

Laboratorinė medicina.
2017, t. 19, Nr. 2(74), p. 104–108.

Juvenilinė nefronoftizė: diagnozės nustatymo laikas ir inkstų transplantacijos rezultatai

Neringa Giedraitė^{1,2}
Andrius Čekuolis^{1,2}
Rimantė Čerkauskienė^{1,2}
Augustina Jankauskienė^{1,2}

Santrauka

Darbo tikslas. Nefronoftizė (NF) – reta inkstų liga, tačiau dažniausia genetinė vaikų ir paauglių galutinės stadijos lėtinės inkstų ligos (LIL) priežastis. Pirmieji NF simptomai yra nespecifiniai, todėl liga dažniausiai diagnozuojama vėlai. Pacientų gydymas yra simptominis iki galutinės LIL stadijos, kai pradedama pakaitinė inkstų terapija (PIT) – dializė ir inkstų transplantacija. Darbo tikslas buvo išanalizuoti vaikų, kuriems mūsų centre diagnozuota NF, diagnostikos savalaikiškumą, ekstrarenalinę patologiją, PIT pradžios laiką ir inkstų transplantacijos rezultatus.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Retrospektyviai išanalizuoti duomenys 22 pacientų, kuriems Vaikų ligoninėje 1990–2016 m. nustatyta NF diagnozė remiantis klinikiniais požymiais ar patvirtinta genetiškai. Transplantacijos rezultatai įvertinti inkstų transplantatų išgyvenamumu.

Tyrimo rezultatai. Pacientų amžiaus vidurkis diagnozės nustatymo metu buvo $9,1 \pm 3,6$ metų, o amžius išsivysčius galutinės stadijos LIL – $11,9 \pm 3,4$ metų, trims pacientams diagnozė patvirtinta genetiškai. Penktadaliui pacientų NF pasireiškė kartu su ekstrarenaliniais simptomais. Penkiems pacientams pakaitinė inkstų terapija pradėta per 4 mėnesius, diagnozavus NF. PIT dėl galutinės stadijos LIL pradėta dvidešimčiai pacientų. Iš dvidešimties inkstų transplantacijų išankstinė (angl. *preemptive*) transplantacija atlikta 2 vaikams. Per dvidešimt šešerius (vidutiniškai $16,2 \pm 7,5$ metų) stebėsenos metus prarasti 7 transplantuoti inkstai šešiams pacientams, trys iš jų – per pirmuosius penkerius metus. Penki transplantatai prarasti dėl lėtinės transplantato nefropatijos ir du – dėl transplantato nepakankamumo, išsivysčiusio po infekcijos. Bendras transplantato išgyvenamumas po 5, 10, 15 ir 20 metų buvo atitinkamai 90 %, 70 %, 70 % ir 60 %. Po inksto transplantacijos nė vienas pacientui liga neatsinaujino.

Išvados. Nefronoftizės diagnozė dažnai nustatoma per vėlai. Penktadaliui vaikų diagnozuojama ekstrarenalinė patologija. Vaikų, kuriems diagnozuota nefronoftizė, transplantacijos rezultatai yra geri, po inksto transplantacijos liga neatsinaujino.

Reikšminiai žodžiai: nefronoftizė, vaikai, ekstrarenalinė manifestacija, transplantato išgyvenamumas.

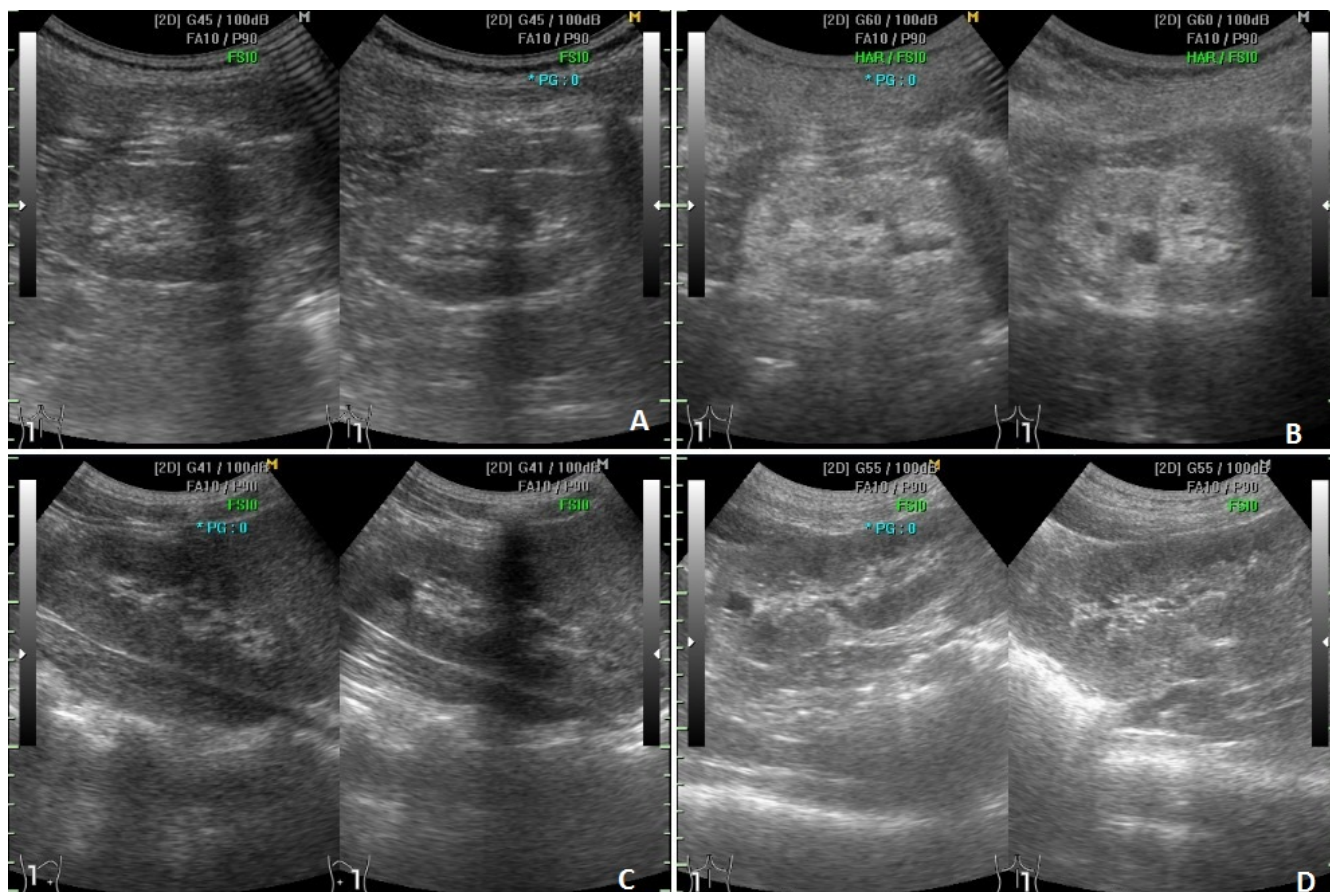
ĮVADAS

Nefronoftizė apima retų autosominiu recesyviniu būdu paveldimų genetiškai

kai heterogeniškų cistinių inkstų ligų grupę. Nefronoftizė vienodai dažnai pasireiškia berniukams ir mergaitėms. Ligos dažnis įvairiose pasaulio

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vaikų ligų klinika
Vilnius University Faculty of Medicine, Clinic of Children Diseases

²Vaikų ligoninė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas
Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos
El. paštas:
augustina.jankauskiene@santa.lt



1 pav. Pacientų, sergančių juvenile nefronoftize, inkstų echoskopijos vaizdai

A, B – 17 metų berniukas. C, D – 13 metų mergaitė. Inkstai hiperechogeniški, A-B – išnykusi, C-D sumažėjusi kortikomedulinė diferenciacija ir cistos kortikomedulinėje srityje

Fig. 1. Renal ultrasound of patients with juvenile nephronophthisis

šalyse skiriasi – Suomijoje 0,13/10 000 gyvų gimusių, Kanadoje 1/50 000, JAV 1/100 000 [1–3].

Pirmieji juvenilinės NF simptomai dažniausiai prasideda vidutiniškai 6 metų amžiuje, tačiau jie yra nespecifiniai (bendras silpnumas, mieguistumas, nuovargis, poliurija, polidipsija) ir ilgą laiką vertinami kaip nereikšmingi, todėl NF diagnozuojama praėjus vidutiniškai 3,5 metų nuo simptomų pradžios, o neretai jau esant galutinės stadijos LIL. Galutinės stadijos LIL įprastai išsivysto 13-ais gyvenimo metais [4, 5].

Nefronoftizė yra dažniausia genetinė vaikų ir jaunų suaugusiųjų galutinės stadijos LIL priežastis [5]. Klinikiniai NF požymiai, esant dar normaliai inkstų funkcijai, susiję su inkstų kanalėlių pažeidimu, koncentracinės funkcijos sutrikimu ir padidėjusiu natrio netekimu su šlapimu. Charakteringas ligos bruožas yra labai sumažėjęs rytinio šlapimo santykinis tankis. Kadangi santykinis tankis labai mažas, proteinurija, inkstų pažeidimui būdingas simptomas, kurį laiką gali likti nepastebėta dėl didelio šlapimo praskiedimo. Dėl šių priežasčių ligos diagnozė neretai būna uždelsta ir

liga diagnozuojama jau esant lėtinio inkstų nepakankamumo sukeltoms komplikacijoms.

Pagal galutinės stadijos LIL išsivystymo laiką nefronoftizė skirstoma į infantilinę, juvenilinę ir paauglių. Juvenilinė nefronoftizė yra dažniausia forma ir sudaro nuo 5 iki 10 % galutinės stadijos inkstų ligos atvejų baltodžiams vaikams [6].

Histopatologiniai ligos požymiai yra periglomerulinė ir intersticinė fibrozė, kanalėlių pamatinės membranos disintegracija ir sustorėjimas bei kanalėlių dilatacija su cistų formavimusi kortikomedulinėje dalyje [6].

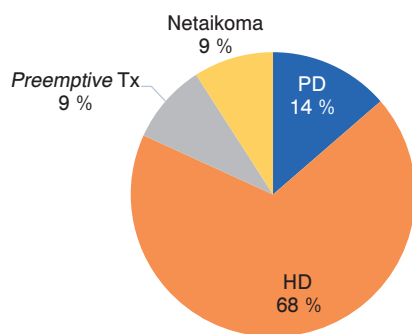
Nefronoftizei diagnozuoti svarbūs echoskopiniai radiniai. Infantilinės NF atveju matomi vidutiniškai padidėję inkstai dėl parenchimos storėjimo, žievės hiperechogeniškumas [7]. Juvenilei NF būdingi vidutinio dydžio ar maži inkstai, padidėjęs jų echogeniškumas, sumažėjusi kortikomedulinė diferenciacija ir cistos kortikomedulinėje zonoje, nors cistos įprastai atsiranda jau pažengus ligai (1 pav.). Taip pat kartais randama šlapimo pūslės patologija (pvz., didelė šlapimo pūslė kaip ilgalaikės poliurijos rezultatas) [8].

Hildebrandt ir Saunier su bendraautorais 1997 m. identifiko pirmąjį su nefronoftize susijusį geną *NPHP1*, kuris yra chromosomoje 2q13 ir koduoja baltymą nefrocistiną [9, 10]. Mutacijos šiame gene yra dažniausia juvenilinės NF priežastis. Nuo tada identifikuota daugiau kaip 12 su nefronoftize susijusių NPH genų, koduojančių nefrocistino baltymų šeimą. Dauguma šių baltymų yra pirminės cilijose, kurios yra labai jautrūs sensoriniai organoidai, esantys beveik visoje žmogaus organizmo ląstelėse. In situ cilijos yra kanalėlių epiteliocitose.

Nefronoftize sergančių pacientų gydymas yra simptominis, kol nepasiekama ESRD. Diagnozuojus galutinės stadijos LIL, pradedama pakaitinė inkstų terapija, atliekama inkstų transplantacija. Nefronoftizės recidyvų transplantate neaprašoma [3, 4, 11].

METODAI

Atlikta 1990–2016 m. Vaikų ligoninėje, VULSK filiale, diagnozuotų nefronoftizės atvejų retrospektyvi analizė.



2 pav. Pakaitinė inkstų terapija nefronoftize sergantiems pacientams

Sutrumpinimai: PD – peritoninė dializė; HD – hemodializė; Preemptive Tx – išankstinė transplantacija

Fig. 2. Renal replacement therapy of patients with nephronophthisis

Įvertinti demografiniai duomenys, amžius diagnozuojant nefronoftizę, ekstrarenaliniai ligos simptomai ir genetinė diagnostika, ligos trukmė iki pakaitinės inkstų terapijos. Inkstų transplantacijos rezultatai įvertinti inkstų transplantatų išgyvenamumu, kuris apskaičiuotas Kaplano ir Mejerio (Kaplan–Meier) metodu.

REZULTATAI

Nuo 1990 m. iki 2016 m. Vaikų ligoninėje gydyti 22 pacientai, kuriems diagnozuota juvenilinė nefronoftizė (14 berniukų, 8 mergaitės). Vidutinis amžius diagnozuojant ligą buvo $9,1 \pm 3,6$ metų (3–14 metų) (žr. lentelę).

Penkiems pacientams diagnozuoti ekstrarenaliniai simptomai: tinklainės kūgelių ir lazdelių tipo distrofija, VII krešėjimo faktoriaus trūkumas, Senior–Løken sindromas, neurogeninė šlapimo pūslė, katarakta.

Trims pacientams nefronoftizės diagnozė patvirtinta genetiškai – aptikta *NPHP1* geno delecija.

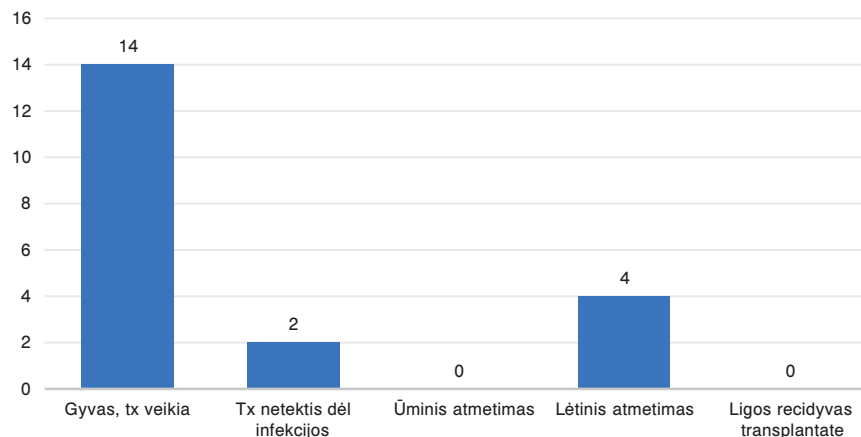
Galutinės stadijos LIL išsivystė vidutiniškai $11,9 \pm 3,4$ metų amžiuje, penkiems pacientams (23 %) PIT pradėta per 4 mėnesius nuo kreipimosi į nefrologus ir nefronoftizės diagnozavimo, dviem iš jų nefronoftizė diagnozuota jau esant galutinės stadijos LIL ir PIT pradėta nedelsiant. Pakaitinė inkstų terapija (hemodializė, peritoninė dializė ar inksto transplantacija) taikyta 20 (91 %) pacientų, dviem pacientams PIT netaikyta, jiems diagnozuota trečios ir ketvirtos stadijos LIL (2 pav.).

Iš 20 pacientų, kuriems atlikta inksto transplantacija, dviem (9 %) ji buvo išankstinė (angl. *preemptive*).

Lentelė. Pacientų amžius diagnozuojant ligą ir nustatant galutinės stadijos LIL
Table. Patient age at diagnosis and end-stage renal disease

	Amžius diagnozės nustatymo metu (metais)		Amžius išsivysčius galutinės stadijos LIL (metais)	
	N (%)	Amžius	N (%)	Amžius
Berniukai	14 (63,6 %)	$9,4 \pm 3,1$	12 (60 %)	$11,9 \pm 2,6$
Mergaitės	8 (36,4 %)	$8,5 \pm 4,5$	8 (40 %)	$11,8 \pm 4,5$
Visi	22	$9,1 \pm 3,6$	20	$11,9 \pm 3,4$

Inksto transplantacijos baigtys, N=20



3 pav. Baigtys po transplantacijos

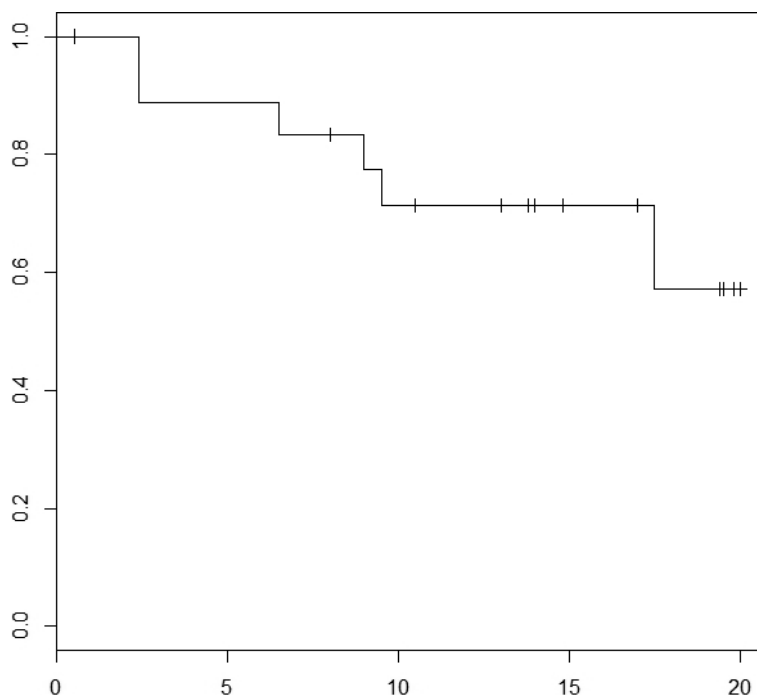
Sutrumpinimai: Tx – transplantatas

Fig. 3. Outcomes of kidney transplantation

Dešimt (50 %) transplantatų buvo kadaveriniai ir dešimt – iš gyvo gimininio donoro.

Per vidutiniškai $16,2 \pm 7,5$ (nuo 0,75 iki 26 metų) stebėsenos metus prarasti septyni transplantuoti inkstai šešiams pacientams: penki – dėl lėtinės transplantato nefropatijos, du –

dėl transplantato nepakankamumo, išsivysčiusio po infekcijos (3 pav.). Du pacientai transplantatą prarado per pirmuosius 5 metus, o bendras vidutinis transplantato išgyvenamumo laikas buvo $7,3 \pm 5,4$ metų. Visiems šešiams pacientams atlikta pakartotinė transplantacija, vienam pacientui



4 pav. Transplantato išgyvenamumo Kaplano ir Mejerio kreivė

Fig. 4. Kaplan-Meier estimate for graft survival

inkstų transplantacija atlikta du kartus.

Bendras transplantato išgyvenamumas po 5, 10, 15 ir 20 metų buvo atitinkamai 90 %, 70 %, 70 % ir 60 % (4 pav.).

DISKUSIJA

Inksto transplantacija 1996–2015 metais Vaikų ligoninėje, VULSK filiale, atlikta 61 vaikui, iš jų 14-ai (23 %) galutinės stadijos LIL priežastis buvo nefronoftizė.

Laikas nuo ligos pradžios iki klininių simptomų pasireiškimo gana ilgas, o tokie simptomai kaip nuovargis, bendras silpnumas, mieguistumas, poliurija, polidipsija yra nespecifiniai, todėl neretai liga įtariama jau esant LIL komplikacijoms (anemijai, hipertenzijai, šarmų ir rūgščių balanso sutrikimams, kalcio ir fosforo apykaitos sutrikimams, fizinio vystymosi atsilikimui), kai pakaitinę inkstų terapiją tenka pradėti skubiai. Vienas iš simptomų, galinčių padėti įtarti nefronoftizę, yra šlapimo santykinio tankio sumažėjimas, deja, šis šlapimo tyrimo rodiklis gydytojų neretai pamiršamas ir nevertinamas. Nefronoftizės diagnozė, kuri nustatoma remiantis klinikiniais ir echoskopiniais duomenimis, patvirtina genetinis ištyrimas, kuris mūsų tiriamojoje grupėje atliktas 3 pacientams, jiems nustatyta geno *NPHP1* iškrita, o tai, literatūros duomenimis, yra dažniausia nefronoftizės atveju nustatoma mutacija [12].

Tai, kad nefronoftizė gana sunkiai ir pavėluotai atpažįstama, matome ir mūsų pacientų grupėje, nes kiek daugiau nei penktadaliui pacientų pakaitinė inkstų terapija buvo pradėta per pirmuosius keturis mėnesius nuo ligos diagnozavimo, o dviem iš jų dėl ga-

lutinės stadijos LIL pakaitinė inkstų terapija turėjo būti pradėta nedelsiant.

Ekstrarenaliniai simptomai pasitaiko nuo 10 % iki 20 % pacientų, taip pat nefronoftizė gali būti susijusi su kitais sindromais – *Joubert*, *Meckel-Gruber*, *Cogan*. Mūsų tiriamųjų grupėje ekstrarenaliniai simptomai identifikuoti 5 (23 %) pacientams.

NF sergančių pacientų gydymas yra simptominis, kol pasiekama galutinės stadijos LIL. Ypač svarbus šiuo atveju yra intensyvus hipertenzijos gydymas. 2010 m. buvo atliktas ESCAPE tyrimas, kuriame tirti 2–4 stadijos LIL sergantys 3–18 metų pacientai. Jiems buvo skiriamas angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius ramiprilis. Pacientai atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti į dvi grupes: intensyvios kontrolės, kai siektinas arterinis kraujo spaudimas (AKS) yra mažiau 50-o procentilio, ir tradicinės kontrolės (siektinas AKS yra tarp 50-o ir 90-o procentilio). Remiantis šio tyrimo rezultatais, intensyvi hipertenzijos kontrolė skiriant AKF inhibitorius maksimaliomis dozėmis lėtina lėtinės inkstų ligos progresavimą [13]. Todėl pacientams, sergantiems NF, rekomenduojama intensyvi hipertenzijos kontrolė AKF inhibitoriais, tikintis sulėtinti inkstų nepakankamumo progresavimą.

Nors inkstų funkcija visiems nefronoftizė sergantiems pacientams palaipsniui blogėja iki galutinės stadijos LIL, kuri diagnozuojama gana ankstyvame amžiuje, tyrimai rodo, kad inkstų transplantacijos rezultatai pacientams, sergantiems juveniline nefronoftizė, yra puikūs. Literatūroje taip pat nėra duomenų ir apie ligos atkrytį po transplantacijos.

Remiantis Šiaurės Amerikos vaikų inkstų transplantacijos tyrimu (angl.

North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, NAPRTCS), NF sergančių vaikų transplantato išgyvenamumas buvo reikšmingai geresnis, palyginti su transplantacijomis dėl kitų pirminių inkstų ligų, nors trombozės ir lėtinio atmetimo dažnis buvo panašus. Po-transplantacinė poliurija, kuri būdinga NF pacientams, taip pat nepadidino trombozės rizikos ir nesutrumpino transplantato išgyvenamumo laiko, lyginant su visais duomenų bazėje buvusių pacientų duomenimis [11]. Ligos recidyvas transplantate nedidino vieno mūsų tyrimo pacientui, o bendras transplantato išgyvenamumas po 5 metų buvo net 90 %, po 10, 15 ir 20 metų – atitinkamai 70 %, 70 % ir 60 %.

Vis daugiau dėmesio skiriama retoms ligoms, ankstyvai genetinei jų diagnostikai, daugėja žinių ir apie nefronoftizės priežastis bei patogenezę molekulinio lygmeniu, todėl yra pagrindo manyti, kad ateityje atsiras ir specifinio gydymo galimybių ar bent jau būdų reikšmingai sulėtinti ligos progresavimą iki pakaitinės inkstų terapijos būtinybės. Tačiau kol specifinio nefronoftizės gydymo nėra, svarbu kuo anksčiau įtarti ligą, atkreipiant dėmesį į tokius simptomus kaip nuovargis, poliurija, polidipsija, kraujospūdžio padidėjimas, o vertinant šlapimo tyrimus nepamiršti šlapimo santykinio tankio rodiklio. Kuo anksčiau diagnozuojama liga, tuo anksčiau pradedamas simptominis gydymas, užtikrinama intensyvi hipertenzijos kontrolė, tikintis kuo ilgiau išsaugoti inkstų funkciją ir lėtinti ligos progresavimą iki galutinės LIL stadijos. ♦

Gauta: 2017 04 06
Priimta spaudai: 2017 06 06

Summary

JUVENILE NEPHRONOPHTHISIS: TIMING OF DIAGNOSIS AND RESULTS OF KIDNEY TRANSPLANTATION

Neringa Giedraitė, Andrius Čekuolis, Rimantė Čerkauskienė, Augustina Jankauskienė

Objectives. Nephronophthisis (NPH) is the most common genetic cause of end-stage renal disease (ESRD) in childhood and adolescence. Diagnosis is often late as it is difficult to suspect until complications of slowly decreasing renal function manifest. Treatment of NPHP is symptomatic until ESRD, then renal replacement therapy (RRT) is started. We report our centre's experience with NPH diagnosis and results of kidney transplantation.

Methods. Medical records of 22 patients diagnosed with juvenile NPH (by clinical findings or genetic tests) in our centre during 1990–2016 were analysed. Presentation of extrarenal symptoms, timing of diagnosis and ESRD, RRT and graft survival was evaluated.

Results. 14 boys and 8 girls were diagnosed with NPH at age 9.1 ± 3.6 years, 3 diagnoses confirmed by genetic testing, extrarenal symptoms were identified for 5 patients. Average age of ESRD was

11.9 ± 3.4 years. RRT was started for 20 patients with 2 pre-emptive renal transplantations performed. For 5 patients RRT was started during the first 4 months after diagnosing NPH. During 26 years (with an average of 16.2 ± 7.5) of observation 7 transplants were lost for six patients: 5 due to chronic graft nephropathy, 2 due to infection induced graft failure. Overall graft survival after 5, 10, 15 and 20 years was 90, 70, 70, 60 percent respectively. Disease recurrence after transplantation was not observed.

Conclusions. Diagnosis of NPH is often late. One fifth of patients manifest with extrarenal symptoms. Results of kidney transplantation are good, NPH recurrence after transplantation was not observed.

Keywords: nephronophthisis, children, extrarenal manifestation, graft survival.

LITERATŪRA

1. Potter DE, Holliday MA, Piel CF, Feduska NJ, Belzer FO, et al. Treatment of end-stage renal disease in children: a 15-year experience. *Kidney Int* 1980; 18: 103.
2. Pistor K, Olbing H, Scharer K. Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany: I. Epidemiology, modes of treatment, survival. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Clin Nephrol* 1985; 23: 272.
3. Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1855.
4. Wolf MT, Hildebrandt F. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 181.
5. Salomon R, Saunier S, Niaudet P. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2333–44.
6. Hirano D, Fujinaga S, Ohtomo Y, Nishizaki N, Hara S, Murakami H, et al. Nephronophthisis cannot be detected by urinary screening program. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52(8): 759–61.
7. Oud MM, van Bon BW, Bongers EM, Hoischen A, Marcelis CL, de Leeuw N, et al. Early presentation of cystic kidneys in a family with a homozygous INVS mutation. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 1627–34.
8. Chung EM, Conran RM, Schroeder JW, Rohena-Quinquilla IR, Rooks VJ. From the radiologic pathology archives: pediatric polycystic kidney disease and other ciliopathies: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2014; 34: 155–78.
9. Hildebrandt F, Otto E, Rensing C, Nothwang HG, Vollmer M, Adolphs J, et al. A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet* 1997; 17: 149–53.
10. Saunier S, Calado J, Heilig R, Silbermann F, Benessy F, Morin G, et al. A novel gene that encodes a protein with a putative src homology three domain is a candidate gene for familial juvenile nephronophthisis. *Human Molecular Genet* 1997; 6: 2317–23.
11. Hamiwka LA, Midgley JP, Wade AW, Martz KL, Grisaru S. Outcomes of kidney transplantation in children with nephronophthisis: an analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) Registry. *Pediatr Transplantation* 2008; 12: 878.
12. Stokman M, Lilien M, Knoers N. Nephronophthisis. 2016 Jun 23. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017.
13. Siragy HM. ESCAPE: from hypertension to renal failure. *Current Hypertension Reports* 2010; 12(4): 207–9.