja kalcija iz kosti zaradi kronične metabolne acidoze ali zmanjšane reabsorpcije kalcija v ledvičnem tubulu (10).

Krvni tlak je lahko povišan ali znižan. Kadar je posledica tubulopatije zadrževanje vode in soli v telesu, je krvni tlak navadno povišan. V primeru izgube soli in vode pa sta prisotni normo- ali hipotenzija, kot je značilno npr. za Bartterjev sindrom (1).

V sklopu dednih prirojenih tubulopatij so možne tudi pridružene anomalije drugih organskih sistemov (oči, sluh, hepatomegalija) ter zaostanek v razvoju (7, 11).

## DIAGNOSTIČNI PRISTOP

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

**Laboratorijske preiskave** vključujejo biokemijske preiskave krvi in urina. Določimo serumske vrednosti sečnine, kreatinina, natrija, kalija, klora, kalcija, magnezija, fosfata ter kislinsko-bazično ravnovesje. Določimo tudi količino izločenega natrija, kalija, klora, kalcija, fosfata, magnezija, urata, glukoze, aminokislin in kreatinina v enkratnem ali 24-urnem vzorcu urina. Vrednost pH urina med epizodo hude acidoze (spontane ali če jo sproži amonijev klorid) pomaga pri odločitvi, ali gre pri bolniku za proksimalno ali distalno renalno tubulno acidozo (RTA). Pri proksimalni RTA je vrednost pH urina nižja od 5,5, pri distalni RTA pa tudi ob hudi metabolni acidozi ostane nad 6. Pri razlikovanju med proksimalno in distalno RTA pomaga tudi podatek o urinski anionski vrzeli, ki jo izračunamo po formuli  $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ . Pozitivna vrednost posredno kaže na distalno RTA, negativna pa na proksimalno RTA. Najdba beljakovin z nizko molekulsko maso v urinu (*angl.* retinol binding protein, RBP, beta-2-mikroglobulin, alfa-1-mikroglobulin) in encimov (N-acetil glukozaminidaza, NAG) je kazalnik proksimalne tubulne disfunkcije ali poškodbe. Osmolarnost vzorca prvega jutranjega urina je koristen kazalnik koncentracijske sposobnosti ledvic (> 800 mOsm/kg, nižja pri dojenčkih). Vrednost renina in aldosterona določimo pri bolnikih z motnjo v koncentraciji kalija (hiper- ali hipokalemija) s povišanim krvnim tlakom ali z normalnim.

**Tabela 2:** Pregled osnovnih preiskav pri sumu na tubulopatijo (1).

KRVNE PREISKAVE	URINSKE PREISKAVE	SLIKOVNE PREISKAVE
mikroacidobazično ravnovesje* biokemični profil** osmolarnost renin/aldosteron	glukoza osnovna analiza (vključno s pH, urinski sediment) protein/kreatinin kalcij/kreatinin beljakovine z nizko molekulsko maso (npr. beta-2- mikroglobulin, alfa-1-mikroglobulin) osmolarnost metabolni profil*** aminokislina	UZ sečil

Legenda: \* pH, pCO<sub>2</sub>, BE, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>; \*\* sečnina, kreatinin, razširjen ionogram, urat; \*\*\* natrij, kalij, klor, kalcij, fosfat, magnezij, urat in kreatinin v enkratnem ali 24-urnem vzorcu urina; UZ – ultrazvok.

Osnovne priporočene **slikovne preiskave** vključujejo ultrazvočno (UZ) preiskavo trebuha, pri kateri nas zanima morfolologija sečil ter znaki nefrokalcinoze. Z UZ in rentgenskim slikanjem iščemo znake ledvičnih kamnov. Rentgensko slikanje zapestja in kolen pokaže znake morebitnega rahitisa.

Za dokončno potrditev dedne tubulopatije osnovno diagnosticiranje dopolnimo z molekularno-genetskimi preiskavami (3, 11, 12).

**Tabela 3:** Ocena tubulnega prenosa nekaterih elektrolitov (1–3).

Frakcionirano izločanje (Fe)	Formula	Normalna vrednost	Razlaga
FeNa	$= \frac{\text{Na(urin)}}{\text{Na(serum)}} \times \frac{\text{kreatinin(serum)}}{\text{kreatinin(urin)}} \times 100$	FeNa < 1 % (ob normalnem vnosu Na in normalni GFR)	FeNa > 1 %: izguba soli preko ledvic normalna natriureza ob obremenitvi s soljo
FeMg	$= \frac{\text{Mg(urin)}}{\text{Mg(serum)}} \times \frac{\text{kreatinin(serum)}}{\text{kreatinin(urin)}} \times \frac{1}{0,7} \times 100$	FeMg < 4 %	FeMg > 4 %: ob hkratni hipomagneziji pomeni izgubo magnezija preko ledvic
TTKG	$= \frac{\text{K(urin)}}{\text{K(serum)}} \times \frac{\text{osmolalnost(serum)}}{\text{osmolalnost(urin)}} \times 100$	TTKG 4–6 %	V primeru hipokalemije: < 2 % normalna funkcija >4 % izguba preko ledvic
TmP/GFR	$\frac{\text{PO}_4(\text{serum})[\text{PO}_4(\text{urin}) \times \text{kreatinin(serum)} / \text{kreatinin(urin)}]}{\text{GFR}}$	Različno glede na starost	< spodnja meja – izguba fosfata preko ledvic Starost: 0 mesecev: 1,43–3,43 mmol/l 3 mesecev: 1,48–3,30 mmol/l 6 mesecev: 1,15–2,60 mmol/l 2–15 let: 1,15–2,44 mmol/l
FeHCO <sub>3</sub>	$= \frac{\text{HCO}_3(\text{urin})}{\text{HCO}_3(\text{serum})} \times \frac{\text{kreatinin(serum)}}{\text{kreatinin(urin)}} \times 100$	FeHCO <sub>3</sub> < 5 %	FeHCO <sub>3</sub> = 5–15 % govori za RTA tip 4 FeHCO <sub>3</sub> > 15 % govori za proksimalno RTA

Legenda: Na – natrij; Mg – magnezij; K – kalij; PO<sub>4</sub> – fosfat; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> – bikarbonat; GFR – glomerulna filtracija; RTA – renalna tubulna acidoza; TTKG – transtubulni gradient kalija.

Ko z osnovnimi preiskavami potrdimo sum na tubulopatijo, se usmerimo v specifične funkcijske preiskave z računanjem frakcijskih izločanj nekaterih elektrolitov, ki nam predstavljajo dodaten vpogled v patofiziologijo posamezne motnje. Predstavljene so v tabeli 3.

## RAZDELITEV TUBULOPATIJ GLEDE NA IZVIDE OSNOVNIH BIOKEMIČNIH PREISKAV – »TUBULNI SINDROMI«

### *Hipokalemična metabolna acidoza*

Hipokalemična metabolna acidoza nastane zaradi izgube bikarbonata v proksimalnem tubulu ali pa zaradi zmanjšane izločanja vodikovih protonov v distalnem tubulu.

Okvarjen kotransport natrija in bikarbonata v proksimalnem tubulu povzroči acidozo in hipovolemijo. Ta spodbudi sistem renin–angiotenzin–aldosteron k izmenjavi kalija za natrij v distalnem tubulu, kar povzroči hipokalemijo (1).

Kadar je hipokalemična metabolna acidoza posledica okvare proksimalnega tubula, gre najpogosteje za generalizirano proksimalno tubulopatijo, pri kateri je okvarjenih več prenašalcev hkrati. Gre za klinično sliko **renalnega Fanconijevega sindroma**. Ta vodi v hipofosfatemijo (in zato v rahitis ali osteomalacijo), glukozurijo, hipourikemijo, aminoacidurijo, proteinurijo z izgubo beljakovin pretežno nizke molekulske mase in proksimalno RTA, kar povzroči metabolno acidozo z normalno anionsko vrzeljo, hipokalemijo, izgubo vode in nenapredovanje otroka. Dedne generalizirane proksimalne tubulopatije so primarne, ko gre za genetsko okvaro na ravni proksimalnega tubula, ali sekundarne. Sekundarni renalni Fanconijev sindrom se lahko razvije pri številnih genetskih presnovnih boleznih ali boleznih kopičenja (npr. cistinoza, galaktozemija, Wilsonova bolezen). Sekundarni renalni Fanconijev sindrom je lahko tudi negenetskega vzroka in posledica zastrupitve ali zdravljenja z nekaterimi zdravili (3, 6, 7, 13).

**Lowejev sindrom** in **Dentova bolezen** (tip 1 in 2) se kažeta z generalizirano proksimalno tubulopatijo, vendar pa imata posebne značilnosti. Značilni so izguba beljakovin z nizko molekulske maso, hiperkalciurija z nefrokalcinozo in napredujoča kronična ledvična bolezen. Praviloma pa glukozurija ni prisotna. Lowejev sindrom in Dentovo bolezen tip 2 povzročata mutacija v *OCRL* genu, Dentovo bolezen tip 1 pa mutacija v *CLCN5* genu. Za Lowejev sindrom je značilna težka zunajledvična prizadetost (katarakta, glavkom, slepota, razvojni zaostanek, konvulzije) (1, 14).

**Izolirana proksimalna renalna tubulna acidoza (tip 2 RTA)** je redek vzrok hipokalemične metabolne acidoze zaradi izgube bikarbonata, ki ni posledica generalizirane proksimalne tubulopatije. Gre za mutacijo v genu *SLC4A4* in se prav tako povezuje s spremembami na očeh. Značilno je, da nefrokalcinoza ni prisotna (1).

V primeru metabolne acidoze zaradi zmanjšane izločanja vodikovih protonov v distalnem tubulu in s tem povezane hipokalemije kronična acidoza povzroči izplavljanje kalcija iz kosti, kar vodi v hiperkalciurijo in nefrokalcinozo.

**Distalne RTA**, ki jih imenujemo tudi tip 1 RTA, so večinoma genetske bolezni. Lahko pa gre tudi za pridobljene oblike v sklopu kronične ledvične bolezni, sistemskega lupusa ali okvare ledvic zaradi zdravil. S fenotipom distalne RTA se povezujejo mutacije v 5 genih. 3 mutacije so povezane s hkrati prisotno senzorinevralno naglušnostjo (*ATP6V1B1*, *ATP6VOA4*, *FOXI1*), pri 2 pa gre samo za prizadetost ledvic (*SLC4A1*, *WDR72*) (15).

### *Diagnosticiranje*

Ko pri otroku dokažemo hipokalemijo in metabolno acidozo, moramo najprej ločiti acidozo zaradi izgube bikarbonata preko prebavil od RTA. Za obe je značilno, da gre za metabolno acidozo z normalno anionsko vrzeljo. Klinična slika nenapredovanja, poliurije in rahitisa govori za RTA. Način izgube bikarbonata ločimo z izračunom urinske anionske vrzeli. Negativna urinska anionska vrzel lahko govori za izgubo preko prebavil, pozitivna pa za RTA. Ko postavimo diagnozo RTA, poskušamo ločiti med proksimalno in distalno obliko ter postaviti dokončno diagnozo. Pomagajo nam prisotne prej opisane značilne biokemične razlike v analizi pH urina in izgub preko ledvic. Povzete so tudi na Sliki 2 (2, 15).

### *Zdravljenje*

V primeru primarnih oblik proksimalne in distalne RTA je zdravljenje simptomatsko z nadomeščanjem bikarbonata in kalija, pri proksimalni obliki pa tudi fosfata. V primeru sekundarnega Fanconijevega sindroma je zdravljenje specifično, glede na osnovno bolezen.

### **Hiperkalemična metabolna acidoza**

V kortikalnem zbiralcu se natrij reabsorbira v zameno za kalijeve in vodikove ione. Motena reabsorpcija natrija povzroči zmanjšano izločanje vodika in kalija ter zaradi obojega hiperkalemično metabolno acidozo. To stanje zrcali pomanjkanje aldosterona ali odpornost nanj. Imenuje se RTA tip 4.

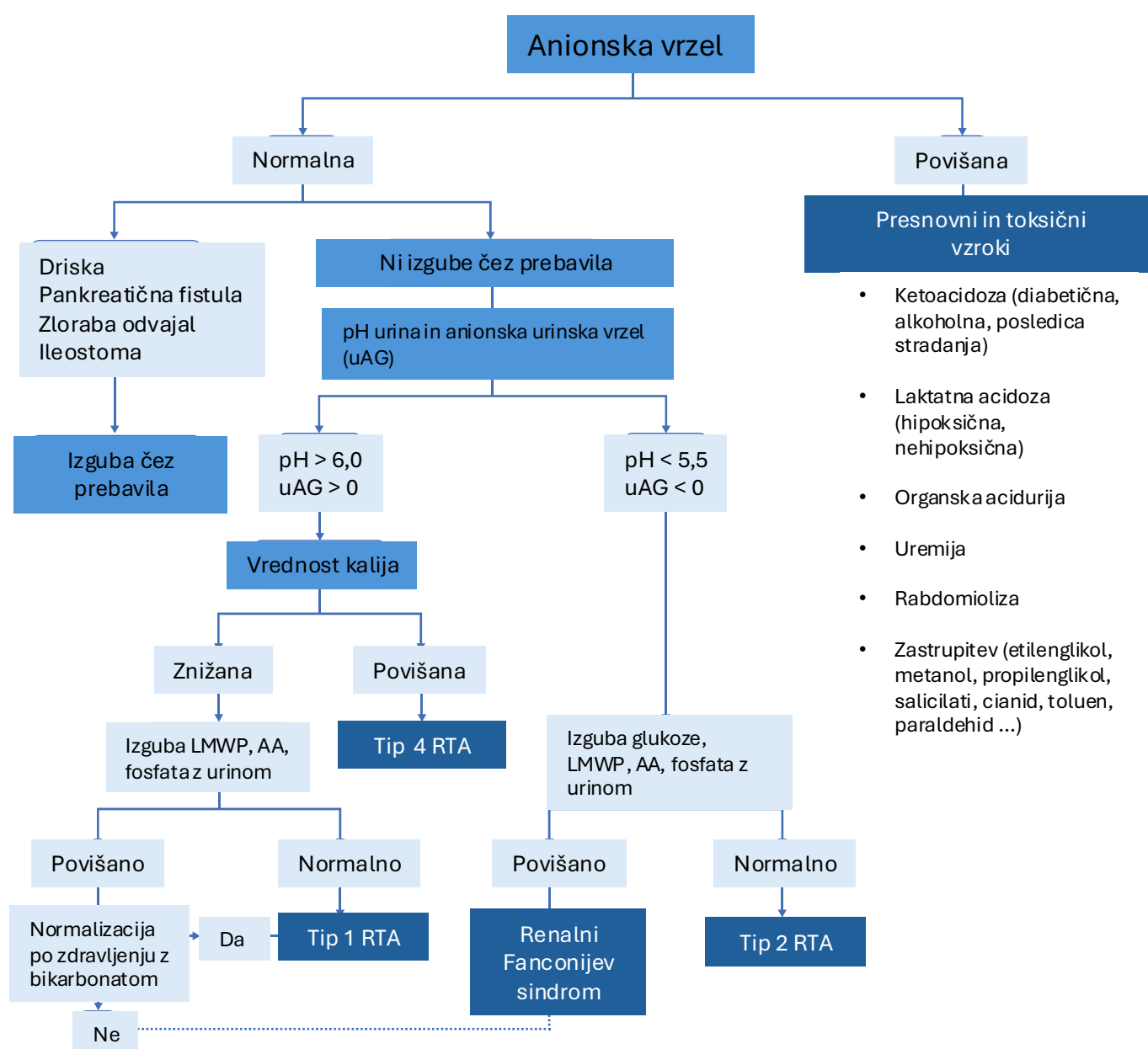
**RTA tip 4** ima veliko vzrokov, vključno z intrinzično boleznijo ledvic (kronična ledvična bolezen, obstruktivna uropatija), insuficienco nadledvične žleze (prirojena hiperplazija

nadledvične žleze), avtoimunske motnje (lupusni nefritis), zdravila (amilorid, spironolakton, zaviralci kalcinevrina) in genetske oblike, imenovane psevdohipoaldosteronizem. V pediatriji se RTA tip 4 najpogosteje opazi kot posledica urosepse ali okužbe sečil ob hkratni prirojeni napaki sečil, kar povzroči prehodni psevdohipoaldosteronizem.

**Psevdohipoaldosteronizem tip 1 (PHA1)** je posledica odpornosti na mineralokortikoid. V obdobju dojenčka in v zgodnjem otroškem obdobju se kaže z zapoznelim razvojem, hudo hipovolemijo, hiperkalemijo in metabolno acidozo. Avtosomno recesivni PHA1 je posledica različic v genih, ki kodirajo podenote kanala EnaC, prisotnega v kortikalnem zbiralcu. Izguba delovanja tega kanala

povzroči hudo izgubo soli. EnaC se izraža tudi v koži in pljučih in zato lahko vodi do fenotipa, podobnega cistični fibrozi. Avtosomno dominantni PHA1 je posledica variant v genu NR3C2, ki kodira mineralokortikoidni receptor. Tisti, ki jih prizadene PHA1 (NR3C2), imajo običajno blažji fenotip brez znakov zunaj ledvic in izzvenijo po zgodnjem otroštvu. Obe stanji sta edini stanji zaradi izgube soli v ledvicah, ki se kažeta s hiponatremijo.

**Psevdohipoaldosteronizem tipa 2 (PHA2) ali Gordonov sindrom** je posledica stimulacije ali preprečevanja razgradnje koprenašalca NCC v distalnem zavitem tubulu, tj. v istem kanalu, ki je vpleten v nastanek Gitelmanovega sindroma. Rezultat je neovirana reabsorpcija natrija



**Slika 2:** Diagnostični algoritem pri bolniku z metabolno acidozo.

Legenda: uAG – urinska anionska vrzel; LMWP – beljakovine z nizko molekularno maso; AA – aminokisljine.

s povečanjem volumna in z arterijsko hipertenzijo. Hiperkalemična presnovna acidoza je posledica supresije reabsorpcije natrija v kortikalnem zbiralcu, kar vodi do zmanjšane izločanja kalija in vodika. Za PHA2 so značilne različice v *WNK4*, *WNK1*, *KLHL3* in *CUL3* (1, 16, 17). Diagnostični algoritem pri bolniku z metabolno acidozo prikazuje Slika 2 (15).

### Hipokalemična metabolna alkaloz

Nastane zaradi povečane reabsorpcije natrija v kortikalnem zbiralcu zaradi sproščanja aldosterona kot odgovor na zmanjšanje znotrajilne prostornine. Aldosteron poveča izražanje natrijevih kanalčkov in  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -aze. Zato se natrij zadržuje na račun povečanega izločanja kalija. Pomanjkanje kalija sproži njegovo zamenjavo za vodikove protone, kar povzroči alkalozo (1, 5). Ob hipokalemični metabolni alkaloziferencialnodiagnostično pomislimo na pilorostenozo, cistično fibrozo ali dolgotrajno uporabo odvajal in diuretikov.

Tubulopatije, ki povzročajo hipokalemično metabolno alkalozo, se delijo na skupino, pri kateri je krvni tlak normalen ali znižan, in na tiste, pri katerih je krvni tlak povišan. Med prve sodijo Bartterjev in Gitelmanov sindrom ter sindromi EAST, SESAME in HELIX, med druge pa primarni hiperaldosteronizem in Liddlov sindrom (1).

**Bartterjev sindrom** se deli na 5 tipov v odvisnosti od prisotne mutacije. Vsi tipi Bartterjevega sindroma imajo skupne klinične značilnosti, in sicer: izgubo soli in vode, hipokalemično presnovno alkalozo, hiperreninemični aldosteronizem z normalnim krvnim tlakom in hiperplazijo

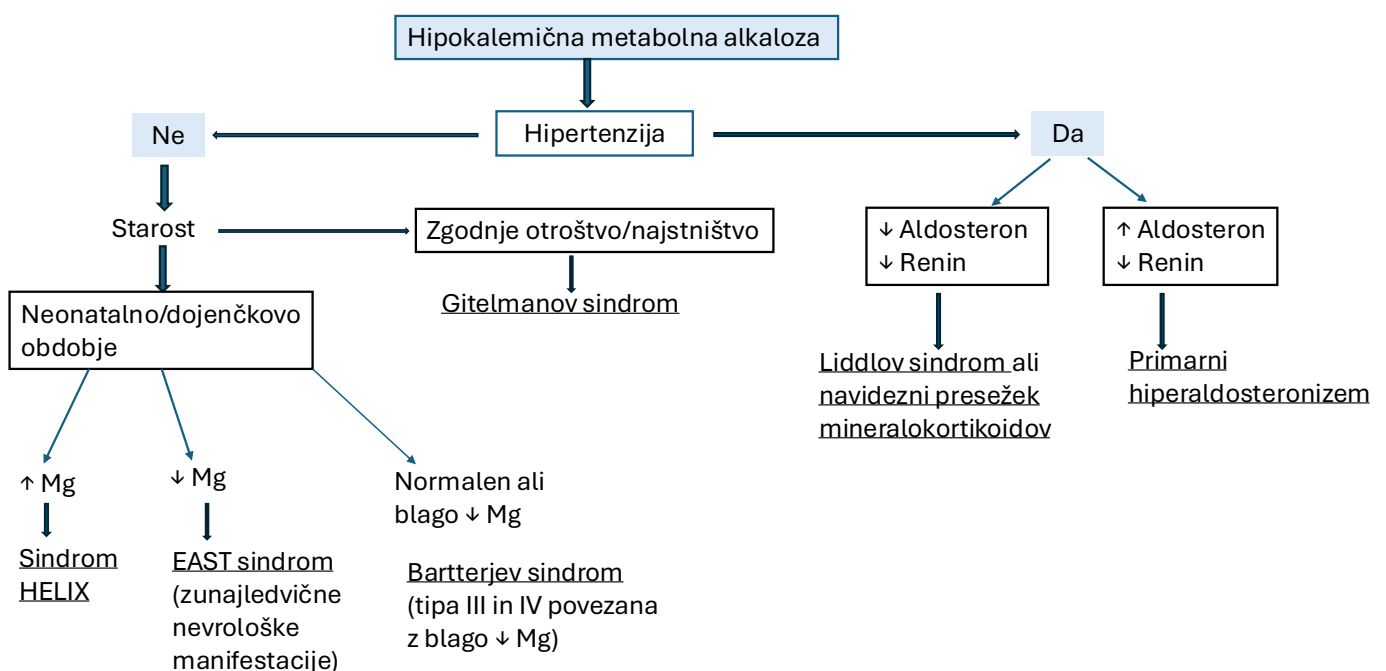
jukstaglomerularnega aparata. Pred rojstvom se kažejo s polihidramnijem, po rojstvu pa z poliurijo, polidipsijo, z nenapredovanjem otroka in zapleti kronične hipokalemije, predvsem z rabdomiolizo in srčnimi aritmijami (4).

**Gitelmanov sindrom** je najpogostejša dedna tubulopatija. Gre pravzaprav za različico Bartterjevega sindroma z zelo blago klinično sliko, ki se odrazi šele v poznem otroštvu ali odraslosti. Bolniki so lahko brez simptomov ali pa imajo simptome, kot so prehodna mišična šibkost, bolečine v trebuhu, tetanija in nepojasna hipokalemija.

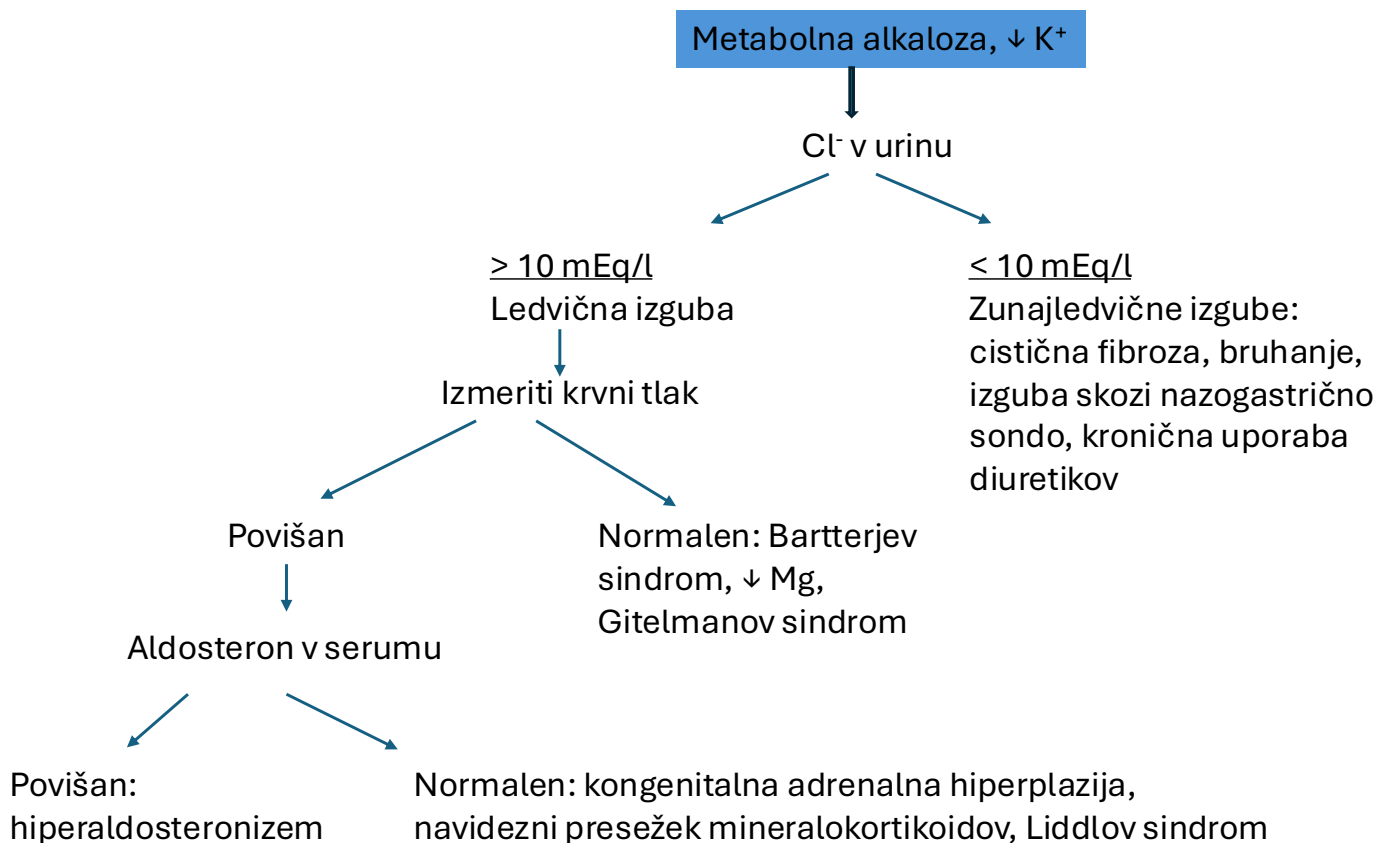
Izguba soli je blaga, prisotna pa je hipokloremična presnovna alkaloz. Dodatno sta prisotni hipokalciurija in hipomagnezija. Gitelmanov sindrom je posledica mutacije v genu *SLC12A3* na kromosomu 16q13, ki kodira na tiazide občutljiv  $\text{NaCl}$  kotransporter (NCC) (18, 19).

**Sindrom EAST** ali **sindrom SESAME** sta šele v zadnjih letih opisani motnji na ravni distalnega zavitega tubula. Sindrom EAST (*angl.* epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, and tubulopathy) in sindrom SESAME (*angl.* seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance) vključujeta simptome v osrednjem živčevju in notranjem ušesu ter Gitelmanovemu sindromu podobno tubulopatijo z hipokalemično presnovno alkalozo in hipomagnezijo ob normalnem krvnem tlaku. Sindroma povzroča mutacija v genu *KCNJ10* na kromosomu 1q23, ki kodira bazolateralni kalijev kanalček Kir4.1 (5,7).

**Primarni hiperaldosteronizem** lahko nastane zaradi adrenalne hiperplazije, adenoma ali karcinoma, obstajajo pa tudi 4 genetske oblike.



Slika 3: Diagnostični algoritem ledvičnih vzrokov hipokalemične metabolne alkaloze (1).



Slika 4: Pristop k bolniku z metabolno alkalozo in hipokalemijo (2).

**Liddlov sindrom** se deduje avtosomno dominantno. Aktivacija natrijev kanalov, reabsorpcija vode in izločanje kalija se zgodijo zaradi genetske mutacije kanalčka in neodvisno od vpliva aldosterona. Zato imajo ti bolniki znižano plazemsko aktivnost renina in aldosterona (1).

#### Diagnosticiranje

Z anamnezo poskušamo ločiti med gastrointestinalnimi in ledvičnimi vzroki za hipokalemično metabolno alkalozo. Tukaj nam lahko pomaga določitev kloridovih ionov v urinu. Kadar je vrednost nizka (< 10 mEq/l), gre naverjetneje za neledvični vzrok. Izmerimo krvni tlak. Vprašamo se po starosti bolnika, določimo vrednost renina in aldosterona ter serumskega magnezija.

Besedilo povzemata Sliki 3 in 4, prikazani v izvorniku.

#### Zdravljenje

Bartterjev sindrom zdravimo z zagotavljanjem ustrezne hidracije in dodajanja kalija (v obliki kloridnih soli) skupaj z indometacinom (2–4 mg/kg/dan). Pri Gitelmanovem sindromu nadomeščamo magnezij (50–100 mg/kg/dan) (2). Liddlov sindrom zdravimo s specifičnim zaviralcem kanalčka EnaC v kortikalnem zbiralcu – tj. z amiloridom (3).

#### Hiper- in hiponatremija

Homeostaza natrija in vode sta neločljivo povezani. Spremembe v koncentraciji natrija pogosteje odlikavajo stanje volumna in manj pogosto stanje zaloga natrija ali spremembe v vnosu soli. Motnje v homeostazi natrija in vode na ravni ledvičnih tubulov vodijo v nefrogeni diabetes insipidus (NDI) in sindrom neustreznega antidiuretičnega hormona (SIADH).

NDI je posledica neodzivnosti na ADH v kortikalnem zbiralcu. To povzroči nastajanje razredčenega urina ne glede na vnos tekočine. V okolju omejenega dostopa do proste vode (zaradi starosti, značilno za majhnega otroka) to povzroči zmanjšanje volumna in hipernatremijo. Diagnozo postavimo z določitvijo natrija v serumu in osmolalnosti seruma in urina. Prisotni sta hipernatremija in hiperosmolarni serum z neustrezno razredčenim urinom (osmolalnost seruma > osmolalnost urina). NDI je najpogosteje posledica na kromosom X vezane mutacije v AVPR2, preostali primeri pa so povezani z AQP2 (avtosomno dominantno ali avtosomno recesivno dedovanje) in zahtevajo razlikovanje od centralnega/nevrohipofiznega diabetes insipidusa zaradi mutacije v AVP, ki pa se odziva na zdravljenje z dezmopresinom.



Nasprotno pa SIADH povzroči neustrezno reabsorpcijo vode v kortikalnem zbiralcu kot odziv na ADH. Sledi povečanje volumna in dilucijska hiponatremija. SIADH najpogosteje nastane zaradi patologije centralnega živčnega sistema ali dihal, vnetnega stanja ali po operaciji. Nefrogeni sindrom neustrezne antidiureze (NSIAD) je redko genetsko stanje, ki posnema SIADH. Nastane zaradi mutacij, ki vodijo v pridobitev funkcije v AVPR2 (povezano s kromosomom X), kar vodi do neustrezne reabsorpcije vode v odsotnosti ADH. V nasprotju z NDI sta SIADH in NSIAD povezana s hiponatremijo in hipoosmolalnostjo z neustrezno koncentriranim urinom (serumska osmolalnost < osmolalnost urina) (1, 20–22).

#### Diagnosticiranje

Ker je gen AVPR2 na kromosomu X, zbolijo z NSIAD moški in v večini primerov z NDI. Družinska anamneza je pomembna, saj so ženske nosilke pogosto delno prizadete in lahko poročajo o polidipsiji in/ali imajo anamnezo mejne hiponatremije. Glede na to, da motnje v koncentraciji natrija najpogosteje zrcalijo stanje volumna, je treba vedno natančno oceniti tekočinsko stanje. Določimo koncentracijo natrija v serumu in urinu, hkrati tudi osmolalnost seruma in urina, kar nam pomaga pri odločanju o ravnanju ledvic s soljo in vodo.

### Hipomagnezemija

Magnezij je nujno potreben za živčno-mišično stabilnost. V ledvicah pride do reabsorpcije v proksimalnem tubulu, debelem delu ascendentne Henleyeve zanke preko paracelularnih mehanizmov in distalnem tubulu preko transcelularnih mehanizmov (23).

Hipomagnezemijo pogosto razvrstimo v razmerju s kalciurijo. V debelem delu ascendentne Henleyeve zanke se magnezij in kalcij reabsorbirata s paracelularnimi mehanizmi. Hipomagnezemična stanja, ki prizadenejo ta del tubula, zato tudi izgubljajo kalcij, kar povzroči hiperkalciurijo in s tem nefrokalcinozo. Družinska hipomagnezemija s hiperkalciurijo in nefrokalcinozo je eno od takšnih stanj, ki je posledica variacij v genih *CLDN16/19*, ki kodirajo claudin 16/19.

Pri motnji v distalnem tubulu pa lahko hipomagnezemija obstaja v okviru sindroma izgubljanja soli ali pa kot edina okvara, ki vpliva samo na magnezij. Pri prvem proksimalni tubul kompenzira izgubo volumna z reabsorpcijo soli, ki je povezana s kalcijem. To vodi do hipokalciurije, kot se pojavi pri Gitelmanoven sindromu, EAST sindromu in tubulopatiji, povezani s *HNF1B*. Stanja, ki vplivajo samo na reabsorpcijo magnezija (z normokalciurijo), vključujejo družinsko hipomagneziemijo in hipokalciemijo. To je posledica

različic v *TRPM6*, ki kodira ionski kanal, odgovoren za reabsorpcijo magnezija. V tem primeru je pogosto izrazita hipomagnezemija, ki vodi do zmanjšane sproščanja parathormona in posledične hipokalciemije (1, 23, 24).

### Hiperkalciurija

Pri bolnikih s hiperkalciurijo se lahko pojavijo ledvični kamni, nefrokalcinoza, hematurija, dizurija in bolečina v trebuhu. Hiperkalciurija je opredeljena kot izločanje kalcija v urinu več kot 4 mg/kg/dan. Izločanje kalcija se lahko določi tudi v enkratnih vzorcih urina. Razmerje med kalcijem in kreatininom je lahko normalno višje pri dojenčku in malem otroku. Kadar je večje od 0,4 mg/mg po otroštvu, je to povišano. Pogosti vzroki hiperkalciurije so prikazani v Tabeli 4.

**Tabela 4:** Vzroki hiperkalciurije (2).

hiperkalcemija	hiperparatiroidizem
	inaktivacijske mutacije receptorja za zaznavanje kalcija
	hipervitaminska D
	granulomatozne bolezni (sarkoidoza, tuberkuloza)
normokalciurija	idiopatska hiperkalciurija
	distalna RTA
	Bartterjev sindrom
	zdravljenje z diuretiki zanke, s kortikosteroidi
	družinska hipomagnezemija

Legenda: RTA – renalna tubulna acidoza.

#### Diagnosticiranje

Začetna ocena bolnika s hiperkalciurijo vključuje oceno ravni kalcija, fosfata, kreatinina, pH in bikarbonata v krvi. Pri bolnikih s hiperkalciemijo je treba oceniti ravni parathormona (PTH) in vitamina D (25-OH vitamin D). UZ sečil pokaže znake nefrokalcinoze.

#### Zdravljenje

Začetno zdravljenje idiopatske hiperkalciurije vključuje zagotavljanje visokega vnosa tekočine in omejitev natrija ter živalskih beljakovin v prehrani. Dajanje peroralnega kalijevega citrata je koristno za zmanjšanje hiperkalciurije in tveganja za nastanek kamnov. Prehransko omejevanje vnosa kalcija ni le neučinkovito, ampak tudi škodljivo. Dieta z nizko vsebnostjo kalcija spodbuja reabsorpcijo oksalata iz črevesja, kar ima za posledico njegovo povečano izločanje z urinom (enterična hiperoksalurija) in tveganje za nastanek kalcijevih oksalatnih kamnov. Bolnikom, ki se na pravkar navedeno zdravljenje ne odzovejo zadovoljivo, lahko koristijo tiazidni diuretiki (hidroklorotiazid 1–2 mg/

kg/dan). Spremljati jih je treba zaradi možnih elektrolitskih motenj, hiperurikemije in dislipidemije. Vse bolnike je treba redno spremljati z ocenjevanjem izločanja kalcija v urin in z UZ oceniti prisotnost ledvičnih kamnov in znakov nefrokalcinoze.

Specifično zdravljenje RTA in Bartterjevega sindroma povzroči tudi zmanjšano izločanje kalcija z urinom (2, 10, 25).

## ZAKLJUČEK

Tubulopatije so zapleten niz stanj z nespecifičnimi simptomi. Patognomonična biokemična slika, ki je posledica osnovne tubulne okvare, je pogosto osnova za postavitev diagnoze. Pomembno je, da se hitro prepoznajo stanja in se začne zdravljenje. Diagnosticiranje poleg natančne klinične ocene vključuje biokemijsko oceno seruma, urina in genetske preiskave. Zdravljenje zahteva multidisciplinarni pristop in je na splošno usmerjeno v nadomeščanje tekočine in elektrolitov, lahko pa je tudi specifično za posamezno bolezen. Odkritje genetskih vzrokov za različne tubulopatije je in bo še naprej vodilo do hitrejše postavitve diagnoze ter bolj ciljno usmerjenega in prilagojenega zdravljenja ter omogočilo prepoznavanje ogroženih sorodnikov.

## LITERATURA

- Kermond R, Mallett A, McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38: 651–62.
- Bagga A, Bajpai A, Menon S. Approach to renal tubular disorders. *Indian J Pract Pediatr.* 2005; 72: 771–6.
- Kersnik Levart T. Obravnava otroka s sumom na tubulopatijo. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. Izbrana poglavja iz pediatrije: Problematika cepljenj; Novosti v pediatriji; Pediatrična revmatologija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2008. p. 182–99.
- Kleta R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol.* 2006; 104: 73–80.
- Kleta R, Bockenhauer D. Salt-losing tubulopathies in children: what's new, what's controversial? *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29: 727–39.
- Sayer JA, Pearce SHS. Diagnosis and clinical biochemistry of inherited tubulopathies. *Ann Clin Biochem.* 2001; 38: 459–70.
- Zelikovic I. Chapter 19 – hereditary tubulopathies. In: Oh W, Maum M, eds. *Nephrology and fluid/electrolyte physiology.* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2019. p. 315–44.
- Hoorn EJ. Renal tubular disorders: from proteins to patients. *Clin Biochem.* 2011; 44: 503–4.
- Gil-Peña H, Mejia N, Alvarez-Garcia O, Loreda V, Santos F. Longitudinal growth in chronic hypokalemic disorders. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 733–7.
- 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.
- Van't Hoff WG. Molecular developments in renal tubulopathies. *Arch Dis Child.* 2000; 83: 189–91.
- Joung J, Cho H. Tubulopathy: the clinical and genetic approach in diagnosis. *Child Kidney Dis.* 2023; 27: 11–8.
- Kashoor I, Battle D. Proximal renal tubular acidosis with and without Fanconi syndrome. *Kidney Res Clin Pr.* 2019; 38: 267–81.
- Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 2201–12.
- 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.
- Yakubov R, Ayman A, Kremer AK, Van Den Akker M. One-month-old girl presenting with pseudohypaldosteronism leading to the diagnosis of CDK13-related disorder: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2019; 13: 386.
- Mabillard H, Sayer JA. The molecular genetics of Gordon syndrome. *Genes (Basel).* 2019; 10: e986.
- Besouw MTP, Kleta R, Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: questions of class. *Pediatr Nephrol.* 2019; 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.
- 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.
- Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis JG, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Prim.* 2019; 5: 54.
- Nawal B, Izzedine H, Haddiya I, Bentata Y. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *Pan Afr Med J.* 2019; 32: 1884–90.
- Viering DHM, de Baaij JHF, Walsh SB, Kleta R, Bockenhauer D. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 1123–35.
- Bockenhauer D, Zieg J. Electrolyte disorders. *Clin Perinatol.* 2014; 41: 575–90.
- Weigert A, Hoppe B. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in childhood-risk factor-related current and future treatment options. *Front Pediatr.* 2018; 6: 98.

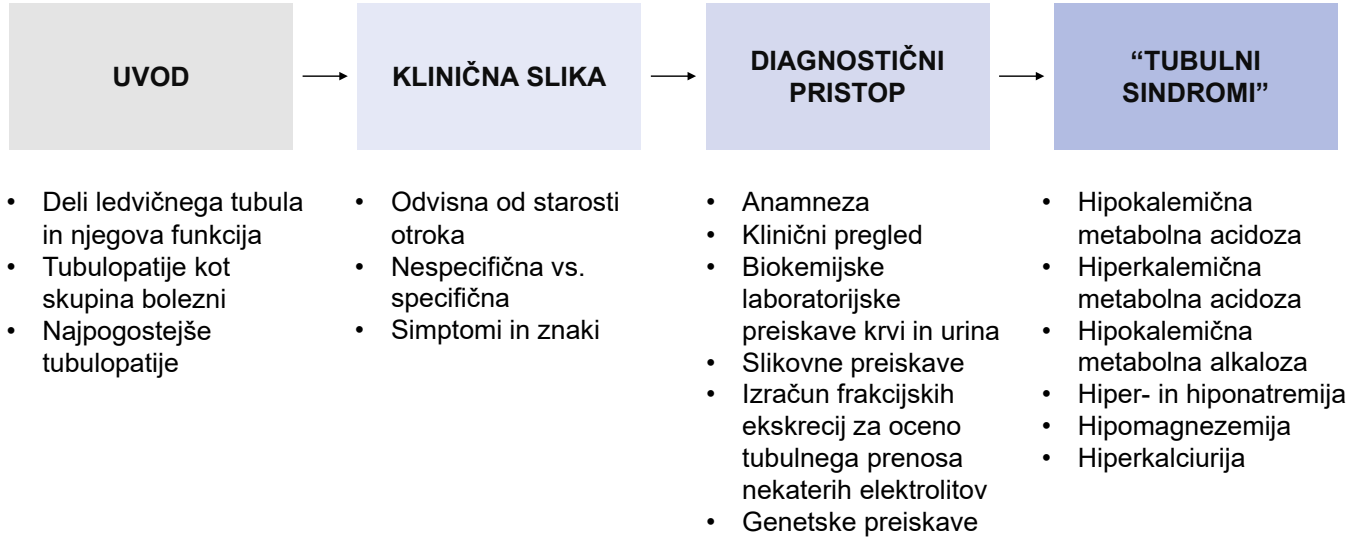
*Avtor za dopisovanje:*

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](mailto:filipic.martina@gmail.com)

## SLIKOVNI IZVLEČEK

## BOLNIK S TUBULOPATIJO – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU





# PEDIATRIČNI BOLNIK Z GENETSKO ALI SINDROMSKO BOLEZNIJO, KI PRIZADENE LEDVICE – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU

## A PAEDIATRIC PATIENT WITH A GENETIC DISEASE OR A SYNDROME AFFECTING THE KIDNEYS – APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Mirjam Močnik<sup>1,2</sup>, Nataša Marčun Varda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

<sup>2</sup>Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

### IZVLEČEK

Genetske bolezni in sindromi pogosto prizadenejo ledvici ter z raznolikimi kliničnimi slikami vodijo v kronično ledvično bolezen. Danes poznamo več kot 600 genetskih vzrokov za bolezni ledvic. Zaradi raznolikosti jih opisujemo v okviru 3 skupin: genetske bolezni s strukturno motnjo ledvic, glomerulne bolezni ter tubulne ali metabolne genetske bolezni ledvic. V prvi skupini nas k sumu na diagnozo vodi bolezensko spremenjena velikost ali struktura ledvice, kar je vidno z ultrazvočno preiskavo, glomerulne bolezni se kažejo s proteinurijo in hematurijo, tubulne ali metabolne bolezni pa z neravnovesjem topljencev v krvi ali urinu. Ob postavljenem sumu je pomembna genetska potrditev bolezni. Nadaljnja obravnava in zdravljenje sta odvisna od specifične bolezni. Pristop temelji na podpornem zdravljenju: vzdrževanje ledvičnega zdravja, spremljanje, nadzorovanje krvnega tlaka, ustrezen vnos tekočin, ustrezna prehranska podpora, nadomestno ledvično zdravljenje.

Genetski vzroki in sindromi tako vključujejo širok spekter bolezni, ki so številne, redke, nekatere opisane le s posameznimi prikazi primerov. Naše znanje o teh boleznih tako temelji na majhni populaciji bolnikov, kar je dodaten razlog, da sta lahko ledvični ali zunajledvični fenotip variabilna do te mere, da je postavitve diagnoze težavna, večkrat zapoznena ali se diagnoza celo spregleda. Zagotavljanje povečane ozaveščenosti o genetskih in sindromskih vzrokih bolezni ledvic je bistveno za ustrezno diagnosticiranje in nadaljnjo obravnavo te skupine bolnikov.

**Ključne besede:** otroci, ledvična bolezen, genetski vzroki, sindromi, obravnava.

### ABSTRACT

Genetic diseases and syndromes often affect the kidneys, leading to diverse manifestations and chronic kidney disease. Today, more than 600 genetic causes of kidney disease are recognised. Due to their diversity, we divided them into three groups: genetic diseases with structural kidney disorders, glomerular diseases, and tubular and metabolic genetic kidney diseases. In the first group, the pathologically altered size or structure of the kidney, which can be seen on ultrasound, leads us to suspect the diagnosis. Glomerular diseases are manifested by proteinuria and haematuria, and tubular or metabolic diseases by an imbalance of solutes in the blood or urine. When suspected, genetic confirmation of the disease is important. Further management and treatment depend on the specific disease. The approach is based on supportive treatment: maintenance of kidney health, follow-up, blood pressure monitoring, adequate fluid intake, nutritional support and renal replacement therapy.

Genetic causes and syndromes thus include a broad spectrum of diseases, which are numerous and rare, some being described only by individual case reports. Our knowledge of these diseases is based on a small patient population, which is another reason the renal or extrarenal phenotypes may differ considerably making the diagnosis difficult, often very delayed or even missed. Ensuring an increased awareness of the genetic and syndromic causes of kidney disease is essential for the appropriate diagnosis and further management of this group of patients.

**Key words:** children, kidney disease, genetic causes, syndromes, treatment.

## UVOD

Genetske bolezni in sindromi pogosto prizadenejo ledvici ter vodijo v kronično ledvično bolezen (KLB), ki je v odrasli populaciji prisotna pri približno 10 % svetovnega prebivalstva, pri otrocih pa po zadnjih podatkih pri 1 % otroške populacije (1, 2). Splošno mnenje, da so pri nastanku KLB pomembni genetski in okoljski dejavniki, se v zadnjih letih nadgrajuje s hitrim napredkom razumevanja genetskih osnov delovanja ledvic in bolezni (1). Danes tako poznamo več kot 600 genov, katerih mutacije so vpletene v razvoj monogeneske ledvične bolezni (3). Slednje so v pediatrični populaciji ob izključitvi diabetične nefropatije odgovorne za 20–50 % primerov KLB (1, 4). V evropski raziskavi prirojenih nepravilnosti ledvic in sečil so bile slednje v primerih z zunajledvičnimi pojavi v več kot polovici primerov del znanih sindromov ali kromosomskih nenormalnosti (5). Sindrom definiramo kot skupek patogenetsko povezanih simptomov in znakov, ki se pojavljajo pri določeni bolezni, v primeru, da se ugotovi genetski vzrok, pa je posledica mutacija gena/genov. Ko govorimo o bolniku z genetsko ali sindromsko boleznijo, ki prizadene ledvice, bi lahko omenili še številne kromosomske motnje in druge sindrome, ki v določeni meri vplivajo na razvoj ledvic, kot so npr. prirojene napake ledvic in sečil pri Downovem sindromu. Vendar to presega namen prispevka, pri katerem se osredotočamo le na že tako številne sindrome, pri katerih je prizadetost ledvic v ospredju.

Genetska variabilnost igra pomembno vlogo tudi pri normalnem delovanju ledvic (6) ter prispeva k razvoju in poteku številnih drugih ledvičnih bolezni (1). Model patogeneze za številne bolezni ledvic se je tako razširil na številne genetske dejavnike, ki skupaj z dejavniki okolja prispevajo h kompleksnosti KLB. Genetske ugotovitve se vse pogosteje uporabljajo za ozaveščanje o številnih boleznih ledvic, kar omogoča natančnejšo diagnosticiranje, ciljno spremljanje bolezni, z informacijami podprte odločitve in družinsko svetovanje (7).

V prispevku na kratek in strukturiran način predstavljamo številne genetske bolezni in sindrome, ki prizadenejo ledvice. Z vidika diagnosticiranja in obravnave smo jih razdelili v 3 skupine: motnje rasti in strukture, glomerulne bolezni, tubulne in metabolne bolezni (Tabela 1). Predvidevamo lahko, da bo tabela v naslednjih letih in desetletjih potrebno razširiti in dopolniti glede na ugotovitve vedno novih odkritij na tem področju.

**Tabela 1:** Bolezni ledvic, ki so posledica genetskih vzrokov in sindromov glede na skupino s primeri (4, 8, 9).

Motnje rasti in strukture ledvic:	Glomerulne bolezni:	Tubulne in metabolne bolezni:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrom CAKUT (agenezija, displazija, hipodisplazija, vezikoureterni refluks, posteriorna valvula sečnice) in z njimi povezani sindromi: sindrom BOR (<i>angl.</i> branchio-oto-renal syndrome), Fraserjev sindrom, sindrom HDR (<i>angl.</i> hypoparathyroidism, deafness, renal defects), Kallmanov sindrom, sindrom »ledvica-kolobom«, sindrom RCAD (<i>angl.</i> renal cysts and diabetes syndrome), sindrom SHFM (<i>angl.</i> split-hand/split-foot malformation), Townes-Brocksov sindrom;</li> <li>• multicistična displastična ledvica;</li> <li>• policistične bolezni ledvic (avtosomno dominantna in recesivna);</li> <li>• nefronoftiza;</li> <li>• Bardet-Biedlov sindrom;</li> <li>• Meckel-Gruberjev sindrom;</li> <li>• Joubertov sindrom;</li> <li>• Ivemarkov sindrom (displazija ledvic, jeter in trebušne slinavke);</li> <li>• Beckwith-Wiedemanov sindrom;</li> <li>• genetski ledvični tumorji (tuberozna skleroza, von Hippel-Lindauov sindrom, dedni papilarni ledvični karcinom).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• monogeneske genetske oblike SRNS (finski tip, ostali);</li> <li>• sindromske oblike SRNS (Piersonov sindrom, Denys-Drashev sindrom, Frasierjev sindrom, sindrom »noht-pogačica«, Schimkejeva imunska-kostna distrofija idr.);</li> <li>• mitohondrijske in lizosomalne motnje s SRNS;</li> <li>• SRNS z nastopom v odrasli dobi;</li> <li>• Alportov sindrom.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bartterjev sindrom tip 1–4;</li> <li>• Gitelmanov sindrom;</li> <li>• aminoacidurije in ledvični kamni (cistinurija, Dentova bolezen, primarna hiperoksalurija (tip 1 in 2), pomanjkanje adenin-fosforibozil-transferaze intoloranca lizinuričnega proteina, ksantinurija);</li> <li>• proksimalna ledvična tubulna acidoza;</li> <li>• distalna ledvična tubulna acidoza;</li> <li>• hipofosfatemični rahitis;</li> <li>• glikozurija;</li> <li>• hipomagnezemija;</li> <li>• cistinoza;</li> <li>• Fabryjeva bolezen;</li> <li>• Liddlov sindrom;</li> <li>• Gordonov sindrom (psevdohipoadosteronizem tip 2);</li> <li>• psevdohipoadosteronizem tip 1;</li> <li>• Lowejev sindrom;</li> <li>• nefrogeni diabetes insipidus;</li> <li>• sindrom »SeSAME«.</li> </ul>
atipični hemolitično-uremični sindrom: vpliva na glomerulno in tubulno funkcijo.		

Legenda: CAKUT – prirojene nepravilnosti ledvic in sečil; SRNS – steroidno odporen nefrotski sindrom.

## PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU BOLNIKA Z GENETSKO ALI SINDROMSKO BOLEZNIJO, KI PRIZADENE LEDVICE

Genetski vzroki ledvičnih bolezni in z njimi povezani sindromi so v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju pogost vzrok ledvične prizadetosti. Stopnja slednje je pomembno odvisna od vrste genetske mutacije ter načina dedovanja (Tabela 2).

Iz Tabele 2 je razvidno, da v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju pričakujemo ledvično prizadetost v večji meri zaradi monogenih ledvičnih bolezni, ki so kot posamezne zelo redke (8), vendar predstavljajo raznoliko in številno skupino bolezni (3).

Zato diagnosticiranje redkih dednih bolezni z ledvično prizadetostjo poteka po shemi in vključuje:

- družinsko anamnezo, opredelitev ledvične prizadetosti (glomerulna, tubulna, tubulo-intersticijska, žilna, strukturna);
- iskanje zunajledvičnih značilnosti (vključeni so lahko vsi sistemi, vendar je treba rutinsko pregledati tri sisteme, – torej ušesa, kožo in oči);
- sledi potrditveno testiranje – torej biokemični testi, histopatologija in seveda genetsko testiranje.

Opisani klasičen pristop »od fenotipa do genotipa« vsebuje številne pomanjkljivosti. Družinska anamneza je namreč pogosto negativna, zlasti v manjših družinah in pri avtosomno recesivnih boleznih, pa tudi pri bolnikih s t. i. *de novo* mutacijo. Iskanje fenotipskih informacij je pogosto dolgotrajno, drago in zahteva specifično medicinsko

znanje na tem področju. Naše znanje o teh boleznih zaradi redkosti stanj temelji na nadvse majhni populaciji bolnikov, kar je dodaten razlog, da sta lahko ledvični ali zunajledvični fenotip variabilna do te mere, da je postavitve diagnoze težavna, večkrat zapoznena ali celo spregledana. Zato se vse pogosteje poslužujemo pristopa »od genotipa do fenotipa« s sekvenciranjem naslednje generacije, ki omogoča hiter pregled eksoma (8,9). Pristop k diagnosticiranju shematsko prikazujemo na Sliki 1. Ob pozitivni družinski anamnezi se lahko poslužujemo tarčnega genetskega testiranja, v nekaterih primerih že pred rojstvom. Ob tem je potrebna previdnost pri podajanju informacij in pomenu bolezni za otroka. Zaskrbljujoče je dejstvo, da je raziskava znotraj družin z na kromosom X-vezanim Alportovim sindromom pokazala, da bi 80 % vprašanih odobrilo testiranje pred rojstvom z željo po selektivni prekinitvi nosečnosti, ne pa z željo po napovedi zdravja bodočega otroka (10).

Obravnava bolnikov je odvisna od osnovne bolezni in je multidisciplinarna. Genetska preiskava bo pomagala prepoznati osnovno etiologijo, s čimer bo v pomoč tudi pri ugotavljanju, ali gre zgolj za eno samo motnjo ali za del sindroma, ki prizadene več organov. Zdravljenje je simptomatsko, saj genetskega zdravljenja (še) nimamo, v določenih primerih pa lahko za ustreznejšo »anatomijo« pripomorejo rekonstruktivni posegi. Sicer je obravnava podporna: spremljanje, nadzorovanje krvnega tlaka, ustrezen vnos tekočin, ustrezna prehranska podpora, vzdrževanje ledvičnega zdravja z zdravim življenjskim slogom in nadzorovanjem ostalih dejavnikov srčno-žilnega tveganja. V primeru, da nastopi zmanjšanje ledvične funkcije ali celo končna ledvična odpoved, uporabimo tehnike nadomestnega ledvičnega zdravljenja.

**Tabela 2:** Stopnja genetske vzročnosti in moč molekularno genetske diagnostike pri monogenih (recesivnih ali dominantnih) ter poligenih ledvičnih boleznih (8).

	Monogenske bolezni		Poligenske bolezni
	<i>recesivne</i>	<i>dominantne</i>	
<b>Genetska vzročnost</b>	močna	srednja	šibka
<b>Penetranca</b>	popolna	mestoma nepopolna	šibka
<b>Napovedna moč analize mutacij</b>	skoraj v 100 %	močna	šibka
<b>Starost ob nastopu bolezni</b>	zarodek, otrok, najstnik	otrok, najstnik, odrasel	najstnik, odrasel
<b>Molekularno- genetski pristopi</b>	neposredno sekvenciranje eksonov znanih bolezni	neposredno sekvenciranje eksonov znanih bolezni	možna je dodelitev relativnega tveganja glede na prizadetost sorodnikov
<b>Frekvenca</b>	<1:40 000	<1:1 000	<1:5
<b>Podatki običajno izhajajo iz:</b>	mapiranja in identifikacije genov	mapiranja in identifikacije genov	raziskave povezav na celotnem genomu ( <i>angl. genome wide association studies</i> )
<b>Potrditve z živalskimi modeli</b>	dobro izvedljiva	izvedljiva	Zahtevna

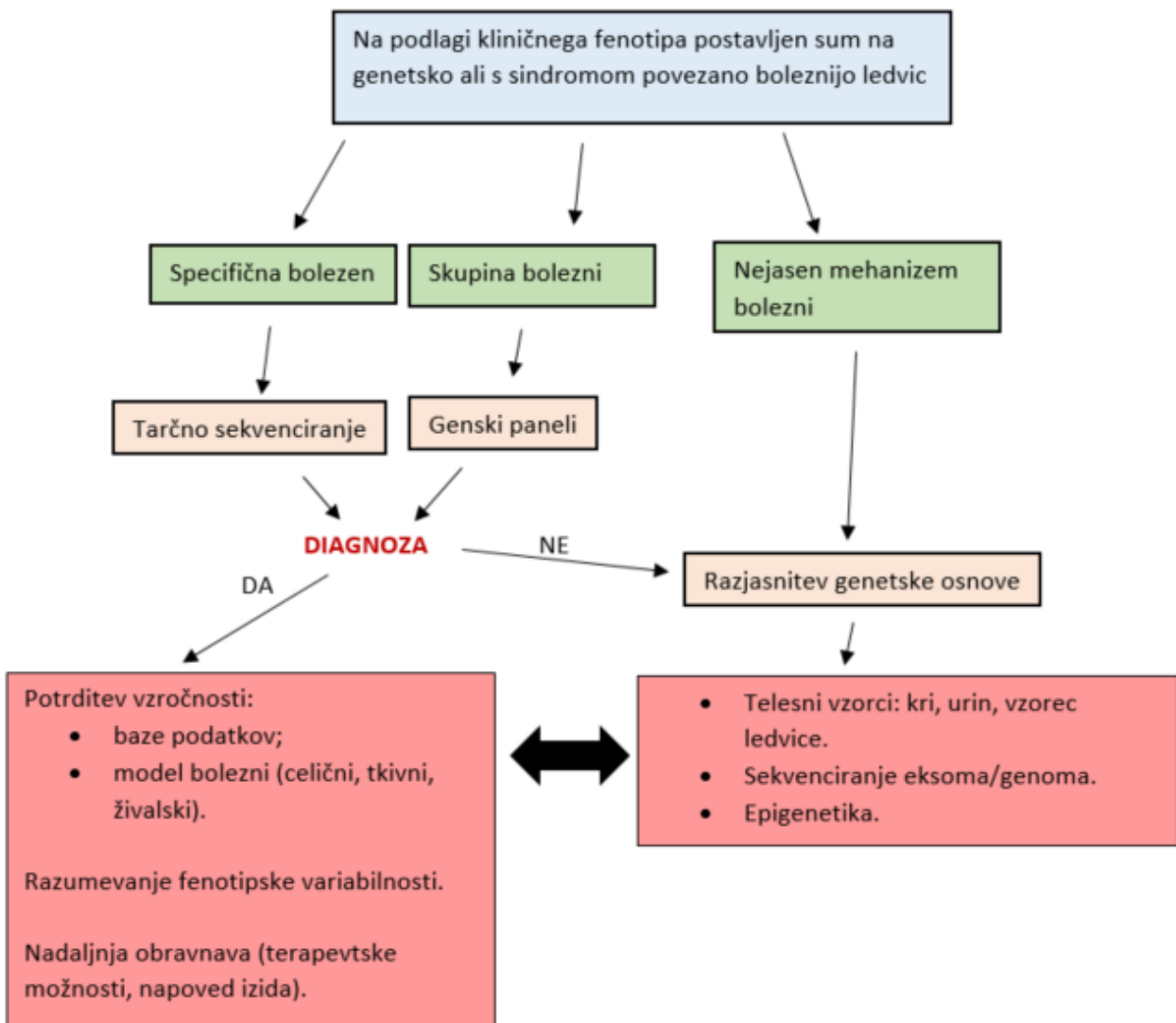
## OBRAVNAVA BOLNIKA Z GENETSKIM VZROKOM ALI SINDROMOM MOTNJE RASTI IN STRUKTURE LEDVIC

Kot že samo ime pove, je v tej skupini bolnikov osnovni fenotip bolezn motena velikost oziroma zgradba ledvice. Skupino tako sestavljajo številne genetske bolezni in sindromi, pri katerih izstopajo prirojene nepravilnosti ledvic in sečil (CAKUT; *angl.* congenital anomalies of the kidney and urinary tract) in cistične bolezni ledvic. V Tabeli 1 so omenjene še druge. Številne pa so opisane podrobneje v drugih prispevkih tega zbornika.

Skupna značilnost bolezni v tej skupini je spremenjena morfologija, ki jo zaznamo z ultrazvočnim pregledom. Nadaljnja obravnava je odvisna od bolezni same in ledvične funkcije. Številne pristope k obravnavi in zdravljenju opisujemo v ločenih prispevkih. Indikacije za izvedbo ultrazvočne preiskave ledvic in sečil (UZ) so različne – od rutinskih pregledov med nosečnostjo do UZ ob izraženosti

težav pri bolniku oz. njegovem družinskem članu družine. Fetusne genitourinarne motnje so najpogostejše intrauterine nepravilnosti, odkrite z UZ, in predstavljajo približno 30 % vseh pred rojstvom odkritih anomalij (11). UZ najdbe lahko v primeru omejitav s strani matere (npr. debelost) ali ploda (npr. položaj, oligohidramnij) dopolnimo z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI), s čimer lahko jasneje opredelimo ledvično patologijo in morebitne pojave zunaj ledvic. Tako lahko izvedemo bolj ciljano genetsko diagnosticiranje (11). Nadaljnja obravnava je odvisna od specifičnega vzroka in vključuje številne vidike, ki so predstavljeni tudi v drugih prispevkih.

Sum na diagnozo CAKUT se pogosto postavi že pred rojstvom ob rutinskih UZ pregledih. Kot že ime pove, ima široka skupina bolezni izvor v fetalnem življenju, njeno napredovanje in izid pa določa nepravilen razvoj specifičnih komponent ledvic in sečil. Tako lahko spekter bolezni pri posameznem bolniku sega od prehodnega znaka (kot je enostranska blaga hidronefroza) do odsotnosti obeh



Slika 1: Pristop k diagnosticiranju bolnika z genetsko ali sindromsko boleznijo s prizadetostjo ledvic, povzeto po Joly et al. (9).



ledvic in zgodnje neonatalne smrti. Nedonošenček ali otrok z intrauterinim zastojem rasti je v nevarnosti, da se razvije le zmanjšano število nefronov, zaradi česar je nujno skrbno spremljanje v celotnem otroštvu. Pri dojenčku, ki ne urinira v prvih 24 urah življenja ali pri katerem se pri poporodnem pregledu pokaže kakšna prirojena malformacija, gre za povečano tveganje za CAKUT. V takšnem primeru je potrebno opraviti UZ trebušne votline. Odkritje kakršnih koli nepravilnosti mora nato spodbuditi vključitev pediatričnega nefrologa in/ali pediatričnega urologa, ki načrtujeta potek preiskav in zdravljenja (12). V obravnavi in zdravljenju strukturnih bolezni pomemben delež zavzemajo urološki posegi, sicer pa je zdravljenje predvsem podporno.

UZ pred rojstvom pravilno diagnosticira CAKUT pri 60–85 % dojenčkov, še posebej, če se UZ opravi v tretjem trimesečju (13). Preostali primeri CAKUT se večinoma diagnosticirajo po okužbi sečil pri dojenčku ali otroku, kar zahteva UZ preiskavo. Spremenjena morfologija se lahko ugotovi tudi naključno ob UZ trebušnih organov zaradi drugih indikacij. Posamezniki, rojeni z eno ali dvema ledvicama, vendar z nizkim številom nefronov, morda ne kažejo nobenih znakov ali simptomov do adolescence ali odrasle dobe, ko se lahko diagnosticira zgodnja hipertenzija in/ali KLB (13).

Ocenjuje se, da je podedovana etiologija odgovorna za do 20–25 % primerov CAKUT (14, 15). Številni geni so odgovorni za sindromski in nesindromski CAKUT; monogenske mutacije predstavljajo 10 % doslej odkritih primerov, dodatnih 15 % pa je povezanih z različicami števila kopij (*angl.* copy number variations) (15). Na število nefronov vplivajo tudi epigenetski dejavniki (16). Pričakujemo, da se bo v prihodnosti število genetsko razjasnjenih primerov še povečalo.

Genetska podlaga je jasnejša pri cističnih boleznih ledvic, ki so prav tako podrobneje predstavljene v enem od prispevkov zbornika. Cistične bolezni ledvic so pogost vzrok zmanjšane fetalne ledvične funkcije in oligohidramnija. Gre za stanji z visoko neonatalno obolevnostjo in smrtnostjo, pri katerih najpogosteje izstopa avtosomno recesivna policistična ledvična bolezen z neonatalno smrtnostjo v 30–50 % (17). Cistične bolezni ledvic je zato potrebno aktivno iskati pred rojstvom, kar se je v številnih kliničnih situacijah izkazalo za zahteven izziv. Pred rojstvom se največkrat kažejo s povečanimi hiperehogenimi ledvicami, v primeru že razvite KLB pa z zmanjšano količino plodovnice. Velikost ledvic, še bolj pa določitev ehogenosti v maternici, predstavljata velik izziv že za izkušenega ginekologa, saj je ob povečani ledvici težje razločiti ledvično tkivo od nadledvične žleze ter določiti spodnji pol ledvice. Določitev ehogenosti je subjektivna naloga, s katero se ehogenost

tkiva oceni s primerjavo strukture sosednjih organov (jeter, vranice). Ob tem na ehogenost pomembno vplivajo značilnosti materine trebušne stene, količina plodovnice ter tudi nastavitve UZ s frekvenco uporabljenih sond (18).

Genetsko diagnosticiranje pred rojstvom lahko igra pomembno vlogo, saj je razlikovanje med številnimi cističnimi boleznimi z UZ ploda velikokrat izziv. Bolezni se kažejo podobno s povečanimi hiperehogenimi ledvicami s cistami ali brez njih ter z morebitno prisotnostjo oligohidraminija kot znaka KLB. Avtosomno recesivna policistična bolezen se ponavadi pokaže med 21. in 24. tednom gestacije z obojestransko povečanimi hiperehogenimi ledvicami brez kortikomedularne diferenciacije in brez zunajledvičnih znakov. Podoben izgled velja za Meckel-Gruberjev sindrom, ki je smrten sindrom pred rojstvom. Značilne spremembe se pojavijo že med 12.–20. tednom gestacije. Za sindrom so značilne tudi motnje centralnega živčnega sistema (najpogosteje okcipitalna encefalokela) ter polidaktilija (16). Nasprotno se avtosomno dominantna policistična bolezen le v 2–5 % pokaže z značilno klinično sliko v obdobju pred rojstvom. Če se tedaj že pojavi, je napoved poteka bolezni manj ugodna (17, 19).

Za multicistično displastično ledvico je značilno, da je izrazito povečana in vsebuje številne ciste različnih velikosti, ki med seboj ne komunicirajo. V 70–75 % primerov gre le za to najdbo, iskati pa moramo prisotne malformacije sečil in spolovil in agenezijo druge ledvice, ki je prisotna kar v 15 % (20). Zunajledvične malformacije so prisotne v približno četrtini primerov – takrat je možnost genetskega vzroka oz. sindroma višja in jo je treba aktivno iskati (20). Povečani oz. cistično spremenjeni ledvici sta prisotni pri številnih sindromih, kot so: Bardet-Biedlov sindrom (z dodatnim hipogonadizmom, deformacijami udov, degeneracijami mrežnice, intelektualno manjzmožnostjo), Beckwith-Wiedemanov sindrom (ob tem so prisotne številne ledvične ciste, povečani organi, hemihipertrofija in – različno od večine ostalih cističnih bolezni, ki povzročajo prenatalno KLB – polihidramnij) in Joubertov sindrom (značilne številne ledvične ciste z displastičnim preoblikovanjem ledvic, polidaktilija, malformacije centralnega živčnega sistema). Redko sta lahko ledvici cistično spremenjeni, vendar ob tem zmanjšani (pri sindromih, povezanih z malformacijami reber, polidaktilijo in displazijo torakalne votline) (18).

V kasnejšem otroškem in najstniškem obdobju je pogostejši genetski vzrok KLB z odpovedjo ledvične funkcije nefronoftiza, ki redko lahko nastopi v zgodnejšem otroškem obdobju (v povezavi z mutacijami gena NPHP2) (21). Nefronoftiza je avtosomno recesivna medularna

cistična bolezen z razvojem cist v kortikomedularnem stiku s prisotno ledvično fibrozo. Povzročajo jo mutacije v več kot 20 genih. Za razvoj bolezni so odgovorne mutacije genov za razvoj cilij, zato nefronoftiza spada med t. i. ciliopatije. 15–20 % bolnikov ima pridružene pojave zunaj ledvic, ki vključujejo tudi druge organe. Prepoznali so že več kot 90 genov, katerih mutacije vodijo v ledvično ciliopatijo s prizadetostjo številnih organov. Nekaj genetskih bolezni, ki sodijo med ciliopatije, smo že omenili (Meckel-Gruberjev, Bardet-Biedlov sindrom, policistične bolezni ledvic), vendar ciliopatije vključujejo še številne druge bolezni (številne jetrne genetske bolezni, primarno ciliarno diskinezijo, Alströmov sindrom, nekatere oblike degeneracije mrežnice) (22, 23).

Morfološke spremembe lahko povzroči tudi nenormalna rast tkiva. Podskupina ledvičnih tumorjev (5–8 %) je povezana s sindromi, kot so von Hippel-Lindauov sindrom, Birt-Hogg-Dubéjev sindrom, kompleks tuberozne skleroze, dedni papilarni ledvični karcinom, dedna leiomiomatoza in sindrom raka ledvičnih celic, pa celo sindrom predispozicije za tumor, povezan s proteinom BRCA1. Ti sindromi imajo svoje specifične genetske spremembe in s tem povezane pojave zunaj ledvic. Zaradi različne histopatologije in agresivnosti tumorjev med temi sindromi se lahko strategije obravnave razlikujejo od aktivnega spremljanja do vnaprejšnje kirurške resekcije (24).

Spremenjena velikost in struktura sta značilni tudi v nekaterih primerih bolezni, ki jih navajamo v drugih skupinah. Pri bolnikih s steroidno odpornim nefrotskim sindromom (SRNS) finskega tipa sta ledvici povečani, pri nekaterih mitohondrijskih motnjah se lahko razvijejo številne ledvične ciste. Pri glutarični aciduriji tipa 2 sta ledvici pomembno povečani, prisotne so tudi kortikalne in medularne ciste, občasno pa so prisotne displastične spremembe. Policistične in povečane ledvice najdemo tudi pri pomanjkanju karnitinske palmitoiltransferaze II (18).

## **OBRAVNAVA BOLNIKA Z GENETSKIM VZROKOM ALI SINDROMOM GLOMERULNE BOLEZNI**

Skupina genetskih glomerulnih bolezni je prav tako obširna skupina bolezni, ki prizadenejo glomerul. V zgodnjem otroškem obdobju je klinično najpomembnejši steroidno odporni nefrotski sindrom (SRNS), ki ima številne genetske vzroke. Glomerulno delovanje je okrnjeno zaradi številnih drugih genetskih bolezni, ki se v zgodnjem otroškem obdobju izrazijo v različni meri.

Za glomerulne bolezni je značilna proteinurija (9), ki je pri nefrotskem sindromu obilna (razmerje proteini/kreatinin > 200 mg/mmol v jutranjem urinu ali količina proteinov >1 g/m<sup>2</sup>/dan ali 3+ ali 4+ po semikvantitativni metodi) in jo spremlja hipoalbuminemija (< 30 g/l) ter edemi (25). Pogosto pa je v definicijo zajeta še dislipidemija (26). Nefrotski sindrom, ki se pokaže ob rojstvu oziroma v prvih treh mesecih življenja, imenujemo prirojeni nefrotski sindrom. Infantilni nefrotski sindrom se razvije med 3. in 12. mesecem starosti, zgodnji pa v prvih 5 letih življenja (27). Prirojeni nefrotski sindrom je običajno posledica okvare gena za nefrin, ki je sestavni del podocita, in ga imenujemo SRNS finskega tipa. Ob odsotnosti te mutacije zgodnje oblike nefrotskega sindroma pogosteje povzročajo mutacije v NPHS2, WT1, PLCE1, LAMB2 ali LMX1B. Izbira zdravljenja idiopatskega nefrotskega sindroma so steroidi, ki v približno 15 % ne vodijo v remisijo – v tem primeru govorimo o SRNS. Nadalje pri približno polovici bolnikov z intenziviranim imunosupresivnim zdravljenjem dosežemo remisijo, medtem ko ima preostanek najslabšo napoved izida, ki sorazmerno hitro vodi v končno ledvično odpoved (25).

Genetska glomerulna bolezen je opredeljena kot glomerulna bolezen, ki jo povzroči patogena različica (ali patogene različice) v genu, in vpliva na vzpostavitev in vzdrževanje glomerulne filtracijske pregrade. Glomerulna filtracijska pregrada obsega podocyte, glomerulno bazalno membrano in fenestrirane endotelne celice. Genetske oblike so lahko monogenske oz. nesindromske (če niso povezane z drugimi pojavi oz. se slednje pojavljajo neznačilno) ali sindromske (kompleks patogenetsko povezanih simptomov in znakov, ki se pojavljajo pri določeni bolezni). Genetske vzroke, monogenske in sindromske, prikazujemo v Tabeli 3 z navedenimi mutiranimi geni, prizadetimi beljakovinami in osnovnimi pojavi (27).

Obravnava otroka z genetskim vzrokom ali sindromom glomerulne bolezni je odvisna od tega, kdaj se pojavi genetska motnja. V primeru blage prizadetosti v zgodnjem otroštvu, kot na primer pri Alportovem sindromu, ledvično prizadetost zaznamo z (mikro)hematurijo in blago proteinurijo (28) preko preventivnih presejalnih programov. Nadaljnja obravnava je predvsem podpora in usmerjena v ohranitev ledvičnega delovanja (29). Veliko genetskih vzrokov glomerulne bolezni pa vodi v hujšo obliko proteinurije, predvsem v obliki SRNS, za katerega je, še posebej ob pridruženi žariščni segmentni glomerulosklerozi, dolga leta veljalo, da gre za imunološko motnjo. Ta koncept je podpiral odziv na imunosupresijo pri mnogih bolnikih. Vendar je danes znano, da je pri pomembnem deležu bolnikov s SRNS vzrok nefrotskega

**Tabela 3:** Genetski vzroki nefrotskega sindroma, razvrščeni glede na umestitev mutacij, ki so opisani kot »MUTIRAN GEN (okvarjena beljakovina – če je poznana): fenotip ledvične prizadetosti, morebitni pojavi zunaj ledvic« (27).

Monogeniski vzroki	Sindromski vzroki
<i>Motnje režnih stikov in z njimi povezanih beljakovin</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• NPHS1 (nefrin): prirojeni nefrotski sindrom, SRNS;</li> <li>• NPHS2 (podocin): prirojeni nefrotski sindrom, SRNS;</li> <li>• PLCE1 (fosfolipaza C, <math>\epsilon 1</math>): difuzna mezangijska skleroza, SRNS;</li> <li>• CD2AP (s CD2 povezana beljakovina): SRNS;</li> <li>• FAT1: nefrotski sindrom, ciliopatija.</li> </ul>	/
<i>Motnje sestavnih delov citoskeleta</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACTN4 (<math>\alpha</math>-aktinin-4): SRNS s kasnejšim nastopom;</li> <li>• INF2 (obrnjeni fromin-2): SRNS, bolezen Charcot-Marie-Tooth z glomerulopatijo;</li> <li>• MYO1E (miozin IE): SRNS z začetkom v otroštvu;</li> <li>• ARHGDI4 (rho GDP-disociacijski inhibitor (GDI) <math>\alpha 1</math>): SRNS z začetkom v otroštvu, lahko tudi epileptični napadi, kortikalna slepota;</li> <li>• ARHGAP24 (Arhgap24): FSGS z začetkom v najstništvu;</li> <li>• ANLN (anilin): FSGS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MYH9 (miozin, težka veriga 9): makrotrombocitopenija s senzornevralno naglušnostjo (FSGS); Epsteinov sindrom, Sebastianov sindrom, Fechtnerjev sindrom.</li> </ul>
<i>Motnje glomerulne bazalne membrane in z njo povezanih beljakovin</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITGB4 (integrin-<math>\beta 4</math>): bulozna epidermoliza s posameznimi pojavi nefrotskega sindroma in FSGS;</li> <li>• ITGA3 (integrin-<math>\beta 3</math>): bulozna epidermoliza, intersticijska pljučna bolezen, SRNS/FSGS;</li> <li>• CD151 (tetraspanin): bulozna epidermoliza, senzornevralna naglušnost, končna ledvična odpoved;</li> <li>• EXT1 (glikoziltransferaza): SRNS, COL4A3/4/5 (kolagen IV <math>\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5</math>): Alportov sindrom, FSGS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAMB2 (podenota laminina <math>\beta 2</math>): Piersonov sindrom, difuzna mezangijska skleroza, FSGS.</li> </ul>
<i>Motnje beljakovin apikalne membrane</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TRPC6 (prehodni receptorski potencialni kanal 6): SRNS;</li> <li>• EMP2 (epitelna membranska beljakovina 2): SRNS/steroidno odzivni nefrotski sindrom v otroštvu.</li> </ul>	/
<i>Motnje jedrnih beljakovin</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MAFB (transkripcijski faktor): karmo-tarzalna osteoliza, napredujoča KLB s končno ledvično odpovedjo;</li> <li>• LMNA (lamin A in C): družinska delna lipodistrofija, FSGS;</li> <li>• NXF5 (faktor izvoza jedrne RNK 5): SRNS/FSGS, motnja prevodnega sistema srca;</li> <li>• GATA3 (GATA vezavna beljakovina 3): sindrom HDR – hipoparatiroidizem, senzornevralna naglušnost, ledvične nepravilnosti);</li> <li>• NUP93 (nukleoporin 93kD): SRNS;</li> <li>• NUP107 (nukleoporin 107kD): SRNS/FSGS z začetkom v zgodnjem otroštvu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WT1 (beljakovina Wilmsovega tumorja): Denys-Drashev sindrom (difuzna mezangijska skleroza), Frasierjev sindrom (FSGS), WAGR sindrom (Wilmsov tumor, odsotnost roženice, anomalije sečil in spolovil intelektualna manjzmožnost);</li> <li>• LMX1B (transkripcijski faktor 1-<math>\beta</math>, LIM »homeobox«): sindrom »noht-pogačica« (FSGS), nefrotski sindrom;</li> <li>• SMARCAL1 (s HepA povezana beljakovina): Schimkejeva imunska-kostna distrofija (FSGS);</li> <li>• PAX2 (parni »box« gen 2): FSGS v odrasli dobi, sindrom ledvičnega koloborna.</li> </ul>
<i>Motnje mitohondrijskih beljakovin</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• COQ2 (4-hidroksibenzoat polipreniltransferaza): SRNS z zgodnjim začetkom, pomanjkanje koencima Q10;</li> <li>• COQ6 (biosinteza ubikinona, monooksigenaza COQ6): nefrotski sindrom s senzornevralno naglušnostjo, pomanjkanje koencima Q10;</li> <li>• ADACK4 (domena aarF, ki vsebuje kinazo 4): SRNS z začetkom v otroštvu, pomanjkanje koencima Q10.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MTTL1 (mitohondrijsko kodirana tRNK za levcin 1): mitohondrijska sladkorna bolezen, naglušnost s FSGS, sindrom MELAS (mitohondrijska encefalomiopatija, laktacidoza in kapi podobni dogodki);</li> <li>• PDS2 (podenota 2 dekaprenil-difosfat sintaze): Leighov sindrom (FSGS), pomanjkanje koencima Q10, FSGS.</li> </ul>
<i>Motnje lizosomskih beljakovin</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• NEU1 (sialidaza 1, N-acetil-<math>\alpha</math>-nevraminidaza): nefrosialidoza, SRNS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCARB2 (član 2 receptorja »scavenger« razreda B): sindrom akcijske mioklonusne odpovedi ledvic (FSGS), lizosomska motnja shranjevanja.</li> </ul>
<i>Motnje ostalih znotrajceličnih beljakovin</i>	

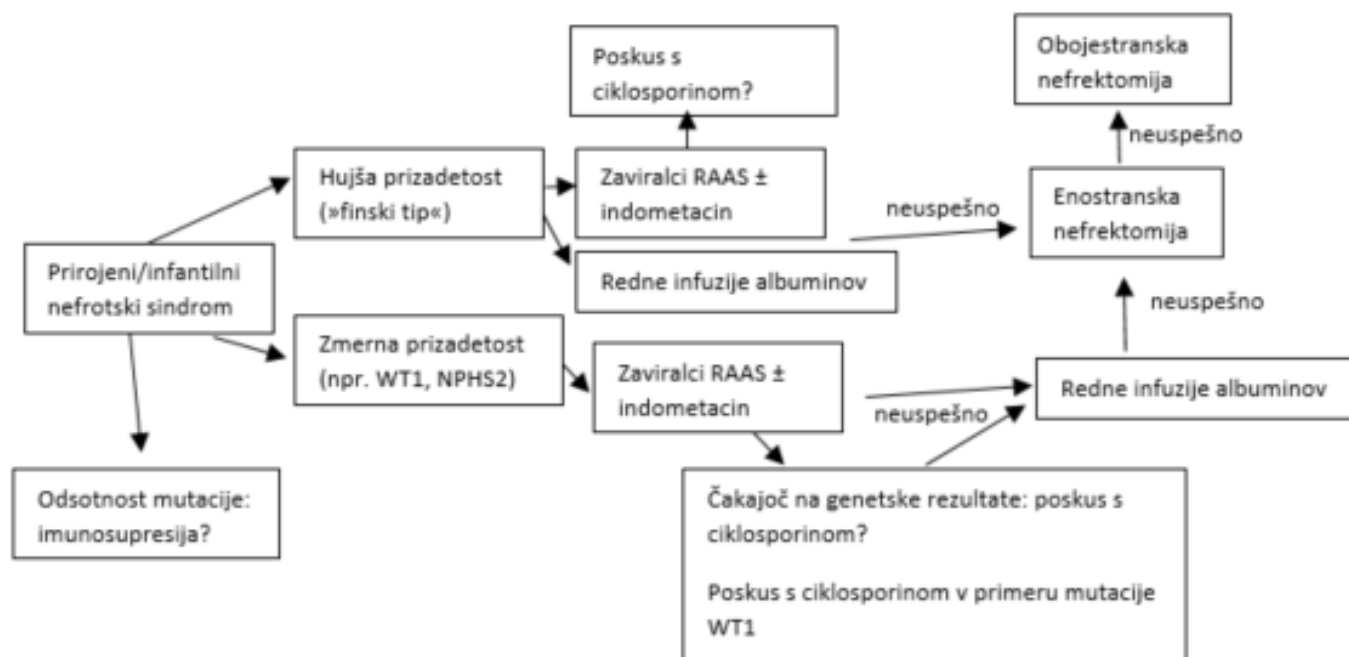
Monogeniski vzroki	Sindromski vzroki
<ul style="list-style-type: none"> <li>• APOE1 (apolipoprotein L1): FSGS (značilno za temnopolte);</li> <li>• PTPRO (receptor za tirozinsko fosfatazo tipa O): SRNS;</li> <li>• CRB2 («crumbs homolog 2»): družinski SRNS z zgodnjim začetkom;</li> <li>• DGKE (diacilglicerol kinaza-ε): atipični hemolitično- uremični sindrom, membranoproliferativne spremembe;</li> <li>• ZMPSTE24 (cinkova metaloproteinaza): mandibuloakralna displazija, FSGS;</li> <li>• PAMM2 (fosfomanomutaza 2): prirojena motnja glikozilacije, FSGS;</li> <li>• ALG1 (manoziltransferaza β1,4): prirojena motnja glikozilacije, prirojeni nefrotski sindrom;</li> <li>• CLUBN (kubilin): SRNS s začetkom v otroštvu, megaloblastna anemija;</li> <li>• TTC21B (sestavni del intraflagelarnega transporta-A): nefronoftiza, FSGS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WDR73 (WD ponavljajoča se domena 73): Galloway-Mowatov sindrom, SRNS/FSGS.</li> </ul>

Legenda: KLB – kronična ledvična bolezen, SRNS – steroidno odporen nefrotski sindrom, FSGS – žariščna segmentna glomeruloskleroza.

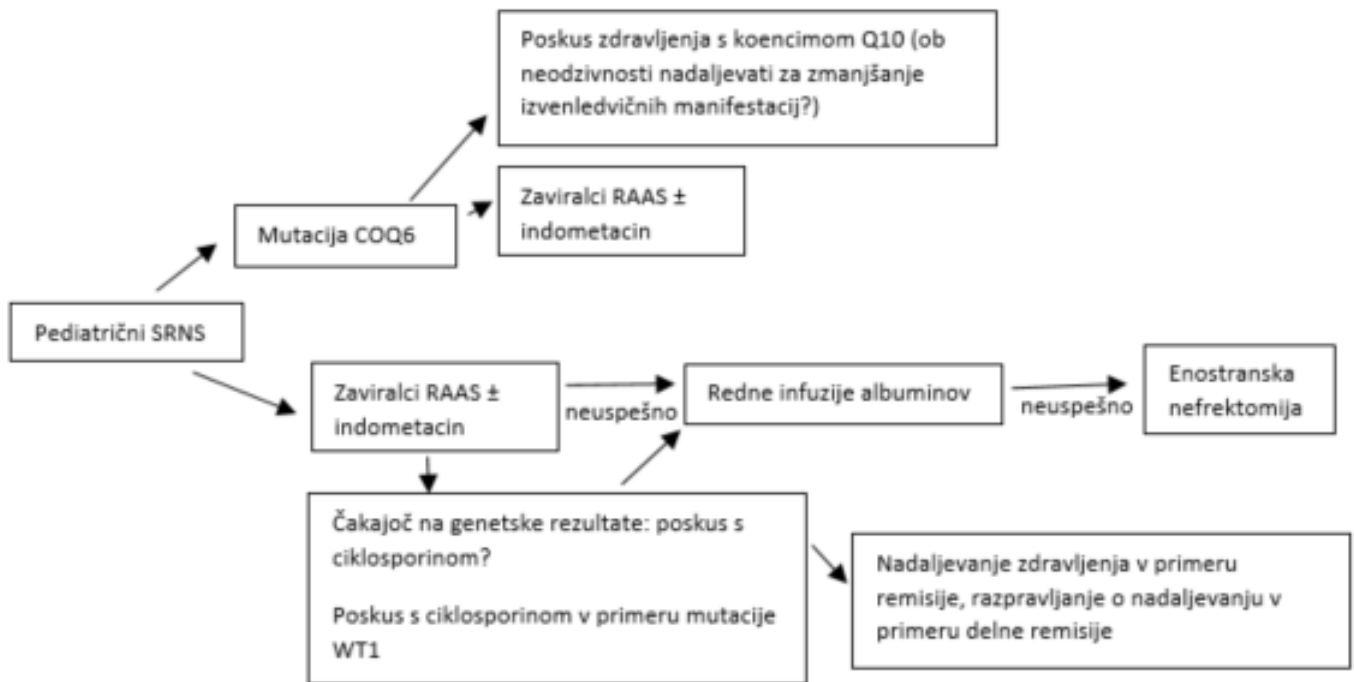
sindroma genetski z vplivom na številne beljakovine, tudi na strukturne, kot sta nefrin (odgovoren gen NPHS1, pojavlja se s t. i. nefrotskim sindromom finskega tipa) in podocin (odgovoren gen NPHS2). Na prvi pogled imunopresija pri bolnikih z dednimi strukturnimi okvarami podocitov nima smisla. Kljub temu klinična opazovanja, običajno opravljena pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z imunopresijo, ker genetski rezultat še ni bil na voljo, kažejo, da podskupina bolnikov doseže delno ali popolno remisijo, povezano s takim zdravljenjem. To pa odpira vprašanje o optimalnem zdravljenju v tej kohorti (30).

Preden se odločimo za zdravljenje genetskih vzrokov SRNS, je treba upoštevati več dejavnikov. Izrednega pomena sta starost in resnost začetnih simptomov. V tem pogledu so verjetno najbolj problematični bolniki s prirojenim

in infantilnim nefrotskim sindromom, saj se pri otrocih pogosto pojavljajo hudi simptomi, včasih že pred rojstvom (30, 31). V tej skupini bolnikov je potrebno razmisliti tako o genetskem testiranju kot tudi o biopsiji ledvic, saj imajo lahko posamezni bolniki dejansko bolezen z minimalnimi spremembami, ki pa se na zdravljenje s steroidi dobro odziva. Pri zdravljenju je treba upoštevati tudi rezultate genetskega testiranja. Čeprav gre pogosto le za mutacije v nekaj genih, so zdaj na voljo paneli za testiranje 30 ali več genov. Zato lahko domnevamo, da bodo v prihodnosti znani novi genetski vzroki. To pomeni klinično heterogenost, ne le med enakimi, temveč tudi med različnimi genotipi. Pri nekaterih bolniki z negativnim začetnim rezultatom testa gre morda za še monogeniski vzrok, ki ga še niso odkrili, kar vpliva na izbiro terapevtskega pristopa (30).



Slika 2: Pristop k zdravljenju genetskega prirojenega ali infantilnega nefrotskega sindroma. Legenda: RAAS – sistem renin-angiotenzin-aldosteron (30); o hujši prizadetosti govorimo, ko so za preprečevanje življenje ogrožajočega edema potrebne dnevne infuzije albuminov.



**Slika 3:** Pristop k zdravljenju pediatričnega steroidno odpornega nefrotskega sindroma. Legenda: SRNS – steroidno odporen nefrotski sindrom; RAAS – sistem renin-angiotenzin-aldosteron (30).

Zdravljenje genetskih oblik nefrotskega sindroma, še posebej SRNS, je še vedno predmet raziskav. Ob neodzivnosti na zdravljenje s steroidi in potrjeni genetski obliki bolezni doslej opravljene raziskave kažejo, da igra v teh oblikah imunosupresivno zdravljenje manjšo vlogo, razen zdravljenja s ciklosporinom, s katerim so v nekaj primerih dosegli uspešno remisijo (32). Najpogosteje se torej priporoča zdravljenje z zaviralci renin-angiotenzin-aldosteron sistema, občasno v kombinaciji z indometacinom, po potrebi pa z nefrektomijo in nadomestnim ledvičnim zdravljenjem. Enostranska ali celo obojestranska nefrektomija se uporablja kot (skrajna) terapevtska možnost za zmanjšanje ali zaustavitev proteinurije. Obojestranska nefrektomija je verjetno najagresivnejši pristop, ki bo po eni strani popolnoma zaustavil proteinurijo, normaliziral proteinski in lipidni status ter izboljšal prehransko stanje, po drugi strani pa vodil v neizogibno nadomestno ledvično zdravljenje (30). Pristop zdravljenja glede na prisotnost mutacije in na podlagi opravljenih (predvsem retrospektivnih) raziskav je prikazan na Slikah 2 in 3 (30). V prihodnosti bo potrebnih več kliničnih raziskav o optimalnem zdravljenju genetskega SRNS, ki bodo ocenile tudi vpliv motečih dejavnikov, korelacije genotipa/fenotipa, vpliv zmanjšanja proteinurije na stopnjo napredovanja v končno ledvično bolezen in drugo (30).

Doslej niso poročali o uspešnih genskih terapevtskih pristopih za genetske oblike SRNS. So pa poročali o mišjem

modelu za NPHS2, ki bi lahko imel pomembne posledice za razvoj specifičnih pristopov molekularnega zdravljenja (30,33). Druge raziskave so pokazale vlogo specifičnih miRNA v etiologiji žariščne segmentne glomeruloskleroze, ki je lahko primerna za specifično zdravljenje (30,34). V raziskavah molekularne biologije SRNS je gotovo še neodkrit potencial za razvoj novih načinov zdravljenja in potencialna zdravila za določene genetske oblike SRNS.

## OBRAVNAVA BOLNIKA Z GENETSKIM VZROKOM ALI SINDROMOM TUBULNE ALI METABOLNE BOLEZNI

V skupini bolnikov z genetskim vzrokom ali sindromom tubulne ali metabolne bolezni so klinični pojavi posledica porušene homeostaze. Naše telo mora vzdrževati ravnovesje tekočin, kislin in baz ter elektrolitov kljub velikim nihanjem zaradi prehrane, metabolizma in okoljskih dejavnikov. Natančneje, prav ledvični tubuli opravljajo to kritično nalogo s prilagajanjem reabsorpcije in izločanja, tako da končna količina in sestava urina ustrezata prehrani in okoljskim dejavnikom. Pri tem sodeluje cel niz transportnih proteinov v celicah tubulnega epitela, njihov pomen pa postane najbolj očiten, ko je okvarjen eden ali več od njih. Skupaj se te motnje imenujejo ledvične tubulopatije. Seznam genetskih tubulopatij je zbran v Tabeli 4 (35), nekatere pogostejše pa so opisane v enem

**Tabela 4:** Tubulne in metabolne ledvične bolezni z genetskim vzrokom bolezni, razvrščene glede na segment tubula, ki izraža okvarjeni prenašalec/kanal (8,35–50).

Ledvična tubulna ali metabolna bolezen	Okvarjen(i) gen(i)	Klinične značilnosti
<i>Proksimalni tubul</i>		
Primarni ledvični Fanconijev sindrom tipa 1–4	GATM, SLC34A1, EHHADH, HNF4A	Generalizirana disfunkcija proksimalnega tubula; glukozurija, fosfaturija, generalizirana aminoacidurija, ledvična tubulna acidoza tipa II, hipokalemija, izguba natrija, dehidracija.
Fanconi Bicklov sindrom	SLC2A2	Bolezen kopičenja glikogena; proksimalna ledvična tubulna okvara, slabša zmožnost izrabe glukoze in galaktoze, kopičenje glikogena v jetrih in ledvicah.
Dentova bolezen	CLCN5, OCRL	Nefrolitiazia, nefrokalcinoza, sekundarni ledvični Fanconijev sindrom.
Dentova bolezen tipa 2/ Lowejev sindrom	OCRL	Prizadetost oči (katarakte), centralnega živčnega sistema (hipotonija, odsotnost tetivnih refleksov, motorično nenapredovanje, duševna manjrazvitost) in ledvic (ledvični Fanconijev sindrom, glomeruloskleroza, kronična ledvična bolezen).
Ledvična tubulna acidoza tipa 3	CA2	Acidoza, hipokalemija.
Dedni hipofosfatemični rahitis s hiperkalciurijo	SLC34A3	Izguba fosfata preko urina, hipofosfatemični rahitis, upogibanje kosti, nizka rast, povišane vrednosti vitamina D, hiperkalciurija.
Na kromosom X-vezani hipofosfatemični rahitis	PHEX	Na vitamin D odporni rahitis s hipokalciurijo.
Cistinurija A in B	SLC3A1, SLC7A9	Cistinski kamni.
Intoleranca lizinuričnega proteina	SLC7A7	Ledvični kamni, izguba fosfata preko urina, osteopenija.
Hartnupova motnja	SLC6A19	Izpuščaji, ataksija, psihotično vedenje, povečano izločanje nevtralnih aminokislin z urinom.
Iminoglicinurija	SLC36A2+SLC6A20/ SLC6A19	Nenormalnost ledvičnega prenosa glicina in iminokislin prolina in hidroksiprolina; možna povezava s hipertenzijo, glukozurijo, nefrolitiazio, duševno manjrazvitostjo, atipično atrofijo možganskih vijug, gluhostjo in slepoto.
Dikarboksilna aminoacidurija	SLC1A1	Glutaminska in asparaginska aminoacidurija, nekateri z dodatno okvaro prenosa v črevesju, povezano s hipoglikemijo na tešče.
Primarna hiperoksalurija tipa 1 in 2	AGXT, GRHPR	Ledvični kamni, kronična ledvična bolezen.
Pomanjkanje adenin-fosforibozil-transferaze	APR5	Ledvični kamni.
Ksantinurija	XHD	Ledvični kamni (ksantinski).
Glukozurija	SLC5A2, SGLT2, SLC5A1, SGLT1	Glukozurija, malabsorpcija glukoze in galaktoze.
<i>Debeli ascendentni del zanke</i>		
Bartterjev sindrom tipa 1–5	SLC12A1, KCNJ1, CLCNKB, BSND, CLCNKA+CLCNKB, MAGED2	Hipokalemična alkalozia, hiperkalciurija, poliurija, nenapredovanje.
Hipomagnezemija tipa 3	CLDN16	Hipomagnezemija, nefrokalcinoza, kronična ledvična bolezen, epileptični napadi.
Hipomagnezemija tipa 5	CLDN19	Hipomagnezemija, nefrokalcinoza, hiperkalciurija.
Avtosomno-dominantna hipokalcemija	CaSR	Hipokalcemija, hipoparatiroidizem, hiperkalciurija.
Kenny-Caffeyjev sindrom tipa 2	FAM111A	Hipoparatiroidizem, nizka rast, zapoznelo zaprtje velike fontanele, nenormalnosti oči.
<i>Distalni zaviti tubul</i>		
Gitelmanov sindrom	SLC12A3	Hipokalciurija, hipomagnezemija, hipotenzija.
Sindrom SeSAME	KCNJ10	SeSAME: <i>angl.</i> seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, electrolyte wasting: epileptični napadi, senzoričevralna naglušnost, ataksija, duševna zaostalost, izguba elektrolitov.

Ledvična tubulna ali metabolna bolezen	Okvarjen(i) gen(i)	Klinične značilnosti
Pseudohipoaldosteronizem tipa 2b-e (Gordonov sindrom)	WNK4, WNK1, KLHL3, CUL3	Pseudohipoaldosteronizem, hiperkaliemija, hiperkloremija, acidoza, hipertenzija.
Hipomagnezemija tipa 1 in 2	TRPM6, FXD2	Hipomagnezemija, sekundarna hipokalcemija.
Avtosomno dominantna hipomagnezemija	KCNA1	Izguba magnezija skozi ledvice ali črevesje, kar povzroči tetanijo, srčne aritmije in epileptične napade.
S HNF1B-povezana ledvična bolezen	HNF1B	HNF1B kodira transkripcijski faktor, ki sodeluje pri zgodnjem razvoju ledvic, trebušne slinavke, jeter in spolovil (možni pojavi); ledvična prizadetost vključuje ledvične ciste (večinoma nekaj kortikalnih cist), eno samo ledvico, hipokalemijo in hipomagnezemijo, povezano s tubulno disfunkcijo, redkeje pa Fanconijev sindrom in kromofobni ledvični karcinom.
Hipomagnezemija, epileptični krči in duševna zaostalost tipa 1 in 2	CNNM2, ATP1A1	Hipomagnezemija, epileptični napadi in duševna zaostalost.
<i>Zbiralni tubul</i>		
Pseudohipoaldosteronizem tipa 1	SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, NR3C2	Pseudohipoaldosteronizem, hiperkaliemija, hiponatremija.
Liddlov sindrom	SCNN1B, SCNN1G	Pseudohiperaldosteronizem, hipertenzija.
Navidezni presežek mineralokortikoidov	HSD11B2	Hipertenzija, hipokalemija in znižana raven aldosterona v plazmi ter nenormalno razmerje med kortizolom in kortizonom v urinu.
Glukokortikoidno odpravljivi aldosteronizem	CYP11B1/CYP11B2	Hipertenzija, hipokalemija.
Nefrogeni diabetes insipidus	AVPR2, AQP2	Poliurija, polidipsija.
Nefrogeni sindrom neustrezne antidiureze	AVPR2, GNAS	Hiponatremija, zmanjšana osmolalnost seruma, neustrezno povečanje osmolalnosti urina, nizka koncentracija antidiuretičnega hormona.
Distalna ledvična tubulna acidoza	SLC4A1 (tip 1), ATP6V1B1, ATP6VOA4, FOXI1, WDR72	Tip 1: acidoza s hemolitično anemijo, ledvični kamni, rahitis. Značilnosti pri ostalih tipih: acidoza, nefrokalcinoza, senzorinevralna naglušnost, nenapredovanje, osteomalacija.
<i>Druge genetske bolezni, ki prizadenejo tubule</i>		
Cistinoza	CTNS	Ledvični Fanconijev sindrom, fotofobija, znižani tiroksin.
Atipični hemolitično-uremični sindrom	CFH, CFHR1, CFHR3, MCP, ADAMTS13	Trombocitopenija, hemolitična anemija, akutna ledvična odpoved.
Fabryjeva bolezen	GLA	Angiokeratomi, žariščna segmentna glomeruloskleroza, kronična ledvična bolezen z nastopom v odrasli dobi.

od poglavij zbornika. V tabelo smo vključili tudi metabolne bolezni, pri katerih klinične posledice prav tako odlikavajo vlogo prizadetega transportnega proteina (8, 35).

Ob sumu na tubulopatijo se v začetku obravnave svetuje določitev mikroacidobazičnega statusa v venski krvi, biokemični profil (natrij, kalij, klorid, bikarbonat, sečnina, kreatinin, kalcij, magnezij, fosfat) ter glede na anamnezo lahko še določitev osmolalnosti seruma ter razmerja renin/aldosteron. Opravimo tudi kompletni pregled urina z razmerjem proteini/kreatinin ter kalcij/kreatinin v urinu ter glede na anamnezo lahko še osmolalnost urina,  $\beta$ 2-mikroglobulin in metabolno presejalno testiranje. Če

začetno testiranje kaže na tubulopatijo, je treba pridobiti parna vzorca urina in seruma, da se omogoči izračun frakcijskega izločanja natrija (FeNa) in magnezija (FeMg) poleg transtubulnega gradienta kalija in maksimalne tubulne reabsorpcije fosfata glede na hitrost glomerulne filtracije. Ta delna izločanja lahko zagotovijo vpogled v ravnanje z elektroliti v ledvicah in dokažejo osnovno patologijo. UZ ledvic bo odkril nefrokalcinozo ali nefrolitiazno, hidronefrozo in prirojene anomalije ledvic in sečil, ki so lahko povezane s patologijo tubulov, kot je bolezen, povezana s HNF1B (51).

Nadalje je smiselna genetska potrditev bolezni. Iz Tabele

4 je razvidno, da danes poznamo številne gene za tubulne in metabolne bolezni ledvic, ob nadaljnjih raziskavah pa se bo seznam v prihodnosti še razširil. Ob sumu na katero od bolezni se diagnoza včasih postavi že ob specifičnem fenotipu, vendar se vseeno priporoča genetska potrditev zaradi možnih pomembnih vplivov na genetsko svetovanje ter zdravljenje (35). Genetska potrditev je pomembna tudi z vidika dejstva, da se lahko tubulopatije in metabolne ledvične bolezni kažejo z različnimi nespecifičnimi kliničnimi značilnostmi, ki so lahko diagnostično zahtevne.

Ali se genetsko testiranje izvaja s sekvenciranjem posameznih genov, ciljne plošče ali celotnega eksoma/genoma je odvisno od zanesljivosti klinične diagnoze in lokalne razpoložljivosti oz. cenovne dostopnosti. Če se z izbranim sekvenciranjem genov ne identificira nobena vzročna različica, je za postavitev genetske diagnoze potreben naknadni bolj celovit pristop, kot je prikazano v prvem delu prispevka (9, 35). Pri približno tretjini bolnikov s tubulopatijo pri otrocih ni mogoče postaviti genetske diagnoze, ta delež pa se poveča na več kot dve tretjini pri tistih osebah z začetkom težav v odrasli dobi (52, 53).

Osnova zdravljenja je nadomeščanje vode in elektrolitov. To lahko predstavlja izziv za večino bolnikov, zlasti za dojenčke, ki imajo velike potrebe po tekočini, kar pogosto ogroža njihovo sposobnost, da zaužijejo ustrezno število kalorij. Zgodnji prehranski vnos v tem okolju je nujen za pospešitev rasti, pogosto pa je potrebno dodajati hrano prek gastrostome. Nadomeščanje elektrolitov pogosto zahteva na videz zaskrbljujoče odmerke kalija, natrija, bikarbonata in fosfata. Kljub temu pa pri številnih stanjih normalnih serumskih vrednosti morda ne bo mogoče doseči in morda celo terapevtski cilji niso realni; namesto tega se osredotočamo na optimiziranje rasti in izogibanje pojavom simptomov. Hiperkalciurijo in nefrokalcinozo obvladujemo z zadostnim vnosom tekočine in dodatkom citrata, ki veže kalcij v urinu in preprečuje kristalizacijo. Na voljo so tudi druge terapije, specifične za bolezni, kot to velja na primer pri Bartterjevem sindromu (51). Zdravljenje povišanega krvnega tlaka je odvisno od osnovnega vzroka. Poleg nefarmakoloških ukrepov zniževanja krvnega tlaka se za določene bolezni svetujejo specifična zdravila za zniževanje krvnega tlaka (54).

## ZAKLJUČEK

Genetski in sindromski vzroki bolezni predstavljajo obsežno skupino vzrokov kronične ledvične bolezni v zgodnji otroški dobi. H genetski diagnozi nas usmeri klinična slika, ki nam vsaj okvirno poda, ali gre pri otroku za strukturno, glomerulno ali tubulno/metabolno

bolezen. Fenotip nas dalje vodi k postavitvi klinične diagnoze, ki potrebuje še genetsko potrditev. Slednja je v pomoč tudi pri ugotavljanju, ali gre le za izolirano motnjo ali del sindroma, ki prizadene več organov. Obravnava in zdravljenje sta nadalje odvisna od genetske motnje, ob omejitvah genetskega zdravljenja pa je pristop simptomatski in podporni. Vključuje vzdrževanje ledvičnega zdravja, spremljanje bolnika, nadzorovanje krvnega tlaka, ustrezen vnos tekočin, prehransko podporo, nadomestno ledvično zdravljenje. Zaradi kompleksnosti obravnave je pomemben multidisciplinarni pristop, ki vključuje številne zdravstvene delavce (neonatologi, pediatrični nefrologi, urologi, genetiki, patologi, primarni pediatri, zdravniki drugih specialnosti glede na pojave zunaj ledvic, specializirane medicinske sestre, dietetiki).

## LITERATURA

1. KDIGO Conference Participants. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2022; 101: 1126–41.
2. Harambat J, Madden I, Hogan J. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease. *Nephrol Ther.* 2021; 17: 476–84.
3. 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.
4. Cunha MFMD, Sevignani G, Pavanelli GM, Carvalho M, Barreto FC. Rare inherited kidney diseases: an evolving field in nephrology. *J Bras Nefrol.* 2020; 42: 219–30.
5. Pal A, Reidy KJ. Genetic syndromes affecting kidney development. *Results Probl Cell Differ.* 2017; 60: 257–79.
6. Wuttke M, Li Y, Li M, Sieber KB, Feitosa MF, Gorski M, et al. A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals. *Nat Genet.* 2019; 51: 957–72.
7. Groopman EE, Rasouly HM, Gharavi AG. Genomic medicine for kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14: 83–104.
8. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet.* 2010; 375: 1287–95.
9. Joly D, Bérout C, Grünfeld JP. Rare inherited disorders with renal involvement – approach to the patient. *Kidney Int.* 2015; 87: 901–8.
10. Zhang H, Ding J, Wang F, Yu L. Attitudes toward genetic diagnosis and prenatal diagnosis of X-linked Alport syndrome in China. *Nephrology (Carlton).* 2012; 17: 398–401.
11. Martín C, Darnell A, Durán C, Bermúdez P, Mellado F, Rigol S. Magnetic resonance imaging of the intrauterine fetal genitourinary tract: normal anatomy and pathology. *Abdom Imaging.* 2004; 29: 286–302.
12. Chevalier RL. CAKUT: a pediatric and evolutionary perspective on the leading cause of CKD in childhood. *Pediatr Rep.* 2023; 15: 143–53.
13. 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.
14. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM, Giles RH, Knoers NV. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11: 720–31.



15. Capone VP, Morello W, Taroni F, Montini G. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract: the current state of play. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 796.
16. Chevalier RL. Bioenergetic evolution explains prevalence of low nephron number at birth: risk factor for CKD. *Kidney360.* 2020; 1: 863–79.
17. Erger F, Bröchle NO, Gembruch U, Zerres K. Prenatal ultrasound, genotype, and outcome in a large cohort of prenatally affected patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease and other hereditary cystic kidney diseases. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295: 897–906.
18. Roume J, Ville Y. Prenatal diagnosis of genetic renal diseases: breaking the code. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24: 10–8.
19. MacDermot KD, Saggar-Malik AK, Economides DL, Jeffery S. Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1) presenting in utero and prognosis for very early onset disease. *J Med Genet.* 1998; 35: 13–6.
20. Chetty S; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Multicystic dysplastic kidney. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 225: B21–2.
21. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006; 7: 125–48.
22. Wolf MTF, Bonsib SM, Larsen CP, Hildebrandt F. Nephronophthisis: a pathological and genetic perspective. *Pediatr Nephrol.* 2024; 39: 1977–2000.
23. Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 23–35.
24. Singh S, Chaurasia A, Gopal N, Malayeri A, Ball MW. Treatment strategies for hereditary kidney cancer: current recommendations and updates. *Discov Med.* 2022; 34: 205–20.
25. Lipska-Ziętkiewicz BS. Genetic steroid-resistant nephrotic syndrome overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. In: *GeneReviews® 2021* [cited 2024 Jan 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573219/>
26. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14: 57–70.
27. Ha TS. Genetics of hereditary nephrotic syndrome: a clinical review. *Korean J Pediatr.* 2017; 60: 55–63.
28. Kashtan C. Multidisciplinary management of Alport syndrome: current perspectives. *J Multidiscip Healthc.* 2021; 14: 1169–80.
29. Kashtan CE, Ding J, Gregory M, Gross O, Heidet L, Knebelmann B, et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 5–11.
30. Kemper MJ, Lemke A. Treatment of genetic forms of nephrotic syndrome. *Front Pediatr.* 2018; 6: 72.
31. Holmberg C, Antikainen M, Rönnholm K, Ala Houhala M, Jalanko H. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol.* 1995; 9: 87–93.
32. Klaassen I, Özgören B, Sadowski CE, Möller K, van Husen M, Lehnhardt A, et al. Response to cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome: discontinuation is possible. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 1477–83.
33. Tabatabaeifar M, Wlodkowski T, Simic I, Denc H, Mollet G, Weber S, et al. An inducible mouse model of podocin-mutation-related nephrotic syndrome. *PLoS One.* 2017; 12: e0186574.
34. Leierer J, Mayer G, Kronbichler A. Primary focal segmental glomerulosclerosis: miRNAs and targeted therapies. *Eur J Clin Invest.* 2016; 46: 954–64.
35. Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R, Bockenbauer D. Inherited tubulopathies of the kidney: insights from genetics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16: 620–30.
36. Foreman JW. Fanconi syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66: 159–67.
37. Mohandas Nair K, Sakamoto O, Jagadeesh S, Nampoothiri S. Fanconi-Bickel syndrome. *Indian J Pediatr.* 2012; 79: 112–4.
38. Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 2201–12.
39. Goswami RP, Mondal S, Karmakar PS, Ghosh A. Type 3 renal tubular acidosis. *Indian J Nephrol.* 2012; 22: 466–8.
40. Bergwitz C, Miyamoto KI. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapy. *Pflugers Arch.* 2019; 471: 149–63.
41. Cheon CK, Lee BH, Ko JM, Kim HJ, Yoo HW. Novel mutation in SLC6A19 causing late-onset seizures in Hartnup disorder. *Pediatr Neurol.* 2010; 42: 369–71.
42. Bröer S, Bailey CG, Kowalczyk S, Ng C, Vanslambrouck JM, Rodgers H, et al. Iminoglycinuria and hyperglycinuria are discrete human phenotypes resulting from complex mutations in proline and glycine transporters. *J Clin Invest.* 2008; 118: 3881–92.
43. Melançon SB, Dallaire L, Lemieux B, Robitaille P, Potier M. Dicarboxylic aminoaciduria: an inborn error of amino acid conservation. *J Pediatr.* 1977; 91: 422–7.
44. Wu Y, Zhang C, Huang X, Cao L, Liu S, Zhong P. Autosomal dominant hypocalcemia with a novel CASR mutation: a case study and literature review. *J Int Med Res.* 2022; 50: 3000605221110489.
45. Yerawar C, Kabde A, Deokar P. Kenny-Caffey syndrome type 2. *QJM.* 2021; 114: 267–9.
46. Glaudemans B, van der Wijst J, Scola RH, Lorenzoni PJ, Heister A, van der Kemp AW, et al. A missense mutation in the Kv1.1 voltage-gated potassium channel-encoding gene KCNA1 is linked to human autosomal dominant hypomagnesemia. *J Clin Invest.* 2009; 119: 936–42.
47. Chauveau D, Faguer S, Bandin F, Guignon V, Chassaing N, Decramer S. HNF1B-related disease: paradigm of a developmental gene and unexpected recognition of a new renal disease. *Nephrol Ther.* 2013; 9: 393–7.
48. Funder JW. Apparent mineralocorticoid excess. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017; 165: 151–3.
49. McMahon GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004; 48: 682–6.
50. Mammadova J, Kara C, Çelebi Bitkin E, İzci Güllü E, Aydın M. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis mimicking hyporeninemic hypoaldosteronism: case report of two infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2023; 15: 214–9.
51. Kermond R, Mallett A, McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38: 651–62.
52. Ashton EJ, Legrand A, Benoit V, Roncelin I, Venisse A, Zennaro MC, et al. Simultaneous sequencing of 37 genes identified causative mutations in the majority of children with renal tubulopathies. *Kidney Int.* 2018; 93: 961–7.
53. Hureau M, Ashton E, Dahan K, Houillier P, Blanchard A, Cormier C, et al. High-throughput sequencing contributes to the diagnosis of tubulopathies and familial hypercalcemia hypocalciuria in adults. *Kidney Int.* 2019; 96: 1408–16.
54. Raina R, Krishnappa V, Das A, Amin H, Radhakrishnan Y, Nair NR, et al. Overview of monogenic or Mendelian forms of hypertension. *Front Pediatr.* 2019; 7: 263.

*Avtor za dopisovanje:*

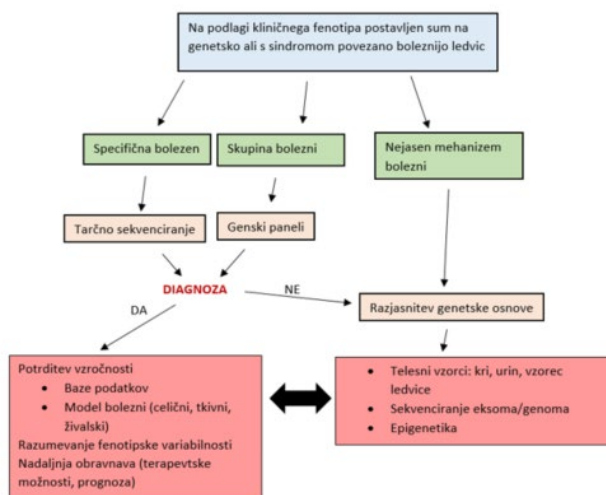
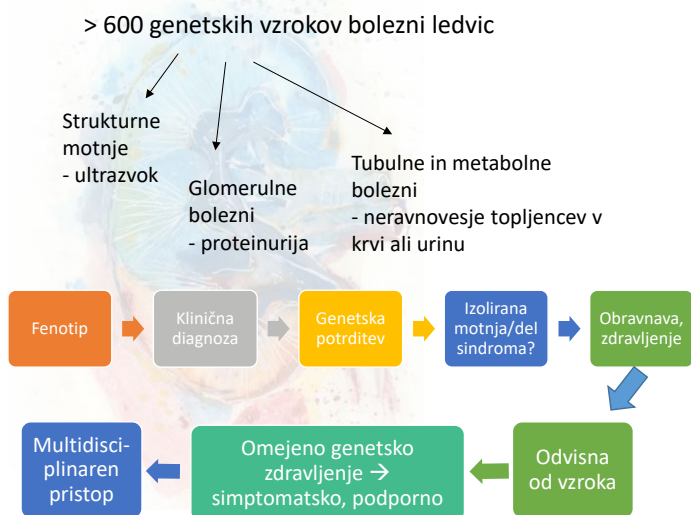
Asist. dr. Mirjam Močnik, dr. med.

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

SLIKOVNI IZVLEČEK

# PEDIATRIČNI BOLNIK Z GENETSKO ALI SINDROMSKO BOLEZNIJO, KI PRIZADENE LEDVICE

## Pristop k diagnosticiranju in zdravljenju



# BOLNIK Z OKUŽBO SEČIL – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU DOJENČKOV IN MALČKOV

## PATIENT WITH A URINARY TRACT INFECTION – APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INFANTS AND TODDLERS

Tadej Petek<sup>1,3</sup>, Nataša Marčun Varda<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za otroško kirurgijo, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

<sup>2</sup> Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

<sup>3</sup> Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

### IZVLEČEK

Okužbe sečil so v obdobju otroštva eden najpogostejših razlogov za vročinsko stanje in obisk pediatra na primarni ravni. Vodilni uropatogen je *Escherichia coli* (*E. coli*), v zadnjih letih pa se pogosteje srečujemo s sevi ne-*E. coli* in sevi, odpornimi na običajne kemoterapevtike. Okužbe sečil so lahko prvi kazalnik prirojene nepravilnosti sečil, pogosto s pridruženim vezikoureternim refluksom (VUR). Ker je klinična slika dojenčkov in malčkov pogosto neznačilna, je ločitev med okužbo spodnjih in zgornjih sečil težavna. Pomembno je zlasti prepoznati vročinsko okužbo sečil, ki jo v okrog 10 % spremlja bakteriemija. Ključna preiskava je odvzem vzorca urina za nativni pregled in preveritev urinokulture. Na podlagi klinične slike razlikujemo okužbo sečil s simptomi od bakteriurije brez simptomov, za katero ni potrebno antibiotično zdravljenje. Dojenčke z okužbo zgornjih sečil sprejmemo na bolnišnični oddelek in zdravimo empirično z gentamicinom, po prejemu urinokulture pa zdravljenje po potrebi prilagodimo. Pri otrocih, mlajših od 3 mesecev, dodamo ampicilin intravensko. Zdravljenje traja v celoti 7 do 14 dni. Ultrazvočna mikcijska cistouretrografija se svetuje pri otrocih z dejavniki tveganja po prvi okužbi zgornjih sečil ter pri ponavljajočih se okužbah zgornjih sečil. V primeru prisotnosti VUR, na UZ ugotovljenih morfoloških sprememb ledvic ali prisotnosti kronične ledvične bolezni otroka spremlja pediater nefrolog v sodelovanju z izbranim pediatrom.

**Ključne besede:** okužba sečil, novorojenček, dojenček, malček, diagnosticiranje, zdravljenje, spremljanje.

### ABSTRACT

Urinary tract infections during childhood are among the most common reasons for a febrile condition and a visit to the primary care paediatrician. The leading uropathogen is *Escherichia coli* (*E. coli*), but in recent years, non-*E. coli* strains and strains resistant to conventional chemotherapeutic agents have emerged. Urinary tract infections may be the first indication of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, often with associated vesicoureteral reflux (VUR). The clinical picture of infants and toddlers is frequently uncharacteristic, hence the distinction between lower and upper urinary tract infections may be difficult. It is particularly important to recognise a febrile urinary tract infection that is accompanied by bacteraemia in around 10% of cases. The key investigation is the collection of a urine sample for native examination and verification by urine culture. Based on the clinical picture, we distinguish symptomatic urinary tract infection from asymptomatic bacteriuria, which does not require antibiotic therapy. Infants with clinical upper urinary tract infections are admitted to hospital and treated empirically with gentamicin, with the antibiotic being adjusted, if necessary, after receiving the urine culture. Intravenous ampicillin is added in children younger than 3 months. Treatment generally lasts 7 to 14 days in total. Ultrasound micturition cystourethrography is advised in children after a first upper urinary tract infection with risk factors, and in children with recurrent upper urinary tract infections. If VUR is present, morphological changes of the kidneys are identified on ultrasound, or chronic kidney disease is present, the child should be followed up by a paediatric nephrologist in cooperation with the primary care paediatrician.

**Key words:** urinary tract infection, neonate, infant, toddler, diagnostics, treatment, follow-up.

## UVOD

Okužbe sečil so poleg okužb dihal med nalezljivimi boleznimi najpogostejši vzrok za obisk zdravnika (1). Pri otrocih, starih do 5 let, je okužba sečil vzrok za akutno vročinsko stanje pri 3–7 % otrok. V prvih 6 mesecih se pogosteje pojavljajo pri dečkih, in sicer z incidenco 5 %, po prvem letu starosti pa prednjačijo dekleta z incidenco okužb sečil v predšolskem obdobju okrog 11 % (2). Vodilni uropatogen je *E. coli*, vendar v nekaterih okoljih in pri bolnikih z dejavniki tveganja za zapletene okužbe sečil pridobivajo na pogostosti sevi rodov *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Proteus* in *Pseudomonas* (3). Pojavljajo se pri otrocih z normalno anatomijo sečil, lahko pa so prvi kazalnik prirojene nepravilnosti sečil. Za otroke so akutne okužbe sečil obremenjujoče z vidika samih simptomov okužbe, a hkrati pomenijo tveganje za dolgotrajne posledice na ledvicah, predvsem za pojav ledvičnih brazgotin pri vročinskih okužbah sečil (2, 4).

Podatki iz populacijskih raziskav opisujejo pojav ledvičnih brazgotin pri 10–26 % otrok po preboleli okužbi sečil. Na pojav brazgotinjenja vplivajo število okužb in stopnja okužbe sečil, prisotnost vezikoureternega refluksa (VUR) v zgornja sečila in prirojenih nepravilnosti sečil, a tudi nekateri genetski dejavniki, zlasti polimorfizmi mitohondrijskih genov (5). Ledvične brazgotine povezujemo z zastojem rasti ledvic, s ponavljajočimi se okužbami zgornjih sečil,

z oslABLJENIM delovanjem ledvic, s preeklampsijo v nosečnosti, z zgodnjim pojavom hipertenzije in s kronično ledvično boleznijo (2, 4). Približno 30 % otrok po preboleli prvi vročinski okužbi sečil ima VUR (6). Iz teh razlogov je pomembno poznati in izvajati pravilen diagnostični in terapevtski pristop k otroku z okužbo sečil, toda tudi poznati in izvajati priporočila za spremljanje otroka po akutni okužbi sečil (7). To pa je tudi namen tega prispevka.

V skladu s priporočili Evropskega združenja za urologijo in Evropskega združenja za pediatrično urologijo (EAU/ESPU) razvrščamo okužbe sečil pri otrocih **glede na mesto okužbe** sečil (zgornja ali spodnja sečila), **glede na epizodo** (prva okužba ali ponavljajoča se okužba, ki jih dalje razdelimo na *neobvladane okužbe*, *vztrajajoče okužbe* v primeru ponovitve v 14 dneh po zaključku zdravljenja prejšnje okužbe sečil, praviloma z istim patogenom, in *ponovne okužbe* po več kot 14 dneh od zaključenega zdravljenja), **glede na simptome** na okužbe s simptomi (dizurija, polakisurija in suprapubična bolečina pri otrocih z akutnim cistitisom ter vročina, oslabelelost in bolečina ledveno pri otrocih z akutnim pielonefritisom) in na bakteriurijo brez simptomov (brez levkociturije). Opozoriti velja, da pri bolnikih s *pomembno bakteriurijo in levkociturijo* okužba lahko poteka brez simptomov. Razvrščamo jih še **glede na dejavnike tveganja** v nezapletene (enostavne) in zapletene okužbe sečil (2, 4).

**Tabela 1:** Pogosto uporabljeni izrazi v povezavi z okužbo sečil.

Kategorija	Izraz	Definicija
Simptomi in znaki	Febrilna (vročinska) okužba sečil	Okužba sečil s telesno temperaturo $\geq 38$ °C.
	Okužba sečil s simptomi	Okužba sečil z vročino in/ali simptomi okužbe.
	Bakteriurija brez simptomov (asimptomatska)	Pomembna bakteriurija pri otroku brez simptomov okužbe sečil.
	Sterilna piurija	Povečano število levkocitov v urinu brez rasti bakterij v urinokulturi.
Mesto okužbe	Funkcionalna nenevrogena disfunkcija sečnega mehurja	Disfunkcija mehurja, ki vključuje a) idiopatski čezmerno aktivni nenevrogeni mehur, b) disfunkcionalno mikcijo ali mikcijo z napanjanjem, c) premalo aktiven («len») nenevrogeni mehur in d) primarno disfunkcijo vratu mehurja po operaciji ekstrofije mehurja (visokotlačni majhen mehur).
	Okužba zgornjih sečil	Okužba ledvic in uretrov.
	Okužba spodnjih sečil	Okužba sečnega mehurja in uretre, a brez okužbe zgornjih sečil (cistitis, uretritis, epididimitis).
	Pielonefritis	Okužba ledvic (pielonefritis, ledvični absces).
Resnost okužbe	Cistitis	Okužba sečnega mehurja.
	Zapletena okužba sečil	Okužba sečil pri otrocih z anatomskimi in funkcionalnimi nepravilnostmi sečil.
	Zapleteni cistitis	Okužba mehurja pri otrocih s pridruženimi boleznimi, z nepravilnostmi mehurja, vstavljenim urinskim katetrom ali netipičnim potekom okužbe.
Stanje ledvic	Refluksna nefropatija	Spremembe ledvičnega korteksa v povezavi z vezikoureternim refluksom (lahko gre za prirojeno displazijo ali pridobljene brazgotine).
	Ledvične brazgotine	Pridobljene poškodbe ledvic po prebolem akutnem pielonefritisu.
	Ledvična displazija	Prirojene nepravilnosti ledvičnega korteksa.

V slovenskem prostoru imamo že na voljo kar nekaj prispevkov o diagnosticiranju, zdravljenju in sledenju otrok po okužbi sečil, ki jih kot konsenzualne smernice uporabljamo v posameznih ustanovah (8–11). Poleg priporočil EAU/ESPU iz leta 2015 (4) in njihove posodobitve iz leta 2021 (2) so zainteresiranemu bralcu dostopna britanska priporočila NICE (*angl.* National Institute for Health and Clinical Excellence) (12), priporočila Ameriške akademije za pediatrijo (AAP) (13), švicarska (14) in italijanska priporočila za obravnavo prve okužbe sečil pri majhnih otrocih (15) ter nekateri pregledni prispevki (7, 9, 16–20). V Tabeli 1 opisujemo pogosteje uporabljene izraze, ki so v uporabi pri otrocih z okužbo sečil (20, 21).

## NAČIN PRAVILNEGA ODVZEMA URINA

Za pravilno diagnosticiranje akutne okužbe sečil pri otrocih je pomembno pravilno odvzeti vzorec urina. Najpogosteje se odločamo za neinvazivne načine odvzema, pri katerih vzorec prestrežemo med spontanim uriniranjem. Pri večjih otrocih in tistih malčkih, ki so sposobni hotenega uriniranja, po očiščenju zunanjega spolovila prestrežemo vmesni curek urina, začetnega pa zavržemo, ker praviloma ni sterilni. Pri dojenčkih in malčkih večinoma uporabimo urinsko vrečko, pri čemer upoštevamo veliko verjetnost onečiščenja urinskega vzorca. Pri vzorcih urina, pridobljenih z urinsko vrečko, lahko kot definitivni izvid smatramo le negativno (nepatološko) preiskavo, pri pozitivnih izvidih pa se priporoča odzem ponoviti ali uporabiti boljše metode odvzema (19). Vzorec lahko poizkusimo pridobiti med spontanim odvajanjem seča malčka po zaužitju tekočine in z manevri za spodbujanje izločanja urina z masiranjem suprapubičnega in sakralnega področja. Naslednja stopnja odvzema je kateterizacija sečnega mehurja, ki je hitra in varna metoda s tveganjem onečiščenja vzorca okrog 10 % (2). Kateterizacije sečnega mehurja za pridobitev vzorca seča zaradi invazivnosti in pridruženih tveganj (vnos bakterij v sečni mehur, zlasti ob urodinamsko neugodnih pogojih, hematurija, poškodba sečnice) ne priporočamo v pediatričnih ambulantah na primarni ravni, v bolnišničnem okolju pa jo izvajamo izjemoma (2, 4, 19). Suprapubične aspiracije pa se izjemoma poslužimo le v primeru neuspeha pri poskusih pridobitve urina z drugimi manj invazivnimi metodami.

## INTERPRETIRANJE URINSKEGA IZVIDA IN VREDNOTENJE BAKTERIURIJE PRI OTROCIH S SUMOM NA OKUŽBO SEČIL

Ločimo posredne metode ugotavljanja bakteriurije (semikvantitativno določanje števila levkocitov in nitritov v urinu) in neposredne metode (mikroskopski pregled urina na prisotnost in število bakterij, semikvantitativna ali kvantitativna kultivacija urina za urinokulturo). S testnimi lističi tako lahko z določanjem encimske aktivnosti levkocitne esteraze določamo prisotnost levkociturije oz. piurije, ki je pogost, ne pa tudi obvezen spremljevalec okužb sečil. Levkociturija tudi ni specifičen kazalnik okužbe sečil, saj se pojavlja tudi pri bolnikih z glomerulonefritisom, ledvičnimi kamni in nekaterih boleznimi zunaj ledvic (npr. dehidracija, vaginitis, akutno vnetje slepiča). Iz teh razlogov prisotnost levkocitov v urinu, kot tudi prisotnost proteinurije in hematurije, ki lahko spremljata okužbo sečil, ne zadoščajo za potrditev diagnoze (19).

Nadaljnja enostavna in cenovno dostopna možnost na primarni ravni je določanje nitritov v urinu, do prisotnosti katerih pride po pretvorbi nitratov (prehranskega izvora) v nitrite zaradi encimske aktivnosti nekaterih rodov po Gramu pozitivnih in negativnih uropatogenov, npr. *E. coli*, *Klebsiella* in *Proteus*, vendar ne pri enterokoknih okužbah. Test na nitrite je sicer specifičen, vendar je slabo občutljiv, tako da negativen rezultat ne izključuje okužbe sečil in tudi ni uporaben pri izbiri empiričnega antibiotičnega zdravljenja nezapletenih okužb (19, 22).

Neposredni dokaz bakteriurije s pomočjo pozitivne urinokulture iz pravilno odvzetega vzorca seča je tako edina ustrezna diagnostična metoda pri diagnosticiranju okužbe sečil. Razlikujemo med pomembno (signifikantno) bakteriurijo kot odraz okužbe sečil in nepomembno bakteriurijo, povzročeno z onečiščenjem seča. Praviloma velja, da okužbo sečil povzroči ena sama vrsta bakterij, ki poraste v številu vsaj 100.000 ( $10^5$ ) ali več CFU (*angl.* colony forming units) v mililitru svežega urina, in sicer iz srednjega curka (7, 17, 19). Smernice AAP iz leta 2011 za dojenčke in malčke v starostnem obdobju od 2. meseca do 2. leta starosti opredeljujejo pomembno bakteriurijo kot prisotnost enega uropatogena v koncentraciji vsaj  $\geq 50.000$  CFU/ml.

Pri vzorcih, pridobljenih s kateterizacijo ali suprapubično aspiracijo, smatramo kot pomembno bakteriurijo prisotnost bakterij že v manjšem številu. S katetrom odvzeti vzorec urina je patološki v prisotnosti enega uropatogena vsaj  $\geq 10.000$  CFU/ml oz. pri otrocih, mlajših od 3 mesecev, v območju 1.000 do 10.000 CFU/ml. V vzorcih urina, odvzetega s suprapubično aspiracijo, smatramo

kot pomembno vsako bakterijsko rast. V prisotnosti dveh verjetnih uropatogenov v urinu smatramo kot pomembno bakteriurijo rast  $\geq 100.000$  CFU/ml ene vrste in  $\geq 50.000$  CFU/ml rasti druge vrste bakterije; prisotnost 3 ali več vrst bakterij pa velja za kontaminacijo. Pod bakteriurijo brez simptomov (prikrito bakteriurijo) pojmuje pomembno bakteriurijo v koncentraciji vsaj 100.000 CFU/ml, a brez kliničnih simptomov in znakov okužbe sečil ter ob odsotnosti piurije (4, 19).

V klinični rabi je tudi semikvantitativni način dokaza prisotnosti bakterij v urinu po metodi »dip-slide« (npr. Uricult®, Uriline®). Metoda je cenovno dostopnejša, hitrejša (v roku 18–24 ur) in na voljo v bistvu »ob bolniku«. Ima omejitve z nezmožnostjo natančno določiti število bakterij po merilu CFU/ml, nudi pa zgolj opredelitev uropatogenov v po Gramu pozitivne bakterije (prisotna rast na neselektivnem agarju CLED in odsotna rast na specifičnem agarju McConkey) in po Gramu negativne bakterije (prisotna rast na obeh gojiščih). Iz tega razloga moramo pozitivne semikvantitativne urinokulture poslati v klinični mikrobiološki laboratorij za identificiranje bakterij in antibiogram (4, 19).

## DIAGNOSTICIRANJE OKUŽB SEČIL PRI DOJENČKIH IN MALČKIH

Pri dojenčkih in malčkih se okužba sečil klinično kaže drugače kot pri starejših otrocih. Značilna za to starostno skupino je klinična slika z nespecifičnimi simptomi in znaki. Vročina in razdražljivost sta lahko edina znaka okužbe (9).

V obdobju novorojenčka v klinično sliko sodijo povišana ali znižana telesna temperatura, težave pri hranjenju, bruhanje, slabo pridobivanje na telesni teži, zlatenica, odvajanje tekočega blata, pri nedonošenčkih pa tudi apneja, bradikardija, spremenjeno stanje zavesti in hipoksija. V nedavni raziskavi so Klar s sod. (18) analizirali klinično sliko skupaj 274 novorojenčkov, ki so zboleli z okužbo sečil v osemletnem obdobju 2013–2021. Povišana telesna temperatura kot najpogostejši simptom so ugotavljali pri 37 % otrok, čemur sta po pogostosti sledila slabše hranjenje in razdražljivost. Nekoliko manj kot 40 % otrok je imelo pridružene nepravilnosti sečil (18), kar je veliko večji delež kot v splošni pediatrični populaciji. Večji otroci lahko v primeru okužb spodnjih sečil tožijo za pogostejšimi in bolečimi mikcijami ter enurezo, v primeru okužb zgornjih sečil pa za bolečinami v trebuhu in/ali ledveno ter zvišano telesno temperaturo. Redki simptomi so napetost v trebuhu, slab apetit, bruhanje in sprememba vonja urina, a so nezanesljivi (9, 17).

Dejavniki, ki pri dojenčku in malčku z vročino zvišajo t. i. predtestno verjetnost za prisotnost okužbe sečil, so ženski spol oz. neobrezani fantki, starost manj kot 1 leto, telesna temperatura  $\geq 39$  °C in odsotnost kliničnih znakov okužbe drugih organskih sistemov (9). Pri odločanju o verjetnosti okužbe otrok med 2. mesecem in 2. letom starosti si lahko pomagamo s spletnim kalkulatorjem UTI-calc (23). Starše še povprašamo o družinski obremenjenosti z boleznijo ledvic, ponavljajočih se okužbah sečil, anomalijah ploda in prisotnosti prirojenih sprememb sečil, prestanih kirurških posegih, težavah pri odvajanju vode ali blata. Nato opravimo celosten klinični pregled, pridobimo osnovne antropometrične meritve otroka in izmerimo vitalne parametre (4).

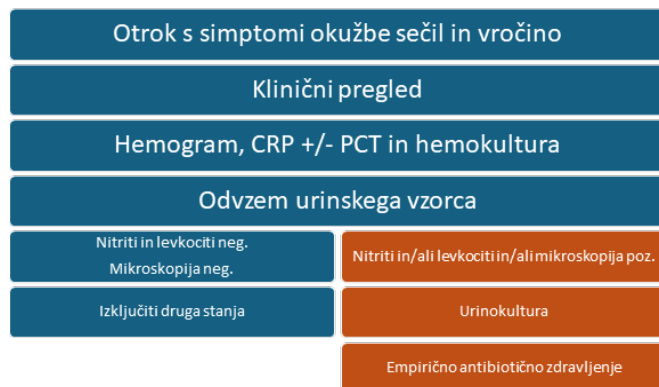
Sledi odvzem vzorca urina in po presoji odvzem vzorca krvi za preverjanje hemograma, vrednosti C-reaktivnega proteina, z določitvijo prokalcitonina ali brez. Vzorec urina prestrežemo pred začetkom antibiotičnega zdravljenja in ga analiziramo z metodo testnega lističa ali z mikroskopskim pregledom v kliničnem laboratoriju, če nam je dostopen. V primeru verjetne okužbe sečil zadostuje en sam patološki vzorec nativnega urina, ki ga po priporočilih vedno kultiviramo za potrditev diagnoze (4). V odsotnosti prepričljivih znakov okužbe moramo občasno za potrditev diagnoze odvzeti dva ali celo več vzorcev urina, zlasti pri otrocih s prikrito bakteriurijo (19).

Vrednosti elektrolitov in ledvičnih retentov je smiselno preveriti pri vseh otrocih s sistemskimi znaki okužbe in sumom na sepsa, sumom na akutno okvaro ledvic, pri dehidriranih otrocih in tistih s ponavljajočimi se okužbami sečil (9) ter v skladu s švicarskimi in italijanskimi priporočili pri vseh otrocih s sumom na okužbo sečil v prvih 3 mesecih življenja (14, 15). Vzorec za hemokulturo odvezamo pri vseh hemodinamsko nestabilnih otrocih in otrocih, starih manj kot 2 do 3 mesece.

Na podlagi anamneze, kliničnega pregleda in izvidov laboratorijskih preiskav skušamo določiti anatomsko mesto okužbe – razločiti okužbo spodnjih sečil od okužbe zgornjih sečil. Otroci z akutnim pielonefritisom so običajno bolj prizadeti, imajo visoko telesno temperaturo ter višje vrednosti vnetnih kazalnikov, kar pa ne velja za vse otroke. Ker je anatomski določitev mesta okužbe pogosto težavna, zlasti pri otrocih z vročino do starosti 3 mesecev, lahko te otroke bolje opredelimo kot otroke z okužbo sečil z vročino (febrilna okužba). Za te otroke se je s scintigrafskimi metodami (s tehnejem-99 označena dimerkaptosukcinična kislina, DMSA) izkazalo, da jih ima pribl. 60 % vidno okvaro ledvičnega parenhima, torej znake akutnega pielonefritisa. Izmed teh otrok jih 10–40 % razvije ledvične brazgotine (24), kar poudarja pomen hitre in kakovostne obravnave teh otrok.

Ultrazvočna preiskava (UZ) sečil znotraj 24 ur je na mestu pri otrocih z vročinsko okužbo sečil in urosepso za razločevanje zapletene okužbe sečil od nezapletene, in sicer pri otrocih z okužbo sečil in bolečino ter hematurijo. Spremembe se ugotovijo pri približno 15 % otrok, pri 1 do 2 % otrok pa ugotovimo spremembe, ki zahtevajo takojšnje ukrepanje (npr. dreniranje). Potrebno je opraviti preiskavo s polnim in praznim sečnim mehurjem za oceno rezidualne kapacitete mehurja. V primeru zapletenih okužb sečil, kot sta npr. ledvični absces in pionefros, se v sodelovanju z radiologom poslužujemo naprednejših slikovnih metod (kontrastna ultrazvočna preiskava, računalniško tomografske (CT) ali magnetnoresonančne (MRI) slikovne metode) (4, 25).

Na Sliki 1 povzemamo algoritem obravnave prve vročinske okužbe sečil, kot ga priporočajo posodobljena priporočila Evropske akademije za urologijo in Evropske akademije za pediatrično urologijo.



Slika 1: Algoritem obravnave prve vročinske okužbe sečil.

## ZDRAVLJENJE OKUŽB SEČIL PRI OTROCIH

Pri zdravljenju okužb sečil je pomembno predhodno odvzeti urin za urinokulturo, kar nam po prejemu podatkov o rasti bakterij in določitvi njihovih odpornosti omogoči prehod na usmerjeno antibiotično zdravljenje. Pri izbiri glede peroralnega ali intravenskega načina zdravljenja se odločamo glede na starost otroka, klinično sliko in potek okužbe. Dojenčke z okužbo sečil, mlajše od 3 mesecev, ne glede na klinično sliko, zdravimo intravensko v bolnišnici, saj okužba v približno 10 % poteka tudi z bakteriemijo (26). Prav tako se pri teh otrocih pogosteje pojavljajo elektrolitske motnje, zlasti hiponatremija in hiperkalemija ob spremljajočem psevdohipoaldosteronizmu (2). Pri ostalih otrocih pri odločitvi o načinu zdravljenja upoštevamo možnost urosepse, zavračanje vnosa tekočin, zdravil in hrane, slabost, bruhanje in drisko ter možnost

zapletene okužbe sečil (2). Zaželeno je, da z zdravljenjem akutne okužbe pričnemo čimprej in tako zmanjšamo tveganje za nastanek ledvičnih brazgotin, zlasti pri otrocih z vztrajajočim vročinskim stanjem > 39 °C več kot 48 ur, pri otrocih z oslabilnim imunskim sistemom, pri tistih z ledveno bolečino in s prirojenimi nepravilnostmi sečil (predvsem VUR visoke stopnje) (9).

Dojenčke, mlajše od 3 mesecev in malčke s sumom na okužbo zgornjih sečil in izraženimi znaki sistemske prizadetosti, ki niso sposobni jemanja antibiotika v peroralni obliki, zdravimo izkustveno s parenteralnim aminoglikozidom – gentamicinom v odmerku 6–7,5 mg/kg/dan enkrat dnevno. Če gre za zelo hudo okužbo oz. za možnost okužbe sečil s po Gramu pozitivnimi bakterijami pri dojenčku ali malčku, zlasti z enterokoki, gentamicinu dodamo še ampicilin v odmerku 100–200 mg/kg/dan v 4 deljenih odmerkih. Pri mlajših od 3 mesecev v bolnišnici zdravimo tudi okužbo spodnjih sečil (8, 10, 11, 27). Otroci z znanimi prirojenimi anomalijami sečil in otroci, ki so pogosto v stiku z bolnišničnim okoljem, potrebujejo antibiotik širšega spektra. Za prejemnike antibiotične profilakse z akutno okužbo sečil predpostavljamo, da so odporni na antibiotik, ki ga prejemajo v profilaktične namene (6).

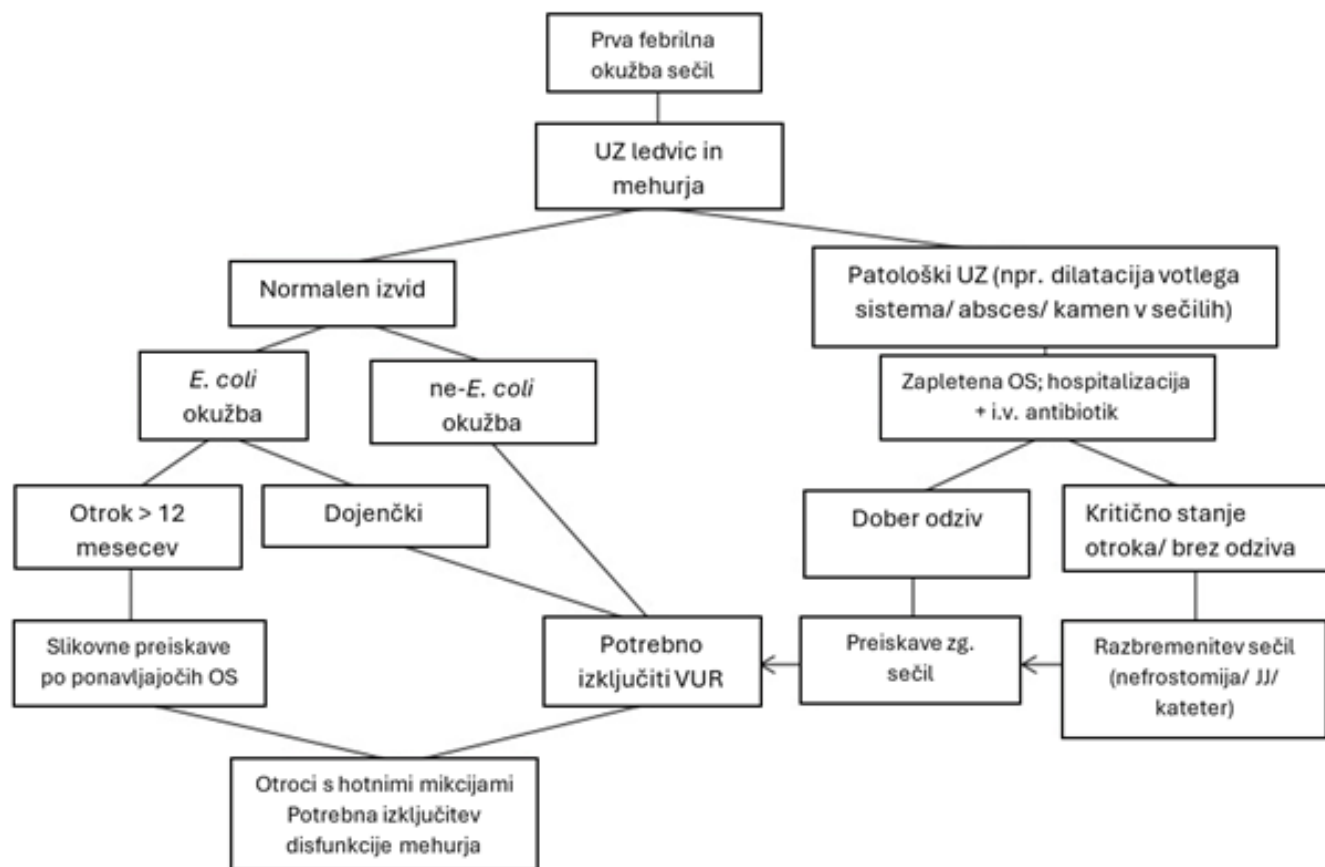
Okužbo spodnjih sečil pri otrocih med 3. mesecem in 2. letom starosti zdravimo s trimetoprimom/ sulfametoksazolom kot terapijo izbire v odmerku 6–8/30–40 mg/kg/dan v 2 deljenih odmerkih (2, 4, 9, 26). Britanske smernice za otroke, starejše od 3 mesecev, a brez znakov sistemske prizadetosti, navajajo kot zdravilo izbire zdravljenja okužb spodnjih sečil tudi nitrofurantoin (poleg trimetoprim/ sulfametoksazola (12). Od 3. meseca dalje lahko v primeru dokaza okužbe z odpornimi bakterijami kot antibiotik drugega reda uporabimo amoksicilin s klavulansko kislino v odmerku 45/6,5 mg/kg/dan v 2 deljenih odmerkih (27) ob zavedanju o razmeroma veliki odpornosti uropatogenov na amoksicilin (28). Po podatkih Inštituta za mikrobiologijo v letih 2012 do 2022 pri otrocih iz osrednjeslovenske regije z nezapleteno okužbo sečil stopnja odpornosti na amoksicilin s klavulansko kislino ni presegla 5 %, pri zapletenih okužbah sečil pa je leta 2022 znašala 19,1 %. V letih 2017–18 je bilo pri otrocih iz osrednjeslovenske regije 25 % izolatov *E. coli* iz urina odpornih na trimetoprim/ sulfametoksazol (29), zaradi česar je po 2. letu starosti zdravljenje izbire za okužbo spodnjih sečil nitrofurantoin. V Tabeli 2 so terapevtska priporočila za zdravljenje okužb sečil pri dojenčkih in malčkih do 2. leta starosti (4, 27).

**Tabela 2:** Zdravljenje okužb sečil pri majhnih otrocih. Prikazani so dnevni odmerki antibiotikov v mg/kg telesne teže/dan, številka za dvopičjem pa podaja število dnevni odmerkov (npr. 100 mg/kg/dan: 4 pomeni 25 mg/kg/odmerkov).

Starostna skupina	Zdravljenje prvega reda	Alternativno zdravljenje	Trajanje (dnevi)
Pod 3 meseci	Gentamicin 6–7,5 mg/kg/dan (+/- Ampicilin 100–200 mg/kg/dan: 3–4 i. v.)	Amoksicilin/klavulanska kislina 100/20 mg/kg/dan: 3–4 i. v.	Skupno 7–14 dni Začetek i. v., po antibiogramu in kliničnem izboljšanju prehod na p.o.
Cistitis, 3 mesece do 2 leti	Trimetoprim/ sulfametoksazol 8–12/40–60 mg/kg/dan: 2 p.o.	Amoksicilin/klavulanska kislina 45/6,5 mg/kg/dan: 2 p.o. ALI Nitrofurantoin 5–7 mg/kg/dan: 4 p.o.	3–5 dni
Pielonefritis, doma pridobljen	Gentamicin 5–7,5 mg/kg/dan: 1–3 i. v. +/- Ampicilin 100–200 mg/kg/dan: 4 i. v.	Amoksicilin/klavulanska kislina 100/20 mg/kg/dan: 3–4 i. v. ALI Cefuroksim 150 mg/kg/dan: 3 i. v. ALI Cefotaksim 150 mg/kg/dan: 3–4 i. v. ALI Ceftriakson 75 mg/kg/dan: 1 i. v. (>6 tednov starosti)	7–14 dni, po osamitvi bakterije in kliničnem izboljšanju prehod na peroralno jemanje
Pielonefritis, pridobljen v bolnišnici	Piperacilin/tazobaktam 300/37,5 mg/kg/dan: 3 i. v.	Cefepim 100–150 mg/kg/dan: 2–3 i. v. ALI Ceftibuten 9 mg/kg/dan: 1 i. v. ALI Cefiksime 8 mg/kg/dan: 1–2 i. v.	
Absces ledvic	Flukloksacilin 150–200 mg/kg/dan: 4 i. v. IN Gentamicin 5–7,5 mg/kg/dan: 1–3 i. v.	Klindamicin 40 mg/kg/dan: 3–4 i. v. IN Cefotaksim 150 mg/kg/dan: 3–4 i. v.	24–42 dni

Bakteriurije brez simptomov in brez levkociturije pri otrocih v skladu s priporočili EAU/EVPU ne zdravimo, razen v primeru načrtovane operacije. V švedski raziskavi se je namreč izkazalo, da imata okrog 2 % deklic in 1 % dečkov, mlajših od 1 leta, prisotno bakteriurijo, dokazano s suprapubično aspiracijo, z medianim trajanjem

bakteriurije 6–8 tednov (30), a brez pridruženih težav. Zato se presejanje in zdravljenje otrok z bakteriurijo, a brez simptomov, ne svetuje, ne glede na metodo odvzema urina. Na Sliki 2 je algoritem obravnave prve vročinske okužbe sečil pri otrocih, kot ga predlaga EAU iz leta 2021 (2).



Legenda; OS – okužba sečil; UZ – ultrazvočna preiskava; VUR – vezikoureterni refluks; JJ – dvojni stent.

**Slika 2:** Diagnostični algoritem po prvi febrilni okužbi sečil (2).



## OBRAVNAVA OTROK PO DOKAZANI OKUŽBI SEČIL

V slovenskem prostoru so dostopna priporočila za obravnavo otrok po okužbi sečil iz leta 2011 (7), predstavljena na 19. srečanju pediatrov v Mariboru leta 2009 (31), Združenje za infektologijo pa je objavilo tudi algoritem obravnave otroka z akutno okužbo sečil in priporočila za nadaljnje ukrepanje (29). Priporočila obravnavajo indikacije za izvedbo slikovnih morfoloških in funkcionalnih preiskav sečil (UZ sečil, ultrazvočni mikcijski cistoureterogram – UMCG) in mikcijski cistouretrogram (MCUG) za preveritev prisotnosti VUR, diagnosticiranje za preveritev prisotnosti nekaterih odtočnih motenj) in tudi odločitev o profilaktičnem antibiotičnem zdravljenju.

**UZ sečil** se svetuje pri vseh otrocih, pri dojenčkih s febrilno okužbo sečil pa znotraj 24 ur za izključitev obstrukcije sečil. UMCG se svetuje po prvi akutni okužbi zgornjih sečil v prisotnosti vsaj enega od dejavnikov tveganja (pozitivna družinska anamneza na VUR, okužba z bakterijami *ne-E. coli* ter zapleten potek okužbe v smislu težke prizadetosti otroka, septikemije, motenega odtekanja urina, prisotnosti mase v trebuhu, povišanja serumskega kreatinina ali neodzivanja na empirično antibiotično zdravljenje v 48 urah, UZ dilatacija votlega sistema ledvic in/ali prisotnost ledvičnih brazgotin). UMCG opravimo pri ponavljajočih se okužbah sečil (2 ali več okužbi zgornjih sečil, 1 okužba zgornjih in vsaj 1 okužba spodnjih sečil, 3 ali več okužb spodnjih sečil) tudi ob normalnem UZ sečil. Otrokom pred mikcijsko cistografijo predpišemo antibiotično profilakso za zmanjšanje verjetnosti okužbe ob kateterizaciji, prvenstveno s po Gramu negativnimi bakterijami. Pri otrocih s spremembami spodnjih sečil in/ali anamnezi nenormalnega odvajanja urina namesto UMCG opravimo rentgensko preiskavo MCUG (7, 31).

**Kemoprofilaksa** se svetuje pri otrocih:

- z indicirano mikcijsko cistografijo do prejema izvida;
- ogroženih za pojav ledvičnih brazgotin in/ali urosepso (VUR visokih stopenj, zlasti pri majhnih otrocih; ponavljajoče se ( $\geq 2$ ) okužbe zgornjih sečil; huda obstruktivna uropatija);
- z okuženimi ledvičnimi kamni;
- s ponavljajočimi se in za vsakdanje življenje motečimi okužbami spodnjih sečil (tudi brez pridruženih anomalij sečil) (7, 31).

V Sloveniji se za antibiotično zaščito uporabljajo za dojenčke do 2. oziroma 3. meseca starosti cefaklor 10 mg/kg enkrat dnevno zvečer, trimetoprim/sulfometoksazol 1–2/5–10 mg/kg enkrat dnevno zvečer po 2. mesecu

starosti in nitrofurantoin 1–2 mg/kg enkrat dnevno zvečer po 3. mesecu starosti (27). Z uporabo kemoprofilakse pri izbranih skupinah bolnikov se moramo zavedati tveganja za pojav odpornih sevov in takrat po prejemu antibiograma ustrezno zamenjati kemoterapevtik. Posebej pri otrocih, podvrženim ponavljajočim se okužbam sečil in tveganjem za pojav ledvičnih brazgotin, je potrebno obnoviti preventivne ukrepe – skrb za dobro hidriranost, za redno odvajanje blata, za redno in učinkovito praznjenje mehurja na 2–3 ure ter za pravočasno zdravstveno obravnavo ob akutni okužbi sečil (26).

Za profilakso evropska priporočila omenjajo še uporabo brusničnega soka, ki ima pri otrocih z anomalijami sečil podobno učinkovitost pri zmanjševanju pogostosti okužb sečil kot kemoprofilaksa, čeprav se rezultati med raziskavami razlikujejo (2). Pri otrocih, ki sečni mehur praznijo z metodo čiste intermitentne kateterizacije in zbolevaro za ponavljajočimi se okužbami sečil, se je kot koristno izkazal tudi vnos gentamicina v mehur (2). Uporaba probiotikov je manj podprta z dokazi. V metaanalizi je bila koristna zgolj pri otrocih, ki prejemajo kemoprofilakso (32). V randomizirani raziskavi, izdelani v okviru doktorskega dela, je skupina 30 otrok z okužbo sečil, ki so prejeli probiotik, imela 2 dni krajšo hospitalizacijo in je krajši čas potrebovala antibiotično zdravljenje. Pri polletnem spremljanju je manj otrok s probiotično profilakso imelo ponovitev okužbe sečil (33). Priporočila v profilaktične namene omenjajo še uporabo kortikosteroidov pri dečkih s fimozo lokalno in obrezovanje pri novorojenih dečkih z anatomskimi spremembami sečil (2).

Posvet s pediatrom nefrologom ali boljše napotitev se svetuje pri otrocih z nenormalnim izvidom UZ sečil, pri prisotnosti VUR, v prisotnosti kronične ledvične bolezni in prednostno pri sumu na zaporo sečnice (7). Pediatr nefrolog pri otrocih z VUR nizke stopnje, ki nimajo ponavljajočih se okužb sečil, imajo pa primeren ledvični parenhim, opravi enkratni kontrolni pregled čez 1 do 2 leti s kliničnim pregledom otroka, meritvijo krvnega tlaka, pregledom vzorca urina za oceno prisotnosti proteinurije in UZ sečil. V primeru normalnih izvidov nadaljnje spremljanje ni več potrebno, sicer pa ob VUR in spremembah ledvičnega parenhima otroka spremlja enkrat letno oz. še pogosteje v skladu s klinično presojo. Vsaj enkrat letno se spremlja tudi otroke s spremembami ledvičnega parenhima, a brez VUR, in v stabilnem stanju bolezni (7, 31).

Ob ugotovitvi VUR je zdravljenje lahko konzervativno ali kirurško. Osnovni cilj zdravljenja je preprečevanje ledvičnega brazgotinjenja in ohranjanje delovanja ledvic. V splošnem velja, da kirurško zdravimo le obstrukcijo odtoka seča in v nekaterih primerih VUR, ne pa zgolj razširitve

votlega sistema kot take. Razen v izjemnih primerih je smiselno otroka vsaj nekaj časa skrbno ambulantno spremljati, ugotoviti dinamiko sprememb in na podlagi tega sprejeti odločitev o konzervativnem ali kirurškem zdravljenju. Naraven potek razširitve votlega sistema/obstrukcije je, zlasti v prvem letu življenja, izboljšanje, kar pa ne velja za vse bolnike (34).

Indikacije za kirurško zdravljenje so:

- klinične težave: ledvične kolike, ponavljajoče se okužbe sečil, ledvični kamni;
- relativna ledvična funkcija < 35–40 % in obstruktivna krivulja izločanja urina iz votlega sistema ledvice;
- zmanjšanje relativne ledvične funkcije > 5–10 % glede na stanje pred tem;
- napredovanje razširitve votlega sistema, poslabšanje stanja ledvičnega parenhima (34).

## ZAKLJUČEK

Okužbe sečil so pogost vzrok obolevnosti otrok, zlasti v obdobju dojenčka in malčka. Zgodnja prepoznavna in ustrezno zdravljenje teh okužb zmanjšata breme bolezni in tveganje za zaplete, zlasti pojav ledvičnih brazgotin. Pomembno je poznavanje pravega načina odvzema urina in interpretiranja izvida v kontekstu klinične slike bolnika. V prispevku so tako podana klinična slika ter pristop k diagnosticiranju in zdravljenju otrok z okužbo sečil. V zaključku prispevka povzemamo še priporočila za spremljanje otrok po dokazani okužbi sečil na primarni in sekundarni ravni s skupnim ciljem ohranjati ledvično zdravje otrok.

## LITERATURA

1. Becner Potočnik B, Maxyuta V, Mrvič T. Vloga antibiotikov pri preprečevanju najbolj pogostih ponavljajočih se bakterijskih okužb pri otrocih. In: Logar M, Beović B, Lejko-Zupanc T, eds. Infektološki simpozij 2023: protimikrobno zdravljenje in zaščita. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2023. p. 206–15.
2. '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.
3. Alberici I, Bayazit AK, Drozd D, Emre S, Fischbach M, Harambat J, et al. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr.* 2015; 174: 783–90.
4. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015; 67: 546–58.
5. Rosenblad T, Lindén M, Ambite I, Brandström P, Hansson S, Godaly G. Genetic determinants of renal scarring in children with febrile UTI. *Pediatr Nephrol.* 2024 [Epub ahead of print].
6. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet.* 2020; 395: 1659–68.
7. Kersnik Levart T. Novosti pri obravnavi otrok po dokazani okužbi sečil. *Slov Pediatr.* 2011; 18: 250–7.
8. Kersnik Levart T, Kordič R. Algoritem obravnave otroka s sumom na prirojene nepravilnosti sečil. *Slov Pediatr.* 2023; 30: 245–8.
9. Rus R, Granda A, Meglič A. Akutna okužba sečil pri dojenčku, otroku in mladostniku. *Slov Pediatr.* 2023; 30: 171–5.
10. Marčun Varda N. Okužbe sečil v otroški dobi. In: Reberšek Gorišek J, Kotnik Kevorkijan B, eds. Okužbe urogenitalnega trakta: zbornik vabljenih predavanj in praktikum. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2011. p. 71–85.
11. Marčun Varda N. Okužbe sečil pri otrocih. In: Dolinšek J, Marčun Varda N, eds. Pediatrska infektologija; Novosti v pediatrski alergologiji; Rehabilitacija možganskih poškodb: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2014. p. 59–65.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. London: NICE; 2022 [cited 2024 June 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng224/chapter/Recommendations>.
13. Subcommittee on Urinary Tract Infection Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011; 128: 595–610.
14. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, Heininger U, Agyeman P, Asner S, et al. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr.* 2021; 180: 663–74.
15. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr.* 2020; 109: 236–47.
16. Kaufman J, Temple-Smith M, Sancu L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open.* 2019; 3: e000487.
17. Kersnik Levart T, Kenda R. Okužba sečil pri dojenčkih in majhnih otrocih. *Medicinski razgledi.* 2005; 44: 299–313.
18. Klar H, Koren T, Kavčič M. Okužbe sečil pri novorojenčkih: klinična slika, povzročitelji in povezava s strukturnimi napakami sečil. *Slov Pediatr.* 2023; 30: 124–30.
19. Vujović A, Kersnik Levart T. Pravilno diagnosticiranje akutne okužbe sečil pri otrocih. *Slov Pediatr.* 2023; 30: 164–8.
20. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children. *Pediatrics.* 2021; 147: e2020012138.
21. Koželj E, Malok S, Marčun Varda N, Kordič R, Ključevšek D, Vande Walle J, et al. Dnevne motnje mikcije pri otrocih. *Slov Pediatr.* 2016; 23: 270–80.
22. Medows M, Nijres BM, Elbakoush F, Alali A, Patel R, Mohammad S. Can urinary nitrites or other urinalysis findings be a predictor of bacterial resistance of uncomplicated urinary tract infections? *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2016; 3: 12–7.
23. Shaikh N, Hoberman A, Hum SW, Alberty A, Muniz G, Kurs-Lasky M, et al. Development and validation of a calculator for estimating the probability of urinary tract infection in young febrile children. *JAMA Pediatr.* 2018; 172: 550–6.
24. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med.* 2011; 365: 239–50.
25. Ključevšek D, Šfligoj Planjšek D, Pšeničny Ažman E, Novljan G. Postnatalno diagnosticiranje prirojenih nepravilnosti sečil. *Slov Pediatr.* 2023; 4: 197–203.
26. Baš D, Zadravec K, Radšel A, Kersnik Levart T. Obravnava otrok z okužbo sečil na primarni ravni. In: Logar M, Beović B, Lejko-Zupanc T, eds. Infektološki simpozij 2023: protimikrobno zdravljenje in zaščita. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2023. p. 189–98.
27. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v

- bolnišnicah. 2<sup>nd</sup> ed. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013. p. 233.
28. Močnik M, Marčun Varda N. Common disorders in paediatric nephrology: diagnosis, prevention, and management. In: Purevjav E, Storgion SA, Minniear TD, eds. Common childhood diseases – diagnosis, prevention and management. Rijeka: IntechOpen; 2024.
29. Zakotnik B. Algoritem obravnave otroka s sumom na akutno okužbo sečil. 2019 [cited 2024 June 10]. Available from: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&aq=zakotnik+b.+algoritem+obrnave+otroka+s+sumom+na+akutno+oku%C5%BEbo+se%C4%8Dil.+2019>.
30. Wettergren B, Jodal U. Spontaneous clearance of asymptomatic bacteriuria in infants. Acta Paediatr. 1990; 79: 300–4.
31. Marčun Varda N, Gregorič A. Obravnava otroka po akutni okužbi sečil. In: Gregorič A, ed. Pediatrska urologija –novosti; Epilepsija pri otrocih in mladostnikih; Slikovna diagnostika pljuč pri otrocih: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2009. p. 35–43.
32. Hosseini M, Yousefifard M, Ataei N, Oraei A, Mirzay Razaz J, Izadi A. The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol. 2017; 13: 581–91.
33. Meštrovič Popovič K. Vpliv probiotikov na zdravljenje in ponovitve okužb sečil pri otrocih [PhD Thesis]. Maribor: Medicinska fakulteta; 2023.
34. Golob Jančič S, Filipič M. Pristop k otroku s prirojenimi napakami sečil – pogled pediatra nefrologa. In: Senica Verbič M, ed. Osnovne otroške kirurgije: 2. posvet. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2024. p. 91–106.

Avtor za dopisovanje:

Tadej Petek, dr. med.

Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Oddelek za otroško kirurgijo

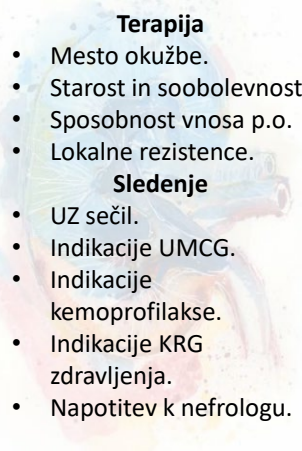
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: [tadej.petek@ukc-mb.si](mailto:tadej.petek@ukc-mb.si)

## SLIKOVNI IZVLEČEK

### Bolnik z okužbo sečil – pristop k diagnosticiranju in zdravljenju dojenčkov in malčkov

Tadej PETEK, Nataša MARČUN VARDA

Razvrstitev okužb sečil		Febrilen otrok s simptomi okužbe sečil		Terapija
Mesto	Spodnja sečila	Klinični pregled		
	Zgornja sečila			
Epizoda	Prva	Hemogram, CRP +/- PCT in hemokultura		<b>Sledenje</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>UZ sečil.</li> <li>Indikacije UMCG.</li> <li>Indikacije kemoprofilakse.</li> <li>Indikacije KRG zdravljenja.</li> <li>Napotitev k nefrologu.</li> </ul>
	Ponavljajoča se: <ul style="list-style-type: none"> <li>neobvladana,</li> <li>vztrajajoča,</li> <li>ponovna.</li> </ul>	Odvzem urinskega vzorca		
Simptomi	Simptomatska	Nitriti in levkociti neg. Mikroskopija neg.	Nitriti in/ali levkociti in/ali mikroskopija poz.	
	Brez simptomov Bakteriurija	Izključi druga stanja	Urinokultura	
Dejavniki tveganja	Nezapletena	Empirična antibiotična terapija ob pomembni bakteriuriji		
	Zapletena			

CRP, C-reaktivni protein. PCT, prokalitonin. UZ, ultrazvočna preiskava. UMCG, ultrazvočni mikcijski cistoureterogram. KRG, kirurško.



# OTROK S CISTIČNO BOLEZNIJO LEDVIC – PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU

## A CHILD WITH CYSTIC KIDNEY DISEASE - APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Tjaša Hertiš Petek <sup>1</sup>, Nataša Marčun Varda <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

<sup>2</sup> Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

### IZVLEČEK

Cistične bolezni ledvic (CBL) pri otrocih so heterogena skupina bolezni, ki jih v grobem delimo na dedne in nededne, slednje so lahko prirojene/razvojne ali pridobljene. Ledvične ciste so zovojnico obdane in s tekočino napolnjene okrogle strukture, ki jih po navadi najdemo naključno pri ultrazvočni preiskavi (UZ). Najpogostejša predstavnica bolezni je policistična bolezen ledvic, predvsem avtosomno dominantna oblika. Redkejše, vendar pomembne oblike CBL so še nefronoftiza, multicistična displastična bolezen ledvic, enostavne ledvične ciste, pridobljene ciste in ciste v sklopu številnih genetskih sindromov. Simptomi se lahko razlikujejo glede na vrsto bolezni, vendar pogosto vključujejo bolečine v trebuhu, arterijsko hipertenzijo, ledvično okvaro, nenormalno obliko ali velikost ledvic ter prisotnost hematurije. Velikokrat bolniki niti nimajo simptomov in se diagnoza postavi naključno. Diagnoza se običajno postavi z UZ, lahko pa so potrebni tudi dodatni testi, kot na primer magnetno resonančno slikanje (MRI) ali genetski testi. Zdravljenje je običajno simptomatsko in usmerjeno v zdravljenje zapletov, kot so okužbe ali arterijska hipertenzija. V nekaterih primerih je potrebno dializno zdravljenje ali presaditev ledvic. Pomembno je tudi genetsko svetovanje za družinske člane, saj so nekatere od teh bolezni dedne. Svetujeta se spremljanje bolnikov in skrb za ledvično zdravje. Zgodnje odkrivanje in zdravljenje lahko izboljšata napoved izida pri otrocih s cističnimi boleznimi ledvic.

**Ključne besede:** cistična bolezen ledvic, otroci, dojenčki, diagnosticiranje, zdravljenje.

### ABSTRACT

Cystic kidney diseases (CKD) in children represent a heterogeneous group of conditions roughly divided into genetic and non-genetic (developmental and acquired) categories. Renal cysts are encapsulated, fluid-filled round structures typically found incidentally on ultrasound examination. The most common representative of the disease is polycystic kidney disease, predominantly the autosomal dominant form. Other rarer but significant forms of CKD include nephronophthisis, multicystic dysplastic kidney disease, simple cysts, acquired cysts, and cysts associated with numerous genetic syndromes. Symptoms may vary depending on the type of disease but often include abdominal pain, arterial hypertension, renal failure, abnormal kidney shape or size, and haematuria. Patients are often asymptomatic, and the diagnosis is made incidentally. The diagnosis is typically established by ultrasound, but additional tests such as magnetic resonance imaging or genetic tests may be necessary. Treatment is usually symptomatic and directed towards managing complications such as infections or arterial hypertension. In some cases, dialysis or kidney transplantation may be required. Genetic counselling for family members is important as some of these diseases are hereditary. Patient monitoring and kidney health care are advised. Early detection and treatment can improve the prognosis for children with cystic kidney diseases.

**Key words:** cystic kidney disease, children, infants, diagnosis, treatment.

## UVOD

Cistične bolezni ledvic (CBL) pri otrocih so redke (1), vendar pa je veliko različnih bolezni, ki vključujejo nastanek cist (1–4). Povprečna incidenca enostavnih cist je 0,22 %, ponavadi pa se odkrijejo po naključju ob slikovnih preiskavah sečil (1). Ciste so lahko posledica nedednih malformacij ploda ali genetskih motenj, včasih pa so lahko pridobljene. Ciste se lahko pojavijo kot edina najdba ali pa so povezane s širokim spektrom zunajledvičnih simptomov (4).

## OPREDELITEV

V grobem jih delimo na dedne in nededne oblike CBL (prirojene/razvojne in pridobljene) (1, 4), kar je prikazano v Tabeli 1 (povzeto po (1, 5)).

**Tabela 1:** Razdelitev cističnih bolezni ledvic.

Dedne oblike cistične bolezni ledvic	Nededne oblike cistične bolezni ledvic
Avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic	Multicistična ledvica (multicistična displastična ledvica)
Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic	Benigna multilokularna cista (cistični nefrom)
Medularna cistična bolezen (avtosomno dominantna)	Enostavna cista
Juvenilna nefronoftiza (avtosomno recesivna)	Medularno-spužvasta ledvica
Medularna cistična bolezen ledvic (avtosomno dominantna)	Sporadična glomerulocistična ledvična bolezen
Kongenitalna nefroza (familiarni nefrotski sindrom) (avtosomno recesivna)	Kalikularni divertikulum (pielogena cista)
Familiarna hipoplastična glomerulocistična bolezen (avtosomno dominantna)	Pridobljena cistična ledvična bolezen
Multipli malformacijski sindromi z ledvičnimi cistami (npr. tuberozna skleroza, sindrom von Hippel-Lindau)	

## DEDNE OBLIKE LEDVIČNIH CIST

Genetske motnje, povezane s cistično boleznijo ledvic, so povzete v Tabeli 2 (4). Diagnozo potrdimo z molekularnogenetskimi preiskavami (6).

### Policistična bolezen ledvic

Policistična bolezen ledvic je skupina dednih bolezni (4, 6), ki lahko poleg ledvic prizadenejo tudi druga tkiva in so posledica nepravilne končne epitelne diferenciacije (6).

Avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic je ledvična bolezen, za katero so značilne številne mikroskopske ciste, večinoma distalnih zbiralc. Pri tej bolezni je prisotna mutacija v genu PKHD-1, lociranem na kromosomu 6p. Pojavnost bolezni je približno 1:20.000. Pri ultrazvočni preiskavi (UZ) so vidne obojestransko povečane ledvice z ohranjeno osnovno obliko, vendar s hiperehogenim parenhimom in izgubo kortikomedularne diferenciacije (6). Klinično že pred rojstvom opažamo oligohidramnij, pljučno hipoplazijo in hipertenzijo, kasneje se lahko bolezen izrazi tudi z boleznijo jeter in okvaro delovanja ledvic. Potek bolezni je hujši kot pri avtosomno dominantni obliki. Smrt lahko nastopi že v otroški dobi. Od preživelih jih ena tretjina potrebuje nadomestno ledvično zdravljenje ali presaditev ledvice do 10. leta starosti (7).

Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic je ledvična bolezen, za katero so značilne nesimetrično obojestransko povečane ledvice zaradi številnih cist. Bolezen je posledica mutacije v genu PKD-1 (v 85 %, kromosom 16p13.3) ali v genu PKD-2 (v 15 %, kromosom 4q21). Mutacija povzroči spremembe v proteinih policistin-1 in -2, ki se nahajata v primarnih cilijah ledvičnih epitelnih celic. Pojavnost se ocenjuje na 1:1.000 rojstev in je zato najpogostejša dedna bolezen ledvic. Ciste izhajajo iz distalnega tubula in zbiralc ter se postopno množijo in rastejo. Izraženost klinične slike je raznolika. Pomembnejše spremembe se po navadi pojavijo v odrasli dobi. Pri nekaterih otrocih se lahko razvije klinična slika, podobna recesivni obliki, in sicer zgodaj, še pred rojstvom ali prvim letom starosti v obliki hematurije, arterijske hipertenzije, proteinurije, z razvojem cist in okvaro ledvičnega delovanja (6). Občasno se bolezen najprej kaže tudi z bolečino ledveno, okužbo sečil in ledvičnimi kamni (7). Lahko so pridružene tudi ciste v jetrih, trebušni slinavki, anevrizme v znotrajlobanjskih in koronarnih arterijah in v aorti, prolaps mitralne zaklopke ali hernije trebušne stene (6, 7). Magnetnoresonančno slikanje (MRI) možganov se priporoča le pri bolnikih s simptomi in odraslih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme (7).

Pri otrocih s policistično boleznijo ledvic skrbimo za ledvično

zdravje, zdravimo povišan krvni tlak, v primeru odpovedi ledvic uporabimo nadomestno ledvično zdravljenje ali omogočimo presaditev ledvic. Potekajo tudi raziskave za uporabo in razvoj zdravil, ki bi upočasnila rast cist (7).

Rutinskega presejanja otrok staršev z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic se ne priporoča. Odločitev za preiskave pri otroku, ki nima težav, je individualna. Pri otroku s pozitivno družinsko anamnezo izbrani zdravnik redno spremlja rast in razvoj, krvni tlak in pregleda urin ter ga ob težavah napoti k pediateru nefrologu. Svetuje pa se genetski posvet pred načrtovano zanositvijo (7).

### **Ledvične ciste v povezavi z genetskimi sindromi**

Ledvične ciste se pojavljajo tudi pri različnih genetskih sindromih. Glede na mesto pojavljanja cist lahko posumimo na genetski sindrom. Glomerulne kortikalne ciste so tako pogosto povezane z genetskimi sindromi, kot so nefropatija HFN1B (sindrom ledvičnih cist in sladkorne bolezni), orofaciogigitalni sindrom (OFD), Jeunejev sindrom, Zellwegerjev sindrom, brahimezomelija – ledvični sindrom in trisomija 13 (4).

Genetski sindromi, pri katerih se pogosteje lahko pojavijo tubularne ciste, so: Meckel-Gruberjev sindrom, Bardet-Biedlov sindrom, Beckwith-Wiedemannov sindrom, tuberozna skleroza in nefronoftiza (4).

## **NEDEDNE OBLIKE LEDVIČNIH CIST**

### **Izolirane ledvične ciste**

Samo ledvične ciste (izolirane ledvične ciste) pogosto opazimo v splošni populaciji, razširjenost pa narašča s starostjo in upadom ledvične funkcije. Pri prizadetih odraslih in otrocih je glavna klinična skrb natančno razlikovanje med enostavnimi ledvičnimi cistami in kompleksnimi ledvičnimi cistami, ki so povezane z malignostjo, ali kot začetna ugotovitev avtosomno dominantne policistične bolezni ledvic (4).

Izolirane ciste delimo na enostavne in kompleksne glede na klasifikacijo po Bosniaku (1, 4), ki nam pomaga pri odločitvi o konzervativnem zdravljenju ali o kirurški odstranitvi (1).

Klasifikacija po Bosniaku razvršča ciste na podlagi izidov računalniške tomografije (CT) v 4 kategorije, ki ločujejo benigne ciste od tistih, za katere je bolj verjetno, da so povezane z malignostjo (4).

Enostavne ledvične ciste (kategorija I po Bosniaku) s tanko steno brez pregrad, kalcifikacij ali trdnih komponent, so najpogostejše vrste cist pri otrocih. Otroke z izoliranimi enostavnimi cistami, normalnim delovanjem ledvic in brez ledvične displazije je priporočljivo le skrbno spremljati. Pri teh cistah ni pričakovati poslabšanja delovanja ledvic ali razvoj malignosti (4, 8). Kompleksne ledvične ciste pa so pri otrocih redke (4).

**Tabela 2:** Dede oblike cističnih bolezni ledvic.

<b>Bolezen</b>	<b>Glavne značilnosti</b>
Avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic	Ledvične ciste, povečane ledvice, jetrna fibroza.
Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic	Ciste ledvic, jeter, trebušne slinavke in anevrizme možganskega žilja.
Sindrom ledvičnih cist in sladkorne bolezni	Monogenska sladkorna bolezen, ledvična displazija, ena ali več ledvičnih cist, genitalne nenormalnosti.
Bardet-Biedlov sindrom	Ledvične ciste, debelost, polidaktilija, retinalna distrofija, intelektualna prizadetost.
Nefronoftiza in Senior-Løkenov sindrom (SNLS)	Ledvična fibroza, ledvične ciste, tubularna atrofija, retinalna distrofija (v SNLS).
Joubertov sindrom	Nefronoftiza, cerebelarna ataksija, zaostanek v razvoju (motnja avtističnega spektra).
Avtosomno dominantna tubulointersticijska bolezen ledvic	Ledvične ciste, fibroza, arterijska hipertenzija, hiperurikemija.
Meckel-Gruberjev sindrom	Okcipitalna meningoencefalokela, cistične ledvice, fibroza jeter, polidaktilija.
Orofaciogigitalni sindrom (OFD) tip 1	Malformacije obraza, ustne votline in prstov, zlasti polidaktilija, ledvične ciste.
Sindrom kratkih reber in polidaktilije (vključno s sindromom Jeune)	Ledvične ciste, skrajšana rebra in dolge kosti, polidaktilija, situs inversus.
Sindrom von Hippel-Lindau	Benigni in maligni tumorji različnih organov, vključno s karcinomi ledvičnih celic.
Tuberozna skleroza	Ledvične ciste, benigni tumorji v več organih, angiofibromi, dermatološke nepravilnosti, vključno z madeži bele kave.

## **Pridobljene ledvične ciste**

Pridobljene ledvične ciste opazimo pri otrocih z ledvično odpovedjo, ki so na kronični peritonealni dializi ali hemodializi (9, 10). Zanimivo je, da so tudi pri otrocih po presaditvi jeter opazili pridobljene ledvične ciste (4). Poročajo namreč, da so se pri 11–30 % otrok pojavile ledvične ciste po presaditvi jeter. Kot dejavniki tveganja so se pokazali zdravljenje s ciklosporinom, zmerna okvara ledvičnega delovanja, z biopsijo dokazana kronična zavrnitev jetrnega presadka in tromboza retrohepatične vene kave (11, 12). Na splošno pa so pridobljene ledvične ciste v pediatrični populaciji redkost (4).

## **Cistična displazija ledvic**

Cistična displazija ledvic je ena od motenj v razvoju ledvičnega tkiva in spada med prirojene napake sečil (6). Opredeljena je z mikroskopskimi značilnostmi in je posledica parenhimske malformacije plodove ledvice. Zato lahko tako spremenjena ledvica vsebuje primitivne kanale in ciste ter neledvična tkiva, kot so hrustanec, maščoba in hematopoetsko tkivo (4).

Najhujša oblika cistične displazije je multicistična displastična ledvica (MCDK) (4). Takšna ledvica načeloma ne deluje, prisotne pa so številne ciste različnih velikosti (4, 6). Prizadeta ledvica je sestavljena iz številnih nekomunikantnih cist, ločenih z displastičnim tkivom brez prepoznavnega ledvičnega tkiva. V nekaterih primerih lahko na displastičnem območju obstaja še nekaj minimalno delujočega ledvičnega tkiva (4, 13). Pripadajočega sečevoda pogosto ni ali pa je atretičen (4, 6, 13). V nadaljevanju kratko predstavljamo pristop k obravnavi otroka z MCDK.

## **PRISTOP K BOLNIKU Z MULTICISTIČNO DISPLAZIJO LEDVIC**

MCDK je posledica nepravilnega razvoja nefronov (6). Incidenca je ocenjena na 0,3–1 na 1.000 živorojenih otrok (4), kar jo uvršča med sorazmerno pogoste bolezni. MCDK se pogosteje pojavlja pri dečkih kot pri deklicah (14). MCDK lahko vključuje obe ledvici, vendar je večina primerov enostranskih, pri čemer je pogosteje prizadeta leva ledvica (15). Večina otrok z enostransko multicistično displazijo nima kliničnih težav (6).

### **Diagnosticiranje**

Diagnozo najpogosteje postavimo s predporodnim UZ. V primeru obojestranske prizadetosti ledvic je prenatalno prisoten izrazit oligohidramnij (4). Obojestranska MCDK ni združljiva z življenjem (6). Cistična displazija ledvic

je sicer pogosto povezana s prenatalno obstrukcijo sečil, npr. obstrukcijo posteriornih zaklopk sečnice ali pieloureternega (PU) spoja. Cistično displazijo pogosto opazimo v atrofičnem polu ledvice s podvojenimi uretri ali ektopično ureterokelo (4).

Ker so simptomi in zapleti pri enostranski MCDK zelo neobičajni (4, 6), se MCDK običajno prepozna po porodu le, če obstaja otipljiva masa ali kot naključna najdba s slikovnimi preiskavami, opravljenimi za kako drugo bolezen. Občasno je možno opaziti tudi zunajledvične malformacije (npr. srčne okvare, atrezijo požiralnika ali črevesja ali mielomeningokelo) (4).

Večina otrok z enostransko prizadetostjo nima kliničnih težav, vendar je kljub temu potrebna pozornost, saj so pri teh otrocih pogosteje pridružene druge anomalije sečil, tudi v drugi ledvici, ki je lahko kompenzacijsko povečana. Takrat se pojavijo težave, ki so posledica morebitnih pridruženih anomalij in zmanjšanja delovanja ledvic (6).

Vezikouretralni refluks (VUR) je najpogostejša nenormalnost ledvic, ki se pojavi pri do 21 % na nasprotnostranski ledvici prizadetih bolnikov (13, 16–19), od tega je v 41 % dilatacijski (20). VUR v nasprotnostranski ledvici je običajno nizke stopnje in na splošno izgine v zgodnjem obdobju življenja (21, 22). Preiskava mikcijski cistouretrogram (MCUG) načeloma tako ni potrebna pri bolnikih z dvema zaporednima normalnima UZ pregledoma nasprotnostranske ledvice, ker je zelo malo verjetno, da je prisoten klinično pomemben VUR (4). Če je prisotna nasprotnostranska hidronefroza ali anamneza okužbe sečil, je preiskava MCUG na mestu (4, 20).

Glede uporabe ledvične scintigrafije kot diagnostične metode so mnenja deljena. Nekateri centri še vedno uporabljajo ledvično scintigrafijo kot diagnostično orodje. Drugi svetujejo, da se ledvična scintigrafija ne izvaja rutinsko, ker ne spremeni našega pristopa k zdravljenju (4). Nakazuje se namreč, da ima UZ za MCDK visoko napovedno vrednost in da izpostavitve ledvični scintigrafiji ni nujno potrebna za potrditev diagnoze (4, 23). V nekaterih primerih se tudi pri ledvični scintigrafiji zazna minimalna funkcija MCDK (24), kar je sicer možno (4, 13), vendar gre za nepričakovano najdbo za to bolezen (6) in nas lahko celo zavede pri diagnosticiranju (4).

### **Zdravljenje**

Večina primerov MCDK se spontano razreši brez kakršnih koli dolgotrajnih zapletov, zato se prizadeti posamezniki običajno vodijo konzervativno (tj. z opazovanjem) (4). Dolgoročno spremljanje je potrebno tudi zato, ker se lahko pri posameznih bolnikih z nasprotnostranskimi



nepravilnostmi razvije okvara te ledvice (4, 17, 21).

Rutinske kirurške odstranitve enostranske MCDK se ne priporoča, saj ni dokazane povečane verjetnosti za razvoj malignih sprememb (6, 16, 17, 25), arterijske hipertenzije (6, 16, 26, 27) ali okužb (6). Za operativno odstranitev MCDK se odločimo, če so prisotne klinične težave v smislu arterijske hipertenzije, proteinurije in okužbe sečil (6).

Zdravstvena obravnava torej obsega predvsem rutinsko spremljanje, ki vključuje ponavljanje UZ ledvic za spremljanje rasti nasprotnostranske ledvice in odkrivanje kakršnih koli znakov brazgotinjenja ledvic ter opazovanje sprememb prizadete ledvice. Rutinsko spremljanje vključuje tudi meritve krvnega tlaka za odkrivanje arterijske hipertenzije, analiziranje urina za odkrivanje proteinurije ali drugih odstopanj in po potrebi za oceno delovanja ledvic (običajno z določanjem serumskega kreatinina) (4).

### **Potek bolezni**

V večini primerov MCDK pričakujemo spontano involucijo (zmanjšanje) prizadete ledvice brez posega (4). Serija primerov poroča, da 60 % MCDK popolnoma involuira v prvih 5 letih življenja (4, 16, 17, 26). Nasprotnostranska ledvica kompenzacijsko hipertrofira, kar se začne v maternici in se običajno opazi pri starosti 3 let, kar ima za posledico velikost ledvice, ki je večja od dveh standardnih deviacij nad srednjo dolžino (28). Odsotnost kompenzacijske hipertrofije opozarja na nenormalnosti nasprotnostranske ledvice, vključno z rotacijskimi ali položajnimi anomalijami, hipoplazijo, območji displazije, VUR, ureterokelo, obstrukcijo ureteropelvičnega spoja ali genitalnimi nepravilnostmi (4, 13, 17, 18, 29, 30).

Verjetnost maligne transformacije MCDK je majhna, če sploh je povečana ali celo primerljiva z neprizadetimi ledvicami v splošni populaciji (16, 17, 25). Stopnja arterijske hipertenzije je prav tako primerljiva s stopnjo motnje v splošni populaciji (16, 26, 27).

### **Spremljanje**

Kot smo že omenili, je MCDK verjetno najpogostejša ledvična cistična bolezen, ki se diagnosticira pred rojstvom (31). Po odkritju MCDK se nato priporoča rutinsko spremljanje bolnikov z enostransko MCDK, kar vključuje serijsko spremljanje ledvic z UZ vsaj ob rojstvu, pri 6 mesecih, 2 letih, 5 letih, 10 letih in 15 letih (32). Spremljanje z UZ je pomembno, saj lahko odkrije tudi kakršno koli pomembno poškodbo nasprotnostranske ledvice zaradi npr. ponavljajoče se okužbe sečil (4).

V večini primerov pride do involucije MCDK, kar dokazuje ponovni UZ pregled (26, 33). Poleg involucije prizadete

ledvice se ocenjuje tudi rast nasprotnostranske ledvice (4, 32). Stopnja involucije je na splošno največja v prvih dveh do treh letih življenja in se zaključi pri povprečni starosti 5,5 let (4, 28, 34, 35).

Svetuje se tudi rutinsko spremljanje, ki vključuje merjenje krvnega tlaka (36), analizo urina za odkrivanje proteinurije in oceno delovanja ledvic (npr. s serumskim kreatininom) pri otrocih z nepravilnostmi nasprotnostranske ledvice, pri katerih obstaja tveganje za razvoj kronične ledvične bolezni (4, 17).

Kot zanimivost naj omenimo, da obstajajo tudi primeri segmentne multicistične displazije, ki običajno vključujejo le zgornji pol dupleksnega zbiralnega sistema (37–39). Te bolnike vodimo konzervativno, podobno kot tiste z obsežnejšo prizadetostjo. To vključuje stalno nadaljnjo obravnavo, vključno s spremljanjem krvnega tlaka in delovanja ledvic ter spremljanje z UZ za prikaz involucije MCDK ali spontane razrešitve (4).

## **ZAKLJUČEK**

Cistične bolezni ledvic pri otrocih predstavljajo kompleksen diagnostični in terapevtski izziv. Razumevanje raznolikosti etiologij, od genetskih do pridobljenih vzrokov, je ključnega pomena za diagnosticiranje in kasnejše spremljanje. Tako je npr. pomembno razlikovati med izrazoma policistična ledvična bolezen (dedna bolezen ledvic) in multicistična bolezen ledvic, ki ni dedno pogojena, temveč razvojna ter nastane v maternici npr. zaradi obstruktivne odtočne motnje pri PU stenozii. Ob genetski obliki CBL se svetuje genetski posvet pred zanositvijo. Pri otroku s pozitivno družinsko anamnezo se svetuje, da izbrani zdravnik redno spremlja otrokovo rast in razvoj, krvni tlak in pregleduje urin. Ob težavah ga napoti k pediatru nefrologu. Odločitev za preiskave pri otroku, ki nima težav, je odvisna od odločitve staršev. Čeprav lahko CBL vodijo do resnih zapletov, vključno z ledvično odpovedjo, zgodnja diagnoza, spremljanje in zdravljenje zapletov ponujajo upanje za izboljšanje napovedi izida in kakovosti življenja prizadetih otrok. Nadaljnje raziskave so nujne za boljše razumevanje patofiziologije teh bolezni in razvoj novih terapevtskih pristopov, ki bi lahko zmanjšali breme CBL. Poudarjamo pomen multidisciplinarnega pristopa in individualizirane oskrbe otrok s cističnimi boleznimi ledvic.

## LITERATURA

1. Elder JS. Congenital anomalies and dysgenesis of the kidneys. In: Kliegman R, Stanton B, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 21<sup>st</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2020. p. 2788.
2. De Groof J, Dachy A, Breyssem L, Mekahli D. Cystic kidney diseases in children. *Arch Pediatr*. 2023; 30: 240–6.
3. Raina R, Chakraborty R, Sethi SK, Kumar D, Gibson K, Bergmann C. Diagnosis and management of renal cystic disease of the newborn: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021; 78: 125–41.
4. Niaudet P, Mattoo TK, Hoppin AG. Kidney cystic diseases in children. *UpToDate* 2024 [cited 2024 April 21]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/kidney-cystic-diseases-in-children?source=mostViewed\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/kidney-cystic-diseases-in-children?source=mostViewed_widget).
5. Glassberg KI, Stephens FD, Lebowitz RL, Braren V, Duckett JW, Jacobs EC, et al. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney: a report of the Committee on terminology, nomenclature and classification, Section on urology, American Academy of Pediatrics. *J Urol*. 1987; 138: 1085–92.
6. Meglič A, Novljan G. Bolezni sečil. In: Kržišnik C, ed. *Pediatrija*. Ljubljana: DZS; 2014.
7. Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo. Cistične bolezni ledvic: informacije za starše in bolnike. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2020.
8. McHugh K, Stringer DA, Hebert D, Babiak CA. Simple renal cysts in children: diagnosis and follow-up with US. *Radiology*. 1991; 178: 383–5.
9. Kyushu Pediatric Nephrology Study Group. Acquired cystic kidney disease in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 242–6.
10. Mattoo TK, Greifer I, Geva P, Spitzer A. Acquired renal cystic disease in children and young adults on maintenance dialysis. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11: 447–50.
11. Franchi-Abella S, Mourier O, Pariente D, Frank-Soltysiak M, Bernard O, Debray D. Acquired renal cystic disease after liver transplantation in children. *Transplant Proc*. 2007; 39: 2601–2.
12. Calvo-Garcia MA, Campbell KM, O'Hara SM, Khoury P, Mitsnefes MM, Strife CF. Acquired renal cysts after pediatric liver transplantation: association with cyclosporine and renal dysfunction. *Pediatr Transplant*. 2008; 12: 666–71.
13. Ismaili K, Avni FE, Alexander M, Schulman C, Collier F, Hall M. Routine voiding cystourethrography is of no value in neonates with unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr*. 2005; 146: 759–63.
14. van Eijk L, Cohen-Overbeek TE, den Hollander NS, Nijman JM, Wladimiroff JW. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a combined pre- and postnatal assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19: 180–3.
15. Schreuder MF. Unilateral anomalies of kidney development: why is left not right? *Kidney Int*. 2011; 80: 740–5.
16. Cambio AJ, Evans CP, Kurzrock EA. Non-surgical management of multicystic dysplastic kidney. *BJU Int*. 2008; 101: 804–8.
17. Mansoor O, Chandar J, Rodriguez MM, Abitbol CL, Seeherunvong W, Freundlich M, et al. Long-term risk of chronic kidney disease in unilateral multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 597–603.
18. Guarino N, Casamassima MG, Tadini B, Marras E, Lacey R, Bianchi M. Natural history of vesicoureteral reflux associated with kidney anomalies. *Urology*. 2005; 65: 1208–11.
19. Kara A, Gurgoze MK, Aydin M, Koc ZP. Clinical features of children with multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Int*. 2018; 60: 750–4.
20. Erlich T, Lipsky AM, Braga LH. A meta-analysis of the incidence and fate of contralateral vesicoureteral reflux in unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr Urol*. 2019; 15: 77.e1–7.
21. Aslam M, Watson AR. Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 820–3.
22. Kuwertz-Broeking E, Brinkmann OA, Von Lengerke HJ, Sciuk J, Freund S, Bulla M, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: experience in children. *BJU Int*. 2004; 93: 388–92.
23. Whittam BM, Calaway A, Szymanski KM, Carroll AE, Misseri R, Kaefer M, et al. Ultrasound diagnosis of multicystic dysplastic kidney: is a confirmatory nuclear medicine scan necessary? *J Pediatr Urol*. 2014; 10: 1059–62.
24. Metcalfe PD, Wright JR, Jr., Anderson PA. MCDK not excluded by virtue of function on renal scan. *Can J Urol*. 2002; 9: 1690–3.
25. Hains DS, Bates CM, Ingraham S, Schwaderer AL. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 233–41.
26. Hayes WN, Watson AR. Unilateral multicystic dysplastic kidney: does initial size matter? *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 1335–40.
27. Narchi H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 921–4.
28. Gaither TW, Patel A, Patel C, Chuang KW, Cohen RA, Baskin LS. Natural history of contralateral hypertrophy in patients with multicystic dysplastic kidneys. *J Urol*. 2018; 199: 280–6.
29. Onal B, Kogan BA. Natural history of patients with multicystic dysplastic kidney 2024 – what followup is needed? *J Urol*. 2006; 176: 1607–11.
30. Merrot T, Lumenta DB, Tercier S, Morisson-Lacombe G, Guys JM, Alessandrini P. Multicystic dysplastic kidney with ipsilateral abnormalities of genitourinary tract: experience in children. *Urology*. 2006; 67: 603–7.
31. Kwatra S, Krishnappa V, Mhanna C, Murray T, Novak R, Sethi SK, et al. Cystic diseases of childhood: a review. *Urology*. 2017; 110: 184–91.
32. Jawa NA, Rosenblum ND, Radhakrishnan S, Pearl RJ, Levin L, Matsuda-Abedini M. Reducing unnecessary imaging in children with multicystic dysplastic kidney or solitary kidney. *Pediatrics*. 2021; 148: e2020035550.
33. Rabelo EA, Oliveira EA, Diniz JS, Silva JM, Filgueiras MT, Pezzuti IL, et al. Natural history of multicystic kidney conservatively managed: a prospective study. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 1102–7.
34. Siqueira Rabelo EA, Oliveira EA, Silva JM, Oliveira DS, Colosimo EA. Ultrasound progression of prenatally detected multicystic dysplastic kidney. *Urology*. 2006; 68: 1098–102.
35. Ylinen E, Ahonen S, Ala-Houhala M, Wikström S. Nephrectomy for multicystic dysplastic kidney: if and when? *Urology*. 2004; 63: 768–71.
36. Westland R, Schreuder MF, van der Lof DF, Vermeulen A, Dekker-van der Meer IM, Bökenkamp A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring is recommended in the clinical management of children with a solitary functioning kidney. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 2205–11.
37. Han JH, Lee YS, Kim MJ, Lee MJ, Im YJ, Kim SW, et al. Conservative management of segmental multicystic dysplastic kidney in children. *Urology*. 2015; 86: 1013–8.
38. Lin CC, Tsai JD, Sheu JC, Lu HJ, Chang BP. Segmental multicystic dysplastic kidney in children: clinical presentation, imaging finding, management, and outcome. *J Pediatr Surg*. 2010; 45: 1856–62.
39. Jeon A, Cramer BC, Walsh E, Pushpanathan C. A spectrum of segmental multicystic renal dysplasia. *Pediatr Radiol*. 1999; 29: 309–15.

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@gmail.com](mailto:tjasa.hertis.petek@gmail.com)

## SLIKOVNI IZVLEČEK

### Pediatrični bolnik s cistično boleznijo ledvic – pristop k diagnosticiranju in zdravljenju

Tjaša Hertiš Petek, Nataša Marčun Varda

#### Cistična bolezen ledvic (CBL) pri otrocih:

Pogosto odkrite naključno med ultrazvočnimi preiskavami.

Asimptomatske ali simptomatske (npr. bolečine v trebuhu, arterijska hipertenzija, nenormalna oblika/velikost ledvic, hematurija in ledvična odpoved).

#### Diagnosticiranje:

Primarno z ultrazvokom. Včasih potrebne dodatne preiskave (MR) in genetski testi.

#### Nekatere oblike CBL:

##### Ne-dedne oblike:

- Multicistična displastična ledvica.
- Enostavne ledvične ciste.
- Pridobljene ledvične ciste.



##### Dedne oblike:

- Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic.
- Avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic.
- Nefronoftiza.
- CBL v povezavi z genetskimi sindromi (npr. Von Hippel-Lindau, tuberozna skleroza).

#### Pristopi k zdravljenju:

Simptomatsko zdravljenje zapletov, kot so okužbe in arterijska hipertenzija.

Nadomestno ledvično zdravljenje ob končni ledvični odpovedi.

Genetsko svetovanje za dedne oblike.

**Zgodnja diagnoza in zdravljenje lahko bistveno izboljšata prognozo. Ključna sta redno spremljanje in skrb za ledvično zdravje.**



# OBRAVNAVA NOVOROJENCA Z BOLEZNIJO LEDVIC V PORODNIŠNICI

## MANAGEMENT OF THE NEWBORN WITH KIDNEY DISEASE ON THE MATERNITY WARD

Teja Senekovič Kojc<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

<sup>2</sup>Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

### IZVLEČEK

Bolezni ledvic so v obdobju novorojenca zelo heterogena skupina. Nastanejo lahko kot posledica prirojenih ali pridobljenih dejavnikov tveganja, ki vplivajo na razvoj ledvic ali na samo ledvično funkcijo. V obdobju novorojenca pogosto opazamo prehodne motnje v delovanju ledvic zaradi nezrelosti glomerulne in tubulne funkcije, ki zorita tako z gestacijsko kot s kronološko starostjo. Prilagoditvena sposobnost ledvic je omejena zlasti pri nedonošenčkih, ki se rodijo pred zaključeno nefronogenezo. Novorojenci so v stresnih situacijah bolj ogroženi od odraslih, ker še nimajo dovolj razvitih prilagoditvenih mehanizmov za vzdrževanje homeostaze vode, elektrolitov in kislinsko-bazičnega ravnovesja. Zgodnja prepoznavna bolezn ledvic v obdobju novorojenca preprečuje zaplete, ki vodijo v kronično ledvično bolezen. S tem lahko bistveno izboljšamo napoved izida bolezn in kakovost življenja bolnikov z zgodnjo ledvično okvaro. Glede na vrsto in potek bolezn se odločamo o preiskavah, zdravljenju ter časovnem okviru spremljanja novorojencev z boleznijo ledvic ali s prirojeno nepravilnostjo sečil.

**Ključne besede:** bolezn ledvic, akutna ledvična okvara, prirojene nepravilnosti sečil, okužbe sečil, novorojenec.

### ABSTRACT

Kidney diseases in newborns are a very heterogeneous group associated with congenital or acquired risk factors affecting kidney development or function. Transient disorders in kidney function are often observed in the neonatal period due to immature glomerular and tubular function, which mature both with gestational and chronological age. The adaptability of the kidneys to stressful events is limited, especially in premature babies born before nephrogenesis is complete. Adaptive mechanisms to maintain water homeostasis, electrolytes, and acid-base balance have not fully developed in the newborn period. Early recognition of kidney disease in the neonatal period prevents complications that lead to chronic kidney disease, thereby significantly improving the prognosis and quality of life of patients with early kidney injury. Diagnostics, treatment, and long-term management of newborns with kidney disease or congenital urinary tract anomalies depend on the type and course of the disease.

**Key words:** kidney disease, acute kidney injury, congenital anomalies of the kidney and urinary tract, urinary tract infections, newborn.

## UVOD

Ledvice novorojenca imajo enako vlogo kot pri odraslem človeku. Omogočajo zadrževanje koristnih snovi in izločanje odpadnih presnovkov, vzdržujejo ravnovesje vode in elektrolitov ter kislinsko-bazično ravnovesje. Ob tem imajo tudi pomembno endokrino funkcijo. Kljub temu pa zaradi nezrelosti glomerulne in tubulne funkcije ledvice novorojenca ne delujejo povsem enako kot v kasnejših življenjskih obdobjih. To moramo upoštevati pri kliničnem delu, zlasti pri predpisovanju zdravil, nadomeščanju elektrolitov in tekočinskem zdravljenju (1, 2). Bolezni ledvic so v obdobju novorojenca zelo heterogena skupina. Nastanejo lahko kot posledica prirojenih ali pa pridobljenih dejavnikov tveganja, ki vplivajo na razvoj ledvic ali na ledvično funkcijo. V obdobju pred rojstvom zaznamo prirojene nepravilnosti sečil ploda pri 1–5 % nosečnosti. Predstavljajo pa okrog 20 % vseh med nosečnostjo zaznanih prirojenih nepravilnosti (3). Zgodnja prepoznavna boleznij ledvic v obdobju novorojenca preprečuje zaplete, ki vodijo v kronično ledvično bolezen. S tem lahko bistveno izboljšamo napoved izida boleznij in kakovost življenja bolnikov z zgodnjo ledvično okvaro. Enako pomembno je, da pravočasno prepoznamo okvare in tudi, da zagotovimo zgodnje zdravljenje okužb sečil, akutne ledvične okvare (ALO), arterijske hipertenzije, obstruktivne ali refluksne uropatije (4). Obravnava novorojencev z boleznijo ledvic poteka v sodelovanju s pediatričnimi nefrologi in drugimi specialisti, ki so vključeni v multidisciplinarni tim. Prav tako se skupaj dogovorimo o nadaljnjem spremljanju v neonatalni ali pediatrični nefrološki ambulanti.

## FIZIOLOGIJA LEDVIC V OBDOBJU NOVOROJENCA

Dobro poznavanje fiziologije ledvic ploda in novorojenca je nujno za varno obravnavo otrok, ki potrebujejo nadzor ledvične funkcije ali zdravljenje ALO v neonatalnem obdobju. Homeostazo vode in elektrolitov pri plodu sprva omogoča posteljica. Pomen plodovih ledvic postaja vse večji šele v 3. trimesečju nosečnosti. Sam razvoj ledvic pa se začne v 5. tednu nosečnosti. T. i. primitivne ledvice začnejo izločati urin v 10.–12. tednu nosečnosti (2, 5). Ledvice imajo glavno vlogo pri nastajanju amnijske tekočine, kar je pomembno za pravilen razvoj ploda (zmanjšano trenje, omogočanje plodovih gibov in zorenja pljuč) (5). Od 20. do 40. tedna nosečnosti pretok krvi skozi ledvice naraste kar za desetkrat, zaradi česar po 20. tednu nosečnosti močno narašča tudi izločanje urina (2, 5). V sklopu nevro-endokrinega nadzora je v 3. trimesečju nosečnosti zelo aktiven sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), ki

vpliva na hemodinamiko. Angiotenzin pa je tudi pomemben rastni faktor. Med fetalnim razvojem se nefroni množijo in rastejo, s čimer zori tudi ledvična funkcija (6).

V ledvicah novorojenca prihaja do izrazitih morfoloških in funkcionalnih sprememb, ki potekajo hkrati s spremembami v nevro-endokrinem nadzoru. Zaradi nizke hitrosti glomerulne filtracije se strupene snovi (tudi zdravila) slabše izločajo kot pri večjem otroku ali pri odraslih. Ob neustreznem, zlasti čezmernem nadomeščanju tekočin, se lahko prej izrazi volumska preobremenitev. Pri novorojencih prav tako hitreje nastopi dehidriranost, zaradi slabše koncentracijske sposobnosti ledvic. Zaradi nezrelosti prenašalnih sistemov v proksimalnem tubulu je slabša tudi puferska zmogljivost ledvic. Pogosteje ugotavljamo elektrolitske motnje, ki so posledica nezrele tubulne funkcije in nepopolno razvitega mehanizma tubulo-glomerulne povratne zanke. Zato nihanja v pretoku plazme in glomerulni filtraciji pomembno vplivajo na izločanje vode in elektrolitov (7, 8).

Hitrost glomerulne filtracije znaša po rojstvu okrog 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. V prvih dveh tednih se poveča za 100 %. Vrednost odraslega človeka pa doseže do 2. leta starosti (8). Hitrost glomerulne filtracije je po rojstvu nižja zaradi razmeroma nizkega perfuzijskega tlaka (nizek pretok plazme), visoke upornosti arteriol in majhne filtracijske površine glomerulov. Pretok krvi skozi ledvice znaša pri plodu komaj 5 % minutnega volumna srca, pri novorojencu že okrog 15 % in pri odraslem 20–25 % minutnega volumna srca (2, 6). Po rojstvu še ni popolnoma razvit mehanizem avtoregulacije pretoka skozi ledvice. Zato nihanja arterijskega tlaka privedejo do izrazitih sprememb v glomerulni filtraciji, kar vpliva na homeostazo telesnih tekočin in na izločanje zdravil (8). Zaradi slabe avtoregulacije pretoka so ledvice novorojenca bolj občutljive za hipovolemično okvaro, kar opazamo zlasti pri stresnih dogodkih ob porodu (1).

Proces nefronogeneze (večanja števila nefronov) se konča okrog 35. tedna nosečnosti. Nato nefroni rastejo, ob rasti pa se spreminja tudi njihova zgradba. Z rastjo glomerulov se poveča filtracijska površina, hkrati pa se večajo pore v glomerulni membrani. To poveča filtracijski koeficient (8). Pri izjemno nezrelih novorojencih lahko poteka zunajmaternična nefronogeneza celo do 40 dni po rojstvu (2, 9).

Na ravni tubulov poteka modifikacija ultrafiltrata. Koristne snovi se večinoma ponovno absorbirajo v proksimalnem tubulu, v distalnem delu tubula pa poteka fino uravnavanje plazemske koncentracije elektrolitov ter koncentriranje in redčenje urina glede na vnos vode in elektrolitov (7). Prenos snovi z olajšano difuzijo ni tako učinkovit kot pri odraslih

zaradi kratkih tubulov in nezrelih prenašalnih sistemov (10). Reabsorpcija glukoze je pri novorojencih podobna kot pri odraslih, pri nedonošenčkih pa se lahko pojavlja prehodna glukozurija. Reabsorpcija aminokislin je zaradi nezrelih prenašalnih sistemov slabša, kar vodi v blago acidurijo (11). Sekretija organskih baz je v proksimalnih tubulih primerljiva s sekrecijo pri odraslih, sekrecija organskih kislin pa je bistveno manj učinkovita, kar je potrebno upoštevati pri odmerjanju zdravil, kot je npr. penicilin (12). Reabsorpcija bikarbonata je pri novorojencih slabša, s čimer se zmanjša puferska zmogljivost plazme. Pri zorenju proksimalnega tubula in večanju sposobnosti zakisavanja urina naj bi igrali pomembno vlogo glukokortikoidi in ščitnični hormoni (13). Zdravi novorojenci imajo fiziološko acidozo s pH 7,30–7,35, koncentracija bikarbonata v plazmi znaša 18–20 mmol/L, pri nedonošenčkih pa je lahko še nižja, in sicer okrog 14 mmol/L. Šele pri enem letu starosti doseže koncentracija bikarbonata vrednosti odraslih, tj. 24–26 mmol/L (1, 8).

V fetalnem in neonatalnem obdobju je aktivnejši sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), odzivnost epitelnih celic distalnega tubula na aldosteron pa je slabša. V tem obdobju je distalni tubul glavno mesto za uravnavanje ravni natrija in kalija. Pri otrocih je bilanca natrija pozitivna, kar je nujno za rast in razvoj tkiv, medtem ko odrasli vzdržujejo ničelno bilanco natrija (10). Takoj po rojstvu izgubi vode sledi izguba natrija. Frakcijsko izločanje natrija znaša tudi do 5 %, pri odraslih pa le 1 % (1). V prvih dneh po rojstvu izločajo novorojenci velike količine natrija zaradi nezrelih tubulnih prenašalcev. To je še bolj izrazito pri prezgodaj rojenih otrocih, ki so bolj ogroženi zaradi hiponatremije (10). Novorojenci, ki se rodijo pred 30. tednom nosečnosti, imajo praviloma negativno bilanco natrija, zaradi česar je potrebno, da se natrij redno nadomešča. Bilanca kalija je pri novorojencih, ki so rojeni po 30. tednu nosečnosti, pozitivna, kar je nujno potrebno za rast (7). Pozitivna bilanca kalija je posledica slabšega izločanja kalija zaradi nezrelih prenašalnih sistemov in zaradi slabše odzivnosti epitelnih celic tubulov na aldosteron. Pri novorojencih je koncentracija kalija višja kot pri odraslih, lahko tudi do 6,2 mmol/L (2). Ob alkalozii se izločanje kalija poveča (nevarnost hipokalemije), ob acidozi pa se izločanje kalija zmanjša (nevarnost hiperkalemije) (14).

Ledvice novorojenca imajo slabšo sposobnost koncentriranja in deloma tudi redčenja urina. Ob rojstvu je osmolarnost urina okrog 600–700 mOsm/L, nato pa hitro narašča in okrog 2. meseca starosti doseže vrednost okrog 1000 mOsm/L. K slabši koncentracijski sposobnosti ledvic novorojenca prispeva več mehanizmov: nezreli prenašalni sistemi, kratke Henleyjeve zanke in s tem

manjša površina za prenos snovi, slabša odzivnost zbiralca na delovanje antidiuretičnega hormona (ADH), delna prepustnost zbiralca za vodo brez vpliva ADH, razmeroma velik pretok krvi skozi ledvično sredico, zaradi česar je kortiko-medularni osmotski gradient slabši, koncentracija prostaglandinov pa visoka. Dilucijska sposobnost ledvic je slabša zaradi manjše količine filtrirane tekočine, nezrelih tubulnih prenašalcev in delne prepustnosti zbiralca za vodo brez vpliva ADH (15).

## **PODATKI O STANJU V NOSEČNOSTI IN KLINIČNI PREGLED OB SUMU NA BOLEZEN LEDVIC V OBDOBJU NOVOROJENCA**

Etiologija bolezni ledvic in prirojenih nepravilnosti sečil je največkrat multifaktorska. Glavni dejavniki tveganja za razvoj prirojenih nepravilnosti sečil so konsangvinost, pozitivna družinska anamneza, sladkorna bolezen v nosečnosti, hipertenzivne bolezni v nosečnosti, debelost, zloraba psihoaktivnih snovi, jemanje zdravil med nosečnostjo (antikonvulzivi) (16, 17). Poleg anamnestičnih podatkov o poteku nosečnosti in o prisotnosti dejavnikov tveganja pregledamo tudi dokumentacijo o opravljenih ultrazvočnih (UZ) preiskavah. Zanimajo nas patološke najdbe, kot so fetalni hidrops (kongenitalni nefrotski sindrom), polihidramnij (večja količina plodovnice v sklopu ledvične okvare, tubulopatije), oligohidramnij ali anhidramnij (motnja v nastajanju ali izločanju urina zaradi bolezni ledvic ali hude zapore sečil), znaki prirojenih nepravilnosti sečil (razširjen votli sistem ledvic). Preverimo, ali so bile opravljene genetske preiskave ploda. Pozorni moramo biti tudi na obporodni potek in stresne dogodke (nedonošenost, nizka porodna teža, nizka ocena po Apgarjevi, reanimacija, perinatalna hipoksija, zgodnja sepsa, dihalna stiska, uporaba popkovnih katetrov, dajanje nefrotoksičnih zdravil). Zanima nas podatek o prvem odvajanju urina po rojstvu, ob tem pa še videz urina in oblika curka urina. Pomembna je tudi družinska anamneza (genetsko pogojene bolezni ledvic v družini, kromosomopatije, prirojene nepravilnosti sečil, nadomestno ledvično zdravljenje) (4).

Pri kliničnem pregledu nas zanimajo vitalne funkcije, vključno s krvnim tlakom, dinamika telesne teže, bilanca tekočin. Ocenimo hidriranost. Pozorni smo na morebitne edeme in zatrdline v področju trebuha. Aktivno iščemo tudi dismorfne znake, kot so deformacije obraza in udov, spinalni disrafizmi, anogenitalne anomalije (4).

## KLINIČNI ZNAKI BOLEZNI LEDVIC V OBDOBJU NOVOROJENCA

### Anurija/oligurija

Zmanjšano izločanje urina (oligurija) ali odsotno uriniranje (anurija) se največkrat pojavljata v sklopu ALO. Več kot 90 % novorojencev odvaja urin v prvih 24 urah, manj kot 10 % jih odvaja urin kasneje, večina nima prirojenih bolezni sečil. Odvajanje urina se pogosto spregleda v porodni sobi (13–20 % novorojencev odvaja urin takoj po rojstvu) (18). Pri zmanjšanem ali odsotnem odvajanju urina nas zanimajo podatki iz nosečnosti: oligohidramnij (zmanjšano nastajanje fetalnega urina zaradi hipoperfuzije ledvic, bolezni ledvic ali zapore sečnih izvodil), patološke najdbe na fetalnem ultrazvoku (UZ) sečil, zdravila med nosečnostjo (inhibitorji ACE – angiotenzinske konvertaze, NSAR – nesteroidni antirevmatiki), bolezni matere, kot so sladkorna bolezen (večja verjetnost za prirojene nepravilnosti sečil pri plodu) in bolezni s hipertenzijo v nosečnosti. Najprej razjasnimo, ali urin je v mehurju, nato, ali je prisotna zapora pri odtoku urina (npr. posteriorna valvula sečnice), kar izvedemo s palpacijo trebuha in kateterizacijo sečnega mehurja, pomagamo pa si lahko tudi z UZ pregledom sečil. Opravimo meritev vitalnih funkcij, vključno z meritvijo krvnega tlaka. Arterijska hipotenzija je povezana s hipoperfuzijo ledvic (dehidracija, krvavitev, sepsa, dihalna stiska, NEK – nekrotizirajoči enterokolitis, PSN – prirojene srčne napake, policitemija, hipoalbuminemija, vnos zdravil). Opravimo tudi laboratorijsko analizo urina (makroskopsko, mikroskopsko in biokemično). Hematurija je največkrat povezana z ledvično boleznijo. Glede na potek in ostale dejavnike tveganja opravimo še dodatne laboratorijske, mikrobiološke in slikovne preiskave ter ukrepamo glede na vzrok (kateterizacija mehurja, pregled vnosa zdravil, prilagoditev tekočinskega, elektrolitskega in kislinsko-bazičnega stanja, dajanje furosevida pri oligurični obliki ALO).

Poliurija – povečano izločanje urina, največkrat v sklopu ALO ali diabetes insipidusa (18).

Arterijska hipertenzija – v zgodnjem otroškem obdobju je arterijska hipertenzija največkrat povezana z renovaskularnimi vzroki. V obdobju novorojenca je na prvem mestu tromboza oz. trombembolija ledvičnih arterij zaradi popkovnega arterijskega katetra (19). Vzroki arterijske hipertenzije so sistematično predstavljeni v Tabeli 1.

**Tabela 1:** Vzroki arterijske hipertenzije v obdobju novorojenca (povzeto po 19).

Glavni vzroki arterijske hipertenzije	Primeri
Kardiološki vzroki	koarktacija torakalne aorte, interupcija aortnega loka, hipoplastična aorta
Zdravila	glukokortikoidi (deksametazon), teofilin, kofein, indometacin, opiatni abstinenčni sindrom
Materina zloraba drog	kokain, abstinenčni sindrom zaradi uporabe heroina
Endokrinološki vzroki	krvavitev v nadledvičnico, adrenogenitalni sindrom, KAH, Cushingov sindrom, primarni hiperaldosteronizem, hipertiroizidem, psevdohiperaldosteronizem, Gordonov sindrom
Metabolni vzroki	hiperkalcemija
Nevrološki vzroki	povišan intrakranialni tlak
Bolečina	epizode hipertenzije ob bolečini ali vznemirjenosti
Pljučni vzroki	BPD, pnevmotoraks
Pridobljene parenhimske bolezni ledvic	akutna tubulna nekroza, kortikalna in medularna nekroza, intersticijski nefritis, HUS, ledvični kamni/nefrokalcinoza, obstruktivna uropatija (tumorji, kamni), pielonefritis, glomerulonefritis, perirenalni hematomi/urinomi
Prirojene parenhimske bolezni ledvic	policistična bolezen ledvic, multicistična displastična bolezen ledvic, hipoplastična/displastična ledvica, kongenitalni nefrotski sindrom, unilateralna hipoplazija ledvic, tuberozna skleroza, renalna tubulna disgeneza, obstruktivna uropatija (posteriorna valvula sečnice, zožitev ureteropelvičnih stikov)
Renovaskularni/vaskularni vzroki	tromboza ledvične arterije, stenoza ledvične arterije, tromboza ledvične vene, sindrom srednje aorte (zožitev abdominalne aorte), hipoplastična aorta ali anevriza abdominalne aorte, kongenitalni sindrom rubela, tromboza abdominalne aorte, kompresija ledvičnih žil zaradi zunanjega pritiska
Sindromi	Noonanov, Williamsov, Turnerjev, Liddlov, Cockaynov sindrom, nevrofibromatoza, tuberozna skleroza
Tumorji	Wilmsov tumor (nefroblastom), mezoblastni nefrom, nefroblastom, feokromocitom
Ostalo	perinatalna hipoksija, zaprtje okvar trebušne stene, ECMO, totalna parenteralna prehrana, obremenitev s tekočino, infantilni nodozni poliarteritis, hipertenzija pri materi

Legenda: KAH – kongenitalna adrenalna hiperplazija; BPD – bronhopulmonalna displazija; HUS – hemolitično-uremični sindrom; ECMO – zunajtelesna membranska oksigenacija (angl. Extracorporeal Membrane Oxygenation).

Hematurija – prisotnost krvi v urinu (makroskopsko ali mikroskopsko). Izključiti je potrebno vzroke, ki posnemajo hematurijo, kot so uratni kristali v urinu, vaginalna krvavitev, rektalna krvavitev, poškodba kože ob izvodu sečnice, mioglobinurija. Opredelimo izločanje urina, nepravilnosti sečil, možnost mehanske poškodbe, preverimo vnos vitamina K (hemoragična bolezen novorojenca), prisotnost nosečnostne sladkorne bolezni (tromboza ledvičnih ven),



prisotnost popkovega arterijskega katetra (tromboza žilja). Pri kritično bolnih novorojencih se hematurija največkrat pojavlja v sklopu akutne tubulne nekroze. Opravimo klinični pregled, laboratorijske preiskave urina in krvi (hemogram, vsebnost retentov, koagulogram), ob tem še mikrobiološke preiskave urina. Od slikovnih preiskav najprej opravimo UZ sečil, ostalo diagnosticiranje izvedemo glede na klinično stanje in potek bolezni (20). Vzroki hematurije v obdobju novorojenca so predstavljeni v Tabeli 2.

**Tabela 2:** Vzroki hematurije v obdobju novorojenca (povzeto po 20).

Glavni vzroki hematurije	Primeri
Poškodbeni vzroki	kateterizacija mehurja, nefrostoma, perinatalna hipoksija
Žilni vzroki	tromboza ledvičnih žil, hiperosmolarne infuzije v popkovnih katetrih, cianotične PSN, popkovni katetri
Ledvični vzroki	akutna tubulna nekroza, kortikalna ali medularna nekroza, glomerulonefritis (sifilis), intersticijski nefritis (zdravila), policistična bolezen ledvic, displazija ledvic, kongenitalni nefrotski sindrom
Urološki vzroki	posteriorna valvula sečnice, obstrukcija ureteropelvičnega stika, refluks urina, ureterokela, urolitiata
Okužbe	okužbe sečil
Neoplazme	rabdomiosarkom, Wilmsov tumor (nefroblastom), nevroblastom, angiomi, kongenitalni mezoblastni nefrom
Hematološki vzroki	koagulopatija, hemoragična bolezen novorojenca, DIK, pomanjkanje faktorjev strjevanja krvi, huda trombocitopenija

Legenda: PSN – prirojene srčne napake; DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija.

Ascites – ruptura sečil zaradi obstrukcije (urinski ascites), obremenitev s tekočino ob slabši ledvični funkciji (pridruženi so lahko še drugi izlivi in edemi) (18).

Suprapubična zatrdlina – povečan sečni mehur zaradi zapore sečnice (18).

Lateralna abdominalna zatrdlina – policistična ali multicistična bolezen ledvic, hidronefroza, ledvični tumor (Wilmsov tumor) (18).

Nezmožnost palpacije ledvic – agenezija ledvice, malpozicija ledvice, podkvasta ledvica (18).

Okvare trebušne stene – ekstrofija mehurja, kloaka, prirojena odsotnost trebušnih mišic zaradi fetalnega urinskega ascitesa (18).

Dismorfne značilnosti – anomalije ušes ter druge deformacije obraza in udov, enojna popkovna arterija, hipospadija, anorektalne anomalije, politelija (večštevilne

prsne bradavice), anomalije vretenc, mielomeningokela, atrezija požiralnika s traheozofagealno fistulo ali brez nje (18).

Klinične značilnosti Potterjevega sindroma – agenezija ledvic in hipoplazija pljuč z značilnimi telesnimi lastnostmi: sploščen nos, nizko položena ušesa, majhna, nazaj pomaknjena brada, artrogripoza, prsni koš v obliki zvona. Podobne telesne značilnosti se lahko pojavijo tudi pri drugih vzrokih oligohidramnija, kot sta obstruktivna uropatija ali predčasni razpok plodovih ovojev, klinična slika je odvisna od trajanja in obsežnosti zmanjšanja količine plodovnice (21).

## PREISKAVE OB SUMU NA BOLEZEN LEDVIC V OBDOBJU NOVOROJENCA

Po razširjeni anamnezi in kliničnem pregledu sledijo laboratorijske in slikovne preiskave. Laboratorijske preiskave vključujejo oceno glomerulne in tubulne funkcije ledvic, ob sumu na okužbo sečil pa opravimo še mikrobiološke preiskave urina, ob sistemskih znakih okužbe odvezamo tudi kri za hemokulturo. Glomerulno funkcijo ledvic ocenjujemo z merjenjem eksogenih ali endogenih snovi v serumu in urinu ter z uporabo različnih formul. V vsakdanji klinični praksi za oceno glomerulne filtracije najpogosteje uporabljamo serumsko koncentracijo kreatinina in njegov očistek. Pomagamo si lahko tudi s serumsko koncentracijo cistatina C (2). Ocena tubulne funkcije je v neonatalnem obdobju težavna, pri interpretaciji izvidov moramo biti previdni in upoštevati fiziološko nezrelost tubulnih sistemov. Določimo serumsko koncentracijo elektrolitov, kreatinina, sečnine, glukoze in plinsko analizo krvi. Ob tem določimo še urinsko koncentracijo elektrolitov, kreatinina, glukoze in aminokislin. Homeostazo vode ocenimo z beleženjem telesne teže ter vnosa in iznosa tekočin. Določimo še specifično težo in osmolarnost urina. Homeostazo elektrolitov ocenimo z izračunom frakcijske ekskrecije posameznega elektrolita po spodaj navedeni formuli, pri čemer moramo upoštevati normalne vrednosti za novorojenca (2, 4).

$$FE_{xx} (\%) = (u_{-xx} / s_{-xx}) / (u_{-Kr} / s_{-Kr}) \times 100$$

Legenda: xx – elektrolit; FE<sub>xx</sub> – frakcijska ekskrecija elektrolita; u<sub>-xx</sub> – koncentracija elektrolita v urinu; s<sub>-xx</sub> – koncentracija elektrolita v serumu; u<sub>-Kr</sub> – koncentracija kreatinina v urinu; s<sub>-Kr</sub> – koncentracija kreatinina v serumu.

UZ sečil je prva slikovna preiskava v prenatalnem in neonatalnem obdobju z veliko diagnostično vrednostjo. S pomočjo UZ sečil največkrat postavimo diagnozo in odgovorimo na večino kliničnih vprašanj (3).

Večino pomembnih prirojenih napak sečil odkrijemo že s preiskavami pred rojstvom. Z rutinskim UZ pregledom nosečnic z namenom opredeliti morfologijo ploda odkrijemo tudi do 90 % prirojenih nepravilnosti sečil (3). Antenatalno hidronefrozo ugotavljamo pri 1–5 % nosečnosti ob rutinskem UZ in je ena najpogostejših patoloških najdb pri plodu (4). Pri kompleksnih nepravilnostih sečil lahko UZ nadgradimo še z magnetnoresonančnim slikanjem ploda (MRI) (3).

Na nacionalni ravni zaenkrat ne opravljamo presejanja sečil z UZ pri vseh novorojencih, čeprav so mnenja o tem deljena. Opažamo pa tudi različno klinično prakso v slovenskih porodnišnicah. Pomembna je predvsem dobra koordinacija prenatalnega in postnatalnega UZ sečil (22). Zaradi relativne dehidracije v prvih dneh življenja opravimo UZ sečil praviloma 3. do 5. dan oz. vsaj 48 ur po rojstvu pri 3 skupinah novorojencev:

- patološke ali sumljive spremembe na UZ sečil ploda v nosečnosti,
- obremenilna družinska anamneza za prirojene nepravilnosti sečil,
- klinični znaki, povezani z nepravilnostmi sečil: okužba sečil, urosepsa, oligurija, ledvična odpoved, hematurija, arterijska hipertenzija, spremenjeno spolovilo, ascites, sindromi VACTERL, prirojena odsotnost abdominalnih mišic (*angl.* prune-belly syndrome) (3, 22).

Takoj po rojstvu opravimo UZ sečil le izjemoma, in sicer pri 3 skupinah novorojencev:

- sum na moteno odtekanje urina,
- podatek iz obdobja nosečnosti o obojestranski antenatalni dilataciji votlega sistema ledvic ploda,
- podatek iz nosečnosti o hudi enostranski dilataciji votlega sistema ledvic oz. če je prisotna dilatacija votlega sistema pri solitarni ledvici (3).

Glede na vrsto prirojene nepravilnosti sečil se odločamo o zaporedju slikovnih preiskav.

Na voljo sta 2 glavni skupini slikovnih preiskav:

- morfološke (UZ sečil, MRI sečil, cistogrami),
- funkcijske (nuklearnomedicinske oz. izotopne preiskave ledvic, MRI urografija) (3).

Na podlagi anamnestičnih podatkov, kliničnega statusa ter rezultatov osnovnih laboratorijskih in slikovnih preiskav se odločamo glede nadaljnjih specifičnih preiskav (funkcionalne preiskave, histopatološke in genetske preiskave), kar poteka največkrat v dogovoru s pediatričnimi nefrologi in urologi.

## ZDRAVLJENJE BOLEZNI LEDVIC V OBDOBJU NOVOROJENCA

Zdravljenje otrok z boleznijo ledvic v obdobju novorojenca je odvisno predvsem od vzroka in poteka bolezni. Pri ALO je največkrat zmanjšan efektivni cirkulacijski volumen. Zato najprej poskusimo s tekočinskim zdravljenjem, razen če ne gre za prerrenalno okvaro ali če so prisotni znaki hipervolemije (4). Pri kliničnih znakih preobremenitve s tekočino lahko poskusimo spodbuditi diurezo z diuretikom (furosemid) (4, 23). Če diureze ne povrnemo, moramo omejiti vnos tekočin in kalija, prilagoditi odmerke zdravil ter ukiniti vnos nefrotoksičnih zdravil. Za preprečevanje hipoksične okvare ledvic se priporoča enkratni odmerek teofilina, ki deluje kot antagonist adenozijskih receptorjev (24). Za nadomestno ledvično zdravljenje se največkrat odločimo ob preobremenitvi s tekočino, ki jo pogosto spremlja arterijska hipertenzija. Dodatni razlogi za nadomestno ledvično zdravljenje so pomembna metabolna acidoza, hiperkalemija, hiponatremija in uremija. Vedno se odločamo na podlagi celotne klinične slike in glede na prizadetost organskih sistemov. Metoda prve izbire je v neonatalnem obdobju po večini peritonealna dializa (lažja izvedljivost, brez žilnega pristopa, brez zunajtelesnega krvnega obtoka, brez sistemske antikoagulacije) (4).

V primeru okužbe sečil uvedemo parenteralno zdravljenje z antibiotiki, kar prilagodimo glede na antibiogram. V primeru prirojenih nepravilnosti sečil, ki so povezane z visokim tveganjem za okužbo, uvedemo zaščitno antibiotično zdravljenje do pridobitve rezultatov nadaljnjih preiskav (25). Pri pomembni odtočni motnji urina je potrebno dreniranje (urinski kateter, cistostoma, nefrostoma, ureterni stent) ali kirurško ukrepanje (4). Interventno in kirurško zdravljenje potekata v dogovoru z interventnimi radiologi in urologi.

Prehranska podpora novorojencev z ledvično motnjo je pogosto zanemarjeno področje zdravljenja, ki pa pomembno vpliva na rast in razvoj ter dolgoročni kognitivni izid. Upoštevati moramo presnovne spremembe ledvičnih bolnikov in temu primerno prilagoditi vnos energije in hranil. Ob omejitvi tekočin lahko za povečanje energijskega vnosa predpišemo prehranske dodatke, kot sta olje MCT in Polycal, predlagamo lahko tudi specialne mlečne formule za ledvične bolnike (26). Ob nezadostnem vnosu si pomagamo s hranjenjem po želodčni sondi ali s parenteralno prehrano, ki mora biti ustrezno prilagojena. Pri bolnikih z ALO je katabolizem povečan zaradi nezadostnega vnosa beljakovin, toksičnih presnovkov, inzulinske rezistence, povečanega izločanja katabolnih hormonov in zmanjšanega izločanja anabolnih

hormonov, pa tudi zaradi metabolne acidoze, proteaz in sistemskega vnetnega odziva (27). Pri novorojencih z ALO je potrebno povečati energijski vnos za 25 % glede na osnovne potrebe, ki so pri donošenem novorojencu 100–120 kcal/kg telesne teže, pri nedonošenčkih pa 110–135 kcal/kg telesne teže dnevno (28). Bolj zahtevno je določiti količino potrebnih beljakovin zaradi možne obremenitve ledvic z dušikovimi spojinami in možnega poslabšanja uremije. Pri novorojencu z ALO se priporoča nekoliko nižji vnos beljakovin, in sicer 1,5–2 g/kg telesne teže dnevno pri konzervativnem zdravljenju in 2,5–3 g/kg telesne teže pri nadomestnem ledvičnem zdravljenju (26). V primeru elektrolitskih motenj je pomembno omejevanje tekočin in nadomeščanje elektrolitov (natrij, kalcij) ali pa zmanjšanje vnosa elektrolitov s hrano oz. uporaba vezalcev (kalij, fosfat). V primeru vztrajanja acidoze se lahko dodaja natrijev bikarbonat tudi s hrano (26).

## BOLEZNI LEDVIC V OBDOBJU NOVOROJENCA

### Akutna ledvična okvara (ALO)

ALO je nenadno poslabšanje ledvične funkcije, kar povzroči neustrezno uravnavanje tekočinskega in elektrolitskega ravnovesja, motnje v izločanju presnovnih produktov ter motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja (29). ALO se kaže s hitrim zmanjšanjem glomerulne filtracije in s porastom serumske koncentracije dušičnih retentov. Posledica zadrževanja vode v telesu je hipervolemija, ki privede do nastanka edemov in zvišanega krvnega tlaka. Je najpogostejši vzrok za nadomestno ledvično zdravljenje. Novorojenci so posebej dovzetni za ALO zaradi nezrele ledvične funkcije, hemodinamskih sprememb ob rojstvu in nagnjenosti k hipovolemiji ob sorazmerno večji izgubi tekočin (4). ALO je pogosta pri kritično bolnih v neonatalnih intenzivnih enotah, pogosteje se pojavlja pri nedonošenčkih in pri novorojencih z nizko porodno težo (30).

Najbolj razširjena je modificirana definicija ALO po KDIGO (angl. *Kidney Diseases: Improving Global Outcomes*), ki sta jo leta 2012 za neonatalno obdobje predlagala Jetton in Askenazi. Merila so prikazana v Tabeli 3. To definicijo ALO uporabljamo do starosti 120 dni in temelji na porastu vrednosti serumskega kreatinina (sKr) in zmanjšanem izločanju urina (31, 32).

**Tabela 3:** Modificirana klasifikacija KDIGO (angl. *Kidney Diseases: Improving Global Outcomes*) neonatalne ALO (31, 32).

Stopnja ALO	sKr	Diureza
0	brez sprememb ali porast sKr < 0,3 mg/dl (26,5 μmol/l)	> 0,5 ml/kg/h
1	porast sKr ≥ 0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) v 48 h ali 1,5- do 1,9-kratni porast sKr glede na rsKr v 7 dneh	< 0,5 ml/kg/h 6–12 h
2	2- do 2,9-kratni porast sKr glede na rsKr	< 0,5 ml/kg/h > 12 h
3	≥ 3-kratni porast sKr glede na rsKr ali sKr > 2,5 mg/dl (221 μmol/l) ali potreba po nadomestnem zdravljenju	< 0,3 ml/kg/h > 24 h ali anurija > 12 h

Legenda: ALO – akutna ledvična okvara, sKr – serumska koncentracija kreatinina, rsKr – referenčna serumska koncentracija kreatinina, opredeljena kot najnižja prejšnja vrednost v 7 dneh.

Glede na količino urina ločimo:

- oligurično ALO (pretok urina < 1 ml/kg telesne teže/uro) in
- neoligurično ALO (pretok urina vsaj 1 ml/kg telesne teže/uro) (4).

Glede na mesto nastanka in prevladujoči vzrok ločimo:

- prerenalno (funkcionalno) ALO – največkrat zaradi zmanjšane perfuzije ledvic, začetna oblika, ki je pogosto reverzibilna;
- renalno (intrinzično) ALO – največkrat zaradi tubulne disfunkcije;
- postrenalno (obstruktivno) ALO – največkrat zaradi zapore ob prirojenih nepravilnostih sečil (4).

Opredelitev ALO po vzrokih prikazuje Tabela 4.

### Okužbe sečil

Okužbe sečil se pri novorojencih pojavljajo pogosteje kot pri starejših otrocih. Pogoste so zlasti pri bolnikih v neonatalnih intenzivnih enotah (25, 34). Dejavniki tveganja so moški spol, nedonošenost, nizka porodna teža, prirojene nepravilnosti sečil in predhodna okužba sečil pri materi. Okužba se običajno razvije v starosti 2–3 tedne, redko v prvih dneh po rojstvu, lahko v povezavi s pozno sepso (> 72 ur po rojstvu). Pogosteje so prizadeta zgornja sečila (ledvice in sečevoda), medtem ko so redkeje prizadeta spodnja sečila (sečni mehur in sečnica) (35). Najpogostejši povzročitelj okužb sečil je *Escherichia coli* (*E. coli*), nato sledijo ostale po Gramu negativne bakterije (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*) in po Gramu pozitivne bakterije (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*,

**Tabela 4:** Vzroki akutne ledvične okvare (ALO) v obdobju novorojenca (povzeto po 33).

Prerenalni tip ALO	Renalni tip ALO	Postrenalni tip ALO
dehidracija	akutna tubulna nekroza (perinatalna hipoksija, prolongirana prerenalna okvara, zdravila, kontrastna sredstva)	nevrogeni mehur (mielomeningokela, zdravila)
krvavitev (perinatalna, postnatalna)	intersticijski nefritis (zaradi zdravil, idiopatski)	obstrukcija odtekanja urina pri solitarni ledvici
sepsa	prirojene nepravilnosti ledvic (agenezija/hipoplazija/displazija ledvic, tubulna disgeneza, policistična bolezen ledvic, kongenitani nefrotski sindrom)	stenozna izvodila sečnice
NEK	okužbe (bakterijske, glivične, kongenitalne okužbe – toskoplazmoza, CMV, sifilis)	obojestranska stenozna sečevodov
RDS	spremembe ožilja (tromboza ledvičnih arterij ali ven, ishemični ali hipoksični inzulit (TTTS), abrupcija posteljice, perinatalna hipoksija)	striktura sečnice
šok	nefrotoksična zdravila (aminoglikozidi, NSAR, vankomicin, aciklovir, amfotericin, inhibitorji ACE, kontrastna sredstva)	posteriorna valvula sečnice
izguba tekočine v GIT	endogeni toksini (urat, mioglobin, prosti hemoglobin)	zunanj pritisk na sečila (teratom)
izguba tekočine v tretji prostor		zdravila (aciklovir – precipitati v tubulih)
policitemija (oligurija, hematurija, tromboza ledvičnih ven)		sistemska kandidiaza
hipoalbuminemija		spontana ruptura mehurja
srčni vzroki (srčno popuščanje, PDA, PSN, operacije srca, tamponada)		neperforirani himen pri deklicah (hidrometrokolpos, anurija, hidronefroza)
zunajtelesni krvni obtok (ECMO)		
zdravila (zmanjšani pretok skozi ledvice – indometacin, NSAR, aminoglikozidi, amfotericin, inhibitorji ACE)		

Legenda: ALO – akutna ledvična okvara; NEK – nekrotizirajoči enterokolitis; RDS – dihalna stiska novorojenca, angl. Respiratory Distress Syndrome; GIT – prebavila, tj. gastrointestinalni trakt; PDA – odprt Botallov vod, angl. Persistent Ductus Arteriosus; PSN – prirojene srčne napake; ECMO – zunajtelesna membranska oksigenacija, angl. Extracorporeal Membrane Oxygenation; NSAR – nesteroidni antirevmatiki; ACE – angiotenzinska konvertaza, angl. Angiotensin-Converting Enzyme; CMV – citomegalovirus; TTTS – sindrom transfuzije od dvojčka k dvojčku, angl. Twin-to-Twin Transfusion Syndrome.

streptokoki skupine B, *Streptococcus pneumoniae*). Pri izjemno nedonošenih otrocih se pojavljajo tudi okužbe sečil z glivami (*Candida spp.*) (34, 35). Novorojenci z okužbo sečil imajo lahko znake splošne prizadetosti v sklopu sepse, kot so dihalna stiska, apneja, bradikardija, hipoglikemija in znaki slabše perfuzije organov. Okužba sečil pa se lahko kaže tudi z zelo nespecifičnimi znaki, kot so razdražljivost, zlatenica, odvajanje tekočega blata, slabše hranjenje in nezadostno pridobivanje telesne teže (25). Diagnozo potrdimo s pozitivno urinokulturo, ki jo pridobimo s pomočjo kateterizacije mehurja ali suprapubične punkcije. Analiza urina iz urinske vrečke ni zanesljiva zaradi možne kontaminacije, zato jo moramo vedno interpretirati v povezavi s klinično sliko. Ob sumu na okužbo sečil uvedemo empirično intravensko antibiotično zdravljenje z antibiotiki (ampicilin in gentamicin, v primeru suma na okužbo osrednjega živčevja pa ampicilin in cefalosporin

tretje generacije). Po prejemu izvida urinokulture z antibiogramom prilagodimo antibiotično zdravljenje, odmerke zdravil pa že sproti prilagajamo glede na koncentracijo v plazmi (25).

### Cistične bolezni ledvic

Cistične bolezni ledvic so heterogena skupina bolezni, ki jih lahko zaznamo že pri plodu, v neonatalnem obdobju ali v kasnejši starosti. V obdobju novorojenca se največkrat pokaže avtosomno-recesivna oblika policistične bolezni ledvic v obliki zatrdlin v trebuhu, arterijske hipertenzije, ledvične odpovedi, fibroze jeter ali žolčevodov ter dihalne stiske s sklopu hipoplazije pljuč. Avtosomno-dominantna oblika policistične bolezni ledvic v zgodnjem otroštvu največkrat poteka brez simptomov, v obdobju novorojenca lahko naključno najdemo ciste v različnih organih ali zatipamo zatrdline v trebuhu (36).

### **Kongenitalni nefrotski sindrom**

O kongenitalnem nefrotskem sindromu govorimo, kadar se pojavijo simptomi bolezni v prvih 3 mesecih po rojstvu. Incidenca kongenitalnega nefrotskega sindroma je 1–3 na 100.000 živorojenih otrok (37). Lahko se pojavi kot posledica kongenitalnih okužb (sifilis, toksoplazmoza), največkrat pa gre za genetsko pogojeno bolezen, ki se deduje avtosomno recesivno. Najpogostejši sta mutaciji v genu NPHS1 ali NPHS2, ki določata zapis za površinske beljakovine podocitov. Mutacija v genu NPHS1 se povezuje s finskim tipom kongenitalnega nefrotskega sindroma, ki se pojavlja pogosteje med prebivalci finskega porekla (38). Zaradi pomembne proteinurije se lahko težave pojavijo že pred rojstvom v obliki edemov, hidropsa ploda, oligohidramnija in povečane nuhalne svetline. Po rojstvu se pojavijo edemi, proteinurija, hipoalbuminemija, hipogamaglobulinemija, hiperlipidemija in motnje strjevanja krvi. Opažamo lahko ascites, plevralni in perikardialni izliv. Razvijeta se lahko tudi ALO in arterijska hipertenzija. Bolezen v nekaterih primerih hitro napreduje do končne ledvične odpovedi. Pri novorojencih s kogenitalnim nefrotskim sindromom je tveganje za okužbe in trombozo večje, dolgoročno slabše pridobivajo telesno težo in zaostajajo v rasti (37, 38).

### **Fanconijev sindrom**

Fanconijev sindrom je motnja v delovanju proksimalnih ledvičnih tubulov, kar vodi v nezadostno reabsorbiranje številnih snovi. Lahko je prirojen (v sklopu cistinoze, galaktozemije, Wilsonove bolezni ...) ali pridobljen zaradi škodljivega delovanja zdravil in toksinov (svinec) (39). Pri nedonošenčkih lahko opazimo prehodni Fanconijev sindrom z glukozurijo, aminoacidurijo in acidozo zaradi nezrele tubulne funkcije, ki ne zmore slediti glomerulni filtraciji (4).

### **Liddlov sindrom**

Liddlov sindrom je redka oblika trdovratne, genetsko pogojene arterijske hipertenzije. Težave pa se lahko začnejo že v neonatalnem obdobju. Mutacija v genu SCNN1G spremeni delovanje natrijevih kanalov v distalnih tubulih, ki reabsorbirajo večje količine natrija, poveča pa se tudi izločanje kalija (40). Za Liddlov sindrom je značilen psevdohiperaldosteronizem. Ob hipertenziji sta prisotni še hipokalemija in metabolna alkalozna. Plazemska aktivnost renina je znižana, prav tako je nizka koncentracija aldosterona (40, 41).

### **Renalna tubulna acidoza (RTA)**

RTA je tubulna motnja pri reabsorbiranju bikarbonatnih ionov ( $\text{HCO}_3^-$ ) in sekreciji vodikovih protonov ( $\text{H}^+$ ), kar vodi v metabolno acidozo z visokim pH urina ( $> 6,0$ ). Zaradi nezrele tubulne funkcije ledvic se RTA pogosto pojavlja pri nedonošenčkih in je največkrat le prehodna. RTA pa je lahko tudi genetsko pogojena. Povezana je tudi z drugimi boleznimi (Sjögrenov sindrom, sistemski eritematozni lupus, Fanconijev sindrom, multipli mielom) ali pa je posledica delovanja toksinov in zdravil. V obdobju metabolne acidoze nam pH urina pomaga ločiti proksimalni in distalni tip RTA. Pri proksimalni RTA se pH urina med metabolno acidozo še zniža pod ravni 5,5, medtem ko pri distalni RTA ostane nad 6,0 (2).

### **Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona**

(*angl.* syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)

SIADH je motnja na ravni vzdrževanja tekočinskega in elektrolitskega ravnovesja zaradi čezmernega izločanja ADH, kar vodi v zadrževanje vode in hiponatremijo. Značilni znaki bolezni so: oligurija s koncentriranim urinom in visoko koncentracijo natrija, nizka osmolarnost seruma in hiponatremija. Največkrat se stanje popravi z omejevanjem vnosa tekočin ob normalni ledvični funkciji in normalnem delovanju nadledvične žleze (42).

### **Diabetes insipidus**

Diabetes insipidus (DI) se kaže s poliurijo in polidipsijo zaradi nezmožnosti zadostnega koncentriranja urina. Ob epizodah hipernatremične dehidracije se lahko pojavijo krči, ki povzročijo dolgoročno nevrološko okvaro (43). O centralnem DI govorimo ob nezadostnem izločanju ADH, o nefrogenem DI pa ob nezadostnem odzivu ledvic na ADH (43, 44). Kongenitalni nefrogeni DI je največkrat genetsko pogojen. V 90–95 % gre za na kromosom X-vezano mutacijo v genu za receptor V2, v 5–10 % pa je prisotna mutacija v genu za akvaporin 2, ki se deduje avtosomno-dominantno ali avtosomno-recesivno. Nefrogeni DI se lahko pojavi tudi kot posledica toksičnega delovanja zdravil ali ob metabolnih motnjah (hiperkalcemija, hipokalcemija) (44).

## ZAKLJUČEK

Bolezni ledvic so zelo heterogena skupina z različnimi vzroki nastanka, različno klinično sliko, različno napovedjo izida in različnimi možnostmi zdravljenja. V obdobju novorojenca so pogoste prehodne motnje v delovanju ledvic. Zato je pomembno dobro poznavanje fiziologije ledvic v zgodnjem obdobju življenja, kar nam je velikokrat v pomoč pri odločanju o diagnostičnih preiskavah in zdravljenju. Ledvična funkcija (glomerulna in tubulna) je pri novorojencih še nezrela. Zori tako z gestacijsko kot s kronološko starostjo in dozori približno do 2. leta starosti. Prilagoditvena sposobnost ledvic je omejena zlasti pri nedonošenčkih, ki se rodijo pred zaključeno nefronogenezo. Novorojenci so v stresnih situacijah, kot so dehidracija, sepsa ali hipoksija, bolj ogroženi od odraslih, saj še nimajo dovolj razvitih prilagoditvenih mehanizmov za vzdrževanje homeostaze vode, elektrolitov in kislinsko-bazičnega ravnovesja. Glavni namen zgodnjega prepoznavanja in ustreznega zdravljenja bolezni ledvic ter prirojenih nepravilnosti sečil je preprečevanje ali vsaj zmanjšanje že nastale škode ter ohranitev ledvične funkcije. Slikovne preiskave so pomembne pri odkrivanju, opredelitvi in spremljanju otrok s prirojenimi nepravilnostmi sečil. Metoda izbire je UZ sečil. Glede na vrsto in potek bolezni se odločamo glede preiskav, zdravljenja ter časovnega okvira spremljanja novorojencev z boleznijo ledvic ali s prirojeno nepravilnostjo sečil, ki lahko vpliva na ledvično funkcijo.

## LITERATURA

- Drukker A, Guinard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr.* 2002; 14: 175–82.
- Bratina P, Kersnik Levart T. Ocena ledvične funkcije pri novorojenčku. In: Paro Panjan D, ed. Hemodinamsko, tekočinsko in elektrolitsko ravnovesje pri novorojenčku. Ljubljana: Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika; Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2016. p. 159–74.
- Ključevšek D. Pomen slikovnih metod pri prirojenih napakah sečil. In: Paro Panjan D, ed. Hemodinamsko, tekočinsko in elektrolitsko ravnovesje pri novorojenčku. Ljubljana, Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika; Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2016. p. 147–58.
- Novljan G. Akutna ledvična okvara pri novorojenčku. In: Paro Panjan D, ed. Hemodinamsko, tekočinsko in elektrolitsko ravnovesje pri novorojenčku. Ljubljana, Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika; Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2016. p. 175–206.
- Woolf AS. Perspectives on human perinatal renal tract disease. *Sam Fetal Neonatal Med.* 2008; 13: 196–201.
- Hoy WE, Bertram JF, Denton RD, Zimanyi M, Samuel T, Hughson MD. Nephron number, glomerular volume, renal disease, and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008; 17: 258–65.
- Lenasi H. Fiziologija ledvic novorojenčka. In: Paro Panjan D, ed. Hemodinamsko, tekočinsko in elektrolitsko ravnovesje pri novorojenčku. Ljubljana, Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika; Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2016. p. 123–46.
- Guignard JP. Postnatal development of glomerular filtration rate in neonates. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and neonatal physiology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1339–49.
- Rodriguez MM, Gomez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Hostomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol.* 2004; 7: 17–25.
- Feld LG, Corey HE. Renal transport of sodium during early development. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and neonatal physiology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011: 1349–61.
- Friedman AL. Transport of amino acids during early development. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and neonatal physiology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1384–8.
- Jones DP, Stapleton FB. Developmental aspects of organic acid transport. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and neonatal physiology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1388–94.
- Quingley R, Baum M. Neonatal acid base balance and disturbances. *Semin Perinatol.* 2004; 28: 97–102.
- Benchamol C, Satlin LM. Potassium homeostasis in fetus and neonate. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and neonatal physiology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011. p. 1362–70.
- Linshaw MA. Concentration and dilution of the urine. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and neonatal physiology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1392–418.
- Hsu CW, Yamamoto KT, Henry RK, De Roos AJ, Flynn JT. Prenatal risk factors for childhood CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 2105–11.
- Celegen K, Özgül E, Yeşildag Z, Çamirci EY, Çelegen M, Bükülmez A. Risk factors of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Turk J Med Sci.* 2023; 54: 291–300.
- No urine output in 24 hours. In: Gomella TL, ed. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs.* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 466–71.
- Hypertension. In: Gomella TL, ed. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs.* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 420–7.
- Hematuria. In: Gomella TL, ed. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs.* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 390–2.
- Bhandari J, Thada PK, Sergeant SR. Potter syndrome. In: *StatPearls.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 June 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560858/>.
- Caiulo VA, Caiulo S, Gargasole C, Chiriaco G, Latini G, Cataldi F L, et al. Ultrasound mass screening for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 949–53.
- Tóth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: 227–39.
- Frymoyer A, Van Meurs KP, Drover DR, Klawitter J, Christians U, Chock VY. Theophylline dosing and pharmacokinetics for renal protection in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *Pediatr Res.* 2020; 88: 871–7.
- Klar H, Koren T, Kavčič M. Okužbe sečil pri novorojenčkih: klinična slika, povzročitelji in povezava s strukturnimi napakami sečil. *Slov Pediatr.* 2023; 30: 124–30.
- Lozar Krivec J. Prehrana novorojenčkov z ledvično motnjo. In: Paro Panjan D, ed. Hemodinamsko, tekočinsko in elektrolitsko ravnovesje pri novorojenčku. Ljubljana, Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika; Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2016. p. 219–30.
- Fiaccadori E, Regolisti G, Cabassi A. Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities.

- NDT Plus. 2010; 3: 1–7.
28. Moghal NE, Embleton ND. Management of acute renal failure in the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006; 11: 207–13.
  29. Krajnc T, Grosek Š. Vzroki in klinična slika ledvične okvare pri novorojenčku. *Novakovi dnevi – zbornik predavanj.* Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino SZD; 2018. p. 153–60.
  30. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 2036–43.
  31. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney Int.* 2020; 97: 1117–29.
  32. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24: 191–6.
  33. Renal failure, acute (acute kidney injury). In: Gomella TL, ed. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs.* 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 830–4.
  34. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 302–8.
  35. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clin Perinatol.* 2015; 42: 17.
  36. Raina R, DeCoy M, Chakraborty R, Mahajan S, Moran R, Gibson K, et al. Renal cystic diseases during the perinatal and neonatal period. *J Neonatal Perinatal Med.* 2021; 14: 163–76.
  37. Jain JB, Chauhan S. Congenital nephrotic syndrome. In: *StatPearls.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 June 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572058/>.
  38. Wang JJ, Mao JH. The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. *World J Pediatr.* 2016; 12: 149–58.
  39. Keefe P, Bokhari SRA. Fanconi syndrome. In: *StatPearls.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 June 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534872/>.
  40. Hansson JH, Nelson-Williams C, Suzuki H, Schild L, Shimkets R, Lu Y, et al. Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel gamma subunit: genetic heterogeneity of Liddle syndrome. *Nat Genet.* 1995; 11: 76–82.
  41. Mubarik A, Anastasopoulou C, Aeddula NR. Liddle syndrome (pseudohyperaldosteronism). In: *StatPearls.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 June 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536911/>.
  42. van der Lee D, de Bruin C, Steggerda SJ, Vlaardingerbroek H. Idiopathic SIADH in the premature newborn, a case report. *J Neonatal Perinatal Med.* 2020; 13: 283–5.
  43. Leonard N, Mohora R, Cretoiu D, Condrat CE, Stoicescu SM. Congenital nephrogenic diabetes insipidus in a preterm infant: case presentation. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019; 15: 384–9.
  44. Celik M, Akbalik Kara M. Nephrogenic diabetes insipidus in a neonate. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2021; 55: 569–71.

*Avtor za dopisovanje:*

asist. Teja Senekovič Kojc, dr. med.

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni

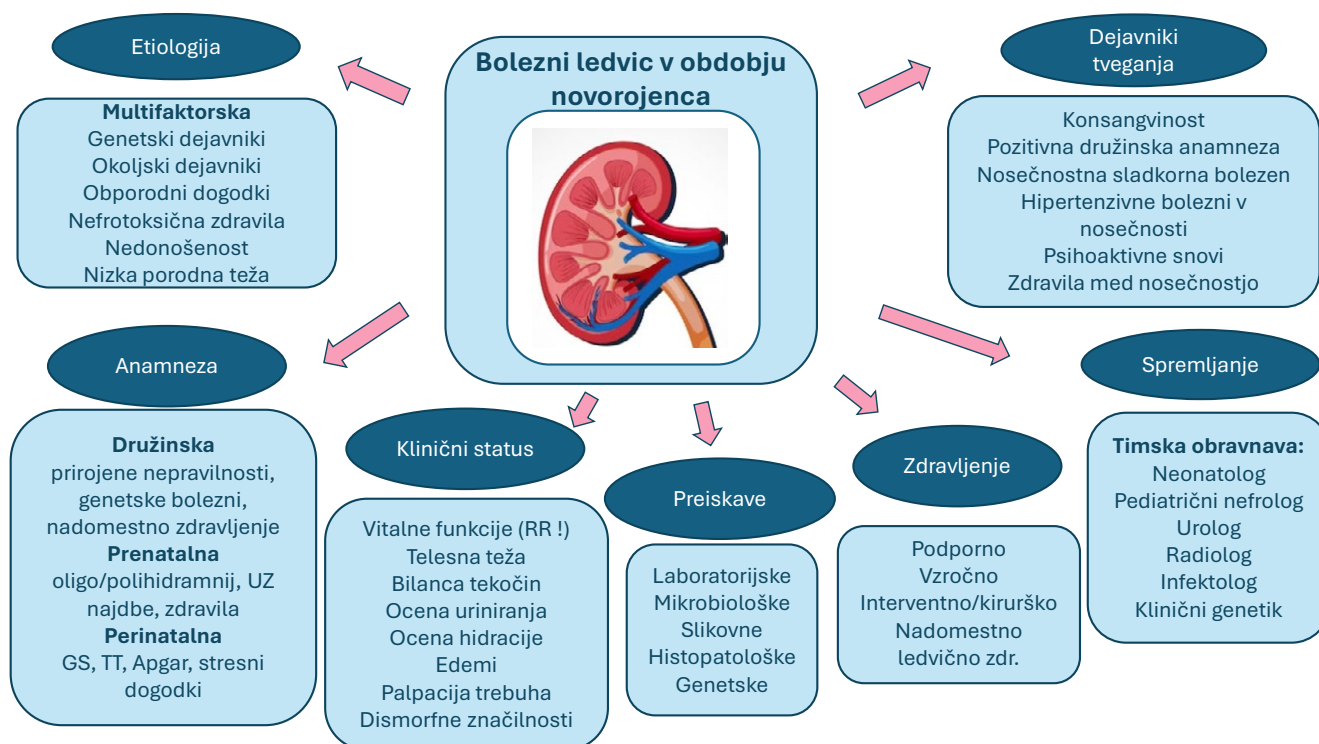
klinični center Maribor

Oddelek za perinatologijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: [teja.senekovic@gmail.com](mailto:teja.senekovic@gmail.com)

## SLIKOVNI IZVLEČEK





# OBRAVNAVA DOJENČKA Z BOLEZNIJO LEDVIC NA PRIMARNI PEDIATRIČNI RAVNI

## TREATMENT OF THE INFANT WITH KIDNEY DISEASE IN PRIMARY CARE PAEDIATRICS

*Alenka Koren*

Pediatrična ambulanta Pediatrija Borštnikova, Maribor

### IZVLEČEK

Na primarni ravni pediatrije je ključnega pomena, da se prepozna nefrološke bolnike, še preden težava klinično nastopi. Preventivna dejavnost je ključna oblika našega dela. Zelo pomembna je vloga staršev, ki v skrbi za svoje zdravje že pred otrokovim spočetjem in nato v prenatalnem obdobju vplivajo na zdravje svojih otrok. Ob nastopu akutne okužbe sečil moramo poznati najnovejše smernice za diagnosticiranje in za možnosti zdravljenja, saj se venomer posodablja. Ob naključni najdbi hematurije in/ali proteinurije moramo biti pozorni na pojav ostalih sočasnih simptomov ali znakov, ki lahko opozarjajo na resnejšo patologijo. Pregled urina se v ambulanti najpogosteje opravi s pomočjo urinskih testnih lističev. V praksi se pogosto srečujemo tudi z možnostjo akutne okvare ledvic pri otrocih, ki prebolevajo infekcijske bolezni. Vsaka povišana telesna temperatura vključuje nevarnost za dehidracijo, ki se še stopnjuje ob aktivnem izgubljanju tekočine (driska, bruhanje, ...). Čim manjši je otrok, tem bolj odločno mora biti naše postopanje, da se prepreči okvara ledvic.

**Ključne besede:** pediater na primarni ravni, preventiva, hematurija, proteinurija, okužbe sečil, akutna ledvična odpoved.

### ABSTRACT

In paediatric primary care, it is crucial to identify kidney patients before they develop clinical problems. Preventive measures are the most important part of our work. The role of parents is also very important, as their own health care before conception and in the perinatal period has a major impact on the health of their children. At the onset of acute urinary tract infection, we need to be aware of the latest diagnostic and therapeutic measures, which are constantly being updated. In the case of incidental findings of haematuria and/or proteinuria, we need to pay attention to concomitant symptoms or signs that may indicate a more serious underlying pathology. In the outpatient setting, urine is most commonly analysed with a dipstick test. Every day we are confronted with the possibility of acute kidney injury in children recovering from acute infections. With every temperature rise, there is a risk of dehydration, which is even more likely in combination with active fluid loss (diarrhoea, vomiting, etc.). The younger the child, the more aggressive our treatment needs to be to prevent kidney damage.

**Key words:** primary health care paediatrician, preventive medicine, haematuria, proteinuria, urinary tract infection, acute renal failure.

## UVOD

V ambulantni na primarni ravni se ob obravnavah bolnikov srečujemo s številnimi simptomi in znaki s področja nefrologije, ki so večinoma naključne najdbe, vendar lahko opozarjajo tudi na resnejšo patologijo v ozadju. Bolezni ledvic se kažejo s številnimi težavami, ki zajamejo tudi druge organske sisteme. Dojenčkovo obdobje je za razvoj kronične bolezni ledvic izredno ranljivo, predvsem če so prisotni perinatalni dejavniki tveganja, ki jih lahko dodatno poslabšajo še različna akutna stanja. Pomemben del obravnav na primarni ravni v prvem letu otrokovega življenja so preventivni pregledi, s katerimi lahko zgodaj najdemo morebitne anomalije, ki ob ustrezni obravnavi in spremljanju preprečijo klinično zaznavni razvoj bolezni. Jasne smernice izboljšajo obravnavo na vseh ravneh, kar je ključnega pomena za ohranjanje zdravja naših bolnikov.

## PREVENTIVNI PREGLEDI

Preventivno zdravstveno varstvo otrok in mladostnikov v Sloveniji ureja Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Nazadnje je bil prenovljen februarja 2024 (1).

Preventivna dejavnost predstavlja velik del obravnav na primarni ravni. Čim mlajši je otrok, tem več časa je temu namenjenega. Primarna preventivna obravnava nefroloških bolezni v dojenčkovem obdobju spodbuja dojenje in izogibanje zdravlilom, tobaku, alkoholu in drogam doječih mater, spremlja postnatalni razvoj, opozarja na pomen ustrezne prehrane dojenčka in izogibanja njegovemu pasivnemu kajenju. Raziskave kažejo, da imajo izključno dojeni otroci dolgoročno nižje vrednosti krvnega tlaka (2, 3).

Najpomembnejša je primordialna preventiva, katere cilj je ohranjanje zdravja. Tudi sicer je naloga preventivne dejavnosti varovanje in ohranjanje zdravja z namenom preprečevati nastanek bolezni. Pojavnost kroničnih ledvičnih bolezni v otroški populaciji ni zelo pogosta, vendar z zgodnjim prepoznavanjem in zdravljenjem otrok s temi boleznimi pomembno vplivamo na zdravje odrasle populacije. Bolezni ledvic se lahko pokažejo z zelo široko paleto simptomov. Eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za ledvično zdravje otrok je nedonošenost. Nedonošenčki imajo ob rojstvu obratno sorazmerno z gestacijsko starostjo zmanjšano število nefronov. Ostali znani dejavniki tveganja za razvoj kronične ledvične bolezni v zgodnjem otroštvu so še nižja porodna teža glede na gestacijsko starost in podatek o znani nefrološki bolezni, ugotovljeni v družinski anamnezi. Tveganja za nastanek

kronične ledvične bolezni lahko sicer razdelimo v 5 kategorij: genetski dejavniki, perinatalni dejavniki, otroške bolezni ledvic (prirojene anomalije, bolezni glomerulov, cistične bolezni,...), pojav kroničnih bolezni v otroštvu (hipertenzija, sladkorna bolezen, ...) in dejavniki tveganega življenjskega sloga. Več dokazov kaže, da je za nastanek kronične ledvične bolezni večkrat kriva akutna ledvična poškodba v neonatalnem ali zgodnjem otroškem obdobju (4–6).

Vsi otroci imajo po programu preventivnih pregledov v Sloveniji v starosti 6 mesecev opravljeno rutinsko preiskavo urina, ki vključuje osnovno laboratorijsko analizo (barva, gostota, specifična teža), kemično analizo (pH, beljakovine, kri, glukoza, nitriti) in dodatno tudi mikroskopski pregled seča (celice, kristali, bakterije). Semikvantitativna določitev prisotnosti bakterij v urinu (Uricult) se ne uporablja rutinsko. Ob ambulantnih pregledih moramo biti pri že poznanih bolnikih s kronično ledvično boleznijo pozorni tudi na pojav slabokrvnosti, ki je lahko posledica napredovale ledvične bolezni (2, 5).

## AKUTNA OKVARA LEDVIC

Akutno okvaro ledvic opredeljuje zvišana raven kreatinina v serumu in zmanjšano izločanje urina. Otroci s povečanim tveganjem za akutno okvaro ledvic so poleg v prejšnjem poglavju naštetih še bolniki z aktivno ali v preteklosti zdravljeno rakavo boleznijo, prirojeno srčno okvaro, cistično fibrozo, kronično podhranjenostjo in otroci, ki morajo dnevno prejemati nefrotoksična zdravila (7).

Klinični pregled otroka z akutno okvaro ledvic mora vsebovati merjenje krvnega tlaka, oceno edemov, oceno nedavnega povečanja telesne teže ter oceno znakov sistemske bolezni (izpuščaj, bolezen sklepov,...). Količina izločenega urina se spremlja glede na klinično stanje. V klinični praksi je najpogostejša prerenalna akutna okvara ledvic (7, 8).

Povišana telesna temperatura dvigne potrebe po tekočini za 10–15 % za vsako stopinjo. Dojenček z blago dehidracijo pogosto ne kaže izrazitih kliničnih znakov, navadno nastopi žeja, količina izločenega urina se zmanjša. Dojenček z zmerno dehidracijo (do 10 % telesne teže) je tahikarden, njegova obravnava zahteva takojšnje ukrepanje. Dojenček s hudo dehidracijo je kritično bolan otrok. V takem primeru se lahko pojavi znižanje krvnega tlaka, ki vodi v hipoperfuzijo organov (9). Tabela 1 prikazuje klinične znake dehidracije.

**Tabela 1:** Klinični znaki dehidracije (Povzeto po 9).

	Blaga dehidracija	Zmerna dehidracija	Huda dehidracija
<b>Dojenček</b>	žeja, nemir, zavest nemotena	žeja, nemir, letargija, razdražljivost	omotica, mlahavost, hladni udi, potenje, lahko tudi znaki kome
<b>Tahikardija</b>	-	+	++
<b>Periferni utrip</b>	+	+/-	-
<b>Krvni tlak</b>	normalen	ortostatska hipotenzija	hipotenzija
<b>Kapilarna polnitev</b>	normalna	podaljšana	močno podaljšana
<b>Turgor</b>	normalen	slabši	slab
<b>Fontanela</b>	normalna	vdrta	močno vdrta
<b>Sluznice</b>	normalne	suhe	povsem suhe
<b>Dihanje</b>	normalno	pospešeno	globoko in pospešeno
<b>Uriniranje</b>	normalno	oligurija	oligurija in anurija

Glede na telesno težo se delež vode v človeškem telesu spreminja s starostjo. Novorojenček ima približno 75-odstotni delež vode v telesu, do prvega rojstnega dneva se ta delež zmanjša na 60 %. Pri akutno bolnih otrocih je pogosto porušeno tekočinsko in elektrolitsko ravnovesje. Ob nastanku dehidracije se pogosto pridružijo še elektrolitske motnje. Pri driski, ko otrok pije hipotonične tekočine (voda, čaj, razredčene formule), se pogosteje pojavi dehidracija s hiponatriemijo (9, 10). Potrebo po tekočinah in njeno intravensko nadomeščanje glede na telesno težo otroka prikazuje Tabela 2. Navodila za enteralno nadomeščanje tekočin pa prikazuje Tabela 3.

## HEMATURIJA

Hematurija je po definiciji prisotnost vsaj 5 eritrocitov na vidno polje vzorca centrifugiranega urina in se pojavlja s prevalenco 0,5–2 % pri šolskih otrocih. V predšolski dobi je redkejša. Z urinskim lističem izkoristimo zelo občutljivo kemijsko peroksidazno reakcijo med hemoglobinom oz. mioglobinom in kolometričnim kemičnim kazalnikom na testnem lističu. Prisotnost 10–50 eritrocitov/ $\mu\text{L}$  lahko kaže na morebitno bolezen, vendar je statistično značilna eritrociturija po definiciji prisotnost  $> 50$  eritrocitov/ $\mu\text{L}$ . Lažno negativne rezultate lahko dobimo v vzorcih z visoko vsebnostjo askorbinske kisline, lažno pozitivne vzorce pa v alkalnem urinu ( $\text{pH} > 8$ ) oz. ob prisotnosti mioglobina (11–13).

**Tabela 2:** Nadomeščanje tekočin peroralno in z infuzijo (Povzeto po 9).

Telesna teža	Količina tekočin na dan	Hitrost infuzije
0 – 10 kg	100 ml/kg	4 ml/kg/h
11 – 20 kg	1000 ml + 50 ml za vsak kg nad 10 kg	40 ml/h + 2ml/kg/h x (TT – 10)
>20 kg	1500 ml + 20 ml za vsak kg nad 20 kg	60 ml/h + 1 ml/kg/h x (TT – 20)

Legenda: TT – telesna teža.

**Tabela 3:** Nadomeščanje tekočin z raztopino glukoze z elektroliti pri dehidraciji (Povzeto po 10).

Blaga dehidracija	Zmerna dehidracija	Vzdrževalno rehidriranje
50ml/kg ORS v 4h + sprotne izgube	100 ml/kg ORS v 4h + sprotne izgube	100 ml/kg v 24 h, dokler vztrajajo težave
10ml/kg za vsako odvajanje	10 ml/kg za vsako odvajanje	

Legenda: ORS – oralna rehidracijska raztopina.

**Tabela 4:** Vzroki za rdečo barvo urina (Povzeto po 12).

<b>Hem pozitivno</b>	Hemoglobin, mioglobin		
<b>Hem negativno</b>	Zdravila: ibuprofen, železo, nitrofurantoin, ...	Barvila: rdeča pesa, borovnice, rabarbara.	Metaboliti: melanin, methemoglobin, porfirin, urati.

Hematurijo v grobem delimo na makroskopsko in mikroskopsko. Lahko je simptomatska ali asimptomatska, povezana samo z ledvično boleznijo ali pa s sistemsko boleznijo. V ambulantah jo največkrat odkrijemo naključno. Pri makroskopski hematuriji vidimo rdeče ali rjavo obarvani urin že s prostim očesom, pri mikroskopski hematuriji pa je povečano samo število eritrocitov v urinu, ki je normalne barve (13).

Ob anamnezi smo še posebej pozorni na pojavnost hematurije v družini, na cistične bolezni ledvic, ledvične kamne, prirojene anomalije sečil, izgubo sluha, kronične ledvične bolezni, ledvično odpoved,... Največkrat hematurijo srečamo kot posledico akutne okužbe sečil, poškodbe, povišane telesne temperature ali ob izjemnem telesnem naporu (12, 14).

O stalni mikrohematuriji govorimo, če se pojavlja več kot 6 mesecev. Benigni vzroki se največkrat pokažejo, kadar gre samo za hematurijo (t. i. izolirana hematurija), ko v vzorcu ni hkrati prisotnih še proteinov, levkocitov, funkcija ledvic pa je normalna (14). Številni možni vzroki rdeče obarvanega urina so prikazani v Tabeli 4.

Pri opredelitvi hematurije so izrednega pomena dobri anamnestični podatki in klinični pregled. Pristop k otroku s hematurijo lahko v praksi razdelimo na 4 kategorije:

1. Makrohematurija.
2. Mikrohematurija s simptomi.
3. Hematurija brez simptomov s proteinurijo.
4. Naključno odkrita izolirana asimptomatska hematurija, potrjena 2- do 3-krat (12, 13).

Pri otroku z naključno najdbo mikroskopske hematurije moramo predvsem potrditi, da gre za hematurijo brez simptomov in t. i. izolirano hematurijo (brez proteinurije, z normalno ledvično funkcijo, normalnim krvnim tlakom in normalnimi sečili po ultrazvočni preiskavi). Ob vztrajanju hematurije brez simptomov priporočamo izključiti hiperkalciurijo in pregled urina vseh družinskih članov (12).

Otroka z makrohematurijo ali mikrohematurijo z drugimi simptomi je treba obravnavati glede na klinično sliko bolezni. Velikokrat odkrijemo bolezen, ki jo lahko ozdravimo s preprostimi ukrepi (vročinsko stanje, okužba sečil, ...). Ob ponavljajočih se težavah in ob nepojasnjeni diagnozi pri hematuriji je treba otroka napotiti k pediatričnemu nefrologu (13).

Kadar se hematuriji brez drugih simptomov pridruži proteinurija, gre za povečano tveganje za glomerulopatijo, zato otrok v takem primeru prav tako potrebuje obravnavo pediatra nefrologa (13).

Hemoglobinurija brez hematurije se lahko pojavi pri obilni hemolizi. Mioglobinurija brez hematurije se večinoma pojavi ob rhabdomyolizi. Rhabdomyoliza je vedno klinično pomemben znak, ker lahko vodi v akutno poškodbo ledvice. Velikokrat jo opažamo kot sekundarno posledico okužb, mišičnih krčev, poškodb, hipotenzije, ... (12).

Pri glomerulni hematuriji gre vedno za rjavo obarvan urin, ki je lahko podoben tudi barvi coca-cola, sočasno pa najdemo tudi proteinurijo z več kot 100 mg/dL proteinov na testnem lističu. Tedaj so eritrociti pod mikroskopom deformirani (t. i. dismorfni eritrociti, med katerimi so lahko tudi akantociti). Tubulno hematurijo praviloma spremljajo

**Tabela 5:** Vzroki hematurije (Povzeto po 12).

ZGORNJA SEČILA				
Samo ledvična bolezen	nefropatija Ig A	Alportov sindrom	postinfekcijski GN	membranoproliferativni GN
Multisistemske bolezni	nefritis SLE	HSP nefritis	granulomatoza s poliangiitizmom	HUS
Tubulointersticijske bolezni	pielonefritis	papilarna nekroza	intersticijski nefritis	akutna tubulna nekroza
Vaskularne bolezni	tromboze	malformacije (anevrizme)	hemoglobinopatije	sindrom ukleščanja leve renalne vene
Anatomske različice	hidronefroza	cistične bolezni	tumorji	poškodbe
SPODNJA SEČILA	vnetja	urolitiaz	tumorji	koagulopatija

Legenda: GN – glomerulonefritis; SLE – sistemski lupus eritematosus; HSP – Henoch-Schönleinova purpura; HUS – hemolitično uremični sindrom.

levkociti. Hematurija na področju spodnjih sečil je svetlo rdeče barve, vidni so lahko krvni strdki, proteinov pa je < 100 mg/dL (12). Tabela možnih vzrokov hematurije glede na mesto nastanka prikazuje Tabela 5.

## PROTEINURIJA

Naboj in velikost glomerulne kapilarne membrane preprečuje filtriranje pomembnih količin albumina, globulina in drugih velikih plazemskih beljakovin v tubulni prostor. Manjši proteini prečkajo glomerulno kapilarno membrano, ampak se v večini resorbirajo v predelu proksimalnega tubula (15).

Proteini se lahko v čezmerni količini pojavljajo v urinu zaradi povečane prepustnosti v predelu **glomerulne bazalne membrane** ali zaradi poškodbe ali disfunkcije **tubulov**. Tudi povečana tvorba proteinov v telesu (**prelivna** proteinurija) lahko pokaže proteinurijo, ker zasede prenosne kanale za reabsorpcijo v proksimalnem tubulu (rabdmioliza, hemoliza, multipli mielom, ...) (15). Povzetek možnih vzrokov proteinurije prikazuje Tabela 6.

Proteinurijo v ambulantni najpogosteje preverjamo s testnimi lističi. Le-ti so impregnirani z raztopino, ki veže nase negativno nabite ione, tj. proteine. Ti testi so najbolj občutljivi za odkrivanje albuminurije. Barvno reakcijo na lističu ocenjujemo z oznakami 0–4 na podlagi referenčnih vrednosti v obliki barve (15, 16).

Izvid, ki ga dobimo, lahko interpretiramo kot negativen, lahko je v urinu prisotna le sled (10–29 mg/dl), ali pa je v urinu prisotnih več proteinov. Vzorec, ki ga ocenimo kot pozitivnega, je tisti, v katerem je proteinov več kot le za sled (15).

Če je v urinu prisotnih 30–100 mg/dL proteinov, je izvid opredeljen kot 1+, če je v urinu prisotnih 100–300 mg/dL,

ga interpretiramo kot 2+, če je v urinu prisotnih 300–1.000 mg/dL, ga interpretiramo kot 3+ in če je proteinov več kot > 1.000 mg/dL, je izvid označen kot 4+. Mejne vrednosti stopenj proteinurije se lahko razlikujejo med proizvajalci testov. Zdrav otrok na dan z urinom izloči približno 100 mg/m<sup>2</sup> beljakovin (15, 16).

Lažno pozitivne izvide lahko pričakujemo v alkalnem urinu, v zelo koncentriranem vzorcu urina in pri kontaminaciji urina s krvjo. Lažno negativen test se pričakuje pri diluiranem urinu, pri veliki količini urinskega izločka in pri boleznih, pri katerih ni v ospredju izločanje albuminov, ampak drugih beljakovin. Te preiskave so kvalitativne, zato se pri otrocih z vztrajajočo proteinurijo priporoča opraviti še kvantitativne preiskave (razmerje proteinov/kreatinina v urinu nadomešča 24-urno zbiranje vzorca seča) (15).

V posameznih, naključnih vzorcih urina, se proteinurija izrazi v približno 10 %. Prehodna proteinurija ne preseže vrednosti 1+ do 2+ na testnem lističu, ob tem ni znakov hematurije, hipertenzije ali edemov. V primeru stalnih vrednosti proteinurije ≥ 1+ v prvem jutranjem urinu ob treh različnih odvzemih, potrebuje bolnik dodatne preiskave (17).

## AKUTNA OKUŽBA SEČIL

Okužbe sečil so ene od najpogostejših bakterijskih okužb pri otrocih vseh starosti. Še posebej pogosto se pojavljajo pri dojenčkih in predšolskih otrocih. Okužbe sečil se najpogosteje pojavljajo v prvem letu življenja. V tem obdobju so približno enako pogoste pri fantkih in deklicah. V drugi literaturi sicer najdemo tudi podatke, ki navajajo, da je razmerje pojavnosti okužb v prvem letu starosti med spoloma 2,8 : 5,4 v prid deklicam, razlika pa se še povečuje ob naraščajoči starosti (18–20).

**Tabela 6:** Vzroki proteinurije (Povzeto po 15).

Vzroki proteinurije					
<b>Prehodna proteinurija</b>	vročina, dehidracija	športna aktivnost	izpostavljenost mrazu	kongestivno popuščanje srca	
<b>Ortostatska proteinurija</b>					
<b>Glomerulne bolezni samo s proteinurijo</b>	idiopatski nefrotski sindrom (minimal change)	žariščna segmentna glomeruloskleroza	mezangijsko proliferativni GN	diabetična nefropatija	amiloidoza
<b>Glomerulne bolezni s proteinurijo kot poglavitno značilnostjo</b>	akutni postinfekcijski GN (streptokok, hepatitis B in C, HIV)	IgA nefropatija	Henoch-Schönleinova purpura	lupusni nefritis	refluksna nefropatija
<b>Tubulne bolezni</b>	cistinoza	Wilsonova bolezen	tubulointersticijski nefritis	akutna tubulna nekroza	zdravila, težke kovine

Legenda: GN – glomerulonefritis; IgA – imunoglobulin A.

Pomembna bakteriurija, za razliko od onečiščenja urinskega vzorca, je tista s pozitivno urinokulturo, ki ima za  $10^5$  ali več CFU (*angl.* colony forming unit, CFU) na ml urina. Okužbo sečil tipično povzroča ena sama bakterija. Bakteriurija brez simptomov ali prikrita bakteriurija je bakteriurija z  $10^5$  ali več CFU/ml ob odsotnosti kliničnih znakov okužbe sečil in piurije. Pri bolniku je urinokultura pozitivna, vendar le-ta nima znakov okužbe. Pogosteje se pojavlja pri deklicah, stanje ni nevarno in zdravljenje ni potrebno, razen pri nosečih ženskah (18, 20).

Najpogostejši povzročitelj okužbe sečil je še vedno bakterija *Escherichia coli*. Med dejavnike tveganja za akutno okužbo sečil spadajo anatomske okvare sečil (vezikoureterni refluks in posteriorna valvula uretre), nevrogena in nenevrogena disfunkcija spodnjih sečil, zaprtje, imunosupresivno zdravljenje, ... (19).

Pri dojenčkih je klinična slika okužbe sečil neznačilna, zato je v takih primerih težavno določiti mesto okužbe. Pri otrocih z obremenjujočo družinsko anamnezo, pri tistih s prirojenimi nepravilnostmi sečil in pri tistih, ki so okužbo sečil že preboleli, je treba biti pozoren tudi v prihodnje (zlasti če otrok nima znakov okužbe dihal). Pielonefritis se kaže s sistemskimi znaki, kot so bolečnost, vročina, bruhanje, občasno tudi diareja. Je najpogostejša resna bakterijska okužba pri otrocih v starosti manj kot 2 leti, če imajo vročino brez drugih jasnih znakov okužbe (18, 20).

Diagnoza akutne okužbe sečil temelji na prisotnosti kliničnih in laboratorijskih znakov v kombinaciji s pomembno bakteriurijo oz. pozitivno urinokulturo. V laboratorijskih izvidih najdemo povišane vnetne parametre. V urinskem izvidu nižja specifična teža urina kaže na prizadetost ledvičnih tubulov, piurija pa je pogost spremljevalec okužb sečil. Prisotnost nitritov v urinu je specifični znak za okužbo sečil, vendar pa njihova odsotnost okužbe sečil ne izključuje. Ob obravnavi na primarni ravni si za diagnosticiranje okužbe sečil pomagamo s semikvantitativno metodo določanja prisotnosti bakterij v seču (Uricult). Vse pozitivne semikvantitativne vzorce je treba pošiljati v mikrobiološki laboratorij, da se identificira bakterija in določi antibiogram (18).

Okužbo zgornjih sečil pri dojenčku in malem otroku pričnemo zdraviti v bolnišnici z intravenskim vnosom antibiotika. Empirično zdravljenje pričnemo z amiglikozidom gentamicinom. Akutni cistitis lahko zdravimo s peroralnim jemanjem antibiotika. Pri otrocih v starosti od 3 mesecev do 2 let uporabimo trimetoprim/sulfametoksazol, pri starejših pa nitrofurantoin. Pri otrocih, ki so mlajši od 3 mesecev, v bolnišnici zdravimo tudi okužbo spodnjih sečil (19).

Pri cistitisu vnetje zajame samo sečni mehur. Pokaže se s povečano frekvenco uriniranja, s simptomi dizurije, suprapubične bolečine, urin pa je spremenjenega vonja. Cistitis praviloma ne povzroča vročine. Sprememba vonja urina ni specifični znak za vnetje sečil. V praksi pogosto zasledimo tudi okužbo z adenovirusom, kar se kaže z akutnim hemoragičnim cistitisom (20).

Pri otrocih, ki že zadržujejo urin, je za analizo primeren le srednji curek urina pri očiščenem spolovilu in s sočasno retrahiranm prepucijem pri dečkih. Analizo iz urinske vrečke lahko prepoznamo za verodostojno, če je urinokultura negativna oz. če iz nje izoliramo eno samo uropatogeno bakterijo. V nasprotnih primerih literatura priporoča suprapubično punkcijo. Nitriti in levkocitna esteraza so običajno pozitivni v okuženem urinu (glej Tabelo 7). Če ima otrok simptome ob negativni urinokulturi, vseeno obstaja možnost za okužbo sečil. Urin, zajet v urinsko vrečko, se velikokrat onesterili, tako da lahko zanesljivo verjamemo le negativnim izvidom (18, 20).

Po preboleli okužbi sečil v prvem letu življenja se priporoča opraviti ultrazvočno preiskavo sečil (UZ) in mikcijski cistouretrogram. Zaščitno antibiotično zdravljenje po zaključku akutnega zdravljenja pa priporočamo pri otrocih, pri katerih je indicirana mikcijska cistografija, pri tistih z že znanim vezikoureternim refluksom (VUR) visokih stopenj, kadar gre z 2 ali več ponovitev okužb zgornjih sečil in pri hudi obstruktivni uropatiji (19, 22). Tabela 8 prikazuje možnosti preventivnega antibiotičnega zdravljenja otrok glede na njihovo starost.

**Tabela 7:** Interpretacija urinskega izvida glede na prisotnost/odsotnost nitritov in levkocitne esteraze (Povzeto po 21).

Nitriti	Levkocitna esteraza	Verjetnost vnetja sečil	Ukrepanje
pozitivno	pozitivno	zelo verjetno	urinokultura + empirično zdravljenje
pozitivno	negativno	zelo verjetno	-II-
negativno	pozitivno	verjetno	-II-
negativno	negativno	malo verjetno	druga diagnoza, ponovno preiskave urina, če vročina vztraja

**Tabela 8:** Antibiotična profilaksa ponavljajočih se okužb sečil (Povzeto po 23).

ANTIBIOTIK	ODMEREK	OMEJITVE
cefaklor	10 mg/kg 1-krat zvečer	do 2. – 3. meseca starosti
trimetropim/sulfametoksazol	1–2/5 – 10 mg/kg 1-krat dnevno zvečer	po 6. tednu starosti
nitrofurantion	1–2 mg/kg (maks. 100 mg) 1-krat zvečer	po 3. mesecu starosti

### Sterilna piurija

Levkociturija brez simptomov je pogosta naključna najdba v vzorcih urina pri otrocih. Gre za piurijo brez bakterijskega dejavnika, kar mora potrditi negativna urinkultura. Vzroki zanj so številni: dehidracija, poškodbe, raznovrstno draženje, akutni gastroenteritisi in okužbe dihal, ... V necentrifugiranem vzorcu urina za potrditev diagnoze zadostuje prisotnost vsaj 10 levkocitov/mm<sup>3</sup> urina, v centrifugiranem vzorcu pa je dovolj 5 levkocitov/mm<sup>3</sup> urina. Ko opravljamo pregled urina s testno palčko, je obarvanje za levkocitno esterazo katere koli stopnje na testnem lističu dovolj za postavitev diagnoze (24). Ob prvi najdbi levkocitov v urinu sprva ponovimo odvzem vzorca, kadar najdba sovпада s sočasno prisotnimi prehodnimi in ozdravljivimi vzroki, ki lahko povzročajo levkociturijo brez drugih simptomov. Ob vztrajanju levkocitne esteraze v vzorcu pa so potrebne slikovne preiskave (24, 25).

## ŠE BESEDA ALI DVE O MOŽNOSTIH, DA GRE ZA ....

### Spinalni disrafizem

Pediater na primarni ravni mora biti že ob prvem pregledu novorojenca pozoren na predel sakralne hrbtenice in morebitne anomalije v tem področju. Okvare nevralne cevi se kasneje najpogosteje kažejo v urinski inkontinenci, vnetjih sečil in hidronefrozi zaradi VUR. Približno 1 na 4.000 bolnikov ima okultni spinalni disrafizem (lipomeningokela, intraduralni lipom, ...). Več kot 90 % teh primerov ima prisotne kožne spremembe, ki pokrivajo spodnji del hrbtenice (manjša vdolbinica, poraščen predel, vaskularna anomalija, lipom). Opazi se anomalija drže in razlika v mišični moči med nogama. Pri novorojencih in dojenčkih pa je nevrološki status normalen (26).

### Vulvovaginitis in plenični izpuščaj

Vulvovaginitis lahko nastane zaradi premalo ali tudi zaradi pretirane higiene in kemičnih dražil. Za otroke je še posebej značilen pojav nespecifičnega vulvovaginitisa zaradi različnih razlogov, in sicer zaradi nezadostne zaščitne vloge estrogena ob slabši higieni, velik vpliv pa ima

bližina med vagino in anusom. Vlaga ter stik z urinom in blatom dražita kožo. Najpogosteje so vzrok vnetij bakterije iz prebavil, *Candida albicans* pa redkeje povzročča vaginitis, ker je sluznica vagine pred puberteto zelo alkalna. Glivične okužbe značilno povzročajo predvsem plenični izpuščaj na koži. Prva linija zdravljenja vključuje higienske ukrepe s pogosto menjavo plenice, podaljšanjem časa brez plenice, nanos pregradnega mazila s cinkovim oksidom. Če ti simptomatski ukrepi ne zadoščajo in so hkrati prisotne satelitske spremembe, ki nakazujejo glivično okužbo, je treba v zdravljenje uvesti protiglivično kremo. Uporaba agresivnih čistilnih sredstev v večini primerov poslabša simptome pleničnega izpuščaja (27, 28).

### Sinehije spolovila (labij)

Sinehije so lahko prisotne brez simptomov ali pa povzročajo vulvitis, uhajanje urina in okužbe sečil. Diagnozo postavimo s pregledom zlepljenih sramnih ustnic (labij). Pogosto je vidna centralna polprosojna linija. Težavo rešujemo s topičnimi estrogenskimi ali kortikosteroidnimi kremami (betametazon), v pošteev pa pride tudi kirurško ukrepanje. Kremo lahko naneseemo z bombažno palčko, hkrati pa tudi mehansko opravimo nekoliko trakcije. Estrogenske kreme pa je treba prenehati uporabljati, če se pojavijo nabrekle prsi. V 6–12 tednih se sinehije v večini primerov razrešijo, a potrebna je sočasna skrbna higiena. Sinehije spolovila se v približno tretjini primerov ponovijo v roku 3 mesecev (27, 29).

## ZAKLJUČEK

Pomen obravnave na primarni ravni pediatrije je še vedno preventivna dejavnost, s katero ohranjamo zdravje, preprečimo bolezni, ko pa se le-te morda pojavijo, pa preprečimo zaplete s hitrim in učinkovitim ukrepanjem. Veliko vzrokov za kronične ledvične bolezni v otroštvu izvira iz prirojenih in dednih bolezni, na katere zaenkrat žal še ne znamo vplivati. Ključnega pomena za dobrobit bolnika vsekakor ostaja sodelovanje zdravstvenih delavcev na vseh ravneh obravnave.

## LITERATURA

1. Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS, št. 19/1998, 47/1998, 26/2000, 67/2001, 33/2002, 37/2003, 117/2004, 31/2005, 83/2007, 22/2009, 17/2015, 47/2018, 57/2018, 57/2018, 57/2021, 162/2021, 39/2023, 93/2023, 125/2023, 18/2024.
2. Gobov L, Domjan Arnšek A, Troha M, Truden Dobrin P, Paro Panjan D, Štucin Gantar I, et al. Program preventivnih pregledov otrok in mladostnikov. Program preventivnega zdravstvenega varstva otrok in mladostnikov – ZDAJ. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016; p. 133–5.
3. Bernardes RDP, Bresolin NL, Penido MGMG. Prevention of pediatric chronic kidney disease. *Urol Nephrol Open Access J.* 2020; 8: 139–46.
4. Marčun Varda N. Preprečevanje boleznih ledvic in srčno-žilnih boleznih pri otrocih. In: Dolinšek J, Marčun Varda N, eds. XXXVIII. srečanje pediatrov v Mariboru: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2018. p. 77–84.
5. Schaefer B, Wühl E. Educational paper: progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr.* 2012; 171: 1579–88.
6. 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.
7. 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.
8. Golob Jančič S. Pediatrični bolnik z akutno ledvično okvaro – osnovno in dodatno usmerjeno diagnosticiranje. In: Marčun Varda N, ed. V. pediatrična nefrološka šola: akutna okvara ledvic: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2023. p. 67–75.
9. Battelino T, Kotnik P, Avbelj SM. Motnje presnove vode in elektrolitov. In: Kržišnik C, ed. *Pediatrija*. 1<sup>st</sup> ed. Ljubljana: DZS; 2014. p. 106–18.
10. Horvat J, Novšak I. Zagotavljanje ustreznega hidriranja pri bolnem otroku. *Slov Pediatr.* 2019; 2: 66–71.
11. Lunn A, Forbes TA. Hematuria and proteinuria in childhood. *Pediatr Child Health.* 2016; 26: 321–7.
12. Pan CG, Avner ED. Conditions particularly associated with hematuria. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Berhman RE, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 2494–6.
13. Filipič M. Obravnava hematurije pri otroku. In: Dolinšek J, Marčun Varda N, eds. XXXVIII. srečanje pediatrov v Mariboru: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2018. p. 71–5.
14. Boyer GO. Evaluation of microscopic hematuria in children. *UpToDate* 2024 [cited 2024 May 4]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
15. Pais P, Avner ED. Introduction to the child with proteinuria. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Berhman RE. *Nelson textbook of pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 2517–18.
16. Novljan G, Battelino N, Kopač M, Meglič A, Rus R, Kersnik Levart T. Proteinurija pri otrocih. *Slov Pediatr.* 2012; 19: 239–58.
17. Porter CC, Avner ED. Transient proteinuria. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Berhman RE. *Nelson textbook of pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 2519.
18. Vujović A, Kersnik Levart T. Pravilno diagnosticiranje akutne okužbe sečil pri otrocih. *Slov Pediatr.* 2023; 30: 164–8.
19. Rus R, Granda A, Meglič A. Akutna okužba sečil pri dojenčku, otroku in mladostniku. *Slov Pediatr.* 2023; 30: 171–5.
20. Elder JS. Urinary tract infections. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Berhman RE. *Nelson textbook of pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 2556–62.
21. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 1253–65.
22. Kersnik Levart T, Kenda R. Bakterijske okužbe sečil pri otrocih. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. *Izbrana poglavja iz pediatrije: 17. Derčevi dnevi*. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani; 2005. p. 201–16.
23. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013. p. 138–9.
24. Bendig DW. The differential diagnosis of sterile pyuria in pediatric patients: a review. *Glob Pediatr Health.* 2021; 8: 2333794X21993712.
25. Glen P, Prashar A, Hawary A. Sterile pyuria: a practical management guide. *Br J Gen Pract.* 2016; 66: 225–7.
26. Elder JS. Neuropatic bladder. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Berhman RE. *Nelson textbook of pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 2578–81.
27. Hoefgen HR, Merritt DF. Vulvovaginitis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Berhman RE. *Nelson textbook of pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 2607–13.
28. Stamatas GN, Tierney NK. Diaper dermatitis: etiology, manifestations, prevention, and management. *Pediatr Dermatol.* 2014; 31: 1–7.
29. Bussen S, Eckert A, Schmidt U, Sütterlin M. Comparison of conservative and surgical therapy concepts for synechia of the labia in pre-pubertal girls. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016; 76: 390–5.

*Avtor za dopisovanje:*

Alenka Koren, dr. med.

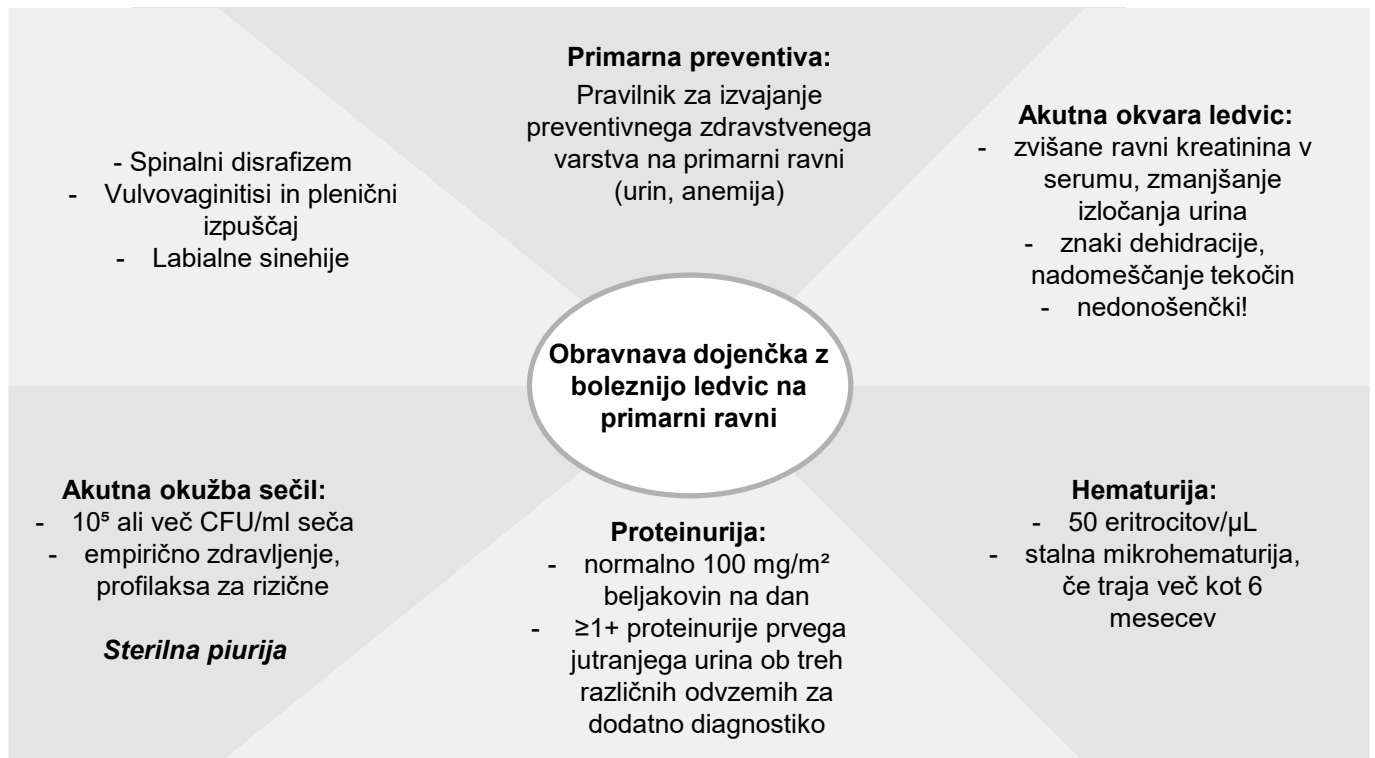
Pediatrija Borštnikova

Borštnikova ulica 79, 2000 Maribor

e-mail: [alenka.koren88@gmail.com](mailto:alenka.koren88@gmail.com)



## SLIKOVNI IZVLEČEK





# METODE NADOMESTNEGA ZDRAVLJENJA LEDVIČNE ODPOVEDI V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU

## RENAL REPLACEMENT THERAPY IN NEWBORNS AND EARLY CHILDHOOD

*Mladen Crnobrnja*

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

### IZVLEČEK

Ledvična okvara ni redek pojav v neonatalnem obdobju. Redko pa je ob ledvični okvari potrebno nadomestno ledvično zdravljenje. Najpogostejši vzrok za nadomestno ledvično zdravljenje majhnih otrok so prirojene bolezni ledvic, pogosto tudi kritične bolezni, ki jih ob napredku medicine uspešno zdravimo (prirojene srčne napake, rakave bolezni, sepsa, huda asfiksija). Napredek omogoča hemodializno zdravljenje tudi nedonošenih novorojenčkov. Zaradi težav z žilnimi pristopi je pogosto zdravljenje izbire nadomestnega ledvičnega zdravljenja peritonealna dializa, ki je lahko enako učinkovita kot hemodializa, tudi pri novorojenčkih. V nekaterih primerih je celo bolj priporočljiva. Obe metodi imata svoje prednosti in pomanjkljivosti.

**Ključne besede:** novorojenček, nadomestno ledvično zdravljenje, zapleti, neonatalne naprave za hemodializno zdravljenje.

### ABSTRACT

Kidney failure is not uncommon in the neonatal period. It rarely demands renal replacement therapy. The most common reason for renal replacement therapy in young children is congenital kidney disease, and also frequently critical illnesses, which can be successfully treated with medical advances (congenital heart disease, cancer, sepsis, severe asphyxia). Advances enable haemodialysis treatment even of premature newborns. Due to problems with vascular access, peritoneal dialysis is often the treatment of choice for renal replacement therapy. Peritoneal dialysis can be as effective as haemodialysis, even in neonates, and in some cases, it is even preferable. Both methods have their advantages and disadvantages.

**Keywords:** newborn, renal replacement therapy, complications, neonatal haemodialysis machines.

## UVOD

Nadomestno ledvično zdravljenje (NLZ) je v zgodnjem otroštvu potrebno le redko. Glede na ameriški sistem ledvičnih podatkov (*angl.* US renal data system,USRDS) je bila v letu 2019 skupna pojavnost pediatrične končne ledvične okvare (KLO), ki zahteva NLZ, 11 primerov na milijon prebivalcev (1). V starostni skupini pod enim letom starosti pa je bila incidenca višja, s prilagojeno incidenčno stopnjo 27 primerov na milijon prebivalcev. Zaradi prenatalnih preiskav, posegov v maternici in načrtovanih ukrepov po rojstvu preživi vse več dojenčkov s hudo ledvično okvaro. Zato se pričakuje, da bo v prihodnosti vse več teh otrok potrebovalo bodisi dializo ali presaditev ledvice. Kljub vsem izboljšavam je stopnja obolevnosti in umrljivosti pri dojenčkih s KLO še vedno višja v primerjavi s starejšimi otroki.

Pri novorojenčkih in dojenčkih gre za prisotnost številnih dejavnikov tveganja, kot so nezrelost ledvic, izpostavljenost nefrotoksičnim zdravilom, ledvična hipoperfuzija zaradi sepse ali hipovolemije, neposredna okvara ledvic zaradi okužbe, hipoksičnih dogodkov ali tromboze. Vsi ti dejavniki lahko vodijo do akutne ledvične okvare (ALO). Glede na to, da nefrogeneza poteka do približno 34. tedna nosečnosti, lahko okvare razvijajočih se ledvic pri nedonošenčku povzročijo ne le ALO, ampak tudi dolgoročne zaplete, ki so posledica prekinjene nefrogeneze (2).

Predstavljamo metode nadomestnega ledvičnega zdravljenja v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju. V nekaterih odstavkih bomo omenili predvsem nekaj praktičnih napotkov, saj so bile podrobnejše teoretične osnove že predstavljene v prispevkih predhodnih srečanj Nefrološke šole (3, 4).

## INDIKACIJE ZA NLZ

Glavne indikacije za NLZ v zgodnjem otroštvu so strukturne nepravilnosti sečil, prirojeni nefrotski sindrom, policistične bolezni in ALO (5). NLZ je potrebno pri ALO, ko s konzervativnim medicinskim zdravljenjem ne uspemo nadzirati motenj, kot so elektrolitski odkloni (hiperkalemija, acidoza) in preobremenitev s tekočino ter z njo povezana nezmožnost zagotavljanja popolne prehrane. Pri bolniku z ALO je zaželeno pričeti dializno zdravljenje, preden presežek telesne teže znaša 10–20 %. (6).

Povezava s koncentracijo sečnine in uremičnimi simptomi je sorazmerno šibka. Dlje kot traja azotemija in čim hujša je njena stopnja, tem večja je verjetnost za pojav simptomov. V opazovalnih raziskavah v prejšnjem stoletju so dokazali boljše preživetje, če je bilo NLZ uvedeno pri vrednosti

sečnine blizu 32–36 mmol/l v primerjavi z odloženim pričetkom NLZ (7).

Pri kronični ledvični bolezni (KLB) oz. končni ledvični okvari je treba pričeti nadomestno zdravljenje, ko je izmerjena ali izračunana hitrost glomerulne filtracije (GF) med 10 in 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, razen če je otrok še brez simptomov in je rast dobro ohranjena.

## METODE ZUNAJTELESNEGA LEDVIČNEGA ZDRAVLJENJA V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU

Uporabljamo enake metode kot pri starejših otrocih, in sicer peritonealno dializo (PD), hemodializo (HD), kontinuirane metode ledvičnega nadomestnega zdravljenja (*angl.* continuous renal replacement therapy, CRRT) ter presaditev ledvice. Glavna prednost PD je, da gre za neprekinjeno zdravljenje, ki ne zahteva antikoagulacije ali žilnega dostopa. Lahko jo uporabimo tudi pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih. Akutno PD lahko izvajamo tudi v enotah brez strokovnega znanja o HD in je učinkovita pri otrocih vseh starosti, vključno z novorojenčki. PD je lahko manj učinkovita kot HD, zlasti pri odstranjevanju vode, kar je lahko še posebej pomembno pri hudo volumsko obremenjenih bolnikih (6). Razvoj naprav omogoča hemodializno zdravljenje tudi pri novorojenčkih. Pri KLB je ponavadi cilj presaditev ledvice, ki načeloma omogoča najboljšo kakovost življenja.

## ZUNAJTELESNE METODE NLZ

### CRRT

CRRT je vsaj 12-urna neprekinjena oblika HD, ki se uporablja v enotah intenzivne terapije za dojenčke in otroke, ki so hemodinamsko nestabilni. Naprava iz bolnika črpa kri s počasno in konstantno hitrostjo, kar zmanjšuje tveganje hipotenzije, ki se lahko pogosteje pojavi kot posledica nenadnih ali velikih premikov tekočine pri HD. Kri se nato pretaka skozi kapilare hemofiltra, kjer preko membrane hemofiltra poteka odstranjevanje tekočine z ultrafiltracijo in topnih snovi (npr. kalija, sečnine, fosforja) s pomočjo difuzije in/ali konvekcije. Nato se očiščena kri ponovno vrne bolniku.

Zaradi neprekinjenega zdravljenja lahko nastanejo težave pri prehranjevanju ter uravnavanju stanja kosti in mineralov. Običajno je potrebno dodajanje beljakovin, elektrolitov in vitaminov (B1, B6, B9, C) ter skrbno spremljanje elementov v sledovih (1). V idealnem primeru

CRRT glede na stanje ledvične funkcije uporabljamo čim krajši čas, da tako preprečimo pretirano odzemanje teh snovi, pri čemer je treba posebno pozornost nameniti oblikovanju prehranskega načrta za vsakega bolnika, da se zagotovijo ustrezna nadomestna hranila.

## INTERMITENTNA HEMODIALIZA

Intermitentna HD je učinkovita oblika dialize, pri kateri se v časovno določenih terminih odstranijo topne snovi in tekočina. Termin intermitentne HD običajno traja od 3 do 4 ure in se običajno izvaja trikrat ali večkrat tedensko, odvisno od individualnih potreb bolnika.

### Žilni pristop

Zunajtelesne metode NLZ so mogoče le ob dobrem žilnem dostopu, ponavadi dvosvetlinskim hemodializnim (HD) katetrom (Tabela 1).

**Tabela 1:** Dializni katetri za hemodializo (HD) (8).

Teža bolnika (kg)	Žilni dostop
2,5-10	6,5 Fr
1-20	8 Fr
> 20	10 Fr ali večji

Legenda: Fr – French.

Pri novorojenčkih se lahko uporabi kateter 5 Fr z dvojno svetlino, dostop pa je mogoč tudi preko popkovne vene (8).

Zunajtelesni volumen krvi naj bi bil manjši od 10 % bolnikovega krvnega obtoka. Pretok krvi je ponavadi 6–8 ml/kg na minuto ali 8 % celotnega volumna krvi, kar preprečuje čezmerno hemokonzentriranost krvi v filtru (8).

### Antikoagulacija

Za preprečevanje strjevanja krvi v dializnem sistemu je običajno potrebna antikoagulacija (razen pri dojenčkih s pomembnimi motnjami koagulacije). Pogosto se poslužujemo regionalne antikoagulacije z natrijevim citratom in nadomeščanjem kalcija. Njena prednost je, da deluje lokalno v dializnem sistemu cevi in hemofiltru, vendar je v določenih okoliščinah ni mogoče uporabiti (npr. pri dojenčkih z odpovedjo jeter). Slabosti so možnost različnih kislinsko-bazičnih in elektrolitskih motenj, kot so hipernatremija, hipokalcemija in presnovna alkalozna (1).

Druga možnost je sistemska antikoagulacija s heparinom, ki je povezana s povečanim tveganjem za krvavitve pri kritično bolnih dojenčkih.

## Naprave za odrasle

CRRT ali intermitentno HD lahko pri novorojenčkih izvajamo z napravami za odrasle, vendar v večini primerov zunajtelesni volumen presega prag 10–15 % prostornine krvi novorojenčka, (ponavadi znaša med 45 in 93 ml, odvisno od proizvajalca) (9). Kolikor zunajtelesna prostornina presega 10–15 % celotne prostornine krvi, je potrebna polnitev dializnega sistema z eritrociti (t. i. priming). Natančnost nastavitvev ultrafiltracije pri teh napravah je  $\pm 10\%$ , kar lahko pri dojenčkih z zelo nizko telesno težo predstavlja težavo. Potreben je vsaj kateter 6 Fr (9).

### Neonatalne naprave

Z razvojem naprav je možno s HD zdraviti tudi majhne novorojenčke. Primer je naprava CARPEDIEM, ki omogoča HD otrok, težkih 2–10 kg. Zunajtelesna prostornina znaša med 27 in 45 ml, potreben pa je vsaj dializni kateter 5 Fr (9). Te naprave še vedno niso široko dostopne.

### Vzdrževanje HD katetra

Po zaključeni dializi je treba kateter sprati z izotonično fiziološko raztopino in ga napolniti z nerazredčenim heparinom (1.000 IE/ml), lahko tudi s citratom ali Citralockom. Količina polnitve je običajno označena na katetru (8). Opravljamo redno nego in prevezovanje vstopnega mesta.

### Predpis HD

Prva HD naj ne traja več kot 2–3 ure, standardni čas intermitentne HD je običajno 4 h. Priporočljivo je, da se pri ALO izognemo prehitri ultrafiltraciji in sindromu neravnovesja.

Hitrost pretoka krvi je običajno 6–8 ml/kg na minuto. Odvisna je od katetra in velikosti bolnika. Med posamezno HD zaradi zagotavljanja hemodinamske stabilnosti z ultrafiltracijo ne odzajememo več kot 5 % telesne teže (4). Skrbno je potrebno spremljati stanje volemije in krvni tlak. Antikoagulacijo lahko izvajamo s heparinom ali lokalno z natrijevim citratom.

### Zapleti

#### Hipotenzija

Pozorni moramo biti na količino krvi v zunajtelesnem krvnem obtoku. Ob večji zunajtelesni prostornini je lahko potrebno polnjenje dializnega sistema s kryo pred pričetkom HD. Odstranjevanje tekočine, predvsem pri ALO, prilagodimo bolnikovemu kliničnemu stanju med zdravljenjem. Med hipotenzijo praviloma zaustavimo ultrafiltracijo in v vensko linijo vbrizgamo npr. fiziološko

raztopino. Lahko si pomagamo tudi z 20-odstotnimi albumini v odmerku 2–5 ml/kg (8). Upoštevati je potrebno, da se med HD delno odstranjujejo tudi vazopresivna zdravila, če jih bolnik prejema.

Strjevanje krvi v filtru in ceveh

To je eden pogostejših zapletov med HD pri zdravljenju bolnikov z ALO. Povezan je s spreminjajočim se kliničnim stanjem bolnika in težavami z antikoagulacijo.

Ostali zapleti

Sindrom neravnovesja se lahko pojavi po prvih HD zaradi preveč izrazite korekcije presnovnih motenj. Vzrok je možganski edem, ki pa je z ustreznim nadzorom ultrafiltracije in postopnim zmanjševanjem uremičnih toksinov redko dogodek.

Hipoglikemijo preprečujemo ob uporabi dializne tekočine, ki vsebuje glukozo.

### **Etični vidiki**

Obstajajo številne etične dileme, povezane z NLZ v populaciji najmanjših otrok. Kronična dializa, ne glede na obliko, je povezana z veliko obremenitvijo za družino. Pri dojenčkih z večbolezenskimi stanji, predvsem hudimi nevrološkimi motnjami ali pljučno hipoplazijo, je odločitve potrebno sprejemati ob upoštevanju otrokovih koristi (9). Pri tem je treba upoštevati predvideno kakovost življenja otroka in njegove družine, napoved izida pri otroku in možnost za presaditev ledvice. Starši morajo biti vključeni v postopek odločanja.

## **'OSTALE' METODE NLZ**

### **PERITONEALNA DIALIZA**

PD je metoda izbire za večino novorojenčkov in dojenčkov (> 90 %), ki potrebujejo NLZ zaradi ALO ali KLB (1). Med PD za izmenjavo snovi uporabljamo bolnikovo peritonealno membrano. Dializna tekočina, ki vsebuje glukozo, se skozi PD-kateter vtoči v peritonealno votlino. Na voljo so dializne raztopine z različno koncentracijo glukoze, ki ustvarjajo osmotski gradient za lažje odstranjevanje tekočine (ultrafiltracija). Med odstranjevanjem tekočine se preko peritonealne membrane glede na koncentracijski gradient z difuzijo prenašajo tudi elektroliti in topljenci. Dializna tekočina se v peritonealni votlini zadržuje predpisani čas, kar omogoča izločanje raztopljenih snovi in odstranjevanje tekočine, nato pa se skozi PD-kateter iztoči iz trebuha, s čimer se zaključi ena izmenjava ali cikel. To se v 24 urah ponovi predpisano število-krat, pri čemer se vsaka izmenjava opravi ročno ali avtomatsko z napravo. Izločanje

je neselektivno, zato se med zdravljenjem odstranijo tudi koristni elektroliti in hranila, ki jih je treba nadomestiti. Izguba beljakovin pri PD je največja v otroštvu in zahteva posebno pozornost pri oblikovanju in ocenjevanju prehranskih režimov.

### **Priprava bolnika in družine**

Pred pričetkom izvajanja PD je treba opraviti obisk na domu. Če je mogoče, vključimo v obisk tudi socialnega delavca. Za vse dializne bolnike je potrebna ocena prehranjenosti. Prehransko podpora lahko prejme otrok peroralno, preko nazogastrične sonde ali preko gastrostome. Predpis podpore opravimo z dietetikom za ledvične bolezni in ostalimi člani tima. Gastrostomo lahko napravimo ob vstavitvi PD-katetra.

PD je obremenjujoča za starše in za otroka. Potrebna je vključitev obeh izmed staršev. Vsak dan je potrebno skrbeti za izvajanje PD in nego izstopišča PD-katetra, upoštevanje prehranskih predpisov, redno jemanje predpisanih zdravil in ustrezen vnos tekočine.

### **Izbira in vstavitvev katetra**

Pri vsakem otroku se peritonealni kateter (PD-kateter) vstavi v splošni anesteziji. Zaželeni so dvojno zaviti katetri z dvojno objemko (10). Ukrivljenost omogoča manjše bolečine pri vtoku dializata in manjše tveganje, da se omentum ovije okoli katetra. Pri dojenčkih z manj kot 3 kg telesne teže je ponavadi možen le PD-kateter z eno objemko. Izstopno mesto se mora izogniti pasu; pri dojenčkih naj bo to nad linijo plenic. Pri vseh dojenčkih, razen pri najmanjših, mora biti mesto izstopišča PD-katetra obrnjeno navzdol. Navzdol usmerjeno izstopno mesto omogoča hitrejše celjenje po vstavitvi in zmanjša možnost okužbe. Pri nedonošenčkih, ki so premajhni za vstavitvev PD-katetra, lahko uporabimo abdominalni dren kot začasni pristop. Otroci, pri katerih je prisotno zaprtje, naj pred posegom dobijo odvajala.

Delna omentektomija lahko zmanjša pooperativno obstrukcijo, vendar ni prospektivnih pediatričnih raziskav za navajanje univerzalnih zaključkov (10).

PD-kateter prvič uporabimo vsaj 14 dni po kirurški vstavitvi, ko se rana zaceli in je tveganje uhajanja tekočine manjše. Pri bolniku z ALO lahko kateter uporabimo takoj. Za preprečevanje zamašitve katetra s fibrinom dodamo dializni tekočini heparin v odmerku 500 enot/l. S tem ponavadi nadaljujemo prvih 48 ur ali dlje, če ostane izpirek rahlo krvav. Pri bolnikih z motnjami koagulacije je potrebna previdnost, saj se lahko heparin absorbira (6).

Z izrazitejšo telesno djavnostjo naj bi otrok lahko pričel 6 tednov po vstavitvi katetra.

### **Nega izstopišča PD-katetra**

Okužbe zunanlega in podkožnega dela PD-katetra lahko vodijo do peritonitisa, zato je potrebna rutinska nega z rednimi nanosi antibiotičnih učinkovin, kot sta mupirocin ali gentamicin. Po vstavitvi PD katetra moramo enkrat tedensko sterilno menjavati obveze na izstopnem mestu katetra, dokler se izstopna rana lepo ne zaceli (3).

Izogibamo se povidon joda in vodikovega peroksida, saj so škodljivi za kožne celice. Uporabljamo sterilno fiziološko raztopino in antiseptična sredstva. Zaradi nevarnosti okužbe s *Pseudomonas* se je treba izogibati dolgotrajnemu kopanju v kadi. Plavanje v javnih bazenih, jezerih ali rekah ni priporočljivo. Lahko se izvaja po šesttedenskem obdobju celjenja, ob dobrem nadzoru, z okluzivnimi obliži, ki pokrivajo mesto izstopišča in PD-kateter.

### **Predpis PD**

Učinkovitost PD je v veliki meri odvisna od prenosnih lastnosti peritonealne membrane. Količina dializne tekočine in položaj telesa vplivata na rekrutiranje žilnih por peritonealne membrane. Zdravljenje začnemo z majhno vtočno prostornino tekočine (10–20 ml/kg), ki jo postopno povečamo do ciljne količine, tj. 30–40 ml/kg ali 600 ml/m<sup>2</sup>, odvisno od tega, koliko otrok prenese (1). Bolniki običajno potrebujejo ročno PD, dokler prostornina polnjenja ne doseže 120–150 ml na cikel, takrat se lahko za izvajanje dializnih izmenjav uporabi avtomatizirana naprava. Končni predpis PD pri dojenčkih s KLO je običajno sestavljen iz 6–10 ciklov na noč in polnilne količine 600–800 ml/m<sup>2</sup> na izmenjavo, ki ga zagotavlja avtomatizirana naprava (1). Zdravljenje s PD običajno opravijo skrbniki doma v 8–10 urah ponoči, medtem ko bolnik spi.

### **Zapleti**

Glavni zapleti so mehanski in infekcijski. Najpogostejša mehanska zapleta sta neprehodnost katetra (disfunkcija) in iztekanje dializne tekočine ob katetru. Disfunkcija katetra je lahko posledica ovitja konice katetra s pečico, nepravilne lege konice katetra ter zamašitve katetra s fibrinom in krvnim strdkom.

Okužba, najpogosteje peritonitis, je najhujši zaplet in je glavni dejavnik obolevnosti in umrljivosti pri dojenčkih. V primerjavi s kirurškimi ali spontanimi peritonitisi so peritonitisi pri PD redko povezani z bakteriemijo (12). Pogostost peritonitisa je največja v starostnih skupinah mlajših in je eden najpogostejših razlogov za hospitalizacijo dojenčkov, zdravljenih s PD (1). V raziskavi otrok, zdravljenih s PD, starih manj kot 2 leti, sta bila poseg ali zamenjava PD katetra potrebna po približno 9,1 mesecih, bodisi zaradi

zapletov, povezanih z okužbo, bodisi zaradi motenj v delovanju katetra (1).

Dodatni zapleti so razvoj popkovne ali ingvinalne kile zaradi povečanega intraperitonealnega tlaka, ki je posledica prisotnosti dializne tekočine, ali hiperglikemija zaradi koncentracije glukoze v dializatu. Najbolje je uporabiti najnižjo možno koncentracijo glukoze, ki omogoča ustrezno ultrafiltracijo, da se prepreči hiperglikemija in zmanjša tveganje poškodbe peritonealne membrane, kar lahko na koncu privede do odpovedi PD.

### **PRESADITEV LEDVICE**

Cilj skoraj vseh bolnikov s KLB in z nujnostjo NLZ v zgodnjem otroštvu je presaditev ledvice v zgodnjem življenjskem obdobju. Čeprav ne nudi ozdravitve, so rezultati zdravljenja, vključno z rastjo, nevro-kognitivnim razvojem in kakovostjo življenja, po presaditvi ledvice v primerjavi z rezultati kronične dialize bistveno boljši. Omejitveni dejavnik za presaditev ledvice v otroštvu je velikost bolnika. Bolniki s KLO morajo običajno tehtati približno 10–12 kg in biti stari skoraj 2 leti, da imajo dovolj prostora v trebuhu za sprejem presajene ledvice (4). Čeprav so presaditve ledvic izvajali pri dojenčkih s telesno težo pod 10 kg, je možnost zapletov presajene ledvice zaradi bolnikove majhnosti večja (1). Zaradi tehnične zahtevnosti kirurškega posega v Sloveniji ne izvajamo presaditev ledvic otrokom, mlajšim od 6 let (4).

V prvih 3 mesecih po presaditvi je zaradi zapletov, povezanih z operacijo in po njej, umrljivost večja kot pri dializnih bolnikih, po 9. mesecu starosti pa je smrtnost manjša kot pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo (4).

### **Značilnosti darovalca**

Po podatkih NAPRTCS (*angl.* North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies) je pri ledvicah umrlih darovalcev večje tveganje za izgubo presadka. Po njihovih podatkih naj bi bila idealna starost darovalca 20–25 let (1). Zato večina pediatričnih bolnikov prejme ledvice odraslih. Ledvica živega darovalca, sorodnega ali nesorodnega, ima na splošno prednost pred ledvico umrlega darovalca zaradi optimalnega ujemanja in najkrajšega časa hladne ishemije, kar je povezano z boljšimi dolgoročnimi rezultati. Od približno 12.000 pediatričnih bolnikov v podatkovni zbirki NAPRTCS je bilo 5, 5 % bolnikov ob presaditvi starih manj kot eno leto, večina pa je prejela ledvico živega darovalca. Dojenčki pogosto prejmejo ledvico od svojih staršev, čeprav se vse pogosteje pojavljajo tudi nesorodni darovalci žive ledvice. Ker bodo pediatrični prejemniki ledvice v svojem življenju verjetno potrebovali

več presaditev, je potrebno najti najboljše ujemanje, ki bo omogočilo najdaljše preživetje presadka (4).

### **Obravnavna pred operacijo**

Ker so prirojene anomalije sečil glavni vzrok odpovedi ledvic pri dojenčkih in majhnih otrocih, je pred presaditvijo pomembna urološka obravnava, da se po presaditvi ledvice omogoči ustrezen pretok urina in delovanja sečil. Za optimalno delovanje presajene ledvice je potreben nizek tlak v sečilih (5).

Otroci morajo pred presaditvijo ledvice prejeti vsa načrtovana cepiva za ustrezno zaščito še pred pričetkom jemanja imunosupresivnih zdravil.

### **Zdravljenje po presaditvi ledvice**

Ob imunosupresivnem zdravljenju so bolniki s presajeno ledvico bolj nagnjeni k okužbam, zato jih ogrožajo tudi t. i. oportunistične okužbe.

Profilaksa proti povzročiteljem okužb *Pneumocystis jirovecii* (ko-trimoksazol) in citomegalovirusu (CMV) (ganciklovir/valganciklovir) se v večini centrov uporablja 3–12 mesecev po operaciji (5). Dojenčki so ob presaditvi pogosto negativni na prisotnost CMV, prejmejo pa CMV pozitivni presadek od odraslega darovalca. Zato je pri njih tveganje za okužbo s CMV večje.

Protokoli za imunosupresivna zdravila so specifični v posameznih centrih. To velja tako za indukcijsko terapijo ob operaciji kot za vzdrževalna terapijo. Trojno zdravljenje z inhibitorji kalcinevrina (takrolimus ali ciklosporin A), antimetabolitom (mikofenolat mofetil ali azatioprin) in glukokortikoidom (prednizon ali metilprednizolon) se običajno uporablja kot zgodnja vzdrževalna terapija (5).

Na splošno potrebujejo dojenčki enako terapijo kot starejši otroci. Protokoli brez steroidov se uspešno uporabljajo v številnih transplantacijskih centrih, da bi se izognili stranskim učinkom glukokortikoidov. Druga možnost je prehod na nizke odmerke (0,1 mg/kg/dan) vsak drugi dan, kar prav tako učinkovito odpravi stranske učinke steroidov (5).

### **Kirurški zapleti**

Najpogostejši vzrok zgodnje odpovedi presadka pri mladih bolnikih je tromboza presadka. V prvotnih poročilih je bila pogostost do 30 %, vendar je v zadnjem času pogostost tromboze pri dojenčkih samo 2–10 % (5). Zaradi manjše velikosti krvnih žil so dojenčki bolj nagnjeni k trombotičnim dogodkom. Zato je že pred presaditvijo treba oceniti velikost krvnih žil pri prejemniku (1).

Venska tromboza povzroči takojšnjo otekline presadka

in se lahko diagnosticira klinično. Diagnoza arterijske tromboze se opravi z ultrazvokom (UZ). Arterijska in venska tromboza pogosto povzročita izgubo presadka. Zato je bistveno, da ocenimo perfuzijo ledvičnih žil z UZ takoj po operaciji in nato vsak dan.

Propad distalnega sečevoda ali ruptura mehurja lahko povzročita uhajanje urina. Če se ugotovi iztekanje urina v trebuh (ekstravazacija), je treba opraviti eksploracijo.

### **Akutna zavrnitev**

Napredek na področju imunosupresivnih zdravil je privedel do izjemnega zmanjšanja pojavnosti akutne zavrnitve presajene ledvice pri pediatričnih bolnikih. Po poročilu registra NAPRTCS (obdobje 2007–2010) se je verjetnost akutne zavrnitve v prvih 12 mesecih zmanjšala na 8,6 % pri živih in 16,6 % pri mrtvih darovalcih (5). Običajno se z zdravili uspešno pozdravi (4). Večja težava je kronična zavrnitev, ki postopno pripelje do odpovedi delovanja presajene ledvice in je neozdravljiva.

### **Delovanje presadka**

Splošni izid presaditev ledvice pri dojenčkih se je dramatično izboljšal. Dolgoročno preživetje bolnikov in presadka presega 80–90 % (5). Pri presajeni ledvici je prisoten povprečni letni upad GF 2,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Na splošno je polovična življenjska doba presajene ledvice 12–15 let.

### **Dolgoročno spremljanje**

Kakovost življenja otrok s presajeno ledvico je boljša od otrok, zdravljenih z dializnimi metodami. Spremljamo okužbe, delovanje presadka, rast, zdravje kosti, presnovne težave, nevro-kognitivni razvoj, doslednost pri jemanju zdravil, pubertetni razvoj, morebiten pojav malignih bolezni. Rakave bolezni so pri otrocih sicer redke, a pri več kot četrtini otrok s presajeno ledvico pričakujemo razvoj malignoma v 25 letih. Potransplantacijska proliferacija limfocitov (*angl.* post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLN), je najpogostejši malignom pri otrocih s presajeno ledvico, pri odraslih pa nemelanomski rak kože (4).



## ZAKLJUČEK

V zgodnjem otroškem obdobju so na voljo praktično vse oblike ledvičnega nadomestnega zdravljenja. Kljub napredku pri razvoju naprav ter izboljšavam pri preprečevanju in zdravljenju spremljajočih se bolezni, je stopnja hospitalizacij, obolevnosti in umrljivosti dojenčkov s KLO v primerjavi z otroki, starejšimi od starosti 1 leto, še vedno sorazerno višja. Pri najmlajši populaciji je treba pri odločitvah upoštevati tudi več etičnih dilem.

*Avtor za dopisovanje:*

Mladen Crnobrnja, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo

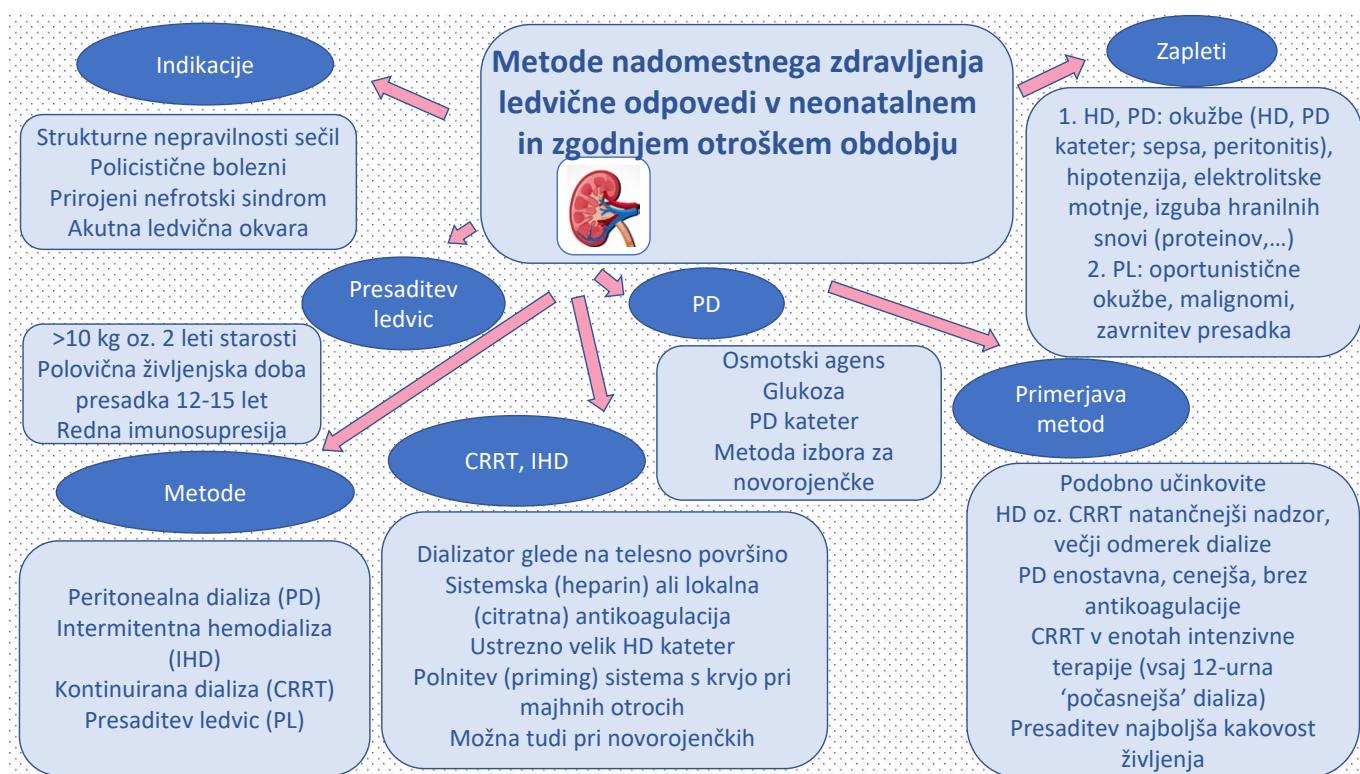
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: [mladencr@gmail.com](mailto:mladencr@gmail.com)

## LITERATURA

1. Morgans HA, Warady BA. Dialysis and kidney transplantation in infancy. In: Lorenz J, Baum MG, Brennan KG, eds. Neonatology questions and controversies: renal, fluid and electrolyte disorders. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 156–72.
2. Khalid M, Anderoli SP. Kidney injury in the neonate. In: Oh W. ed. Nephrology and fluid/electrolyte physiology: neonatology questions and controversies. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 291–314.
3. 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.
4. Crnobrnja M. Dializno zdravljenje bolnikov z akutno odpovedjo ledvic. In: Marčun Varda N, ed. V. pediatrična nefrološka šola: akutna ledvična okvara: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2023. p. 91–100.
5. Jalanko H, Mattila I, Holmberg C. Renal transplantation in infants. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 725–35.
6. Ricci Z, Goldstein Sl. Pediatric CRRT. In: Oudemans-van Straaten HM, Forni LG, Johan Groeneveld AB, Bagshaw SM, Joannidis M. eds. Acute nephrology for the critical care physician. Cham: Springer; 2015; p. 255–61.
7. Weisbord SD, Palvesky PM. Prevention and management of acute kidney injury. In: Chertow GM, Luyck VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, Yu AS, eds. Brenner and Rector's the kidney. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 940–77.
8. Fischbach M, Edefonti A, Schroder C, Watson A; European Pediatric Dialysis Working Group. Hemodialysis in children: general practical guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1054–66.
9. Raina R, Vijayaraghavan P, Kapur G, Sethi SK, Krishnappa V, Kumar D, et al. Hemodialysis in neonates and infants: a systematic review. *Semin Dial.* 2018; 31: 289–99.
10. Watson AR, Gartland C; European Paediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Guidelines by an ad hoc European Committee for Elective Chronic Peritoneal Dialysis in pediatric patients. *Perit Dial Int.* 2001; 21: 240–4.
11. Fischbach M, Stefanidis CJ, Watson AR. Guidelines by an ad hoc European committee on adequacy of the paediatric peritoneal dialysis prescription. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 380–5.
12. Correa-Roter R, Mehrotta R, Saxena AB. Peritoneal dialysis. In: Chertow GM, Luyck VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, Yu AS, Brenner and Rector's the kidney. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2020; p. 2094–118.

## SLIKOVNI IZVLEČEK



# ZDRAVSTVENA NEGA NOVOROJENČKA Z ODPRTIM URAHUSOM: PRIKAZ PRIMERA

## NURSING CARE OF AN INFANT WITH A PATENT URACHUS: A CASE STUDY

Ana Vidovič, Ksenija Štiglic

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

### IZVLEČEK

Urahus je fibrinsko tkivo, ki zgodaj v nosečnosti zraste in povezuje sečni mehur s popkom. V prvem trimesečju nosečnosti služi odstranjevanju odpadnih snovi od ploda do posteljice skozi popkovnico. V razvoju ploda se v četrtem do petem mesecu nosečnosti vzpostavijo drugi načini odstranjevanja odpadnih snovi, zato se svetlina urahusovega voda zapre. Občasno prihaja do anomalij v razvoju, ki preprečijo popolno zaporo svetline, kar kasneje povzroča razne zaplete pri novorojenčku. Tvrstne anomalije so redko diagnosticirane z rojstvom. Nekateri manjši ostanki urahusovega voda po rojstvu otroka se lahko opredelijo kot fiziološki, kadar ne povzročajo težav (bolečina, okužba, ciste ipd.).

**Ključne besede:** urahusov vod, novorojenček, okužba, zdravstvena nega.

### ABSTRACT

The urachus is fibrous tissue that develops in early gestation and connects the dome of the bladder to the umbilicus. It serves to dispose of waste from the foetus to the placenta in the first trimester of pregnancy. Through the development of the foetus, around the fourth to the fifth month of gestation, when other means of disposing of the waste have developed, the lumen of the urachus normally obliterates naturally. Although uncommon, anomalies in the development preventing a complete obliteration of the lumen sometimes occur, which can later lead to complications in infants. Such anomalies are rarely diagnosed prenatally. Some minor remnants of the urachus after birth can be classified as physiological when they appear asymptomatic and do not cause problems (such as pain, infection, or cysts).

**Key words:** urachal duct, newborn, infection, nursing.

## UVOD

Urahus je ostanek voda, ki se razvije v zgodnji nosečnosti kot povezava med sečnim mehurjem in popkom, ki v tem zgodnjem obdobju nosečnosti služi izločanju odpadnih snovi, preden se pri plodu popolnoma razvijejo sečila. Pri večini živorojenih otrok se ta povezava zapre v 4. do 5. mesecu nosečnosti ali do poroda. Kadar se urahus ne zapre, lahko pri novorojenčkih povzroča težave. Prirojene anomalije so posledica neuspešnega razvoja urahusa, pri čemer se svetlina samostojno ne zapre popolnoma (1). Zdravljenje poteka konzervativno. Posebno pozornost posvečamo negi popka in opazujemo, ali se pojavljajo spremembe. Zdravljenje z antibiotiki je potrebno, če se pojavijo okužbe, bodisi okužba sečil ali popka. Kirurško zdravljenje je potrebno le v primerih, kadar se okužbe ponavljajo oz. se odprti urahus sploh ne zapre spontano (2).

Namen prispevka je predstaviti primer zapleta zaradi odprtega urahusovega voda.

## VLOGA IN RAZVOJ URAHUSA TER POVEZANE ANOMALIJE

Urahus je v prenatalnem obdobju fiziološki pojav, ki omogoča plodu izločanje odpadnih snovi skozi popkovnico do posteljice, preden se popolnoma razvijejo sečila. Razvije se zgodaj v prvem trimesečju in se v večini primerov proti koncu nosečnosti zapre. Urahus na vsaki strani spremljata arteriji, ki se zaradi fibroze razvijeta v ligament (1). Čeprav se težave v razvoju urahusa diagnosticirajo običajno v neonatalnem obdobju, se lahko napake opazijo že pred rojstvom, kar se zgodi redko. Najpogosteje se pojavijo povezave med sečnim mehurjem in popkom (patentni urahus oz. odprti urahusov vod) in ciste na urahusu. Ciste pri novorojenčkih pogosteje povzročajo zaplete, kot so okužba in bolečina v predelu popka. Te ciste niso povezane s sečnim mehurjem, vendar se lahko drenirajo v mehur ali navzven (1, 2).

Odrta urahus je redek zaplet, ki je posledica nepravilnega zaprtja povezave med popkovino in sečnim mehurjem. Služi izpraznitvi sečnega mehurja. Nekateri taki zapleti so očitni že od rojstva, večinoma pa se (kadar potekajo brez nadaljnjih zapletov) odkrijejo po naključju. Če odprti urahus ne povzroča težav, kot so okužbe ali bolečina, se lahko spontano zapre brez preiskav ali zdravljenja ter brez posledic (3).

## ZNAČILNOSTI ODPRTEGA URAHUSA

Klinična slika odprtega urahusa je različna glede na starost (4):

- Novorojenčki: uhajanje urina iz popka.
- Dojenčki in otroci: ponavljajoče se okužbe popka, rdečina, oteklina in izcedek, kar so znaki odprtega urahusa ali drugih povezanih anomalij.
- Odrasli: v izjemno redkih primerih se pojavijo okužbe, abscesi, v redkih primerih tudi tumorji (benigni ali maligni) (4).

Klinični znaki urahalnih anomalij se razlikujejo tudi glede na obliko. V večini primerov so nespecifični in redki, zato se večinoma ugotovijo po naključju. Urahalne anomalije večinoma potekajo brez simptomov in se razrešijo spontano, ne da bi jih sploh opazili. Izjema je odprti urahus zaradi možnosti za nastanek okužbe (4).

Ker je odprti urahus povezava med mehurjem in popkom, ki se ne zapre pravočasno, je glavni znak odprtega urahusa iztekanje urina skozi popek. Taka anomalija je redka in se pojavi le pri 3 od 1.000.000 živorojenih otrok. V prenatalnem obdobju se lahko prvi znaki odprtega urahusa kažejo kot popkovna cista (5). V nekaterih primerih je lahko povezava med mehurjem in popkom dovolj ozka, da ni simptomov, čeprav to ni pogosto. Zaradi iztekanja urina skozi popek se le-ta ne suši dovolj hitro, kar podaljša celjenje popka. Okužba popka je najpogostejši zaplet odprtega urahusa, lahko pa se pojavijo tudi kronični uroinfekti, če zgodnja okužba ni obravnavana (2).

## ZDRAVLJENJE ODPRTEGA URAHUSA

Pristop k zdravljenju odprtega urahusa je odvisen od starosti bolnika, simptomov in prisotnosti zapletov:

- Konzervativno zdravljenje: Pri bolnikih brez simptomov se lahko urahus zapre spontano. V tem primeru zadostuje redno spremljanje in opazovanje, da se zagotovi pravilno zaprtje brez potrebe po dodatnem posegu.
- Antibiotično zdravljenje: V primerih, ko se pojavi okužba ali izcedek (gnojni/serozni) iz popka, je potrebno antibiotično zdravljenje za obvladovanje okužbe in preprečevanje nadaljnjih zapletov.
- Kirurški poseg: Operacija je potrebna, kadar se urahus ne zapre spontano, se okužbe ponavljajo ali so prisotni drugi zapleti (2).

## PRIKAZ PRIMERA NEGE

Študijo primera smo pripravili na podlagi zbranih podatkov tekom procesa zdravstvene nege. Najprej smo opredelili negovalno diagnozo po taksonomiji negovalnih diagnoz NANDA-II (6). Prikazali smo pomen odprtega urahusovega voda, opredelili značilnosti ter postavili sprejemno anamnezo, opisali potek hospitalizacije, navedli negovalne diagnoze, cilje in zabeležili načrtovane in izvedene intervencije.

Ker so cilji izhodišča za načrtovanje in izvajanje zdravstvene nege ter zdravljenja, smo na podlagi ugotovljenih negovalnih diagnoz izdelali načrt.

Ukrepe smo načrtovali v skladu z zastavljenimi cilji v sklopu individualnega načrta zdravstvene nege. Izbrali smo ukrepe, s katerimi smo dosegli več ciljev. Sproti smo opazovali in vrednotili zdravstveno nego in upoštevali spremembe (7).

V nadaljevanju predstavljamo obravnavo 8 dni stare novorojenke, ki je bila sprejeta na Enoto za pediatrično intenzivno nego in terapijo (EPINT) Klinike za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor zaradi akutnega omfalitisa in suma na odprt urahus. V nadaljevanju prikazujemo anamnezo, vlogo medicinske sestre, negovalne diagnoze, načrtovane cilje in intervencije ter potek zdravljenja.

### Perinatalna anamneza

Nosečnost je potekala brez večjih zapletov, razen odkritja ciste plodovnice, zaradi česar je bila mati nekaj časa vodena v ambulanti za rizično nosečnost v UKC Ljubljana. Biopsija horionskih resic ni pokazala genetskih nepravilnosti. Deklica se je rodila s carskih rezom v 37. tednu gestacije. Ob rojstvu je tehtala 2715 g, bila dolga 47 cm, obseg glavice pa je meril 31 cm. Po porodu je bila ocenjena po Apgarjevi lestvici: 9/9/9. Pri rojstvu je počila cista popkovnice, iz katere je pritekla serozna tekočina. Postnatalni potek je bil brez težav, zato so deklenco pri starosti 4 dni odpustili iz bolnišnice.

### Sedanja anamneza

Sedmi dan po rojstvu so starši opazili gnojni izcedek iz popka pri deklici, ki je bil bistveno izdatnejši kot prej. Kljub temu je deklica brez vročine, ima dober apetit, primerno diurezo in ne bruha, razen enkrat, ko je šlo za bljuvanje. Rob popka je nekoliko zadebeljen, rdečkast, nad popkom je opazna tudi majhna lisa na koži trebuha. Popkovnica je še prisotna in je v celoti gnojna ter zelo smrdljiva. Med pregledom popkovnico podežemo, ob čemer ta izpade. Poleg gnojnega izcedka iz popka priteče tudi bistra tekočina. Deklico so nato sprejeli za nadaljnje

diagnosticiranje in zdravljenje.

### Potek zdravljenja

Ob pregledu v ambulanti so deklenco stehtali in ji izmerili vitalne funkcije. Ob sprejemu na oddelek so odvzeli kri za hemogram, biokemične in mikrobiološke preiskave ter urin za mikrobiološke preiskave in določitev sedimenta. Prav tako so ji očistili popek. Stalno smo spremljali izgled popka, izloček ter okolico. Krvni izvidi so bili brez večjih posebnosti, vnetni kazalci negativni, v urinu pa je bila prisotna levkociturija in številne bakterije. Predpisali so ji antibiotično zdravljenje s flukloksacilinom ter gentamicinom. V hemokulturi je bil prisoten *Staphylococcus epidermidis*, verjetno zaradi kontaminacije, zato se je opravila kontrolna hemokultura, ki je bila negativna. Odrejeno je bilo tudi parenteralno hidriranje, ki se je v nekaj urah lahko zaključilo, saj je deklica imela dober apetit. Iz popka je med hospitalizacijo tekel bister urin po kapljicah, predvsem takrat, ko se je deklica napenjala. Od slikovnih preiskav je bil opravljen UZ trebuha, ki je bil brez posebnosti. Zaradi suma na odprti urahus je bil nato opravljen še UZ trebušne stene in ultrazvočni mikcijski cistouretrogram (UMCG), s katerim pa se je dokazal odprt urahus. Za serozni izcedek iz popka so odredili določitev kreatinina, s čimer se je potrdil iztek urina iz popka. Iz urinokulture sta porasla povzročitelja okužbe *Escherichia coli* in *Klebsiella pneumoniae*.

Deklico so predstavili na urološko-nefrološkem konziliju, ki se je odločil za konzervativno zdravljenje. Druga možnost zdravljenja bi bila približno enotedenska kateterizacija, s katero bi se zmanjšal pritisk v sečnem mehurju, s čimer bi morda pospešili spontano zacelitev odprtega urahusa. Ves čas hospitalizacije je pri negi sodelovala mama, ki je bila hospitalizirana poleg deklice. Predstavljeni sta ji bili obe možnosti zdravljenja ter mnenje konzilija. Mama se je strinjala s konzervativnim zdravljenjem.

Ob odpustu, ki je sledil 15. dan po hospitalizaciji, je bila deklica brez vročine, živahna in je imela dober apetit. Odvajala in urinirala je normalno. Ob napenjanju se je še kdaj opazilo nekaj kapljic urina na popku. Mami so razložili, naj se kirurški poseg pri deklici odloži, če se urahus ne bo spontano zaprl.

### Vloge medicinske sestre pri novorojenčku z odprtim urahusovim vodom

Medicinske sestre imajo ključno vlogo pri skrbi za novorojenčke od prvega stika naprej (8). Zbirajo informacije o otroku in njegovem stanju ter zagotavljajo zdravstveno nego tako novorojenčku kot tudi k materi, ki je prisotna ob novorojenčku (9).

## Negovalne diagnoze

Na osnovi zbranih podatkov ocenjevalne faze procesa zdravstvene nege smo določili negovalne diagnoze oz. negovalne probleme (10). Negovalne diagnoze, ki smo jih uporabili za prepoznanje želenih izidov zdravstvene nege ter načrtovanje postopnega izvajanja negovalnih intervencij, so naslednje:

- Moteno izločanje urina.
- Nevarnost za okužbo.
- Nevarnost za travmo žile.
- Motena integriteta kože.
- Pomanjkanje znanja (6).

## Načrtovanje ciljev

Cilje smo načrtovali glede na ugotovljene negovalne diagnoze. Cilji so trditve, ki so časovno opredeljene in merljive in opisujejo želeno stanje bolnika (7). Zastavili smo si naslednje cilje:

- izločanje urina bo omogočeno, zabeležena bosta lahko izgled in količina urina;
- nevarnost za okužbo bo zmanjšana;
- nevarnost za poškodbo žile bo zmanjšana;
- poškodovana koža bo ustrezno oskrbljena;
- mati otroka bo ustrezno poučena in seznanjena (6).

## Načrtovanje ukrepov

Ukrepe smo načrtovali v skladu z zastavljenimi cilji v sklopu individualnega načrta zdravstvene nege. S pravimi ukrepi bi dosegli cilje, ki smo si jih v procesu zdravstvene nege zastavili (7). Individualni načrt zdravstvene nege po konceptualnem modelu Virginie Henderson je obsegal naslednje aktivnosti in ukrepe, usmerjene v celovito oskrbo novorojenčka z odprtim urahusovim vodom:

- nadzorovati in beležiti izgled ter količino urina;
- upoštevati preventivne in izolacijske ukrepe;
- upoštevati 5 trenutkov za higieno rok;
- čistiti in razkuževati okolico bolnika 3-krat na dan in po potrebi;
- menjati infuzijske sisteme na 72 ur ter po potrebi menjati dvokanalne podaljške, nepovratne ventile pa na 72 ur;
- prevezati vbodna mesta pri žilnih pristopih in jih pregledovati 3-krat na dan;
- očistiti popek vsake 3 ure in spremljati izgled izločka;
- nadzorovati stanje sluznic in stanje kože;
- izvajati nadzor matere pri umivanju otroka;
- seznaniti mater otroka s postopki in posegi ter ji omogočiti pogovor z zdravnikom;
- poučiti mater otroka o pravilnem čiščenju popka in o

izgledu patološkega izcedka iz popka;

- meriti vitalne funkcije na 6 ur;
- dajati predpisano antibiotično terapijo in jo dokumentirati;
- jemati kri in urin po naročilu zdravnika za preiskave;
- izvajati nadzor nad dojenjem in dokumentirati količino zaužitega mleka;
- ocenjevati bolečino (NIPS) ob zaznavi bolečine, pred in po dajanju analgetika (2).

## ZAKLJUČEK

Odprti urahus je redek pojav, ki zahteva posebno pozornost in skrb za doseganje optimalnih izidov. Urahus, ostanek fetalnega razvoja, bi se moral zapreti spontano. Če se to ne zgodi, lahko odprti urahus povzroča različne težave, kot so izcedek iz popka, okužbe popka, podaljšano celjenje, abdominalne bolečine in ponavljajoče se okužbe. Diagnosticanje in zdravljenje sta ključnega pomena za uspešno obvladovanje tega stanja. Pristopi k zdravljenju so odvisni od simptomov in starosti ter vključujejo konzervativne metode, kot je skrbna nega popka in antibiotično zdravljenje ob okužbah. V primerih ponavljajočih se težav ali neuspešnega spontanega zaprtja urahusa so potrebni kirurški ukrepi. Zgodnje prepoznavanje in pravilno zdravljenje odprtega urahusa sta ključnega pomena za preprečevanje zapletov in zagotavljanje zdravja novorojenčkov. Vloga medicinske sestre je pomembna pri celovitosti nege in spremljanju bolnikov z odprtim urahusom, saj s svojim strokovnim znanjem in skrbnostjo pomaga pri izvajanju načrtovane terapije in spremljanju stanja med celotnim procesom zdravljenja.

**LITERATURA**

1. Arlen AM, Smith EA. Disorders of the bladder and cloacal anomaly. *Clin Perinatol*. 2014; 41: 695–707.
2. Wilson AL, Gandhi J, Seyam O, Rahmani B, Patel S, Joshi G, et al. Urachal anomalies: a review of pathological conditions, diagnosis, and management. *Transl Res Anat*. 2019; 16: 100041.
3. Radiopaedia. Patent urachus. 2024 [cited 2024 May 5]. Available from: <https://doi.org/10.53347/riD-12211>.
4. Parada Villavicencio C, Adam SZ, Nikolaidis P, Yangmai V, Miller FH. Imaging of the urachus: anomalies, complications and mimics. *Radiographics*. 2016; 36: 2049–63.
5. Ruiz Campo L, Savirón Cornudella R, Gámez Alderete F, Martínez-Payo C, Pérez Pérez P, Garrido Fernández P, et al. Prenatal diagnosis of umbilical cord cyst: clinical significance and prognosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017; 56: 622–7.
6. Herdman HT, Kamitsuru S. Negovalne diagnoze: definicije in klasifikacije 2015–2017. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije; 2017. p. 139–453.
7. Prestor J, Ažman M, Prelec A, Buček Hajdarević I, Babič D, Benkovič R, et al. Proces zdravstvene nege. In: Prestor J, Ažman M, eds. *Poklicne kompetence in aktivnosti izvajalcev v dejavnosti zdravstvene nege z razlago*. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije; 2021. p. 139–453.
8. Princič B, Purkart M, Oštir M, Štih A. Sodobno dokumentiranje v zdravstveni negi – elektronsko vodenje zdravstvene nege. *Slov Pediatr*. 2015; 22: 28–35.
9. Štih A, Oštir M, Djokić M, Čamernik M. Vloga in pomen zdravstvenovzgojnega dela v pediatrični zdravstveni negi. *Slov Pediatr*. 2023; 30: 79–86.
10. Castellan C, Sluga S, Spina E, Sanson G. Nursing diagnoses, outcomes and interventions as measures of patient complexity and nursing care requirement in intensive care unit. *J Adv Nurs*. 2016; 72: 1273–86.

*Avtor za dopisovanje:*

Ana Vidovič, dipl. m. s.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo

Ljubljanska 5, 2000 Maribor

e-mail: [vidovicanaa@gmail.com](mailto:vidovicanaa@gmail.com)

**SLIKOVNI IZVLEČEK**

## Zdravstvena nega novorojenčka z odprtim urahusom

- Urahus je v prenatalnem obdobju fiziološki pojav.
- V večini primerov se proti koncu nosečnosti spontano zapre.
- Odprti urahus je lahko odkrit že ob rojstvu, večinoma pa se odkrije naključno.

### Značilnosti odprtega urahusa:

- uhajanje urina iz popka, ponavljajoče se okužbe popka, rdečina, oteklina in izcedek

### Zdravljenje:

- konzervativno
- antibiotična terapija
- kirurški poseg

### Prikaz primera: 8 dni stara deklica

- Gnojav izcedek iz popka
- Rob popka je zadebeljen, rdečkast
- Izteka bistra tekočina

- Ultrazvok trebušne stene in UMCG

- Konzervativno zdravljenje, nega popka



# PREHRANA BOLNIKOV Z BOLEZNIJO LEDVIC V NEONATALNEM IN ZGODNJEM OTROŠKEM OBDOBJU

## NUTRITION OF PATIENTS WITH KIDNEY DISEASE IN THE NEONATAL AND EARLY CHILDHOOD PERIOD

*Mojca Podgoršek*

Oddelek za prehrano in dietetiko, Univerzitetni Klinični center Maribor

### IZVLEČEK

Na primeren razvoj in telesno rast pri dojenčkih in otrocih z boleznijo ledvic pomembno vpliva ustrezen prehranski vnos. Ne zadosten energijski vnos ter premajhen vnos hranil lahko povzroči neoptimalno telesno rast in neuspeh pri doseganju celotnega potenciala končne višine, poveča tveganje za slabši nevrološki razvoj ter poveča umrljivost. Optimiziranje prehranskega vnosa za dojenčke in malčke z boleznijo ledvic je tako ključnega pomena za spodbujanje optimalne telesne rasti in kognitivnega razvoja. Tako kot pri zdravih dojenčkih se tudi pri dojenčkih z boleznijo ledvic kot prednostna prehrana zaradi ugodne sestave priporoča materino mleko. Po uvajanju goste hrane se priporoča uravnotežena prehrana s širokim izborom živil, okusov in tekstur, da bi spodbujali razvoj ustnih motoričnih sposobnosti in zmanjšali tveganja za težave pri hranjenju. Kljub občasno potrebnim omejitvam vnosa fosfata, kalija, natrija in kalcija pri ledvičnih bolnikih se je treba pri dojenčkih in otrocih tem omejitvam čim bolj izogibati, da se zagotavlja ustrezen splošni prehranski status. Kadar je prehranski vnos pomanjkljiv, je potrebno za optimalni razvoj otroka v prehrano uvesti energijske dodatke ali dodajati posamezna hranila.

**Ključne besede:** prehranska obravnava, pediatrija, energijski vnos, beljakovine, hranila.

### ABSTRACT

Adequate nutritional intake significantly impacts the appropriate development and growth of infants and children with kidney disease. Insufficient energy intake and inadequate intake of nutrients can lead to suboptimal growth and failure to reach the full potential of final height, increase the risk of poor neurodevelopment and increase mortality. Optimising nutritional intake for infants and toddlers with kidney disease is thus critical to promoting optimal growth and cognitive development. As with healthy infants, breast milk is recommended as the preferred diet for infants with kidney disease due to its favourable composition, and after the introduction of solid foods, offering a balanced diet with a wide variety of foods, tastes, and textures is recommended to promote the development of oral motor skills and reduce the risk of feeding problems. Despite the occasional need for kidney patients to restrict the intake of phosphate, potassium, sodium and calcium for kidney patients, we try to avoid these restrictions as much as possible for infants and children to ensure an adequate general nutritional status. When the nutritional intake is deficient, it is necessary to introduce energy supplements into the diet or add individual nutrients to ensure the child's optimal development.

**Key words:** nutritional management, paediatrics, energy intake, protein, nutrients.

## UVOD

Prehranska obravnava otrok z boleznijo ledvic ima pomembno vlogo pri ohranjanju normalne telesne rasti in razvoja. Obstaja več razlogov, ki prispevajo k slabši telesni rasti pri dojenčkih z boleznijo ledvic. Eden najpomembnejših je neustrezen prehranski vnos. Zagotavljanje ustrezne prehrane je bistvenega pomena zlasti v t. i. infantilni fazi telesne rasti. Pri dojenčkih so prehranska priporočila o energijskem in beljakovinskem vnosu glede na telesno težo višja v primerjavi z otroki, starejšimi od enega leta, zlasti zaradi podpore linearni telesni rasti in razvoju možganov, kar poteka najintenzivneje v prvih 6 mesecih življenja. Neustrezen prehranski vnos lahko prepreči optimalno telesno rast, doseganje polnega potenciala višine v odraslosti, povzroči nenormalno telesno sestavo, poveča tveganje za slabši nevrološki razvoj oz. za zaostanek v razvoju, poslabša uremične simptome ter poveča umrljivost. Neustrezen prehranski vnos je lahko posledica neješčosti, ki je pogosta pri boleznih ledvic, skupaj z gastroezofagealnim refluksom (GER) in ponavljajočim se bruhanjem. Optimiziranje prehranskega vnosa za dojenčke in malčke z boleznijo ledvic je tako ključnega pomena za spodbujanje optimalne telesne rasti ter za odpravo zaostanka v telesni rasti, če je že prisoten, prispeva pa celo k izboljšanju kognitivnega razvoja (1, 2).

## PREHRANSKA OCENA

Prehranska ocena je prvi korak pri določanju prehranskega načrta (3). Ključne meritve za določanje prehranske ocene pri otrocih vključujejo telesno maso, telesno dolžino/višino in pri dojenčkih obseg glave. Te parametre telesne rasti je treba redno spremljati, pri dojenčkih najmanj vsakih 6 tednov v prvem letu življenja. Meritve telesne mase je potrebno izvajati pogosteje, tj. v 2- do 4-tedenskih presledkih, kadar so prisotni pomisleki glede primernosti pridobivanja telesne mase ali v napredovalih fazah same kronične ledvične bolezni (1). Pri hospitaliziranih otrocih naj bi se prehransko ocenjevanje izvajalo vsaj enkrat na teden, pri mlajših pa še pogosteje (4). Ocena telesne mase pri dojenčkih na peritonealni dializi (PD) ali pri otrocih z akutno ledvično insuficienco je poseben izziv zaradi problema preobremenjenosti s tekočino, kar se lahko zamenja s pridobivanjem telesne mase (1, 4).

Antropometrične meritve je treba izraziti z ustreznimi krivuljami telesne rasti. Za otroke do 2. leta starosti se priporoča uporaba grafikonov telesne rasti Svetovne zdravstvene organizacije (*angl.* World Health Organization, WHO) (3). Za otroke po drugem letu starosti se uporabljajo

krivulje Centra za nadzor nad nalezljivimi boleznimi (*angl.* Centers for Disease Control in Prevention, CDC) (5). Pri nedonošenčkih, rojenih med 32. in 37. tednom nosečnosti, je vrednosti za telesno maso, telesno dolžino in razmerje med njima potrebno korigirati do 1. leta starosti. Za tiste, ki so rojeni pred 32. tednom nosečnosti, je potrebno te vrednosti korigirati do 2. leta starosti. Neustrezno pridobivanje telesne mase pri dojenčkih in otrocih je najbolj očiten signal za potrebo po prehranskih ukrepih (1).

## POTREBE PO ENERGIJI, BELJAKOVINAH IN MIKROHRANILIH

Pri nekritično bolnih dojenčkih in otrocih z boleznijo ledvic velja, da je začetni energijski vnos enak priporočenemu dnevni energijskemu vnosu, ki velja za zdrave vrstnike (4, 6). Po priporočilih Delovne skupine za pediatrično ledvično prehrano (*angl.* Pediatric Renal Nutrition Taskforce, PRNT) (6) se lahko za določitev energijskega vnosa pri oblikovanju prehranskega načrta pri dojenčkih in otrocih s kronično ledvično boleznijo uporabljajo vrednosti za t. i. predlagani prehranski vnos (*angl.* Suggested Dietary Intake, SDI), ki so v Tabeli 1. Pri otrocih z neustreznim pridobivanjem telesne mase in linearne telesne rasti je potrebno vnos energije prilagoditi zgornji meji SDI, da se spodbudi optimalna telesna rast. Pri otrocih na dializi se mora upoštevati tudi dobiček ali izgube energije z dializo. V splošnem velja, da redno spremljanje antropometričnih podatkov pri oceni energijske ustreznosti pomaga (4).

Pri dojenčkih in otrocih z boleznijo ledvic se je potrebno izogibati omejevanju vnosa beljakovin, saj lahko nizek vnos beljakovin poveča tveganje za podhranjenost in slabo telesno rast ter vpliva na neustrezno sestavo telesa, pri čemer se namesto pustega tkiva prične tvoriti več maščob. Začetni vnos beljakovin pri konzervativnem zdravljenju bolezni ledvic naj bi bil med 100–140 % priporočenega dnevnega vnosa za starost (1, 4, 6). Za spodbujanje optimalne telesne rasti pa je priporočljivo, da se vnos beljakovin s hrano usmeri na zgornje območje SDI. Vrednosti so v Tabeli 1. V primeru vztrajajoče visoke ravni sečnine v krvi, kar je lahko posledica vnosa beljakovin, ki je večji od zgornje meje SDI, se lahko po izključitvi drugih vzrokov za visoke ravni sečnine v krvi vnos beljakovin prilagodi spodnji meji SDI, vendar nikoli pod spodnjo mejo. Vnos beljakovin na spodnjem delu razpona velja za najmanjšo še varno količino in se ne sme zmanjšati. V tem primeru postane omejevalni dejavnik za napredovanje v telesni rasti. Visoke ravni sečnine lahko kažejo na čezmerno količino prehranskih beljakovin glede na energijski vnos, lahko pa so tudi posledica dehidracije, terapije s steroidi

ali katabolnega stanja zaradi nezadostnega energijskega vnosa. V slednjem primeru lahko povečanje energijskega vnosa iz nebeljakovinskih virov raven sečnine zmanjša (1). Pri dojenčkih in otrocih, zdravljenih z dializo, je potrebno vnos beljakovin zaradi pokrivanja dializnih izgub povečati (1, 4). Vnos beljakovin pri dojenčkih na PD se poveča za 0,15–0,3 g/kg/dan, pri dojenčkih na hemodializi (HD) pa za 0,1 g/kg/dan (7).

**Tabela 1:** Predlagani prehranski vnos za energijo in beljakovine pri otrocih s kronično ledvično boleznijo 2. do 5. stopnje od rojstva do 6. leta starosti (6).

Starost v mesecih	SDI energija (kcal/kg/dan)		SDI beljakovine (g/kg/dan)	SDI beljakovine (g/dan)
0	93–107		1,52–2,5	8–12
1	93–107		1,52–1,8	8–12
2	93–120		1,4–1,52	8–12
3	82–98		1,4–1,52	8–12
4	82–98		1,3–1,52	9–13
5	72–82		1,3–1,52	9–13
6–9	72–82		1,1–1,3	9–14
10–11	72–82		1,1–1,3	9–15
12	72–120		0,9–1,14	11–14
Starost v letih	SDI energija (kcal/kg/dan)		SDI beljakovine (g/kg/dan)	SDI beljakovine (g/dan)
	dečki	dekllice		
2	81–95	79–92	0,9–1,05	11–15
3	80–82	76–77	0,9–1,05	13–15
4–6	67–93	64–90	0,85–0,95	16–22

Legenda: SDI – predlagani prehranski vnos (angl. Suggested Dietary Intake).

Malo je znanega o potrebah po vitaminih, mineralih in elementih v sledovih pri dojenčkih in otrocih z boleznijo ledvic. Splošno velja, da bi moral biti vnos teh hranil enak kot pri zdravih vrstnikih (1, 7).

## PREHRANSKI UKREPI

Dojenje je, enako kot pri zdravih dojenčkih, prednostni način hranjenja tudi pri dojenčkih z boleznijo ledvic. Materino mleko je zelo priporočljivo zaradi blažje obremenitve ledvic z raztopljenimi snovmi, predvsem zaradi nizke vsebnosti fosfatov, natrija in kalija. Matere otrok z boleznijo ledvic je zato potrebno spodbujati k dojenju. Kadar dojenje ni mogoče, laktacija pa je vseeno ustrezna, se priporoča ponujanje izčrpanega materinega mleka. Kadar je količina materinega mleka nezadostna,

kar se kaže na neustreznem pridobivanju telesne mase, je potrebno dodati mlečno formulo za dojenčke. Pri dojenčkih z boleznijo ledvic se priporoča uporaba formul na osnovi sirotke. Te formule imajo vsebnost beljakovin in elektrolitov, ki je bolj podobna materinemu mleku, kot pa formule s prevladujočim kazeinom (1,8).

Kadar so energijske potrebe in potrebe po hranilih večje od samega vnosa, je potrebno izčrpano materino mleko ali mlečno formulo obogatiti, da bi povečali energijsko in hranilno gostoto. Večina standardnih mlečnih formul se po navodilih pripravi do približno 13-odstotne koncentracije (tj. 13 g praška na 100 ml vode, kar zagotavlja približno 67 kcal in 1,3 g beljakovin na 100 ml). Shaw in sod. (1) kot možnost navajajo obogatitev formule s pripravo koncentracije do 20 % (tj. 20 g praška na 100 ml vode). Prav tako predlagajo bogatenje izčrpanega materinega mleka z dodatkom mlečne formule v prahu v koncentraciji 3–6 % (tj. 3–6 g praška na 100 ml materinega mleka). Ker se s takim načinom bogatenja poveča tudi količina topljencev, ki so povezani z delovanjem ledvic, lahko to vodi do čezmernega vnosa fosfatov, kalija ter drugih mineralov in vitaminov. Posebej zaskrbljujoč je prevelik vnos vitamina A (9). Povečevanje koncentracije mlečne formule se prav zato na splošno odsvetuje.

Primernejša možnost je, da se mlečne formule ali materino mleko po potrebi obogatijo z dodajanjem proteinov v prahu, polimerov glukoze – ogljikovih hidratov ali maščob. Če so na voljo, so primerne tudi komercialno dostopne energijsko in hranilno bogatejše formule za dojenčke. Pri dojenčkih s kronično ledvično boleznijo se lahko dodajanje neproteinskih virov energije (ogljikovih hidratov in maščob) v formulo uporabi za nadzor povišanih ravni sečnine ali kalija v krvi, ki so lahko posledica slabšega energijskega vnosa, katabolizma in zato razgradnje tkiva. V teh situacijah je pomembno zagotoviti, da je ustrezen vsaj minimalen SDI za beljakovine. Proteini v prahu se dodajo, da se zagotovi določena količina beljakovin na kg telesne mase, ne pa za povečanje energijskega vnosa. Nekateri proteinski moduli lahko vsebujejo znatne količine fosfata, zato lahko uporaba tovrstnih večjih količin vpliva na raven fosfata v serumu. Vir maščob komercialnih maščobnih emulzij so večkrat nenasičena olja z ugodnim razmerjem med omega-3 in omega-6 maščobnimi kislinami. Če emulzije niso na voljo, se lahko uporabijo običajna kakovostna rastlinska olja. Ob tem je potrebno upoštevati, da povečana vsebnost maščobe lahko upočasni praznjenje želodca in povzroči slabost in bruhanje (1).

V prvih 6 mesecih življenja se priporoča izključno dojenje, nato naj bi se, enako kot pri zdravih otrocih, tudi pri dojenčkih z boleznijo ledvic pričela uvajati gosta hrana.

Prepozno ponujanje pasirane in bolj teksturirane hrane lahko povzroči zamudo pri razvoju ustnih motoričnih sposobnosti in povzroči težave pri hranjenju (10). Hranilna vsebnost katere koli trdne hrane mora biti uravnotežena s tisto, ki jo zagotavlja formula, da se ohrani optimalni vnos energije, beljakovin in drugih hranil med obdobjem odstavitve. Ponujati je treba raznoliko uravnoteženo prehrano s širokim izborom živil, po potrebi prilagojeno kakršnim koli omejitvam (npr. fosfatov ali kalija). Redno je treba vključevati beljakovinska živila (meso, ribe, jajca, mlečni izdelki, stročnice), vendar je količine le-teh treba prilagoditi zaradi morda naraščajoče ravni sečnine v krvi ali povišanih vrednosti fosfatov in kalija. Po potrebi se tudi pri gostih obrokih za povečanje energijske gostote priporoča bogatenje z dodatkom rastlinskih olj, po možnosti tistih z visoko vsebnostjo omega-3 maščobnih kislin (sojino, orehovo, laneno, repično) ali z visoko vsebnostjo enkrat nenasičenih maščobnih kislin (oljčno olje) ali dodajanje ogljikovih hidratov v prahu – glukozičnih polimerov (1).

Pri dojenčkih in otrocih, ki prehranskih potreb ne morejo zagotavljati peroralno, je potrebno za izboljšanje prehranskega statusa uvesti dodatno ali izključno enteralno hranjenje po sondi. Za kratkotrajno enteralno hranjenje je prednostna izbira nazogastrična sonda, pri dolgotrajnejšem enteralnem hranjenju pa je primernejša izbira gastrostoma. Pri dojenčkih je za enteralno hranjenje prav tako prednostna izbira izčrpano materino mleko ali mlečna formula, ki ju je mogoče obogatiti, kot je bilo že opisano. Če želijo starši otroka hraniti po sondi z doma pripravljeno mešano prehrano, je potrebno veliko pozornost nameniti prehranski kakovosti, mikrobiološki ustreznosti ter ustreznosti rokovanja z opremo (1, 11). Bolj priporočljivo je uporabiti industrijsko pripravljeno sondno otroško hrano z znano hranilno sestavo in ustrezno sterilnostjo. Tudi če je dojenček odvisen od hranjenja po sondi, je pomembno, da se ga stalno oralno stimulira, kar olajša prehod na peroralno hranjenje (10, 12).

## **PRILAGODITEV VNOSA MIKROELEMENTOV**

Pri boleznih ledvic je občasno potrebno prilagoditi vnos kalcija, fosfata, kalija, natrija in drugih elektrolitov. Pri dojenčkih in mlajših otrocih se je potrebno tem omejitvam čim bolj izogibati, da se vzpodbuja čim bolj pester vnos hrane in s tem ustrezen prehranski status. Vsi ukrepi in omejitve morajo temeljiti na trendih serijskih rezultatov in ne na enem samem rezultatu ter ne smejo ogroziti splošnega prehranskega statusa dojenčka ali otroka (1).

Malo verjetno je, da bi bil vnos kalcija pri dojenčku

čezmeren ali pomanjkljiv, če so prehranske potrebe izpolnjene z materinim mlekom, mlečno formulo in deloma z gosto hrano. V primeru trdovratne blage do zmerne hiperkalcemije je zdravljenje v glavnem medicinsko. Vendar je zato občasno potrebno zmanjšati vnos kalcija s prehrano. Če je hiperkalcemija huda in vztraja, lahko prehransko popolna specializirana formula z manjšo vsebnostjo kalcija v celoti ali delno nadomesti standardno mlečno formulo ali materino mleko. Vnos kalcija lahko zmanjša tudi uporaba deionizirane ali destilirane vode za pripravo mlečne formule. Med živila, ki so najbogatejša s kalcijem, sodijo mlečni izdelki ter industrijsko procesirana živila, ki so obogatena s kalcijem (1, 13).

Tudi glede fosfatov je malo verjetno, da bi prišlo ali do čezmernega ali do pomanjkljivega vnosa pri dojenčkih, ki so hranjeni z materinim mlekom ali mlečno formulo na osnovi sirotke. Uvedba goste prehrane pa poveča vnos fosfata, saj so z njim bogata živila, ki jih otroci običajno najraje jedo (mlečni izdelki in jajca). Kljub temu se je omejevanju teh živil tudi v primeru hiperfosfatemije potrebno, kolikor je mogoče, izogibati, saj lahko kakršna koli prehranska omejitev negativno vpliva na pojav zavračanja drugih jedi in s tem zmanjšan vnos goste hrane. Tako se poslabša prehranski status. V teh primerih se je bolje posluževati uporabe fosfatnih vezalcev. Izogibati se je potrebno industrijsko procesiranim živilom z dodanimi fosfatnimi aditivi, saj se bistveno bolje absorbirajo (skoraj 100-odstotno) kot naravno prisoten fosfat v živilih (1, 13, 14).

Pri dojenčkih z blago do zmerno kronično ledvično boleznijo se pričakuje normalna raven serumskega kalija, če se hranijo z materinim mlekom, ki ima naravno nizko vsebnost kalija, ali z mlečno formulo na osnovi sirotke. V primeru epizod vztrajanja hiperkalemije se lahko, če so na voljo, zmanjšani vnos kalija doseže s postopno zamenjavo določene količine materinega mleka ali mlečne formule z za ledvice specializiranimi za ledvice specifičnimi mlečnimi formulami z manjšo vsebnostjo kalija. Te se uporabljajo kratkoročno. Materino mleko ali mlečna formula na osnovi sirotke pa se ponovno uvede takoj, ko to dopuščajo ravni kalija v serumu (1). Vnos kalija s hrano se poveča z uvedbo goste hrane, pri čemer so prva živila pogosto zelenjava, krompir in sadje, ki imajo visoko vsebnost kalija, kar lahko poslabša hiperkalemijo. Dosledno opuščanje zelenjave in sadja iz prehrane zgolj zaradi vsebnosti kalija pa se odsvetuje, kajti biološka uporabnost kalija v nepredelani rastlinski hrani ni večja od 60 % (15). Ta živila ponujajo tudi druge prehranske koristi, kot so vitamini, minerali in vlaknine, zato jih ne omejujemo. Pogosteje se lahko sicer ponujajo sadje in zelenjava z manjšo vsebnostjo

kalija. Vsebnost kalija v krompirju in drugih gomoljnih koreninah ter stročnicah se lahko zmanjša za 35–80 % s kuhanjem v zadostni količini vode (16, 17). Pri kaliju se je prav tako potrebno izogibati industrijsko predelani hrani z dodanimi kalijevimi aditivi, saj so nepotreben vir kalija z visoko biološko uporabnostjo (90–100 %) (1, 18). Do hiperkalemije lahko pride tudi zaradi katabolizma, kadar je energijski vnos pomanjkljiv (6). To je mogoče rešiti z energijsko obogatitvijo obrokov, kot smo že opisali.

Kadar so potrebne omejitve natrija, je pri dojenčkih idealen vir prehrane materino mleko, saj vsebuje le malo natrija. Primerne so tudi mlečne formule na osnovi sirotke. Pri uvajanju goste hrane tudi pri dojenčkih z boleznijo ledvic velja, podobno kot pri zdravih vrstnikih, da se jedem nikoli ne dodaja soli (1). Prav tako se priporoča izogibanje industrijsko procesirani hrani, ki je bogata s soljo in natrijevimi aditivi (19).

## ZAKLJUČEK

Pri dojenčkih in otrocih z boleznijo ledvic ima ustrezen prehranski vnos ključno nalogo pri zagotavljanju ustrezne telesne rasti in razvoja. Neizpoljen energijski vnos ter premajhen vnos hranil lahko povzročita zaostajanje v telesni rasti, povečata tveganje za slabši nevrološki razvoj ter povečata umrljivost. Zato je optimiziranje prehranskega vnosa za dojenčke in malčke z boleznijo ledvic izjemno pomembno. Cilj prehranske podpore je zagotoviti primeren energijski vnos ter ustrezen vnos posameznih hranil, kar omogoča dober izid zdravljenja ter zagotavlja normalno telesno rast in razvoj ob čim manj omejitvah.

## LITERATURA

1. Shaw V, Anderson C, Desloovere A, Greenbaum LA, Haffner D, Nelms CL, et al. Nutritional management of the infant with chronic kidney disease stages 2–5 and on dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38: 87–103.
2. Madden SJ, Ledermann SE, Guerrero-Blanco M, Bruce M, Trompeter RS. Cognitive and psychosocial outcome of infants dialysed in infancy. *Child Care Health Dev.* 2003; 29: 55–61.
3. Nelms CL, Shaw V, Greenbaum LA, Anderson C, Desloovere A, Haffner D, et al. Assessment of nutritional status in children with kidney diseases-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36:995–1010.
4. Vega MRW, Cerminara D, Desloovere A, Paglialonga F, Renken-Terhaerd J, Walle JV, et al. Nutritional management of children with acute kidney injury – clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38: 3559–80.
5. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney LN, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37: 460–81.

6. Shaw V, Polderman N, Renken-Terhaerd J, Paglialonga F, Oosterveld M, Tuokkola J, et al. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2–5 and on dialysis – clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2020;35: 519–31.
7. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 update. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53: 1–124.
8. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2012: CD003517.
9. Manickavasagar B, McArdle AJ, Yadav P, Shaw V, Dixon M, Blomhoff R, et al. Hypervitaminosis A is prevalent in children with CKD and contributes to hypercalcemia. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 317–25.
10. Samaan S, Secker D. Oral feeding challenges in infants with chronic kidney disease: assessment and intervention. *Infant Child Adolesc Nutr.* 2014; 6:164–71.
11. Breaks A, Smith C, Bloch S, Morgan S. Blended diets for gastrostomy fed children and young people: a scoping review. *J Hum Nutr Diet.* 2018; 31: 634–46.
12. Pugh P, Watson AR. Transition from gastrostomy to oral feeding following renal transplantation. *Adv Perit Dial.* 2006; 22: 153–7.
13. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, et al. The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2–5 and on dialysis – clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 501–18.
14. Calvo MS, Uribarri J. Contributions to total phosphorus intake: all sources considered. *Semin Dial.* 2013; 26: 54–61.
15. Naismith DJ, Braschi A. An investigation into the bioaccessibility of potassium in unprocessed fruits and vegetables. *Int J Food Sci Nutr.* 2008; 59: 438–50.
16. Bethke PC, Jansky SH. The effects of boiling and leaching on the content of potassium and other minerals in potatoes. *J Food Sci.* 2008; 73: H80–5.
17. Martínez-Pineda M, Yagüe-Ruiz C, Vercet-Tormo A. Is it possible to include potato in the diet of chronic kidney disease patients? New culinary alternatives for limiting potassium content. *J Ren Nutr.* 2020; 30: 251–60.
18. Macdonald-Clarke CJ, Martin BR, McCabe LD, McCabe GP, Lachcik PJ, Wastney M, et al. Bioavailability of potassium from potatoes and potassium gluconate: a randomized dose response trial. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104: 346–53.
19. Nguyen L, Levitt R, Mak RH. Practical nutrition management of children with chronic kidney disease. *Clin Med Insights Urol.* 2016; 9: 1–6.

*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](mailto:mojca.podgorsek@outlook.com)

## SLIKOVNI IZVLEČEK

## Prehrana bolnikov z boleznijo ledvic v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju

•Prehrana je pomemben dejavnik zagotavljanja ustrezne rasti in razvoja pri dojenčkih in otrocih z boleznijo ledvic.

•Potrebno je opraviti prehransko oceno ter zagotoviti ustrezen vnos energije, beljakovin ter mikrohranil.

## Uvod

•Tudi pri dojenčkih z boleznijo ledvic se kot prednostna prehrana priporoča dojenje oz. materino mleko.

• Pri uvajanju goste hrane se priporoča ponujanje uravnotežene prehrane s širokim izborom živil, okusov in tekstur.

•Ob pomanjkljivem prehranskem vnosu je potrebno uvesti energijske dodatke ali posamezna hranila.

## Prehranski ukrepi

•Omejevanju vnosa beljakovin se pri dojenčkih in otrocih z boleznijo ledvic izogibamo.

•Kljub občasnim potrebam po omejevanju fosfata, kalija, natrija, kalcija ... pri ledvičnih bolnikih, se omejitvam le-teh pri dojenčkih in otrocih skušamo kar se da izogniti.

•Spodbuja se pester vnos hrane in s tem ustrezen prehranski status.

## Prilagoditev vnosa posameznih hranil

•Nezadosten energijski vnos ter neustrezen vnos posameznih hranil lahko povzroči zaostajanje v rasti in poveča tveganje za slabši nevrološki razvoj.

•Cilj prehranske podpore dojenčkov in otrok z boleznijo ledvic je s čim manj omejitvami zagotoviti primeren energijski vnos ter ustrezen vnos posameznih hranil, kar omogoča dober izid zdravljenja ter zagotavlja normalno rast in razvoj.

## Zaključek

# OTROK Z NEFROSTOMO

## THE CHILD WITH A NEPHROSTOMY

*Petra Kuzma, Gordana Rudelič*

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

### IZVLEČEK

Nastavitev nefrostome je prehodna rešitev za neovirano odtekanje urina iz ledvice. Najpogosteje se je poslužujemo pri otrocih. Ker je to invazivna metoda, je potrebna dobra komunikacija med izvajalci in starši otroka. Staršem je potrebno natančno razložiti pripravo otroka na vstavitev perkutanega nefrostomskega katera, sam postopek posega in nego otroka po posegu. Seznaniti jih je treba s teoretičnim in praktičnim znanjem o življenju otroka z nefrostomo. Podajo se jim informacije o negi nefrostome in možnih zapletih, nato jih čim prej vključimo v nego otroka in nefrostome.

**Ključne besede:** nefrostoma, otrok, zdravstvena nega, zdravstvena vzgoja, starši.

### ABSTRACT

Nephrostomy insertion is a temporary solution for the unobstructed outflow of urine from the kidney. It is most often used in children. Since this is an invasive method, effective communication between the practitioners and the child's parents is needed. It is necessary to carefully explain to the parents the preparation of the child for the insertion of a percutaneous nephrostomy catheter, the procedure itself and the care of the child after the procedure. They should be advised of theoretical and practical knowledge about the life of a child with a nephrostomy. They are given information about nephrostomy care and possible complications and are included in the care of the child and the nephrostomy as soon as possible.

**Key words:** nephrostomy, child, nursing, health education, parents.

## UVOD

Občasno nefrološki bolniki potrebujejo umetne telesne odprtine, kot je nefrostoma, ki je le začasna rešitev za otroka, vendar je zelo uspešna metoda premestitve. Za nastavitev nefrostome se zdravnik odloči, kadar je konzervativno zdravljenje neuspešno in se je potrebno zateči h kirurški metodi.

V zadnjih 5 letih so nastavitve nefrostome na Kliniki za pediatrijo v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor potrebovali 3 otroci.

## NEFROSTOMA

Nefrostoma je kirurško vzpostavljena odprtina med površino telesa in votlim sistemom ledvice. Nefrostomski kateter v ledvenem predelu vstopa v ledvični meh. Na zunanem delu je pritrdjen na kožo s šivom. Kateter vstavi interventni radiolog v operacijski dvorani pod rentgenskim ali ultrazvočnim nadzorom, da se omogoči nemoten iztok urina v zbiralno urinsko vrečko (1).

Motnja odtoka urina iz ledvice z zaostajanjem urina v ledvičnem mehu lahko okvari ledvični parenhim. Stopnja okvare je odvisna od izraženosti motnje odtoka, ki je lahko delna ali popolna, pa tudi od trajanja motnje odtoka. Ko zastaja urin v ledvičnem mehu, se le-ta razširi, celotna ledvica se zato lahko poveča, raztegovanje ledvične kapsule pa povzroči bolečine. Poleg tega lahko pride do okužbe sečil. Ena od rešitev motnje v odtoku seča pri otroku je vstavitev perkutane nefrostome (PN) zaradi motnje odtoka nad mehurjem (2, 3). Poseg je kratek, enostaven ter za otroka in starše ne predstavlja večjih nevšečnosti. Zapletov je malo. Pri majhnih otrocih, pri katerih je potrebno do končnega urološkega kirurškega zdravljenja najprej vzpostaviti odtok urina iz ledvice, torej vstavitev nefrostomskega katetra, ki ga opravi izkušen interventni radiolog, poseg ni zapleten, čeprav zahteva splošno anestezijo (4). Konica nefrostomskega katetra, ki ima več luknjic, je v ledvičnem mehu zavita kot prašičji repek. Vstavitev nefrostomskega katetra je pri otrocih začasna, dokler se motnja odtoka ne reši kirurško ali ne mine spontano (2).

PN se najpogosteje uporablja v terapevtske namene, lahko pa tudi v diagnostične (5).

## INDIKACIJE ZA NEFROSTOMO

Indikacije za nefrostomo so:

- dekompresija pri obstrukciji sečil;
- dreniranje pri pionefrozi;
- dreniranje pri hemoragičnem cistitisu;
- preusmeritev toka urina (zdravljenje fistul, poškodbe ipd.);
- ekstrakcija ali raztapljanje;
- vstavljanje ureternih katetrov;
- dilatacija uretrov;
- embolizacija uretrov;
- perkutani vnos zdravil v ledvico;
- biopsije;
- nefroskopija (5).

Obstajajo štiri splošne indikacije za namestitev nefrostome: lajšanje obstrukcije urina, diagnostično testiranje, dostop za terapevtske posege in preusmeritev urina (6).

Indikacije vključujejo:

- lajšanje obstrukcije urina (urosepsa ali sum na okužbo, akutna odpoved ledvic, nepremostljiva bolečina);
- odvajanje urina (hemoragični cistitis, travmatična ali iatrogena poškodba sečnice, vnetna ali maligna urinska fistula);
- dostop za endourološki poseg (odstranjevanje kamnov, dilatacija ali stentiranje strikture sečnice, endopilotomija, odstranitev tujka (npr. zlomljenega stenta), ureterna okluzija za urinsko fistulo, fulguracija tumorja, vnos zdravil in kemoterapije, biopsija spremembe urotelija);
- diagnostično testiranje (antegradna pielografija, ureterna perfuzija (Whitakerjev test) (6)).

## KONTRAINDIKACIJE ZA NEFROSTOMO

Za nefrostomo ni absolutnih kontraindikacij, vendar je nekaj relativnih, kot so:

- bolnik z znanimi ledvičnožilnimi malfomacijami ali z arterijsko anevrizmo;
- bolnik z motnjami v strjevanju krvi;
- bolnik v terminalni fazi bolezni (5).

Pri otroku z ledvično obstrukcijo in s tem povezano hudo življenjsko nevarno elektrolitsko, presnovno motnjo ali acidozo, se mora pred namestitvijo nefrostome nujno opraviti dializa (6).



## PRIPRAVA OTROKA NA POSEG VSTAVITVE NEFROSTOME

Za zagotovitev dobre priprave otroka in sodelovanje staršev mora zdravnik staršem razložiti pomen nefrostome, potek vstavitve le-te in odgovoriti na vsa njihova vprašanja.

Otrok mora biti 6 ur pred posegom tešč, zato mu zdravnik običajno za ta čas predpiše infuzijsko mešanico. Pred posegom je treba zagotoviti rezultate laboratorijskih preiskav, ki pokažejo delovanje ledvic in koagulacijo krvi. Iz izkušenj je treba poudariti, naj starši s seboj prinesejo vso zdravstveno dokumentacijo o preiskavah, ki so jih doslej opravili pri otroku in natančne podatke o zdravlilih, ki jih prejema.

## NEGA OTROKA IN NEFROSTOME

Po vstavitvi nefrostome:

- mora otrok mirovati 4 ure;
- prejemati mora predpisano analgezijo;
- nefrostomski kateter mora biti ves čas pritrjen na sterilno urinsko vrečko;
- vitalne funkcije se merijo prvi 2 uri na pol ure, naslednji 2 uri na 1 uro, nato naslednjih 24 ur na 4 ure (monitoriranje);
- prve 4 ure se meri urna diureza, naslednjih 24 ur pa na 4 ure;
- opazovati se mora barva urina in morebitna prisotnost sedimenta;
- beležiti se mora tekočinska bilanca;
- vstopno mesto nefrostomskega katetra se prve štiri ure opazuje vsako uro, nato naslednjih 24 ur na štiri ure;
- skrbeti je potrebno za nemoten odtok urina;
- zagotavljati zadosten vnos tekočine per os, po naročilu zdravnika;
- poročati zdravniku o vsaki neobičajni spremembi;
- urin mora po nefrostomi odtekati samodejno, ne z aspiracijo (5).

Prva preveza nefrostome se izvede v prvih 24 urah po vstavitvi, naslednje pa se izvajajo na 3 dni. To je aseptična metoda dela. S prevezovanjem se želi preprečiti okužba, potrebno je vzdrževati prehodnost nefrostome, nadzorovati mesto vboda in preprečiti izpad nefrostome (npr. v šoli).

Nefrostoma se prebrizgava po navodilu zdravnika. Pri tem je pomembno, da se opravi dosledno aseptično. Nikoli se ne vbrizgava več kot 10 ml fiziološke raztopine in nikoli se urina ne vsrkava v brizgo. V primeru, da se nefrostome ne more prebrizgati, ali se opazi, da je izpadla, je treba takoj

obvestiti zdravnika (5).

Preveza vstopišča nefrostomskega katetra ne sme biti mokra (npr. zaradi uhajanja urina ob cevki). Koža okoli nefrostome mora biti brez kakršnih koli znakov vnetja in povsem čista. Zbiralna urinska vrečka se mora namestiti nižje od otroka, nefrostomski kateter in cevka urinske vrečke pa ne smeta biti nikoli upognjena, da lahko urin nemoteno izteka. Zaradi naraščajoče teže urinske vrečke se mora preprečiti možnost vleka nefrostomskega katetra. Zbiralna vrečka se naj izprazni, ko je do dveh tretjin napolnjena z urinom. Vrečka se menjava na 5–7 dni oz. po navodilih proizvajalca (7).

Priporočilo glede kopanja je: otrok se ne sme kopati, temveč se jih lahko le tušira, če je vstopno mesto nefrostomskega katetra ustrezno zaščiteno z vodoodpornim obližem. Po tuširanju je potrebno previti vbodno mesto (1).

Ko zdravstveno stanje otroka dopušča, se starše aktivno vključi v nego in jih nauči pravilnega rokovanja z nefrostomo. Izobraževanje staršev obsega tako teoretični kot praktični del, ki je prilagojen individualnemu in specifičnemu zdravstvenemu stanju otroka. To vključuje področja, kot so: higiena rok, opazovanje otroka, nega otroka, prehranjevanje in pitje, prevezovanje nefrostome, opazovanje vstopnega mesta nefrostome in njegove okolice, praznjenje, zamenjava in nameščanje urinske vrečke, dajanje predpisanih zdravil in navodila o tem, kdaj je treba poiskati zdravniško pomoč (1).

Nego nefrostome oz. izstopišča nefrostomskega katetra izvajajo otrokovi starši doma, potem ko jih nege priuči na tem področju izobraženo zdravstveno osebje. Izstopišče katetra se obriše s sterilnimi zloženci ali s tamponi, namočenimi s sterilno fiziološko raztopino. Na suho kožo ob izstopišču nefrostomskega katetra se položita dva zloženca, preko katerih se položi nefrostomski kateter v obliki zanke. Nato pa se kateter pokrije z zložencem in s samolepilno prozorno folijo. Pomembno je, da se ob premikanju otroka nefrostomski kateter ne izpulji oz. ne izpade. Posebna pozornost se vedno posveti tistemu delu nefrostomskega katetra, ki prehaja ob otrokovem spodnjem udu. Na tem mestu tanek nefrostomski kateter prehaja v debelejšo cevko. Nefrostomski kateter je treba oviti s samolepilnim povojem, da se prepreči vrtenje in poškodba katetra (8).

Urinska vrečka za zbiranje urina, imenovana tudi zbiralnik, mora biti stalno nameščena na nefrostomski kateter. Po možnosti naj bo nižje od vstopišča nefrostomskega katetra. Urinska vrečka je prozorna. Po vstavitvi se lahko pojavi krvav urin, ob okužbi sečil pa je lahko urin moten. Po določenem času po oblikovani prekutani nefrostomi

se v katetru in vrečki pogosto opazijo nenevarne fibrinske nitke. Če se pritekanje urina v vrečko ustavi, je morda vzrok, da je nefrostomski kateter prepognjen, zamašen ali je celo izpadel (8).

Starši prevezujejo izstopišče nefrostomskega katetra na 3 dni. Otroka se redno spremlja v zdravstveni ustanovi, kjer se vsaj enkrat na mesec pregleda izstopišče nefrostomskega katetra in preveri pretočnost. Material, ki ga starši potrebujejo za nego izstopišča, se predpiše na naročilnico za medicinsko-tehnične pripomočke (8).

Otrok naj bo med prevezovanjem sit in umirjen. Pri prevezovanju naj sodelujeta oba starša oz. vselej dve osebi. Ena oseba prevezuje, druga pa skrbi za ustrezno lego in tolažbo otroka (1).

## ZAPLETI OB VSTAVITVI NEFROSTOME

Pri vstavitvi nefrostome se zapleti pojavijo pri 10 % otrok, pri čemer je stopnja umrljivosti od 0,03–0,5 %. Večji zapleti so: poškodbe sosednjih tkiv, huda krvavitev ter huda okužba ali sepsa. Prehodna manjša krvavitev po namestitvi nefrostomskega katetra je zelo pogosta in se pojavi v do 95 % primerov. Pogosto je to posledica krvavitve iz majhnih žil ali venskih krvavitvev. Huda krvavitev po posegu, ki zahteva transfuzijo krvi ali druge ukrepe, naj bi se pojavila pri 1–4 % bolnikov, lahko v obliki krvi v urinu (t. i. hematurija) ali notranje krvavitve v trebušno votlino (t. i. retroperitonealna krvavitev). Hematurija, ki traja 3 do 5 dni po namestitvi nefrostome, lahko pomeni resno poškodbo arterije, ki zahteva zdravljenje. Če pride do večjega padca hemoglobina, ki ni v skladu s stopnjo hematurije, je treba posumiti na rastoči retroperitonealni hematom, še posebej, če naraščajo bolečine v boku (6).

Ob krvavitvah lahko pride tudi do drugih zapletov. Med manjše zaplete sodijo prepognitev ali izpad nefrostomskega katetra, zatekanje urina ob nefrostomi, bolečina in povišana telesna temperatura, ki izzveni v 6 urah. Med hujše zaplete pa se ob krvavitvah štejejo sepsa, plevralni zapleti, poškodbe črevesja, poškodbe trebušnih organov in smrt (5).

Samolepilna prozorna folija ob izstopišču nefrostomskega katetra lahko draži otrokovo kožo. Ob vnetju izstopišča nefrostomskega katetra se lahko pojavi gnojni izcedek. V tem primeru se mora, po naročilu zdravnika, odvzeti bris, in na to mesto nanesti manjšo količino antibiotičnega mazila. Mazilo se nanese s sterilnim tamponom na kožo ob izstopišču nefrostomskega katetra in se sterilno prekrije. Če ob izstopišču nefrostomskega katetra izteka urin, se je morda del katetra z luknjicami, ki bi moral ležati v ledvičnem

mehu, premaknil na površino. Zloženci se bodo zmočili, koža pod njimi pa se bo vnela. Zdravnik ob pregledu in sterilnem prevezovanju nefrostomski kateter nežno porine nazaj v ledvični pelon in ga nato tesneje prilepi na kožo. Če fiksacijski šiv izpade, se nastavi novega. Nefrostomski kateter je potrebno zamenjati ob zamašitvi, izpadu oz. če se kateter izpuli, zvijuga ali počí. To najučinkoviteje opravi interventni radiolog preko premostitvene žice, ki jo vstavi skozi prvotni nefrostomski kateter (8).

Izstopišče nefrostomskega katetra lahko ob neustrezni negi postane vstopno mesto za bakterije, ki povzročijo okužbo sečil. Pojav okužbe sečil je lahko povezan tudi z drugimi razlogi. Okužba sečil se zdravi tako, kot se običajno zdravijo okužbe. Po zdravnikovem naročilu se odvzame sterilni urin iz nefrostomskega katetra, potem ko se zamenja urinska vrečka, urin iz mehurja pa se odvzame po običajni metodi za manjše in večje otroke (8).

## NADALJNJE VODENJE OTROKA PO VSTAVITVI NEFROSTOMSKEGA KATETRA

Po vstavitvi nefrostomskega katetra se opravi ultrazvočni (UZ) pregled. Pred vstavitvijo se razširjen ledvični meh ob dobrem praznjenju po nefrostomskem katetru zoži (2). Z UZ se otroka redno spremlja, dokler ima vstavljen kateter. Čas, ki ga bo otrok potreboval za dreniranje skozi nefrostomski kateter, je odvisen od vzroka motnje odtekanja urina in od načrta nadaljnjega zdravljenja. Po določenem obdobju, npr. po nekaj mesecih, se pri dojenčku s prirojeno nepravilnostjo sečil z motnjo odtekanja urina iz ledvice za 24 ur poskusno zapre iztok iz nefrostomskega katetra. Po tem času se opravi UZ ocena sečil, predvsem razširitev ledvičnega meha in kontrolna sekvenčno scintigrafijo sečil s še vedno zaprtim nefrostomskim katetrom. Tako se oceni praznjenje z radioizotopom označenega kontrasta urina iz ledvice. Glede na izvid obeh preiskav se skupaj z urologom odloča o nadaljnjem ukrepanju. Medtem ko je nefrostomski kateter vstavljen, se lahko opravi UZ ali rentgensko kontrastna preiskava odtekanja kontrasta iz ledvičnega meha v sečevod in v mehur. S to preiskavo se lahko natančneje prikaže mesto motnje odtoka in dodatno oceni, ali je motnja odtoka popolna ali ne. Ne glede na to oceno se nato načrtuje nadaljnje zdravljenje (8).

Pri vsakem otroku se odloča individualno. Ne glede na otrokovo starost je vstavev nefrostomskega katetra zgolj prehodna rešitev, ki zahteva skrbno nego in pogosto spremljanje. Čeprav po vstavitvi otrok nima bolečin, je nega izstopišča nefrostomskega katetra zanj zelo neprijetna in predstavlja tveganje za okužbo. Pri večjih

otrocih se ob gibanju, na primer plazenju, dvigovanju na noge, skakanju in igri, poveča nevarnost, da nefrostomski kateter izpade. Pri šolskih otrocih in mladostnikih je vstavev nefrostomskega katetra izjemno redka in pride v poštev le, če gre za pritisk tumorske mase od zunaj (8).

Pri vsakem otroku se o tem, kako dolgo bo potreboval dreniranje skozi nefrostomski kateter, katere preiskave se bodo v nadaljnjem opravile, in kakšno dokončno urološko zdravljenje motnje odtoka se bo izvedlo, odloča individualno (8).

## ZAKLJUČEK

Zdravstvenovzgojno delo s starši je ključnega pomena za nego in prilagoditev otroka z nefrostomo na življenje v domačem okolju. Zato se je potrebno pred odpustom otroka iz bolnišnice skrbno posvetiti temu, da se starše dobro nauči rokovanja z nefrostomo, jih pouči, kako in kje pridobiti pripomočke za nego, na kaj morajo biti pozorni v domačem okolju in kam se lahko obrnejo po pomoč. Poleg tega se jih seznaniti tudi z nadaljnjimi kontrolnimi pregledi v ambulanti. Z dobrim zdravstvenovzgojnim delom se otroke in njihove starše pripravi na kakovostno življenje doma. Zelo pomembno je tudi sodelovanje celotnega zdravstvenega tima, saj vsak njegov član prispeva pomemben del k celostni obravnavi otroka z nefrostomo.

## LITERATURA

1. Štih A, Oštir M, Djokić M, Čamernik M, Jalšovec A, Kolenc J, et al. Vloga in pomen zdravstvenovzgojnega dela v pediatrični zdravstveni negi. *Slov Pediatr.* 2023; 30: 79–86.
2. Hwang J, Shin J, Lee Y, Yoon H, Cho Y, Kim K. Percutaneous nephrostomy placement in infants and young children. *Diagn Interv Imaging.* 2018; 99: 157–62.
3. Linscot, L. Pediatric urologic interventional radiology. *Semin Intervent Radiol.* 2011; 28: 407–14.
4. Cyphers E, Gaballah M, Acord M, Worede F, Srinivasan A, Vatsky S, et al. Nephrostomy in neonates and young infants. *J Vasc Interv Radiol.* 2023; 34: 1815–21.
5. Krišelj T, Jelen A, Vrbanec V, Horvat Z, Micev Matičič S, Kordič R, et al. Zdravstvena nega pacienta z nefrostomo in cistostomo. In: Krišelj T, ed. *Šola enterostomalne terapije – zbornik predavanj.* Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2021/2022. p. 221–23.
6. Mandeep D. M. Percutaneous nephrostomy: technical aspects and indications. *Semin Intervent Radiol.* 2011; 28: 424–37.
7. Martin R, Baker H. Nursing care and management of patients with a nephrostomy. *Nursing Times.* 2019; 11: 40–3.
8. Meglič A, Borčič S, Kordič R, Podnar B, Sluga N. Algoritem obravnave otroka z vstavljenim nefrostomskim katetrom. *Slov Pediatr.* 2023; 30: 249–54.

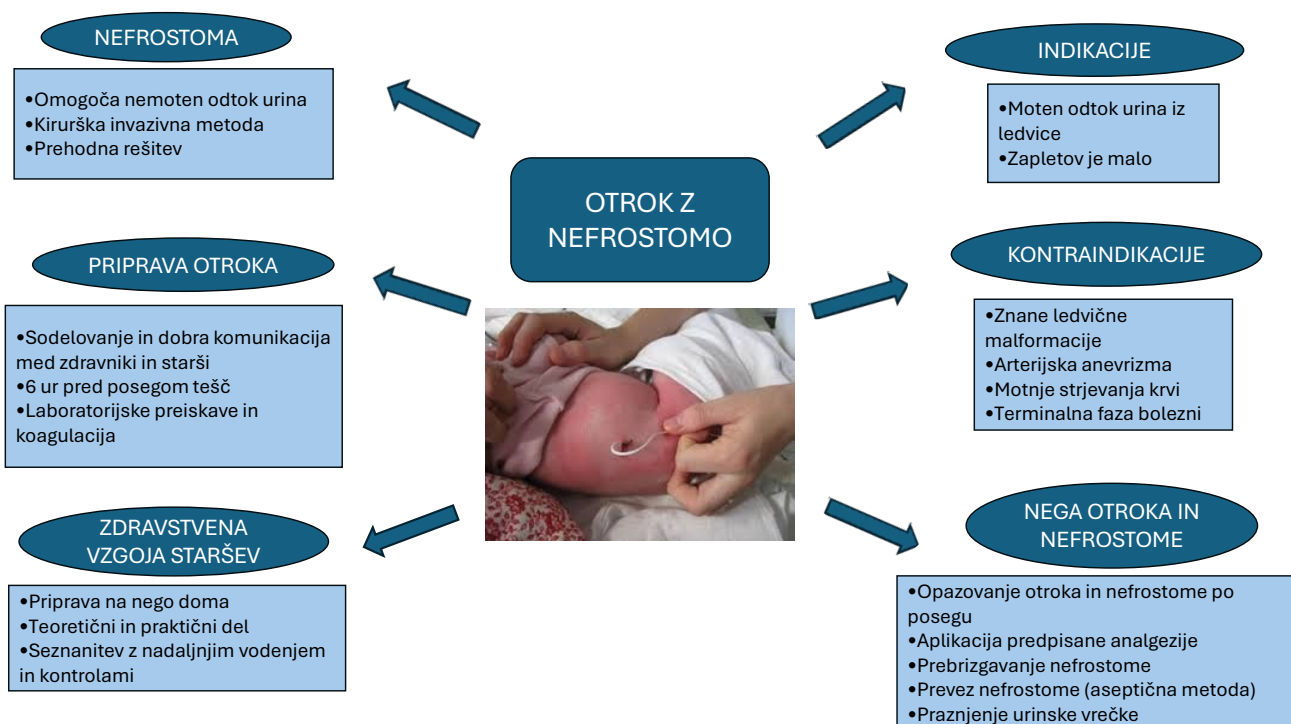
*Avtor za dopisovanje:*

Gordana Rudelič, dipl. m. s.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor  
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

e-mail: [gordana.strgar@gmail.com](mailto:gordana.strgar@gmail.com)

## SLIKOVNI IZVLEČEK



# BOLNIK S TUBULOPATIJO – PRIKAZ PRIMERA

## A PATIENT WITH A TUBULOPATHY – A CASE REPORT

Mirjam Močnik<sup>1,2</sup>, Martina Filipič,<sup>1</sup> Nataša Marčun Varda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

<sup>2</sup>Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

### IZVLEČEK

Tubulopatije so redke bolezni v pediatrični nefrologiji, ki jih zaznamuje porušena homeostaza številnih elektrolitov in metabolitov. Kljub dinamiki v prehrani, metabolizmu in okoljskih dejavnikih, vzdržujejo ledvični tubuli ravnovesje kislin, baz, vode in elektrolitov. Pri tem delujejo številne transportne beljakovine, katerih funkcija postane najbolj očitna, ko se katera od njih okvari. Posebna skupina bolnikov so otroci z nefrokalcinozo ob tubulopatiji. V tej populaciji je nefrokalcinoza pogostejša kot pri odraslih, posamezne mutacije so redke, klinične slike pa so specifične za posamezne bolezni.

V prispevku predstavljamo otroka z nefrokalcinozo, odkrito naključno ob pregledu v nefrološki ambulanti zaradi patoloških izvidov urina na primarni ravni. S pomočjo genetskih preiskav smo lahko postavili jasno diagnozo, ki nas je pri obravnavi bolnika vodila naprej. V prispevku predstavljamo tudi značilnosti nefrokalcinoze in njene številne genetske vzroke v otroškem obdobju. Še posebej so nefrokalcinozi podvrženi nedonošeni dojenčki. Na primeru predstavljamo pristop k zdravljenju in poudarjamo pomen multidisciplinarnega sodelovanja.

**Ključne besede:** otroci, tubulopatija, nefrokalcinoza, genetika.

### ABSTRACT

Tubulopathies are rare diseases in paediatric nephrology characterised by disturbed homeostasis of numerous electrolytes and metabolites. Renal tubules perform the critical task of maintaining fluids, acids, bases and electrolytes despite fluctuations due to diet, metabolism and environmental factors. Many transport proteins are involved in this, the function of which becomes most obvious when one of them is defective. A special group of patients are children with nephrocalcinosis accompanied by tubulopathy, which is more common in this population than in adults. Individual mutations are rare and clinical pictures are specific to individual diseases.

In this article, we present a child with nephrocalcinosis, which was discovered by chance during an examination in the nephrology outpatient clinic due to a pathological urine result in primary care. With the help of genetic tests, we were able to establish a clear diagnosis, which guided us further in the treatment of the patient. The paper also presents the characteristics of nephrocalcinosis and its many genetic causes in childhood. Premature babies are especially susceptible to nephrocalcinosis. Using the case, we present the approach to treatment and emphasise the importance of a multidisciplinary approach.

**Key words:** children, tubulopathy, nephrocalcinosis, genetics.



Slika 1: Nefrokalcinoza leve in desne ledvice pri dečku.

## KLINIČNI PRIMER

Skoraj 6-letnega dečka so napotili na Kliniko za pediatrijo zaradi naključno ugotovljenih patoloških vrednosti urina na sistematskem pregledu. V družinski in perinatalni anamnezi posebnosti niso navajali. V starosti 2 mesecev naj bi prebolel vnetje sečnega mehurja, zdravljeno z Amoksiklavom, sicer pa prej težav s sečili ni imel.

Pred prvim pregledom v nefrološki ambulanti so na sistematskem pregledu ugotavljali patološke vrednosti urina (levkociti 3+, eritrociti 2+). Kasneje so ga zdravili zaradi bakterijurijske brez simptomov z nitrofurantoinom. Pri kontrolnem pregledu po dveh tednih, ko naj bi bil zdrav, je bil izvid urina pri treh zaporednih preiskavah ponovno patološki (levkociti 3+, eritrociti 3+). Ob tem naj ne bi imel težav s sečili, s poglobljeno anamnezo in kliničnim statusom pa prav tako nismo ugotavljali posebnosti.

Z osnovnim pregledom urina smo potrdili levkociturijo, eritrocitov pa je bilo ob pregledu malo. Mikrobiološko povzročitelja levkociturije nismo potrdili. V ambulanti smo opravili ultrazvočni (UZ) pregled sečil, ob katerem so bili obojestransko vidni znaki medularne nefrokalcinoze z izrazito poudarjenim centralnim odmevom in hiperehogenimi papilami, kar prikazuje Slika 1, v sečnem mehurju pa so bili vidni posamezni plavajoči hiperehogeni vključki.

Odločili smo se za dodatne preiskave.

## NEFROKALCINOZA

Nefrokalcinoza pomeni prisotnost usedlin kalcijevega fosfata ali kalcijevega oksalata v ledvičnem parenhimu, zlasti v tubulnih epitelnih celicah in v intersticijskem tkivu (1). Nastane zaradi neravnovesja med dejavniki, ki spodbujajo tvorbo kristalov kalcijeve soli in njihovo agregacijo (povečano izločanje kalcija, oksalata in sečne

kislina) v urinu, ter dejavniki, ki zavirajo nastanek kamnov (zmanjšano izločanje citrata in magnezija) (2).

Nefrokalcinozo razlikujemo od urolitiaz, kjer se usedline kalcijevih soli nahajajo v ledvicah in sečilih v obliki skupkov, ali pogosteje poimenovano v obliki kamnov. Seveda lahko nefrokalcinoza vodi v nefro- in urolitiaz. Epidemiologija nefrokalcinoze pri otrocih ni znana, čeprav stanje ni tako redko (1). Incidenca je povišana pri nedonošenčkih, kjer so po nekaterih raziskavah pogostost zaznali pri celo do 40 % prezgodaj rojenih otrok (3). Epidemiološko je bolje opredeljena incidenca ledvičnih kamnov pri otrocih, ki je ocenjena v obsegu 36–57/100.000 otrok (4). Sicer je nefrokalcinoza brezsimptomna in se večkrat ugotovi kot naključna najdba, kar je bilo tudi v našem primeru. Odkrijemo jo lahko naključno z UZ pregledom trebušnih organov ali rentgenskimi posnetki prsnega koša in trebuha zaradi drugih razlogov. V urinu lahko ob tem najdemo eritrocite in značilno sterilno piurijo (5), kot je bilo tudi v našem primeru.

Nefrokalcinozo lahko razvrstimo glede na radiološki tip v medularno, kortikalno ali difuzno oz. kortikomedularno nefrokalcinozo (1). V nekaterih primerih je umestitev kalcinacij značilna za bolezen, kar nam pomaga pri postavitvi diferencialne diagnoze: medularna nefrokalcinoza je tako pogosteje povezana z idiopatsko hiperkalciurijo, Bartterjevimi sindromom in ledvično tubulno acidozo, medtem ko je kortikalna nefrokalcinoza pogosteje povezana s trombozo ledvične vene, primarna hiperoksalurija pa z difuzno nefrokalcinozo (6).

### Etiologija in dejavniki tveganja

V našem prikazu primera je bila prisotna medularna nefrokalcinoza, kar pa jasnega vzroka ni razkrilo, saj je nefrokalcinoza pri otrocih posledica različnih etiologij (1). V nasprotju z odraslim bolnikom z ledvičnimi kamni, ko so okoljski dejavniki glavni vzrok, so genetske ali presnovne

motnje glavni vzrok za pediatrično nefrokalcinozo in urolitiazio. Medtem ko velja, da je najpogostejši dejavnik tveganja hiperkalcemija, je potrebno z urinom in analizo krvi izključiti več drugih presnovnih motenj, kot sta hipocitraturija ali hiperoksalurija, a tudi različne bolezni ledvičnih tubulov (7).

Pri nedonošenih dojenčkih je tveganje za nefrokalcinozo izrazito povišano iz številnih naslednjih vzrokov (7–10):

- Ledvična in tubulna nezrelost, ki naraščata linearno z zmanjšano porodno težo.
- Pri nedonošenčkih je po rojstvu še prisotna nefrogeneza in s tem tudi proliferacija epitelnih celic v ledvičnem tubulu, za katere naj bi veljalo, da so bolj nagnjene k tvorbi kristalov.
- Prisotna je nizka hitrost glomerulne filtracije, kar vodi do zmanjšanja pretokov znotraj ledvice in zmanjšanja tubulne svetline.
- Pogosteje sta prisotni hiperkalcemija in hipocitraturija.
- Pri nedonošenčkih z zelo nizko porodno težo (< 1500 g) je prisotna zmanjšana reabsorpcija bikarbonata, kar

vodi v čezmerno alkalni urin, ki prav tako pospešuje precipitacijo kalcijevega fosfata.

- Ob neonatalnih zapletih lahko, sicer redkeje, pride do nekroze maščobnega tkiva, ki je povezana z razvojem pomembne hiperkalcemije.
- Uporaba diuretikov zanke vodi v moteno ledvično absorpcijo kalcija ter hiperkalcemijo.
- Prisotne so lahko genetske tubulne motnje.

Hiperkalcemija je iz naštetih razlogov pogostejša pri nedonošenčkih, pogosta pa tudi pri otrocih z nefrokalcinozo brez nedonošenosti v anamnezi. Lahko je posledica hiperkalcemije zaradi povečane glomerulne filtracije in obremenitve s kalcijem v ledvici. Ob normokalcemiji pa je hiperkalcemija posledica zmanjšane ledvične reabsorpcije kalcija (11). Hiperkalcemija je lahko idiopatska ali posledica bolezni, ki je v zgodnjem obdobju pogosto genetska in lahko vpliva na hiperkalcemijo ali na zmanjšano reabsorpcijo kalcija v urinu (12). Genetski vzroki in spremljajoča klinična slika so povzeti v Tabeli 1 (7).

**Tabela 1:** Genetski vzroki nefrokalcinoze in nefrolitiazije pri otrocih z glavnimi značilnostmi. Epidemiološke značilnosti so povzete iz podatkovne baze OrphaNet.

Genetska bolezen	Gen ali protein (dedovanje)	Glavne značilnosti
Avtosomno dominantna hipokalcemična hiperkalcemija (incidenca < 1/70.000)	CASR/CaSR (AD). *Mutacija s pridobitvijo funkcije povzroči premik krivulje odmerka-odziva zunajceličnega kalcija. **Inaktivirajoča mutacija poveča prag za negativno povratno zanko.	*Blaga hipokalcemija, hiperkalcemija, ↑P, ↓Mg, ↓PTH; substitucija z vitaminom D vodi v hujšo hiperkalcemijo, ki vodi v NK, UL in lahko tudi KLO. **Hipokalcemična hiperkalcemija.
Hiperkalcemija s hiperkalcemijo – družinsko izolirani hiperparatiroidizem (incidenca 1/78.000)	Menin, parafibromin (AD).	Družinske oblike obščitničnega tumorja, podobno dodatne inaktivirajoče mutacije v CaSR.
Idiopatska hiperkalcemija	*SAC (AD), variacije sekvence. ** VDR – receptor za vitamin D (AD).	*Povezana z motnjo absorpcije kalcija ter hiperkalcemijo, normokalcemijo, normalnim PTH, zmanjšano kostno gostoto. **Motnja absorpcije kalcija v urinu s hiperkalcemijo.
Bartterjev sindrom (incidenca 1/1.000.000)	Tip 1: SLC12A1/NKCC2 (AR). Tip 2: KCNJ/ROMK (AR). Tip 3: CLCNKB/CLC-Kb (AR). Tip 4: BSND (AR). Tip 5: CASR/CaSR (AD) – pridobitev funkcije v večjem obsegu.	1 – Klasična oblika: hipokalcemična alkalozna, ledvična izguba soli, hiperaldosteronizem s povišanim reninom, povišani prostaglandini, hiperkalcemija, NK, KLO, antenatalna oblika (polihidramniji, izguba soli, nedonošenost, dehidracija). 2 – klasična/antenatalna oblika, hiperkalcemija in NK, prehodna neonatalna hiperkalcemija, ki kasneje preide v blago hipokalcemijo, KLO. 3 – klasična oblika, variacija fenotipa (diagnoza se lahko postavi šele v odrasli dobi), blažja hiperkalcemija in NK, potencialna KLO. 4 – huda antenatalna oblika s senzorično izgubo sluha, blažja hiperkalcemija in NK. 5 – zgodnja hipokalcemija s simptomi in hiperkalcemija z NK, ki ji sledi klasična oblika.
Dentova bolezen (incidenca sicer ni znana, doslej pa je bila bolezen ugotovljena v približno 250 družinah)	1: CLCN5 (XR) 2: OCRL1 (XR)	1 – prizadeti so fantje, Fanconijev sindrom (aminoacidurija, fosfaturija, glikozurija, izplavljanje kalija, nepravilna acidifikacija), proteinurija, hiperkalcemija, ki se zmanjšuje s starostjo, NK, NL, KLO. 2 – fenotip, podoben Bartterjevemu sindromu, a brez prizadetosti oči.
Lowejev (okulorencerebralni) sindrom (incidenca 1/500.000)	OCRL1 (XR)	Prizadeti so fantje, sicer značilno: prirojena siva mrena, razvojni zaostanek, hipotonija, rahitis, motnja proksimalnega tubula (aminoacidurija, motnja resorpcije fosfata, bikarbonata), proteinurija v nefrotskem območju, metabolna acidoza, hiperkalcemija, NK, UL, KLO.

Genetska bolezen	Gen ali protein (dedovanje)	Glavne značilnosti
Urolitiaz, osteopetroza in vztrajajoča hipofosfatemija	NPT2a (AD).	Povečano izločanje fosfata skozi ledvici, ↓P, ↑vitamin D, ↑alkalna fosfataza, ↓PTH, hiperkalcemija, hiperkalciturija.
Dedni hipofosfatski rahitis s hiperkalciturijo (prevalenca 1/250.000)	NPT2c (AR).	Povečano izločanje fosfata skozi ledvici, ↓P, hud rahitis, hiperkalciturija brez hiperkalcemije, UL.
Williams-Beurenov sindrom (prevalenca 1/7.500 –18.000)	Delecija več genov na 7. kromosomu: ELN, LIMK1, RFC2 (sporadični pojav).	Večsistemska prizadetost z razvojnim zaostankom, obrazne značilnosti t. i. »nasmejanega otroka«, srčno-žilne nepravilnosti (aortna stenoza), nepravilnosti ledvic in vezivnih tkiv, prehodna hiperkalcemija s hiperkalciturijo, NK, UL.
Družinska hipomagnezemija s hiperkalciturijo in nefrokalcinozo (prevalenca < 1/1.000.000)	CLDN16 (AR).	Hipomagnezemija s simptomi in hipokalcemija, hiperkalciturija, NK, UL, motnja distalnega ledvičnega tubula, KLO.
Družinska hipomagnezemija s hiperkalciturijo in nefrokalcinozo ter prizadetostjo oči	CLDN19 (AR).	Značilnosti neposredno zgoraj opisane bolezni s številnimi očesnimi nepravilnostmi.
Wilsonova bolezen	ATP7B (AR).	Fanconijev sindrom, motnje delovanja jeter, nevrološki simptomi, Kayser-Fleischerjevi obroči roženice, povečano izločanje bakra, zmanjšane vrednosti ceruloplazmina, hiperkalciturija, UL, NC, KLO.
Tirozinemija tipa 1 (prevalenca 1/100.000)	FAH (AR).	Fanconijev sindrom, rahitis, odpoved jeter, koagulopatija, hiperkalciturija, NK, UL, KLO.
Liddlov sindrom (pseudohipoadosteronizem tipa 1) (prevalenca neznana, o bolezni poročali v pribl. 80 družinah globalno)	SCNN1B, SCNN1G/β in podenote -γ epitelnega natrijevega kanalčka (AD).	Redka bolezen, triada hipokalemije, alkaloze in na natrij občutljive hipertenzije, znižana koncentracija aldosterona, hiperkalciturija, NK, KLO; zdravljenje z amiloridom (zaviralec epitelnega natrijevega kanalčka).
Gordonov sindrom (pseudohipoadosteronizem tipa 2) (pri približno 180 posameznikih in njihovih družinah globalno)	WNK1, WNK4 (AD).	Hiperkalemija, metabolna acidoza (zmanjšano izločanje amoniaka), hipertenzija in hiperkalciturija.
Hiperoksalurija (incidenca 1–2/10.000.000)	Tip I: AGXT (AR) – v 80–90 %. Tip II: GRHPR (AR) – v 10 %. Tip III: DHAPSL/4 (AR). Atipična: genetika neznana.	I: ponavljajoča se UL, okužbe sečil, huda hiperoksalurija, KLO, sistemski depoziti oksalata z napredujočo ledvično okvaro. II: ponavljajoča se UL, redkeje NK, poleg hiperoksalurije so v urinu povišane vrednosti L-glicerina, vendar manjša nevarnost KLO. III: malo podatkov, blažja oblika, brez KLO. Atipična: prekrivanje znakov za I, II, III, negativni genetski izvidi, nejasno tveganje KLO.
Cistinurija (prevalenca 1/10.000)	Tip I: SLC3A1 (AR)- Tip II: SLC7A9 (AD z delno penetranco). Mešani I/II tip: večinoma SLC7A9.	Nepravilni ledvični prenos cistina in dvobazičnih aminokislin, povišana vrednost cistina v urinu.
Hiperurikozurija: *Lesch-Nyhanov sindrom (prevalenca 1/380.000) **Delno pomanjkanje hipoksantin-gvanin-fosforiboziltransferaze ***Glikogenoza tipa 1a (incidenca 1/100.000)	*HPRT – hipoksantin-gvanin-fosforiboziltransferaza (XR). *** G6PC (AR).	*Simptomi pri fantih, normalnemu rojstvu sledi napredujoč razvojni zaostanek, putika, hiperurikozurija, ponavljajoča se UL, avtomutilacija. **Hiperurikozurija, širok spekter simptomov, a z možnim potekom brez simptomov ali pa pogosteje z milejšim potekom. ***Epizode hude hipoglikemije, laktatna acidoza, hiperurikozemija, hiperkalciturija, hipocitraturija, ponavljajoča se UL, NK, Fanconijev sindrom, ledvična amiloidoza, KLO, žariščna glomeruloskleroza.
Hipourikozurija: *Pomanjkanje adenin-fosforiboziltransferaze (1/50.000–100.000 v populaciji kavkaške rase (belci) **Ksanturinurija ***Prenašalec urata 1	*APRT (AR). **XDH (AR). ***SLC22A12 (AR).	*Nabiranje netopne oblike purinov v urinu, UL, KLO. **Zmanjšane koncentracije urata v serumu in urinu, ksanturinurija, UL. ***Sporadična/družinska ledvična hipourikemija, UL, tveganje za akutno ledvično okvaro, povezano s telesnim naporom.
Ledvična tubulna acidoza tipa 1 (prevalenca 46/1.000.000)	*ATP6V1 (AR). **ATPVOA4 (AR). ***SLC4A1 (AD). ****SLC4A1 (AR).	*Distalna ledvična tubulna acidoza, metabolna acidoza, NK, izguba sluha, hipocitraturija, hiperkalciturija, UL, NL, hipokalemija, rahitis, nenapredovanje rasti. **Kasnejši nastop senzorinevralne naglušnosti. ***Distalna tubulna acidoza s kasnejšim nastopom, blažja oblika metabolne acidoze, hipokalemija, hipocitraturija, hiperkalciturija, UL, NK, občasno tudi rahitis. ****Distalna tubulna acidoza z zgodnjim začetkom, metabolna acidoza.



Genetska bolezen	Gen ali protein (dedovanje)	Glavne značilnosti
Ledvična tubulna acidoza tipa 2	SLC4A4 (AR).	Proksimalna ledvična tubulna acidoza (blažja), metabolna acidoza z izgubo bikarbonata, hipokalemija, nenapredovanje rasti, nenormalnosti oči, zob, umska manjzmožnost, hiperkalciurija, hipocitraturija.
Ledvična tubulna acidoza tipa 3	CA2 (AR).	Izguba bikarbonata in nezmožnost acidifikacije urina, možnost prisotnosti osteopetroze (Guilbaud-Vainselov sindrom), intracerebralne kalcifikacije, nenapredovanje v rasti, umska manjzmožnost, prevodna naglušnost.

Legenda: AD – avtosomno-dominantno dedovanje; P – serumski fosfat; Mg – serumski magnezij; PTH – obščitnični hormon; NK – nefrokalcinoza; NL – nefrolitiza; UL – urolitiza; KLO – možnost končne ledvične odpovedi; AR – avtosomno-recesivno dedovanje; XR – na kromosom X vezano dedovanje. V odsotnosti jasno definiranih podtipov se oznaka \* oziroma več \*\*\*.. pri določeni mutaciji nanaša na glavne značilnosti z isto oznako v naslednjem stolpcu.

Na koncentracijo kalcija v krvi in urinu lahko vplivamo že v zgodnjem obdobju s prehranskimi dejavniki. Nefrokalcinozo lahko povzroča tudi čezmeren vnos vitamina D, ki vodi v hiperkalcemijo. Podobno je bilo v literaturi opisano za čezmeren vnos kalcija in fosfata (13, 14). Bolniki s primarnim hiperparatiroidizmom imajo lahko prav tako povišane vrednosti vitamina D ter zato hiperkalcemijo, ki lahko vodi v nadaljnjo nefrokalcinozo in prisotnost ledvičnih kamnov (15).

Na nastanek ledvičnih kamnov lahko vpliva agregacija povečane količine ostalih topljencev v urinu, razvidno v Tabeli 1 (ksantin, oksalat, cistin), ter pomanjkanje inhibitorjev agregacije, kakršno je pri pomanjkanju citrata (16).

## DIAGNOSTICIRANJE NEFROKALCINOZE S PRIKAZOM PRIMERA

### ANAMNEZA

V anamnezi igra pomembno vlogo družinska anamneza, pri kateri iščemo morebitne sorodnike, ki imajo podobne težave kot naš bolnik, saj je veliko vzrokov nefrokalcinoze dednih. V perinatalni anamnezi nas zanima morebitna nedonošenost in z njo povezani zapleti, kot je akutna ledvična okvara in potreba po uporabi diuretikov zanke. Povprašamo tudi po morebitnih zdravilih, ki jih bolnik prejema in ki bi lahko vplivala na povečano izločanje kalcija (nadomeščanje vitamina D in kalcija). Pri našem bolniku z anamnezo nismo odkrili nobenih dejavnikov tveganja za nefrokalcinozo. Zato do UZ pregleda nanjo nismo niti pomislili in smo jo tako odkrili na osnovi vztrajnega diagnosticiranja. Tudi po tej najdbi z dodatnimi vprašanji nismo prejeli dodatnih informacij, ki bi razložile nastanek nefrokalcinoze.

### TELESNI PREGLED

Ob nefrokalcinozi v telesnem pregledu le redko najdemo posebnosti. Izjema je Williams-Beurenov sindrom, za

katerega so značilne tipične obrazne poteze, naštetje v Tabeli 1. Pri našem bolniku jih nismo zaznali, kot tudi ne drugih odstopanj v okviru telesnega pregleda.

### LABORATORIJSKE PREISKAVE

Laboratorijske preiskave pomembno prispevajo k etiološki razjasnitvi nefrokalcinoze, saj z njimi odkrivamo klinične značilnosti posamezne bolezni. V Tabeli 2 predstavljamo laboratorijske preiskave, ki so bile opravljene pri našem bolniku v okviru začetne hospitalizacije. Ob tem je vodil dnevnik vnosa tekočin, iz katerega je bilo razvidno, da je deček popil približno 2.800–3.400 ml dnevno, pogosto pa je pil tudi ponoči.

V nativnem urinskem izvidu sta bili tudi med našo obravnavo prisotni levkociturija in mikrohematurija, ob tem pa so bili vsi eritrociti izomorfnji. V laboratorijskih preiskavah krvi je bila sedimentacija nizka, hemogram pa brez posebnosti. V biokemijskih preiskavah krvi je bila mejno povišana vrednost kreatinina, povišani sta bili tudi vrednosti cistatina C ter urata. Na zgornji meji sta bili vrednosti ioniziranega kalcija ter osmolarnost plazme. Vrednosti komplementov in elektroforeza proteinov so bili v mejah normale. Količina vitamina D je bila normalna. V enkratnem vzorcu jutranjega urina je bila osmolarnost nizka, razmerje kalcij/kreatinin pa 1, kar je povišano. Prisotni sta bili tudi mikroalbuminurija in izguba imunoglobulina G preko urina, ob tem pa je bil alfa-1-mikroglobulin negativen. V zbirku 24-urnega urina pomembnejša proteinurija ni bila prisotna.

Ob tem je med hospitalizacijo opravil: 24-urno meritev krvnega tlaka, ki je prikazala normalne vrednosti, UZ trebuha, ki je potrdil medularno nefrokalcinozo, vendar brez dodatnih morfoloških posebnosti v trebušni votlini. Telesna teža je bila 23,9 kg (85. percentil za starost) in višina 119 cm (80. percentil za starost).

Iz opravljenih preiskav smo tako ugotovili, da gre pri bolniku za medularno nefrokalcinozo s povišanimi vrednostmi kreatinina in cistatina C. Ugotovljena je bila tudi hiperkalciurija, znižane vrednosti aminokislin v urinu,

**Tabela 2:** Laboratorijske preiskave urina in krvi pri obravnavi bolnika z nefrokalcinozo. Okrepljene so pomembne patološke vrednosti.

Osnovna analiza urina	24-urni zbirke urina (preiskava metabolitov)	Jutranji vzorec urina	Laboratorijske preiskave krvi
U-specifična teža: 1,007 U-pH: 6,0 U-nitriti: negativno U-proteini: 0 U-glukoza: 0 U-metilketoni: 0 U-urobilinogen: < 17 U-bilirubin: 0 U-eritrociti: 87 U-levkociti: 172 U-bakterije: 26 U-cilindri: 0 U-epitelne celice: 0 U-eritrociti: 11 – 20 U-levkociti: 31 – 40 U-bakterije: malo U-cilindri: 0 U-epitelne celice: prisotne U-dismorfizem eritrocitov: izomorfnih 100 %	dU-Kalij: 23 mmol dU-Natrij: 68 mmol dU-Kalcij: 5,1 mmol dU-Magnezij (A): 2,0 mmol dU-Magnezij: 3,0 mmol dU-Kreatinin I.: 2,0 mmol dU-Urat: 0,9 mmol dU-Fosfati: 12 mmol dU-Citrati 0,41 mmol dU-Citrati/kreatinin: 0,2 mmol/mmol dU-Oksalati: 63 µmol dU-Oksalati/kreatinin: 32 µmol/mmol	U-kreatinin: 3,26 mmol/l U-albumini: 56 mg/l U-albumin/kreatinin: 152 mg/g U-albumin/kreatinin SI: 17,2 g/mol U-kalcij: 3,84 mmol/l U-immunoglobulin G: 12,3 mg/l U-immunoglobulin G/kreatinin: 3,8 g/mol U-A-1-mikroglobulin: < 8 mg/l U-osmolalnost: 328 mosm/kg U-kalcij/U-kreatinin: 1,18	Sedimentacija: 11 mm/uro Hemogram in diferencialna krvna slika: brez posebnosti. Kapilarna kri: pH 7,38, prebitek baz 2,8 mmol/l, bikarbonat 21,1 mmol/l, pCO <sub>2</sub> 4,78 kPa, pO <sub>2</sub> 10,6 kPa, anionska vrzel 13 mmol/l. Cistatin C: 1,56 mg/l Albumin: 45 g/l Proteini: 83 g/l Sečnina: 7,9 mmol/l Kreatinin: 54 µmol/l Urat: 412 µmol/l CRP < 3 mg/l, hepatogram: brez posebnosti Alkalna fosfataza: 4,51 µkat/l Elektroliti: Na 142 mmol/l, K 4,43 mmol/l, Cl 109 mmol/l, Ca 2,59 mmol/l, iCa 1,35 mmol/l, Mg 0,72 mmol/l, P 1,45 mmol/l Osmolalnost 297 mosm/kg Proteinogram: brez posebnosti Vitamin D: 104,4 nmol/l, <b>PTH: 95,7 ng/l</b> C3 komplement: 1,35 g/l C4 komplement: 0,21 g/l
Zbirke 24-urnega urina: količina 1.500 ml, U-kreatinin 1,72 mmol/l, dU-proteini: 0,15 g/dan, S-kreatinin: 53 µmol/l, <b>Očistek kreatinina: 66 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>			
Organske kisline v urinu: ni odstopov, ki bi kazali na katero od testiranih presnovnih bolezni			
Aminokisline v urinu: številne aminokisline <b>so znižane pod spodnjo mejo</b> – nespecifično. Predlagamo kontrolo aminokislin v plazmi in v urinu.			
Genetske preiskave: odposlano.			

povišan urat ter mejno povišana vrednost ioniziranega kalcija. Z opravljenimi preiskavami jasnega vzroka nefrokalcinoze nismo mogli opredeliti, zato smo dečka spremljali ter čakali izvide genetskih preiskav. Svetovali smo skrb za dobro hidriranost, dieto ob povišanem uratu ter ob vztrajanju povišanih vrednosti kljub dieti zdravljenje z alopurinolom.

Ob spremljanju dečka večjih zdravstvenih težav nismo zaznali, alopurinol pa je dobro prenašal. Laboratorijski izvidi so bili večinoma podobni prvi obravnavi, razen vrednosti urata, ki so se ob zdravljenju znižale, ter magnezija v urinu, katerega vrednost se je povišala. Dodatno je bil obščitnični hormon povišan, a se je med obravnavo nekoliko znižal. Ob kasnejših kontrolnih pregledih sta se izrazila nižja vrednost citrata v urinu ter povečano izločanje magnezija skozi ledvici. Vrednost magnezija je bila ves čas v spodnjem normalnem območju.

Po 7 mesecih smo prejeli izvide genetskih preiskav, ki so govorile v prid mutaciji gena za claudin-16, ki ga povezujemo z družinsko hipomagnezemijo s hiperkalciurijo in nefrokalcinozo.

## **DRUŽINSKA HIPOMAGNEZEMIJA S HIPERKALCIURIJO IN NEFROKALCINOZO**

Družinska hipomagnezemija s hiperkalciurijo in nefrokalcinozo je genetska bolezen, katere vzrok je mutacija v genu za claudin-16 ali v genu za claudin-19. Gre za molekuli, ki igrata pomembno vlogo pri tvorbi kompleksov in selektivnosti tesnih stikov v širokem ascendentnem delu Henlejeve zanke. Mutacija vodi v izgubo selektivnosti kationov, kar vodi do čezmernega izgubljanja magnezija in kalcija skozi ledvice ter v značilno triado hipomagnezemije, hiperkalciurije in nefrokalcinoze. Pogostejši začetni simptomi so polidipsija s poliurijo ter pogoste okužbe sečil. Ostali simptomi in znaki vključujejo nefrolitiazno, bolečine v trebuhu, epileptične krče, mišične krče in nenapredovanje rasti. V laboratorijskih preiskavah najdemo povišane vrednosti paratiroidnega hormona, delno distalno tubulno acidozo, hipocitraturijo in hiperurikemijo (17). Prevalenca bolezni je < 1/1.000.000 (18).

Pri našem bolniku najdemo več dejavnikov, ki so značilni za bolezen, ki je bila potrjena tudi z genetskimi preiskavami.

Pri dečku je bilo prisotno pogosto pitje tekočin z velikim dnevnim vnosom tekočin. Razen vnetja sečnega mehurja v zgodnjem obdobju ni imel jasnih oz. ponavljajočih se okužb sečil. Z vidika rasti je dobro napredoval, prav tako ni imel drugih simptomov.

Nefrokalcinoza je bila odkrita zaradi patoloških presejalnih testov v okviru sistematskega pregleda, s čimer se ponovno poudarja pomen preiskav urina na primarni ravni, saj gre za bolezen, na katere ob stanju simptomov ne moremo pomisliti. Pozna postavitev diagnoze vodi v pomembne posledice z vidika ledvičnega delovanja; v našem primeru smo dečku odkrili bolezen v otroški dobi, vendar so bili že ob prvi in ob vseh naslednjih obravnavah povišani ledvični retenti, kar je kazalo na prisotnost kronične ledvične bolezni. Hkrati smo našli povišan občitnični hormon ter urat, kasneje pa se je izrazila tudi hipocitraturija. Vse to so lahko laboratorijske značilnosti genetske bolezni. V našem primeru izrazite hipomagnezemije nismo zaznali, je pa bil serumski magnezij ves čas v spodnjem normalnem območju.

## Zdravljenje

Terapevtske možnosti zdravljenja družinske hipomagnezemije s hiperkalciurijo in nefrokalcinozo so omejene. Zdravljenje temelji na nadomeščanju magnezija in uporabi tiazidnih diuretikov ter na podpornem zdravljenju ter zdravljenju zapletov. Slednji vključujejo ledvične kamne, okužbe sečil in elektrolitske nepravilnosti; podporno zdravljenje tako vključuje hidriranje, analgetično ali antibiotično zdravljenje. Bolezen lahko napreduje v končno ledvično odpoved, ko se poslužujemo metod nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi (19).

V našem primeru smo za dečka svetovali skrb za ustrezno hidracijo, s čimer deček zaradi predhodne polidipsije težav ni imel. Ob povišanih vrednostih urata smo po nasvetu dietetičarke odredili prehranska navodila in kasneje ob vztrajanju povišanih vrednosti urata uvedli zdravljenje z alopurinolom in vitaminom D. Glede na potrjeno diagnozo in hiperkalciurijo smo se odločili še za zdravljenje s kalijevim citratom, da bi alkalizirali urin. Zaradi možnosti očesnih pojavov pri mutaciji gena za claudin-19 smo dečka poslali še na preventivni pregled k oftalmologu, kljub temu, da zaenkrat v genu za claudin-16 o tem niso poročali. Magnezija ob normalnih vrednostih nismo nadomeščali. Prav tako se ob ugodnih laboratorijskih izvidih (še) nismo odločili za zdravljenje s tiazidnimi diuretiki, ki so v pediatrični populaciji redkeje uporabljajo, zaradi česar je manj podatkov o varni rabi pri otrocih.

V Tabeli 3 prikazujemo dinamiko pomembnejših laboratorijskih izvidov v času med prvo hospitalizacijo in zadnjim pregledom (v času pisanja članka) ob rednem

jemanju predpisanih zdravil. Med prvim in zadnjim pregledom je preteklo približno leto in pol.

**Tabela 3:** Dinamika pomembnejših laboratorijskih izvidov med prvo hospitalizacijo in zadnjim pregledom; S – serumski, U – urinski.

Laboratorijski kazalec	Vrednost ob prvi hospitalizaciji	Vrednost ob zadnjem pregledu
S-Cistatin C (mg/l)	1,56	1,50
S-Kreatinin (μmol/l)	54	67
Ocenjena glomerulna filtracija (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	> 75 (78,4)	67
U-albumin/kreatinin SI (g/mol)	17,2	16,5
S-Urat (μmol/l)	412	153
U-pH	6,0	7,5
S-PTH (ng/l)	95,7	79,7
U-kalcij/kreatinin	1,18	0,65

Pri dečku smo ob zadnjem pregledu ugotavljali zadovoljivo ledvično funkcijo z blago povišanima cistatinom C ter kreatininom, vendar s podobnimi vrednostmi kot ob prvem pregledu. Z alopurinolom smo urat pomembno znižali. S kalijevim citratom je urin dobro alkaliziran in ga ohranjamo v tem območju v želji, da se preprečijo zapleti ob čezmerni alkalizaciji urina, ki prav tako lahko vodi v nastanek kamnov. Ob terapiji se je nekoliko znižala vrednost občitničnega hormona ter razmerje med kalcijem in kreatininom. Serumski kalij je bil ves čas v normalnem območju. Deček zdravila dobro prenaša in nima težav.

V okviru multidisciplinarne obravnave sodelujemo zdravniki pediatri s sestrami z nefrološkim znanjem, genetiki, urologi, dietetičarko in številnimi drugimi. Pri obravnavi redkih genetskih bolezni v zgodnjem otroštvu je multidisciplinarni pristop nujnost.

## ZAKLJUČEK

Pri skoraj 6-letnem fantu smo kot vzrok nefrokalcinoze potrdili družinsko hipomagnezemijo s hiperkalciurijo in nefrokalcinozo, kar so ob takšnih ugotovitvah z veliko verjetnostjo značilnosti genetske bolezni. Slednja je posledica mutacij genov za claudin-16 ali -19, ki zapisujeta beljakovini, kritični v vzdrževanju tesnih stikov in njihove selektivnosti v širokem ascendentnem delu Henlejeve zanke. Ob izgubi njihove funkcije tako pride do čezmernega izgubljanja magnezija in kalcija skozi ledvici s pripadajočo klinično sliko. Dečka smo zdravili glede na izraženost bolezni v laboratorijskih izvidih in ob tem opažali izboljšanje stanja. Napoved izida bolezni je ob tako majhnem številu opisanih

bolnikov precej nejasna. Dečka bomo nadalje spremljali v okviru multidisciplinarnе obravnave.

## LITERATURA

- Monet-Didailler C, Chateil JF, Allard L, Godron-Dubrasquet A, Harambat J. Nephrocalcinosis in children. *Nephrol Ther.* 2021; 17: 58–66.
- Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, Conneman N, van Zwieten PH, Holscher HC, Zonderland HM, et al. Etiology of nephrocalcinosis in preterm neonates: association of nutritional intake and urinary parameters. *Kidney Int.* 2000; 58: 2102–10.
- Oh GJ, Butani L. Nephrocalcinosis in neonates. *Neoreviews.* 2024; 25: e88–98.
- Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 403–13.
- Miah T, Kamat D. Pediatric nephrolithiasis: a review. *Pediatr Ann.* 2017; 46: e242–4.
- Gückel C, Benz-Bohm G, Roth B. Nephrocalcinosis in childhood. Sonographic findings and differential diagnosis. *Rofo.* 1989; 151: 301–5.
- Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int.* 2011; 80: 1278–91.
- Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 221–30.
- Nasseri F, Azhir A, Rahmanian S, Iranpour R, Adibi A. Nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010; 21: 284–9.
- Gimpel C, Krause A, Franck P, Krueger M, von Schnakenburg C. Exposure to furosemide as the strongest risk factor for nephrocalcinosis in preterm infants. *Pediatr Int.* 2010; 52: 51–6.
- Mohamed GB, Ibrahim MA, Abdel Hameed WM. Nephrocalcinosis in pre-term neonates: a study of incidence and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25: 326–32.
- Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 1659–73.
- Ketha H, Wadams H, Lteif A, Singh RJ. Iatrogenic vitamin D toxicity in an infant – a case report and review of literature. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015; 148: 14–8.
- Hoppe B, Hesse A, Neuhaus T, Fanconi S, Forster I, Blau N, et al. Urinary saturation and nephrocalcinosis in preterm infants: effect of parenteral nutrition. *Arch Dis Child.* 1993; 69: 299–303.
- Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc.* 2012; 75: 425–34.
- Sikora P, Roth B, Kribs A, Michalk DV, Hesse A, Hoppe B. Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants. *Kidney Int.* 2003; 63: 2194–9.
- Hou J, Goodenough DA. Claudin-16 and claudin-19 function in the thick ascending limb. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010; 19: 483–8.
- Vargas-Poussou R. Primary hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Orphanet* 2014 [cited 2024 April 17]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/306516>.
- Claverie-Martin F. Familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: clinical and molecular characteristics. *Clin Kidney J.* 2015; 8: 656–64.

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](mailto:mirjammocnik91@gmail.com)

## SLIKOVNI IZVLEČEK

### BOLNIK S TUBULOPATIJO

#### Prikaz primera - nefrokalcinoza



6-letni o:

Nefrokalcinoza

Povišani ledvični retenti,  
hiperkalciurija, povišan urat,  
povišan iCa

Tekom sledenja dodatno ↑  
PTH, ↑ Mg v urinu, ↓ citrat v  
urinu, s-Mg v spodnjem  
normalnem območju

Genetika: mutacija gena za  
claudin-16 → družinska  
hipomagnezemia s  
hiperkalciurijo in  
nefrokalcinozo

- Pogosto brezsimptomna
- V otroštvu glavni vzrok genetske ali presnovne bolezni



Posamezne redke, različne klinične slike

**VZGOJNO-IZOBRAŽEVALNI  
MATERIALI ZA  
BOLNIKE IN STARŠE**



## POMOČ je potrebna ob:

- povišani telesni temperaturi,
- bruhanju, odklanjanju hrane,
- bolečini,
- izpadu nefrostomskega katetra ali poškodbi kateregakoli dela nefrostome,
- premajhni količini urina,
- spremenjeni barvi urina (kri v urinu, moten urin),
- uhajanju urina ob vstopnem mestu nefrostomskega katetra (mokra preveza),
- krvavitvi iz vstopnega mesta, vnetnih spremembah okoli vstopnega mesta (oteklina, rdečina, gnojni izcedek, bolečina ob dotiku),
- če popusti šiv okoli nefrostomskega katetra.

- Nega otrokove kože:
- kopanja ne pripravljamo,
- priporoča se tuširanje posameznih delov telesa ali umivanje s krpami,
- za tuširanje vstopno mesto zaščitimo,
- za tuširanje novorojenčka sta zaradi varnosti potrebni dve osebi.

### Ne pozabite na:

- redne aplikacije zdravil po navodilih zdravnika,
- vključno z antibiotikom,
- redno prehrano z zadostnim vnosom tekočin, ki je še posebej pomemben za dobro delovanje ledvic.

### Urin ne odteka po nefrostomi?

Urin lahko zastane, če je:

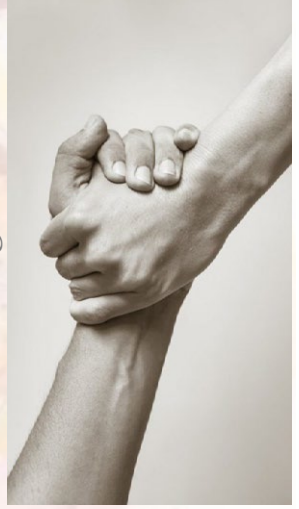
- zamašen nefrostomski kateter,
- zbiralna vrečka nameščena previsoko,
- nefrostomski kateter prepognjen ali celo izvlečen iz ledvičnega meha.

## Oskrba NEFROSTOME pri dojenčku in otroku

Informacije za starše in  
bolnike

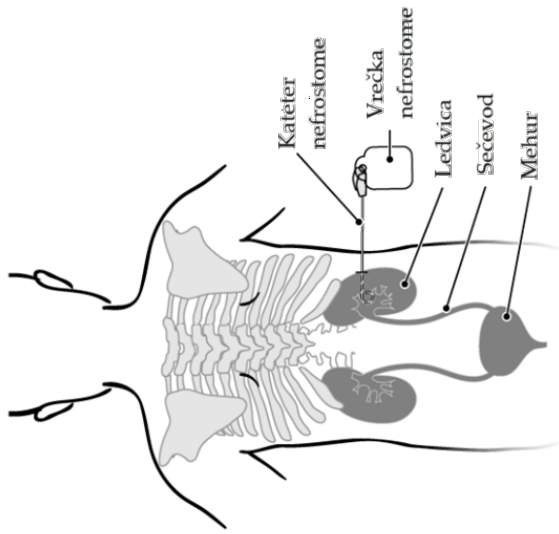
Klinika za pediatrijo, Enota za pediatrično nefrologijo  
in arterijsko hipertenzijo

G24.01P0000063\_izd1\_21.8.2024\_mmm  
Velja od: 22. 8. 2024



### Kaj je NEFROSTOMA?

- povezava med votlim sistemom ledvice in površino telesa:



Najpogosteje je vstavljena zaradi ovire pri odtoku urina.

\*Indikacije za vstavitev: dekompresija pri zapori odtoka seča, drenaža pri okužbi ledvic ali hemoragičnem cistitisu, preusmeritev toka urina (zdravljenje fistul, poškodb), ekstrakcija ali raztapljanje kamnov, širjenje sečevoda, aplikacija zdravil v ledvico, nefroskopiija.

Omogoča nemoten iztok

urina. Vstavi se pod ultrazvočnim nadzorom in nato na zunanjem delu prišije na kožo.



Kateter (ali cevka) je povezan z vrečko za zbiranje urina, ki jo je treba namestiti nižje od otroka.

Vrečko izpraznimo, ko je do 2/3 napolnjena (ali pogosteje). Med praznjenjem mora biti prav tako nameščena nižje. Skrbimo za čistost postopka.

**OPAZUJEMO** količino in barvo urina.

Vstopno mesto katetra:

- preveza naj bo suha (mokra → urin uhaja),
- koža naj bo čista in brez znakov vnetja (rdečina, otekline, bolečina in gnojni izcedek).

**PREVEZO** izvajamo na 2-3 dni.

**KAKO?**

- umijemo in razkužimo si roke,
- pripravimo zmočene in suhe zložence ter obliž,
- nežno odstranimo staro oblogo okoli vstopnega mesta,
- ponovno si umijemo in razkužimo roke,
- pregledamo vstopno mesto,
- posušene izcedke očistimo s sterilno raztopino,
- okolico prekrijemo s suhimi zloženci,
- prelepimo z ustreznim obližem.

Med oskrbo kateter vedno držimo v rahli zanki ter ga po oskrbi tako tudi učvrstimo → da preprečimo vlek katetra.





Klinika za pediatrijo, Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

## Prehrana bolnikov z boleznijo ledvic v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju

Informacije za starše in bolnike

G24.01P0000062\_izd1\_16.7.2024\_mm

Velja od: 17. 7. 2024



**Dojenčki** s kronično ledvično boleznijo: **prednostno dojenje** do 6. meseca starosti (idealna sestava)

Nadalje uvajanje goste hrane → ponujanje uravnotežene prehrane s širokim izborom živil, okusov in tekstur, za spodbujanje razvoja ustnih motoričnih sposobnosti in zmanjšanje tveganja za težave pri hranjenju

Predlagani prehranski vnos (angl. Suggested Dietary Intake, SDI) za energijo in beljakovine pri otrocih s kronično ledvično boleznijo 2. do 5. stopnje od rojstva do 6. leta starosti

Starost v mesecih	SDI energija (kcal/kg/dan)		SDI beljakovine (g/kg/dan)	SDI beljakovine (g/dan)
	dečki	deklice		
0	93-107		1,52-2,5	8-12
1	93-120		1,52-1,8	8-12
2	93-120		1,4-1,52	8-12
3	82-98		1,4-1,52	8-12
4	82-98		1,3-1,52	9-13
5	72-82		1,3-1,52	9-13
6-9	72-82		1,1-1,3	9-14
10-11	72-82		1,1-1,3	9-15
12	72-120		0,9-1,14	11-14
Starost v letih	SDI energija (kcal/kg/dan)		SDI beljakovine (g/kg/dan)	SDI beljakovine (g/dan)
	dečki	deklice		
2	81-95	79-92	0,9-1,05	11-15
3	80-82	76-77	0,9-1,05	13-15
4-6	67-93	64-90	0,85-0,95	16-22



Ustrezen vnos hranil → primerna rast in razvoj dojenčkov in otrok z boleznijo ledvic



Otrokom s kronično ledvično boleznijo jedi ne solimo.

Izogibamo se industrijsko procesirani hrani, ki je bogata s soljo.

Izzivi prehrane dojenčkov in mlajših otrok s kronično boleznijo ledvic:

- **Pri dojenčkih višja prehranska priporočila** glede na telesno težo (podpora linearni rasti in razvoju možganov)
- Pri kronični boleznijo ledvic **pogosta neješčnost**
- Nezaželjena ocena teže otrok na dializi (preobremenjenost s tekočinami)
- Pri otrocih na dializi moramo upoštevati tudi možne izgube energije z dializo
- **Občasno omejitve vnosa (elektroliti!)**
- Pri dojenčkih in otrocih z boleznijo ledvic se je potrebno **izogibati omejevanju vnosa beljakovin**



# SREČANJE SO OMOGOČILI

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

ASTRAZENECA UK LIMITED

LEK FARMACEVTSKA DRUŽBA

CHIESI SLOVENIJA

GENESIS BIOPHARMA SL

TIK

STADA



# ALI JO ZADRŽUJE HIPOFOSFATAZIJA?

NIŽJA RAST<sup>2</sup>

MIŠIČNO-SKELETNE TEŽAVE<sup>2</sup>

NEFROKALCINOZA<sup>3</sup>

NEPOJASNJENA BOLEČINA<sup>4</sup>

SKELETNE DEFORMACIJE<sup>2</sup>

ZGODNJA IZGUBA MLEČNEGA ZOBA  
S CELO KORENINO<sup>1</sup>

NA VITAMIN B6 ODZIVNI  
EPILEPTIČNI NAPADI<sup>3</sup>



Preverite aktivnost

## ALKALNE FOSFATAZE!

Hipofosfatazija (HPP) je redka, dedna presnovna bolezen, za katero je značilen širok spekter skeletnih in sistemskih znakov ter simptomov, ki se lahko pojavijo pri katerikoli starosti.<sup>2-4</sup>

Ključni biokemični marker za HPP je **trajno znižana aktivnost alkalne fosfataze (AF)**, ki omogoča razlikovanje te bolezni od drugih podobnih stanj.<sup>5-7</sup>

Opomba: Navedeni so le nekateri znaki in simptomi HPP, klinična slika pri posameznem bolniku je lahko drugačna.

1. Bloch-Zupan A. Int J Paediatr Dent. 2016;26:426-438. 2. Rush ET, et al. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):201. 3. Bangura A, et al. Cureus. 2020;12(6):e8594. 4. Tournis S et al. J Clin Med. 2021;10:5676. 5. Fenn JS, et al. J Clin Pathol. 2021;74(10):635-640. 6. Bianchi ML, et al. Osteoporosis Int. 2020;31(8):1445-1460. 7. McKiernan FE, et al. J Bone and Miner Res. 2014;29(7):1651-1660.

