

Pregledni članek / Review article

## ZDRAVLJENJE KONČNE LEDVIČNE ODPOVEDI ZARADI PRIROJENIH IN DEDNIH BOLEZNI SEČIL

## TREATMENT OF END STAGE RENAL DISEASE DUE TO HEREDITARY AND GENETIC KIDNEY DISEASES

N. Battelino

*Klinični oddelek za otroško nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

### IZVLEČEK

Kronična ledvična bolezen (KLB) je pomemben zdravstveni problem otrok in mladostnikov, čeprav je pri otrocih izrazito manj pogosta in so vzroki drugačni kot pri odraslih. V naravi KLB je, da ledvična okvara vse življenje napreduje, pogosto do končne ledvične odpovedi (KLO). Način in hitrost napredovanja sta odvisna od vzroka KLB, torej od osnovne bolezni. Najpogostejši vzroki KLO pri otrocih so prirojene anomalije sečil, sledijo fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS), ciliopatije, kronični glomerulonefritisi, hemolitično uremični sindrom (HUS), nefritis v sklopu sistemskega eritematoznega lupusa (SLE), cistinosa in primarna hiperoksalurija (1). Zelo pogosto imajo vzroki KLB in KLO pri otrocih genetsko osnovo. Pri otrocih je presaditev ledvice metoda izbire nadomestnega zdravljenja KLO. Žal se nekatere bolezni, ki so privedle do KLO, ponovijo tudi v presadku, kar je pri otrocih pogosteje kot pri odraslih. Razumevanje patofiziologije številnih ledvičnih bolezni se je v zadnjih letih pomembno izboljšalo, zato se je izboljšala tudi obravnava otrok s KLO, tako pred presaditvijo ledvice kot tudi po njej. Čeprav je obravnava ponovitev nekaterih bolezni v presadku še vedno velik izziv, nova védenja o etiopatogenezi dajejo upanje in možnost za razvoj novih pristopov k zdravljenju ter omogočajo posameznemu otroku prilagojeno obravnavo pred presaditvijo ledvice in po njej.

**Ključne besede:** končna ledvična odpoved, otroci, dedne bolezni, dializa, presaditev.

### ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is an important health problem in children and adolescents, although it is much less frequent than in adults and the causes in children differ from those in the adult population. CKD can further progress to end-stage renal disease (ESRD), the rate of progress depending on the primary cause of CKD. The most common causes of ESRD in children are congenital anomalies of the kidney and urinary

tract (CAKUT), followed by focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), ciliopathies, chronic glomerulonephritides, haemolytic uraemic syndrome (HUS), nephritis in systemic lupus erythematosus, cystinosis, and primary hyperoxaluria (1). The majority of causes of CKD and ESRD in children are genetic diseases. Renal transplantation is the optimal form of renal replacement therapy (RRT) in children. Unfortunately, the primary disease can recur in the renal graft, this being observed more frequently in children than in adults. New insights into the pathophysiology of most kidney diseases have dramatically improved in the past few years. These improvements give hope and offer possibilities for the development of novel treatment strategies and support a more individualized approach to the affected child before and after transplantation.

**Key words:** End-stage renal disease, children, hereditary diseases, dialysis, transplantation.

## UVOD

Kronična ledvična bolezen (KLB) je pomemben zdravstveni problem otrok in mladostnikov, čeprav je pri otrocih izrazito manj pogosta kot pri odraslih. KLB je resna bolezen s številnimi zapleti. Najpogostejši so povečano tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni (SŽB), povišan krvni tlak, slabokrvnost, proteinurija, motnje presnove mineralov in kosti, metabolna acidoza, izgubljanje elektrolitov (natriurija) in hiperkalemija, pri otrocih pa tudi specifični zapleti, npr. zaostanek v rasti in psihosocialne težave. Zato je dobro razumevanje etiologije KLB in končne ledvične odpovedi (KLO) pri otrocih še posebej pomembno. Tako lahko otroke s KLB pravočasno odkrijemo in z ustreznim ukrepanjem zavremo napredovanje KLB v KLO, preprečimo pojav zapletov KLB ter otrokom in njihovim družinam ustrezno svetujemo. Ob tem nam pri diagnosticiranju, opredelitvi, razvrščanju in zgodnjem odkrivanju KLB pomaga vrsta kliničnih smernic (2). V zadnjem desetletju smo priča vse številnejšim raziskavam glede ugotavljanja povezanosti med genetskimi motnjami in KLB, zato se z veliko naglico spreminja tudi vedenje o posameznih vzrokih KLB. Ob vedno boljšem razumevanju etiopatogeneze postaja skupina prirojene bolezni vse bolj obsežna, neizbežno pa je tudi dejstvo, da se bodo zato postopno spremenile tudi razvrstitve posameznih skupin bolezni, predvsem na račun zmanjšanja skupine »idiopatskih«.

## VZROKI KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

O KLB govorimo pri strukturni ali funkcijski okvari ledvic, ki traja več kot tri mesece, in sicer ne glede na vzrok (3).

Vzroki KLB se pri otrocih razlikujejo od vzrokov KLB pri odraslih. Po svetu podatke o vzrokih zbirajo v različnih registrih. Ker le-ti zajemajo podatke različnih geografskih predelov sveta, razvrščanje diagnoz v posamezne skupine osnovne ledvične bolezni ni enotno in se študije med seboj razlikujejo tudi po vključitvenih kriterijih glede glomerulne filtracije. Podatki med posameznimi registri se nekoliko razlikujejo. Kljub razlikam pa podatki vseh registrov potrjujejo, da so najpogostejši razlog KLB pri otrocih prirojene anomalije sečil (angl. *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*, CAKUT) in so vzrok KLB v kar 50–60 %. To velja predvsem za otroke v starostni skupini 0–5 let. Znano je, da se vzroki KLB s starostjo otrok spreminjajo in tako se v adolescenci poveča pogostost glomerulonefritov. Sladkorna bolezen je v otroštvu nepomemben vzrok KLO, saj od nastopa sladkorne bolezni (tipa 1) do pojava KLO zaradi diabetične nefropatije mine vsaj 15 let (4). Čeprav se obravnava otrok s KLB zaradi različnih vzrokov nastanka razlikuje od obravnave odraslih bolnikov, lahko tudi pri otrocih praviloma upoštevamo smernice K/DOQI in KDIGO za zgodnje prepoznavanje in zdravljenje dejavnikov tveganja za razvoj KLB višjih stopenj (3).

Tabela 1. Primerjava vzrokov KLB in KLO pri otrocih (prirejeno po (6)).

Table 1. Comparison of causes of CKD and ESRD in children (adapted from (6)).

| Izvor (referenca)    | Vzrok KLB    |              |               | Vzrok KLO    |            |                   |
|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|------------|-------------------|
|                      | NAPRTCS (7)  | Belgija (8)  | Slovenija (9) | ANZDATA (10) | UK-RR (11) | ESPN/ERA-EDTA (6) |
| Definicija           | KLB (GFR<75) | KLB (GFR<60) | KLB (GFR<90)  | KLO          | KLO        | KLO               |
| Starost (leta)       | 0–20         | 0–19         | 0–19          | 0–19         | 0-15       | 0-15              |
| Leto registracije    | 1994–2007    | 2001–2005    | 2008          | 2003–2008    | 2004-2008  | 2008              |
| Incidenca/prevalenca | 7037 (P)     | 143 (I)      | 104 (P)       | 369 (I)      | 387 (I)    | 499 (I)           |
| <b>Etiologija</b>    |              |              |               |              |            |                   |
| CAKUT                | 3361 (48 %)  | 84 (59 %)    | 62 (60 %)     | 127 (34 %)   | 184 (45%)  | 182 (36%)         |
| GN                   | 993 (14 %)   | 10 (7 %)     | 17 (16 %)     | 108 (29 %)   | 78 (19%)   | 76 (15%)          |
| HUS                  | 141 (2 %)    | 9 (6 %)      | 2             | 9 (2 %)      |            | 29 (6%)           |
| dedna nefropatija    | 717 (10 %)   | 27 (19 %)    | 2 (Alport)    |              |            | 112 (22%)         |
| kongenitalni NS      | 75           | 5            |               | 7            | 15 (4%)    |                   |
| metabolna bolezen    |              | 5            |               |              | 18 (4%)    | 17                |
| cistinoza            | 104          | 2            | 2             | 4            |            |                   |
| cistični ledvici     | 368 (5 %)    | 13 (9 %)     | 10 (10 %)     | 25 (7 %)     | 49 (12%)   | 59 (12%)          |
| ishemija ledvic      | 158 (2 %)    | 3 (2 %)      | 5 (7 %)       | 8 (2 %)      |            | 11 (2%)           |
| drugo                | 1485 (21 %)  | 10 (7 %)     | 1             | 65 (18 %)    | 19 (4%)    | 52 (10%)          |
| neznano              | 182 (3 %)    |              | 2             | 16 (4 %)     | 24 (6%)    | 37 (7%)           |

Legenda: KLB – kronična ledvična bolezen; KLO – končna ledvična odpoved; NAPRTCS – North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Study; ANZDATA – Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; UK-RR – UK Renal Registry; ESPN/ERA-EDTA – European Registry for Children on Renal Replacement Therapy; GFR – glomerulna filtracija v ml/min/1,72 m<sup>2</sup>; CAKUT – Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract; GN – glomerulonefritis; HUS – hemolitično uremični sindrom; NS – nefrotski sindrom; I – incidenca; P – prevalenca.

Legend: KLB: chronic kidney disease; KLO: end stage renal disease; NAPRTCS North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Study; ANZDATA: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; UK-RR: UK Renal Registry; ESPN/ERA-EDTA: European Registry for Children on Renal Replacement Therapy; GFR: glomerular filtration rate in ml/min/1.72 m<sup>2</sup>; CAKUT: Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract; GN: glomerulonephritis; HUS: haemolytic uraemic syndrome; NS: nephrotic syndrome; I: incidence; P: prevalence

V Tabeli 1 navajamo etiološke podatke ločeno za KLB in za KLO. Za vsako skupino prikazujemo primerjavo med evropskim centrom, večjim neevropskim centrom in Slovenijo. V skupini vzrokov KLO je Slovenija zastopana v podatkih registra ESPN/ERA-EDTA, v katerega redno prispevamo obširne podatke naših otrok s KLO. Neposredna primerjava absolutnega števila primerov zaradi različne starostne opredelitve opazovane populacije ni možna.

Dejstvo, da število primerov v nekaterih raziskavah odraža razširjenost, v drugih pa pojavnost, ne bi smelo vplivati na rezultate, podane v deležih (tj. odstotkih), če se seveda pogostost posameznih etioloških vzrokov KLB v času opazovanja ne spreminja.

Za primerjavo naj navedemo, da sta glavna vzroka KLO v odrasli dobi sladkorna bolezen in hipertenzija, sledijo glomerulonefritisi in policistične bolezni

ledvic, medtem ko je pri manj kot 5 % odraslih dializnih bolnikov KLO posledica prirojene anomalije sečil (5).

## KONČNA LEDVIČNA ODPOVED

V naravi KLB je, da ledvična okvara vse življenje napreduje, pogosto do KLO. Način in hitrost napredovanja sta odvisna od vzroka KLB, torej od osnovne bolezni. Pri odraslih bolnikih sta ne glede na vzrok KLB pomembna dejavnika tveganja za hitrejšo zmanjševanje ledvične funkcije proteinurija in hipertenzija, podobno pa kažejo tudi rezultati raziskav pri otrocih (12). Najpogostejši vzrok KLO pri otrocih so prirojene anomalije sečil (30 %), na drugem mestu pa je FSGS (15 %). Sledijo policiistične bolezni, ki jih uvrščamo v skupino ciliopatij, kronični glomerulonefritisi, hemolitično uremični sindrom (HUS), kongenitalni nefrotski sindrom in nefritis v sklopu sistemskega eritematoznega lupusa (SLE), vsak s po 3 %. Cistinoza je vzrok KLO v 1,5 %, primarna hiperoksalurija pa v približno 0,5 % (1). Če torej govorimo o vzrokih KLB in KLO pri otrocih, ne moremo mimo dejstva, da so v veliki večini vzrok prirojene bolezni z genetsko osnovo, le v 20–30 % pa so vzročne bolezni idiopatske oz. je vzrok KLB in KLO zunanji in ga je moč prepoznati. Ti podatki veljajo za razviti svet, medtem ko so v deželah v razvoju zunanji vzroki KLB oz. KLO zastopani v bistveno večjem deležu kot v razvitih državah. V nadaljevanju predstavljamo nekaj značilnosti posameznih skupin osnovnih ledvičnih bolezni, ki pripeljejo do KLO in so posledica prirojenih okvar.

### Prirojeni vzroki KLO

Zaradi napake v genetskem zapisu (mutacije), ki ga otrok bodisi podeduje ali se pojavi *na novo*, je razvoj sečil lahko moten na različnih stopnjah. Glede na mesto mutacije na genetskem zapisu se lahko izrazi na različnih strukturah funkcijske enote ledvic (nefrona) ali drugih delov sečil. Pri tem mora-

mo poudariti, da so dedne bolezni vedno prirojene, prirojene bolezni pa niso nujno dedne. Mutacija se namreč lahko pojavi prvič, torej je v prejšnji generaciji ni.

**Prirojene anomalije sečil (CAKUT)** kot najpogostejši razlog KLB in KLO v otroštvu so posledica motnje v embrionalnem razvoju, ki se začne v 5. tednu nosečnosti. Nanj vplivajo genetski in zunanji dejavniki ter obstrukcija sečil v času razvoja. Poleg izoliranih oblik CAKUT opisujejo več kot 500 sindromskih oblik z ledvično prizadetostjo v sklopu prizadetosti več organov. Ker pri približno 10 % bolnikov s CAKUT ugotavljamo pozitivno družinsko anamnezo, upravičeno domnevamo, da so v ozadju genetske motnje (13). Naravni potek KLB zaradi prirojenih anomalij sečil je izredno heterogen (14). Izkazalo se je, da so pri otrocih z GFR <70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kritična tri obdobja rasti in razvoja, ko lahko pričakujemo pojav KLO: takoj po rojstvu (če sta ledvici nepovratno hudo okvarjeni), v starosti 2–4 leta (po obdobju prehodnega izboljšanja GFR) in v puberteti (15). Za otroke z boljšo GFR, ki jih je mnogo več, navedeno ne velja. V skladu z naravnim potekom ledvične prizadetosti časovni potek pojavnosti KLO v otroštvu (0–19 let) sledi dvofaznemu vzorcu z dvema vrhoma in najnižjo vrednostjo v starosti 5–9 let. Po 19. letu se začne pojavnost KLO zaradi prirojenih anomalij sečil zmanjševati (15, 16).

Naslednja skupina prirojenih bolezni ledvic, ki pripeljejo do KLO, so **glomerulopatije**. Drugi najpogostejši razlog KLO v prvih dveh desetletjih življenja je na steroide neodzivni nefrotski sindrom (SRNS) (7). Najpogostejša histološka slika SRNS je FSGS, ki je ena najbolj neobvladljivih bolezni v nefrologiji, njena etiologija in patogeneza pa sta že desetletja prava uganka. Z odkritjem več kot 27 recesivnih ali dominantnih genov, ki v primeru mutacij povzročijo SRNS, se je v zadnjem času odprl podrobnejši vpogled v patogenezo FSGS. Odkritje monogenih vzrokov SRNS potrjuje, da imajo ključno vlogo v patogenezi SRNS podociti z glome-

runo slit-diafragmo (SD) (17). Genske mutacije so lahko vzrok okvare drugih sestavin glomerulne bazalne membrane, npr. kolagena tipa IV pri Alportovem sindromu (18). V skupino genetsko pogojenih glomerulopatij uvrščamo tudi tiste, ki so posledica genetsko pogojenih okvar imunskega sistema (C3-glomerulopatija, atipični HUS (aHUS), IgA-nefropatija) (18–20). Kdaj bo nastopila KLO, je seveda odvisno od bolezni oziroma vzroka bolezni, torej od tipa prirojene mutacije. Pri genetskih okvarah, ki povzročijo kongenitalni nefrotski sindrom, KLB in KLO nastopita že v zgodnjem otroštvu, medtem ko so C3-glomerulonefritisi, bolezen gostih membranskih depozitov, IgA-nefropatija in Alportov sindrom vzrok KLO šele v adolescenci ali zgodnji odrasli dobi (19).

**Ciliopatije** so skupina genetskih bolezni, ki so posledica prirojenih okvar cilij, tj. migetalkam podobnih organelov, prisotnih na apikalnih celicah številnih tkiv in organov, najdemo pa jih tudi v ledvicah. Igrajo pomembno vlogo v razvoju in vzdrževanju homeostaze v tkivih, v ledvicah pa okvara cilij povzroči nastanek cist (21). Ledvične cistične bolezni so med najpogostejšimi genetskimi boleznimi ledvic pri človeku, a so kot skupina bolezni izredno heterogene in lahko sestavni del mnogih sindromov. Autosomno dominantno dedna policistična bolezen ledvic (angl. *autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) je pri odraslih najpogostejša dedna bolezen ledvic, ki privede do KLO. Nefronoftiza, autosomno recesivno dedna bolezen ledvic, je med najpogostejšimi dednimi vzroki KLO pri otrocih, do KLO pa pride že v zgodnji adolescenci (22). Pri otrocih z ARPKD lahko KLO nastopi že v zgodnjem otroštvu.

Nekoliko redkejša dedna vzroka KLO v otroški dobi sta **cistinoza** (1,5 % vseh vzrokov) in **primarna hiperoksalurija** (0,5 % vseh vzrokov), ki ju natančneje opisujemo v nadaljevanju.

Izjemno redke dedne bolezni, ki lahko že v zgodnjem otroštvu pripeljejo do hudih zapletov s KLB in kasneje KLO, so tubulopatije (Liddlov sindrom,

Bartterjev sindrom, Gitelmanov sindrom, Gordonov sindrom in drugi). V zadnjih dveh desetletjih je izjemen napredek na področju molekularnega diagnosticiranja razjasnil strukturo, funkcijo in vpliv mutacij na marsikatero specializirane kanalčke in prenašalce (23) ter s tem omogočil boljše razumevanje normalnega delovanja ledvičnih tubulov in razširil diagnostične možnosti.

## KRONIČNO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE

Otroci s KLO potrebujejo kronično nadomestno zdravljenje. Med načine nadomestnega zdravljenja uvrščamo hemodializo, peritonealno dializo in presaditev ledvice. Glede preživetja in kakovosti življenja je najboljši način zdravljenja bolnikov s KLO presaditev ledvice, kar še posebej velja za otroke. Večina bolnikov pred presaditvijo ledvice potrebuje dializno zdravljenje. Presaditev lahko opravimo že pred dializnim zdravljenjem (preemptivno). Lahko se zgodi, da je dializno zdravljenje po presaditvi potrebno ponovno, npr. pri odpovedi presadka. Pomembno je, da pri vsakem bolniku izberemo njemu ustrezen način zdravljenja.

Priprava otroka in družine na kronično nadomestno zdravljenje poteka enako ne glede na vzrok KLB in KLO. Otroku in staršem natančno predstavimo načine nadomestnega zdravljenja, nato pa se skupaj odločimo za najbolj ustreznega. Pri tem moramo upoštevati želje bolnika in staršev, seveda ob upoštevanju morebitnih omejitev, povezanih z naravo bolezni.

V zadnjih desetletjih smo pričali pomembnim izboljšavam na področju otroške dialize in presaditev. Pri novorojenčkih in dojenčkih ter otrocih v starosti 0–5 let je najpogostejši način zdravljenja peritonealna dializa, predvsem zaradi tehničnih težav pri izvedbi hemodialize v tej starostni skupini zaradi težav z žilnimi pristopi. Prednost peritonealne dialize je tudi, da jo lahko izvajajo starši doma in so tako ves čas ob otroku. Za hemodializo se tudi pri

majhnih otrocih odločimo pri primarni hiperoksaluriji (ker je očistek oksalata s peritonealno dializo premajhen) in ob kontraindikaciji za peritonealno dializo (omfalokela, gastroshiza, diafragmalna hernija, zarastline v trebušni votlini po operativnem zdravljenju in ekstrofija mehurja). Hemodializa pri otrocih v starostni skupini 0–5 let ima tudi druge omejitve. Poleg tehničnih težav z žilnimi pristopi obstaja tudi večja verjetnost okužbe centralnih dializnih katetrov, zaradi manjšega znotrajžilnega volumna pa med dializnim postopkom težje vzdržujemo stabilno hemodinamsko stanje in pogosteje pride do hipotenzije. Dolgoročno pomembni zapleti so tudi zožitve centralnih ven (24–27). Pri starejših otrocih je najpogostejša oblika dializnega zdravljenja hemodializa. Čeprav je presaditev ledvice najboljši način zdravljenja KLO, v večini centrov skušajo s presaditvijo počakati, dokler otrok ne doseže približno 10 kg telesne teže (28). Srednjeročno preživetje otroka, ki potrebuje kronično nadomestno zdravljenje, je dobro in ga v nedavno objavljeni raziskavi ocenjujejo na kar 86 % (29).

## PRESADITEV LEDVICE

Pri otrocih je presaditev ledvice metoda izbire nadomestnega zdravljenja KLO. Presaditev pa pogosto ni dokončna rešitev, saj pri otrocih pogosteje kot pri odraslih po presaditvi pride do ponovitve osnovne bolezni na presadku. Zaradi učinkovitejšega imunosupresivnega zdravljenja je pri otrocih manjša pogostost akutnih zavrnitvenih reakcij, ki sicer omogoča boljše preživetje presadka in podaljša čas do morebitne ponovitve bolezni, vendar tveganje za ponovitev bolezni po presaditvi v zadnjem času narašča. Do odpovedi presadka zaradi ponovitve bolezni pride v 7–8 %, kar je primerljivo z odpovedjo zaradi akutne zavrnitvene reakcije, ki znaša 8–9 % (30). K. Van Stralen s sodelavci je objavila analizo podatkov iz registra ESPN (angl. *European Society for Paediatric Nephrology*) in registra ERA-EDTA (angl. *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*) o 1955 bolnikih, ki so jim v obdobju 1990–2009 presadili ledvico in so bili mlajši od 20 let. Bolniki,

Tabela 2. Ponovitev bolezni po prvi presaditvi ledvice (povzeto po (32))

Table 2. Disease recurrence after first renal transplantation (adapted from (32)).

| Primarna bolezen           | Pogostost ponovitve bolezni (%) | Izguba presadka zaradi ponovitve (%) | Časovna umestitev ponovitve     |
|----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| SRNS                       | 14–50*                          | 40–60                                | zgodaj, v prvih dneh ali tednih |
| MPGN tipa I                | 30–77                           | 17–50                                | pozno                           |
| MPGN tipa II               | 66–100                          | 25–61                                | pozno                           |
| primarna hiperoksalurija I | 90–100**                        | 80–100                               | zgodaj, v prvih dneh            |
| aHUS                       | 0 (DGKE)                        | 0 (DGKE)                             | zgodaj, v prvih dneh ali tednih |
|                            | 17 (MCP)                        | 10 (MCP)                             |                                 |
|                            | 90 (CFH, CFI)                   | 86 (CFH, CFI)                        |                                 |
| IgA-nefropatija            | 32–60                           | 3–7                                  | pozno                           |
| SLE-nefritis               | 0–30                            | 0–5                                  | pozno                           |

Legenda: \*Povprečno 30 %. \*\*Če je presajena samo ledvica. CFH – faktor komplementa H; CFI – faktor komplementa I; DGKE – diacilglicerol kinaza  $\epsilon$ ; MCP – membranski kofaktorski protein; MPGN – membranoproliferativni glomerulonefritis; SRNS – na sterioide neodzivni nefrotski sindrom; aHUS – atipični hemolitično uremični sindrom; SLE – sistemski eritematozni lupus.

Legend: \*Mean 30%. \*\*If only kidney transplantation. Abbreviations: CFH: complement factor H; CFI: complement factor I; DGKE: diacylglycerol kinase  $\epsilon$ ; MCP: membrane cofactor protein; MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis; SRNS: steroid-resistant nephrotic syndrome; aHUS: atypical haemolytic uraemic syndrome; SLE: systemic lupus erythematosus

pri katerih sta bila vzrok KLO FSGS ali membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN), so veliko pogosteje utrpeli odpoved presadka kot bolniki, pri katerih je bila vzrok KLO prirojena anomalija sečil (CAKUT): FSGS 25,7 % in MPGN 32,4 %, oz. CAKUT 14,4 % (31). Bolezni z velikim tveganjem za ponovitev na presadku so primarna FSGS, MPGN, aHUS, membranska nefropatija, primarna hiperoksalurija tipa 1 (ker s presaditvijo ledvice ne odstranimo vzroka bolezni, je najprej potrebna presaditev jeter; tako se bolezen ne more ponoviti) in pomanjkanje adenin fosforibozil transferaze (angl. *adenine phosphoribosyl transferase*, APRT). Bolezni z majhnim tveganjem za ponovitev po presaditvi ledvice pri otrocih pa so IgA-nefropatija, nefritis v sklopu Henoch-Schönleinove purpore, lupusni nefritis, ANCA-nefritis in bolezni kopičenja v lizosomih (angl. *lysosomal storage diseases*), npr. cistinoza in Fabryjeva bolezen (32). V Tabeli 2 prikazujemo pogostost ponovitve osnovne bolezni po prvi presaditvi (30, 31, 33). V nadaljevanju predstavljamo nekaj podrobnosti o ponovitvi posameznih bolezni po presaditvi ledvice.

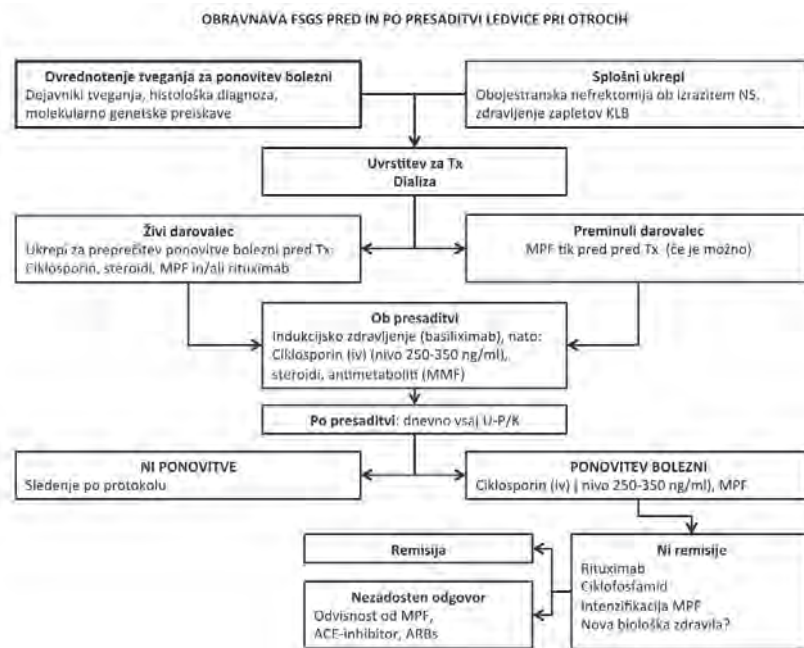
### Fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS)

Približno 10 % otrok z nefrotskim sindromom se ne odziva na zdravljenje s kortikosteroidi (imajo SRNS), pri približno polovici od njih pa bolezen napreduje do KLO. Predstavljajo približno 15 % vseh vzrokov KLO v otroštvu (33). Večina otrok s SRNS ima idiopatsko obliko FSGS s tveganjem za ponovitev bolezni 14–50 % in tveganjem za odpoved presadka kar 40–60 % (30, 31, 34, 35). Dejavniki tveganja za ponovitev FSGS v presadku so ponovitev bolezni po predhodni presaditvi, starost več kot 12 let ob začetku nadomestnega zdravljenja ter kratek čas med pojavom bolezni in nastopom KLO.

Ker je FSGS le histopatološka slika posledic številnih vzrokov, je razumljivo, da verjetnost ponovitve ni enaka pri vseh otrocih s FSGS. Največje tveganje ponovitve naj bi imeli bolniki z idiopatsko obliko

FSGS z okvarjenim delovanjem limfocitov T in B ter prisotnostjo krožečega prepustnostnega dejavnika (36–38). Pri oblikah FSGS, ki so posledica znanih genskih mutacij, naj bi bila verjetnost ponovitve bolezni majhna, a odvisna od gena in tipa mutacije. Najpogosteje ponovitev bolezni nastopi pri homozigotnih mutacijah na genu *NPHS1* s pogostostjo celo 25 %. Pri mutacijah v genu za podocin (*NPHS2*) je tveganje ponovitve pri homozigotnih ali sestavljenih heterozigotnih mutacijah majhno (5–8 %). Pri nekaterih heterozigotnih mutacijah (mutacija le na enem od alelov) ugotavljajo podobno tveganje za ponovitev FSGS kot pri idiopatski obliki (>50 %) (35, 39). Sicer ponovitev bolezni na presadku opisujejo pri mutacijah v *NPHS1*, *NPHS2*, *ACTN4* in *WT1*, mehanizmi pa pri večini ostajajo nepojasnjeni. Pri homozigotnih mutacijah na genu *NPHS1* Fin-major/Fin-major je proteinurija posledica protiteles proti nefrinu presadka, ki so jih dokazali v približno polovici primerov (40), medtem ko protiteles proti podocinu še niso dokazali (41). Ne glede na vrsto mutacije moramo ob sumu na ponovitev bolezni poleg ledvične biopsije in svetlobnomikroskopske analize opraviti tudi elektronskomikroskopski pregled. Zlitja nožic podocitov, ki je lahko znak ponovitve FSGS, namreč svetlobnomikroskopska slika ne pokaže.

Smernic za zdravljenje ponovitve FSGS na presadku še ni. V kontroliranih randomiziranih raziskavah na pediatrični populaciji s primarno FSGS (42) in SRNS (43) so dokazali učinkovitost ciklosporina pri doseganju remisije bolezni. V zadnjem času je pri bolnikih z zgodnjo ponovitvijo bolezni najuspešnejša kombinacija visokih odmerkov ciklosporina (ki ga damo intravensko s tarčno serumsko koncentracijo 250–350 ng/ml) v prvih treh tednih po presaditvi ter kortikosteroida in antimetabolita (mikofenolat mofetil). Pri neodzivnih bolnikih je bilo v nekaterih primerih uspešno zdravljenje z rituksimabom v kombinaciji z membranskimi plazmaferezami (MPF) (42, 44–46). Navadno so bolniki za uspešno remisijo potrebovali 1–6 odmerkov rituksimaba v razmiku enega tedna (odmerek 375 mg/m<sup>2</sup>).



Slika 1. Obravnava otroka s FSGS pred presaditvijo ledvice in po njej (povzeto po (32)). Predlagani algoritem obravnave otroka s FSGS pred presaditvijo ledvice in po njej. Tveganje ponovitve bolezni je odvisno od tipa darovalca (živi/premrni) ter razsežnosti imunosupresivnega zdravljenja pred presaditvijo. Bolnike moramo po presaditvi zaradi pravočasne zaznave morebitne ponovitve bolezni skrbno spremljati. Za zdravljenje ponovitve so na voljo različne sheme zdravljenja, ki jih uporabljamo stopenjsko. Legenda: ACE – angiotensin-converting enzyme; ARB – angiotensin II-receptor blocker; iv – intravensko; MPF – membranska plazmafereza (lahko uporabimo tudi imunoabsorpcijo); FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza; MMF – mikofenolat mofetil; NS – nefrotski sindrom; Tx – presaditev; KLB – kronična ledvična bolezen; U-P/K – razmerje proteini/kreatinin v urinu.

Figure 1. Management of paediatric FSGS before and after renal transplantation (adapted from (32)). Proposed algorithm for managing FSGS in the context of paediatric renal transplantation. The risk of recurrence of SRNS is dependent upon donor type (living or deceased) and the extent of pretransplantation immunosuppression. Patients who receive renal transplants should be closely monitored for disease recurrence post-transplantation. A range of therapeutic options are available for treatment or management of recurrent disease. Abbreviations: ACE: angiotensin-converting-enzyme; ARB: angiotensin II-receptor blocker; iv: intravenous; MPF: membrane plasmapheresis (immunoabsorption can be used); FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; MMF: mycophenolate mofetil; NS: nephrotic syndrome; Tx: transplantation; KLB: chronic kidney disease; U-P/K: urine protein/creatinine ratio.

Obravnava SRNS v otroški populaciji pred presaditvijo in po presaditvi ostaja nefrološki izziv, predvsem zaradi še vedno pomanjkljivega poznavanja vzrokov in zato tudi odsotnosti specifičnih smernic zdravljenja. Po (32) povzemamo predlagani algoritem obravnave FSGS ob presaditvi (Slika 1).

### Membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN)

Po podatkih iz literature je tveganje ponovitve

MPGN po presaditvi ledvice 30–77 %, v 17–50 % pa pripelje do izgube presadka (47). Do ponovitve navadno pride 0,5–2 leti po presaditvi. Znak ponovitve je proteinurija, ki je lahko v nefrotskem območju (48). Pri otrocih, pri katerih je do KLO prišlo zaradi MPGN, imajo večje tveganje za izgubo presadka v prvih petih letih po presaditvi kot bolniki s CAKUT, stopnja tveganja pa je odvisna od tipa MPGN (23,5 % pri MPGN tipa I, 67,5 % pri MPGN tipa II) (31). MPGN tipa II je posledica genetskih nepravilnosti v beljakovinah komplementnega sis-



tema ter prisotnosti nefritičnega faktorja C3. Pri odraslih je tveganje za ponovitev bolezni po presaditvi 66–100 %, izgubo presadka pa utrpi do 25 % bolnikov (48).

Pri ponovitvi MPGN tipa I na presadku je po navedbah iz literature uspešno zdravljenje z MPF ali s ciklofosfamidom (48, 49), obstajajo pa tudi poročila o zdravljenju z eculizumabom (50) ali rituksimabom (48). Za zdravljenje ponovitve MPGN tipa II na presadku univerzalnih priporočil ni, v prihodnosti pa veliko obeta zdravljenje ponovitve z eculizumabom (51). Morebitna preemtivna uporaba eculizumaba, ki so ga uspešno uporabili pri presaditvi ledvice bolniku z atipičnim HUS, pri ponovitvi MPGN še ni raziskana (52).

### Atipični hemolitično uremični sindrom (aHUS)

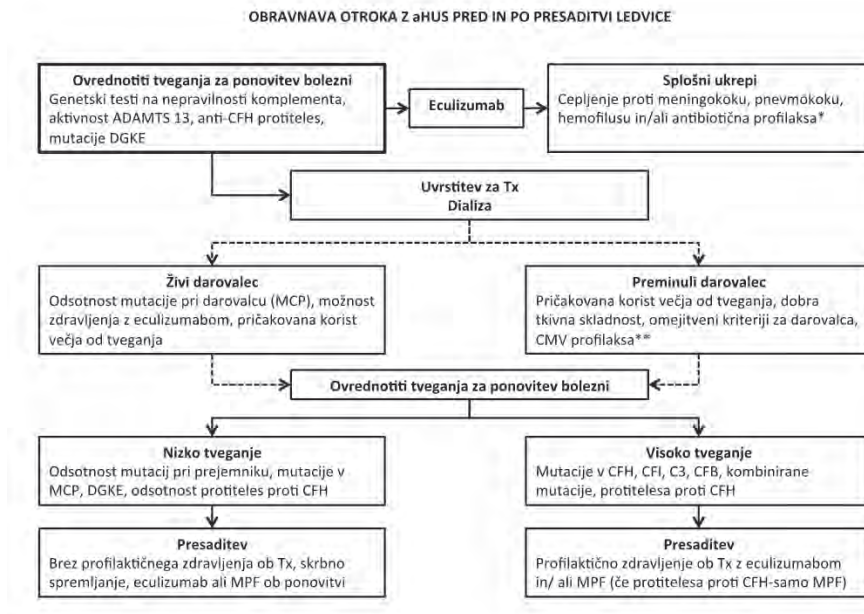
Pri približno 5–10 % otrok s tipičnim HUS (ki predstavlja 90–95% vseh otrok z diagnozo HUS) KLB napreduje do KLO, tveganje za ponovitev bolezni po presaditvi ledvice pa je <1 %. Nasprotno pa pride do KLO pri več kot polovici otrok z aHUS, tveganje za ponovitev bolezni po presaditvi pa je izredno visoko (20–80 %) (53). V zadnjem desetletju je z vse natančnejšim poznavanjem genetike glavno vlogo v razumevanju patofiziologije aHUS zavzela disregulacija komplementa (54). Sicer je aHUS lahko posledica genetskih ali pridobljenih okvar uravnavanja komplementa, pomanjkanja proteaze, ki razdvaja von Willebrandov faktor (ADAMTS 13), metabolične bolezni (metilmalonska acidurija) ali disfunkcije diacilglicerol kinaze (ki jo kodira gen *DGKE*). Pri 10–15 % bolnikov so vzrok HUS protitelesa proti faktorju komplementa H, dedne nepravilnosti pa ugotavljajo pri 50–70 % bolnikov z aHUS (53, 55). Ob prisotnosti mutacije v genu za faktor komplementa H (angl. *complement factor H*, CFH) je tveganje ponovitve bolezni po presaditvi 66–80 %, presadek pa odpove v 77–93 % primerov (53, 56). Podobno velja za bolnike z mutacijami v genu za faktor komplementa I (angl. *complement factor I*, CFI) (tveganje za ponovitev bolezni na presadku 80–88 %, tveganje za izgubo presadka 100 %) (30).

Ledvico presadijo le redkim bolnikom z mutacijami v genih za faktor komplementa B (angl. *complement factor B*, CFB) ali C3, tveganje za ponovitev bolezni in odpoved presadka pa je zelo veliko (30, 57, 58). Pri bolnikih z mutacijami v genu za *DGKE* s presajeno ledvico še ni prišlo do ponovitve bolezni (59).

Izid je pri bolnikih z aHUS po presaditvi ledvice odvisen od vrste genetske okvare, zato moramo pred presaditvijo opraviti natančno analizo komplementnega sistema (60). V nekaterih primerih so koristne tudi genetske preiskave pri darovalcu. Mutacije v MCP (angl. *membrane cofactor protein*; CD46) najdemo pri 10–15 % bolnikov z aHUS. Bolezen se v tem primeru navadno pojavi v otroštvu, po prvem letu starosti. Če darovalec nima mutacije za MCP, ima presadek normalno beljakovino, saj je vezana na membrano in je ne štejemo med krožeče faktorje komplementa. S tem razložimo relativno majhno tveganje ponovitve bolezni. V tem primeru pride v poštev tudi presaditev ledvice živega darovalca.

V preteklosti so za zdravljenje ponovitve bolezni in tudi za njeno preprečevanje uporabljali MPF ter infuzije sveže zmrznjene plazme (61). V zadnjem času je v ospredju zdravljenje z eculizumabom, ki učinkovito preprečuje ponovitev bolezni in je pomembno zmanjšal potrebo po kombinirani presaditvi ledvic in jeter (angl. *combined liver and kidney transplantation*, CLKT), trajanje zdravljenja z eculizumabom za preprečitev ponovitve bolezni pa za sedaj ni dorečeno (60). Pri bolnikih z ADAMTS 13 so pri zdravljenju ponovitve uspešne infuzije sveže zmrznjene plazme (62), pri bolnikih s protitelesi proti CFH pa MPF z rituksimabom ali brez njega. V teh primerih uporaba eculizumaba ni na mestu. Kot obetavno imunosupresivno zdravilo prihodnosti za vzdrževalno zdravljenje po presaditvi ledvice je belatacept, ki bi lahko zmanjšal možnost s kalcinevrinskimi inhibitorji povzročene poškodbe endotela, ki še dodatno pripomore k ponovitvi aHUS po presaditvi (63).

Čeprav je obravnava aHUS pri otrocih izziv tako pred presaditvijo ledvice kot tudi po njej, je odkritje eculizumaba pomembno izboljšalo izid bolezni pri



Slika 2. Obravnava otroka z aHUS pred presaditvijo ledvice in po njej (povzeto po (32)). Predlagani algoritem obravnave otroka z aHUS pred presaditvijo ledvice in po njej. Tveganje za ponovitev bolezni je odvisno od tipa mutacije. Upoštevati moramo tudi morebitno prisotnost mutacij pri darovalcu. Potrebna je preventiva pred poškodbami endotela. Legenda: aHUS – atipični hemolitično uremični sindrom; CFB – faktor B komplementa; CFH – faktor H komplementa; CFI – faktor I komplementa; CMV – citomegalovirus; DGKE – diacilglicerol kinaza  $\epsilon$ ; MCP – membranski kofaktorski protein; ADAMTS13: proteaza, ki razdvaja von Willebrandov faktor; MPF – membranska plazmafereza; Tx – presaditev.

\*če cepimo z rekombinantnim cepivom, ki vključuje serotip meningokoka B, antibiotična profilaksa ni potrebna; \*\*preprečiti moramo poškodbo endotelnih celic pri vseh bolnikih z aHUS.

Figure 2. Management of paediatric aHUS before and after renal transplantation (adapted from (32)). Proposed algorithm for managing aHUS in the context of paediatric renal transplantation. The risk of disease recurrence post-transplantation is dependent upon the patient's underlying causative mutation. Mutations in the organ donor that might affect the benefits or risks associated with transplantation should also be considered. Endothelial damage should be avoided in all patients transplanted for aHUS. Abbreviations: aHUS: atypical haemolytic uraemic syndrome; CFB: complement factor B; CFH: complement factor H; CFI: complement factor I; CMV: cytomegalovirus; DGKE: diacylglycerol kinase  $\epsilon$ ; MCP: membrane cofactor protein; ADAMTS13: von Willebrand factor cleaving protein; MPF: membrane plasmapheresis; Tx: transplantation.

\*if the vaccine includes serotype B meningococcus, antibiotic prophylaxis is not indicated;

\*\*endothelial damage should be avoided in all patients transplanted for HUS.

teh bolnikih. Kljub temu pa še nimamo odgovorov na številna vprašanja, kot so trajanje zdravljenja, optimalne sheme imunosupresivnih zdravil ter ovrednotenje upravičenosti izredno dragega zdravljenja. Na Sliki 2 povzemamo predlagani algoritem obravnave otrok z aHUS in s KLO (povzeto po (32)).

### Primarna hiperoksalurija tipa 1

Primarna hiperoksalurija tipa 1 je avtosomno recisivno dedna bolezen, ki jo povzročajo mutacije v genu za serin-piruvat aminotransferazo (AGXT). Pomanjkanje ali odsotnost tega encima se izrazi s

prekomernim tvorjenjem oksalata, ki se v masivnih količinah izloča z urinom v obliki kalcijevega oksalata ter povzroča nefrokalcinozo in postopno napredovanje KLB (64). Ko KLB napreduje do tretje stopnje, se netopen oksalat ne uspe več izločiti preko ledvic in se zato nabira v telesu, predvsem v kosteh in žilah. Ker je primarna presnovna okvara prisotna v jetrih, samo s presaditvijo ledvice ne popravimo okvare in bolezen se hitro ponovi tudi v presadku oz. povzroči končno odpoved presadka. V Evropi je zdravljenje izbire primarne hiperoksalurije tipa 1 CLKT. Strategija presaditve temelji na dveh razmislekih. Imunska strategija daje prednost enemu samemu darovalcu obeh organov, kar omogoča kar najmanjšo senzibilizacijo in olajša operativni poseg (ki je le en). Pri dvostopenjski presaditvi najprej opravimo presaditev jeter in s tem odstranimo vzrok bolezni, nato z dializo odstranimo tkivno breme oksalata, nazadnje pa opravimo še presaditev ledvice. To je še posebej pomembno pri bolnikih, ki so pred presaditvijo že dlje na dializi, saj imajo pomembno večje tkivno breme oksalata (65). Po presaditvi se raven oksalata v plazmi normalizira bistveno prej kot raven oksalata v urinu (66), kar je posledica počasne topnosti sistemskih depozitov kalcijevega oksalata (67). Smernice KDIGO priporočajo preventivno zdravljenje za preprečevanje odlaganja oksalatov, dokler se raven oksalata v plazmi *in* v urinu (zadosten vnos tekočine: 3–5 l/1,73m<sup>2</sup>/dan in inhibitorji kristalizacije) ne normalizira, s čimer preprečimo okvaro presadka (68).

### **IgA nefropatija**

IgA nefropatija je najpogostejša prirojena glomerulopatija, ki je vzrok KLB in KLO pri odraslih. Gre za nenormalne depozite IgA<sub>1</sub> in IgA<sub>2</sub>, ki se nalagajo v mezangiju. Domnevajo, da so posledica genetskih mutacij, ki povzročijo nepravilno glikozilacijo, sializacijo ali galaktozilacijo molekule IgA, natančne patogeneze bolezni pa še ne poznamo (69). Poročila navajajo, da se bolezen pri otrocih po presaditvi ledvice ponovi v približno 3–7 % (30), analiza podatkov

evropskega pediatričnega registra pa je pokazala, da imajo otroci z IgA-nefropatijo po presaditvi ledvice podobno tveganje za odpoved presadka kot otroci s KLO zaradi CAKUT (31). Zanimivo je, da raziskave pri odraslih poročajo o ponovitvi bolezni, ki znaša 9–61 %. Izjemno velik razpon je najverjetneje posledica različnih opredelitev ponovitve IgA-nefropatije, saj jo pogosto odkrijejo pri asimptomatskih bolnikih ob protokolni biopsiji in redkeje kot razlog hitrega slabšanja ledvičnega delovanja (70).

Specifičnih protokolov obravnave bolnikov z IgA-nefropatijo pred presaditvijo in po presaditvi trenutno ni, prav tako tudi ni splošno priznanega najučinkovitejšega načina zdravljenja ponovitve bolezni po presaditvi (69, 70).

### **Sistemski eritematozni lupus (SLE)**

Pri 10–22 % otrok z lupusnim nefritisom ledvična prizadetost napreduje do KLO in tako predstavlja približno 1,3 % otrok s KLO (71). Po presaditvi ledvice lahko z imunosupresivnimi zdravili, ki jih bolniki prejemajo po presaditvi zaradi preprečitve akutne zavrnitve, zaustavimo tudi napredovanje SLE (72). Glede na poročilo analize evropskega pediatričnega registra imajo otroci s SLE po presaditvi približno enako 5-letno preživetje presadka kot otroci s CAKUT (31), izledki drugih raziskav pa poročajo o ponovitvi osnovne bolezni pri 10–50 % bolnikov s SLE (73–75), posebej pri bolnikih s prisotnimi antikardiolipinskimi protitelesi (76).

Za zdravljenje ponovitve SLE na presadku lahko uporabimo pulze metilprednizolona in zvišane odmerke mikofenolat mofetila.

### **Bolezni kopičenja v lizosomih**

Cistinoza in Fabryjeva bolezen sta posledici mutacij na genih, ki kodirajo prenašalec cistina iz lizosomov (cistinozin) oziroma encim presnove glikosfingoli-

pidov (alfa-galaktozidaza A) v lizosomih. Posledici okvarjenega prenašalca oziroma encima sta kopičenje cistina ali globozida v lizosomu in okvara celic. Pri cistinozi so zaradi nabiranja kristalov cistina prizadete celice ledvičnih tubulov (77), medtem ko se pri Fabryjevi bolezni globozid nabira v podocitih (78). Po presaditvi ledvice se bolezen na presadku sicer ne ponovi, ker pa s presaditvijo ne odstranimo vzroka, je zaradi nabiranja cistina oziroma globozida v drugih tkivih potrebno vseživljensko specifično zdravljenje s cisteaminom oziroma algazidazo-β.

## KOMBINIRANA PRESADITEV JETER IN LEDVICE

Posebnost obravnave presaditve ledvice pri otrocih je kombinirana presaditev jeter in ledvic (CLKT), ki je v zadnjih desetletjih sicer postala standardni postopek pri odpovedi organov tudi pri otrocih, a jo še vedno opravljamo zelo redko (79). Najpogostejši indikaciji za CLKT pri otrocih sta primarna hiperoksalurija tipa 1 in ARPKD. Pri primarni hiperoksaluriji samo s presaditvijo ledvice ne moremo popraviti primarne okvare, ki je prisotna v jetrih, zato je potrebna presaditev obeh organov. ARPKD povzroča hudo okvaro ledvic in jeter, zato je presaditev obeh organov neizogibna. Poleg CLKT lahko opravimo t. i. kidney after liver transplantation (KALT). O načinu presaditve se v večini centrov odločajo individualno, saj moramo pred presaditvijo ovrednotiti bolnikovo stanje ter tveganja in koristi posega (80).

## ZAKLJUČEK

Kronična ledvična bolezen je pomemben zdravstveni problem otrok in mladostnikov. Bolezen napreduje celo življenje in pogosto pripelje do KLO. Način in hitrost napredovanja sta odvisna od vzroka KLB, torej od osnovne bolezni. Pri otrocih je najboljša metoda nadomestnega zdravljenja KLO presaditev ledvice, vendar pa pogosto ni dokončna rešitev. Ra-

zumevanje patofiziologije večine ledvičnih bolezni se je v zadnjih letih dramatično poglobilo, zato se je pomembno izboljšala tudi obravnava otrok po presaditvi ledvice kljub specifičnosti vzrokov, ki v otroškem obdobju pripeljejo do KLO. Čeprav je ponovitev bolezni po presaditvi še vedno velik izziv, nova spoznanja dajejo upanje in možnost razvoja ciljanih bioloških zdravil, hkrati pa omogočajo individualen pristop k obravnavi otrok s KLO pred presaditvijo ledvice in po njej.

## LITERATURA

1. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS), Annual report 2011. Rockville: The EMMES Corporation, 2011.
2. Novljan G, Kronična ledvična bolezen in dializno zdravljenje, In: Kržišnik C, Battelino T, eds. Izbrana poglavja iz pediatrije, Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 2005: 222-51.
3. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111 (6 Pt 1): 1416-21.
4. Svensson M, Nystrom L, Schon S, Dahlquist G. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease: a nationwide population-based study. *Diabet Care* 2006; 29(3): 538-42.
5. Buturovic-Ponikvar J, Gubensek J, Arnol M. Slovenian Renal Replacement Therapy Registry: excerpts from the 2008 Annual Report. *Ther Apher Dial* 2011; 15(3): 228-33.
6. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(3): 363-73.
7. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS), Annual re-

- port 2008. Rockville: The EMMES Corporation, 2008.
8. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuysen MS et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(5): 935-40.
  9. Gregor N. Vloga primarnega zdravstva pri otrocih s KLB. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. Izbrana poglavja iz pediatrije, Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 2010: 136-56.
  10. Orr NI, McDonald SP, McTaggart S, Henning P, Craig JC. Frequency, etiology and treatment of childhood end-stage kidney disease in Australia and New Zealand. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(9): 1719-26.
  11. Lewis MA, Shaw J, Sinha MD, Adalat S, Hussain F, Castledine C et al. UK Renal Registry 12th Annual Report (December 2009): chapter 14: demography of the UK paediatric renal replacement therapy population in 2008. *Nephron Clin Pract* 2010; 115 Suppl 1: c279-88.
  12. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet* 1997; 349(9059): 1117-23.
  13. Piscione TD, Rosenblum ND. The molecular control of renal branching morphogenesis: current knowledge and emerging insights. *Differentiation* 2002; 70(6): 227-46.
  14. 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(5): 528-33.
  15. Wuhl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(1): 67-74.
  16. Novljan G, Rus R, Battelino N. Prirojene anomalije sečil in KLB. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. Izbrana poglavja iz pediatrije, Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 2014: 111-25.
  17. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(6): 1279-89.
  18. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2543-56.
  19. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(1): 46-53.
  20. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; 84(6): 1079-89.
  21. Arts HH, Knoers NV. Current insights into renal ciliopathies: what can genetics teach us? *Pediatr Nephrol* 2013; 28(6): 863-74.
  22. Loftus H, Ong AC. Cystic kidney diseases: many ways to form a cyst. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(1): 33-49.
  23. Levart TK. Obravnava otroka s sumom na tubulopatijo. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. Izbrana poglavja iz pediatrije, Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 2008: 182-99.
  24. Lopez PJ, Troncoso B, Grandy J, Reed F, Ovalle A, Celis S et al. Outcome of tunnelled central venous catheters used for haemodialysis in children weighing less than 15 kg. *J Pediatr Surg* 2014; 49(8): 1300-3.
  25. Quinlan C, Bates M, Sheils A, Dolan N, Riordan M, Awan A. Chronic hemodialysis in children weighing less than 10 kg. *Pediatr*

- Nephrol 2013; 28(5): 803-9.
26. Shroff R, Wright E, Ledermann S, Hutchinson C, Rees L. Chronic hemodialysis in infants and children under 2 years of age. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(4): 378-83.
  27. Rinat C, Ben-Shalom E, Becker-Cohen R, Feinstein S, Frishberg Y. Complications of central venous stenosis due to permanent central venous catheters in children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(11): 2235-9.
  28. Zurowska AM, Fischbach M, Watson AR, Edefonti A, Stefanidis CJ, European Paediatric Dialysis Working G. Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5). *Pediatr Nephrol* 2013; 28(9): 1739-48.
  29. Samuel SM, Tonelli MA, Foster BJ, Alexander RT, Nettel-Aguirre A, Soo A et al. Survival in pediatric dialysis and transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(5): 1094-9.
  30. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, Jungraithmayr T, Koch-Nogueira P, Ranchin B et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(11): 2097-108.
  31. Van Stralen KJ, Verrina E, Belingheri M, Dudley J, Dusek J, Grenda R et al. Impact of graft loss among kidney diseases with a high risk of post-transplant recurrence in the paediatric population. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(4): 1031-8.
  32. Bacchetta J, Cochat P. Primary disease recurrence-effects on paediatric renal transplantation outcomes. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(6): 371-84.
  33. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Besenay L, Girardin E et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(8): 1525-32.
  34. Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(4): 496-502.
  35. Caridi G, Perfumo F, Ghiggeri GM. NPHS2 (Podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. *Pediatr Res* 2005; 57 (5 Pt 2): 54R-61R.
  36. Saleem MA. The phenomenon of focal segmental glomerulosclerosis post-transplantation - a one-hit wonder? *Pediatr Nephrol* 2012; 27(12): 2163-6.
  37. Shankland SJ, Pollak MR. A suPAR circulating factor causes kidney disease. *Nat Med* 2011; 17(8): 926-7.
  38. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *N Engl J Med* 2012; 366(17): 1648-9.
  39. Benoit G, Machuca E, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(9): 1621-32.
  40. Patrakka J, Ruotsalainen V, Reponen P, Qvist E, Laine J, Holmberg C et al. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin. *Transplantation* 2002; 73(3): 394-403.
  41. Becker-Cohen R, Bruschi M, Rinat C, Feinstein S, Zennaro C, Ghiggeri GM et al. Recurrent nephrotic syndrome in homozygous truncating NPHS2 mutation is not due to anti-podocin antibodies. *Am J Transplant* 2007; 7 (1): 256-60.
  42. Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: an in-depth review. *Pediatr Transplant* 2010; 14(3): 314-25.
  43. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(11): CD003594.
  44. Hickson LJ, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore TB, Milliner DS et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009; 87(8):

- 1232-9.
45. Kumar J, Shatat IF, Skversky AL, Woroniecki RP, Del Rio M, Perelstein EM et al. Rituximab in post-transplant pediatric recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(2): 333-8.
  46. Canaud G, Delville M, Legendre C. Recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis after transplantation. *Transplantation* 2015.
  47. Little MA, Dupont P, Campbell E, Dorman A, Walshe JJ. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int* 2006; 69(3): 504-11.
  48. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, Fervenza FC, Nasr SH, Gandhi MJ et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(5): 1110-7.
  49. Lorenz EC, Sethi S, Leung N, Dispenzieri A, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int* 2010; 77(8): 721-8.
  50. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M, Thorner P, Hebert D, Langlois V et al. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2012; 366(12): 1165-6.
  51. McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant* 2012; 12(4): 1046-51.
  52. Nester C, Stewart Z, Myers D, Jetton J, Nair R, Reed A et al. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(6): 1488-94.
  53. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008; 12(6): 619-29.
  54. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(8): 2392-400.
  55. Kwon T, Dragon-Durey MA, Macher MA, Baudouin V, Maisin A, Peuchmaur M et al. Successful pre-transplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(6): 2088-90.
  56. Zimmerhackl LB, Besbas N, Jungraithmayr T, van de Kar N, Karch H, Karpman D et al. Epidemiology, clinical presentation, and pathophysiology of atypical and recurrent hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32(2): 113-20.
  57. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12(12): 3337-54.
  58. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant* 2013; 13(3): 663-75.
  59. Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013; 45(5): 531-6.
  60. Zuber J, Le Quintrec M, Morris H, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, Legendre C. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplant Rev* 2013; 27(4): 117-25.
  61. Hirt-Minkowski P, Schaub S, Mayr M, Schifferli JA, Dickenmann M, Fremeaux-Bacchi V et al. Haemolytic uraemic syndrome caused by factor H mutation: is single kidney transplantation under intensive plasmatherapy an option? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(11): 3548-51.

62. Loirat C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25 (2): 216-24.
63. Midtvedt K, Bitter J, Dorje C, Bjorneklett R, Holdaas H. Belatacept as immunosuppression in patient with recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 87(12): 1901-3.
64. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013; 369 (7): 649-58.
65. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (5): 1729-36.
66. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, Acquaviva C, Cochat P. Primary hyperoxaluria. *Int J Nephrol* 2011; 864580: 1-11.
67. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, Herges RM, Langman CB, Hoppe B et al. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transplant* 2010; 10 (11): 2493-501.
68. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010; 77 (4): 299-311.
69. Hogg RJ. Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (5): 823-9.
70. Marinaki S, Lionaki S, Boletis JN. Glomerular disease recurrence in the renal allograft: a hurdle but not a barrier for successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45 (1): 3-9.
71. Oliveira CS, d Oliveira I, Bacchiega AB, Klumb EM, Albuquerque EM, Souza E et al. Renal transplantation in lupus nephritis: a Brazilian cohort. *Lupus* 2012; 21 (5): 570-4.
72. Moroni G, Tantardini F, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Poli F et al. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (5): 903-11.
73. Yu TM, Wen MC, Li CY, Cheng CH, Wu MJ, Chen CH et al. Impact of recurrent lupus nephritis on lupus kidney transplantation: a 20-year single center experience. *Clin Rheumatol* 2012; 31 (4): 705-10.
74. Burgos PI, Perkins EL, Pons-Estel GJ, Kendrick SA, Liu JM, Kendrick WT et al. Risk factors and impact of recurrent lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus undergoing renal transplantation: data from a single US institution. *Arthr Rheum* 2009; 60 (9): 2757-66.
75. Norby GE, Strom EH, Midtvedt K, Hartmann A, Gilboe IM, Leivestad T et al. Recurrent lupus nephritis after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (8): 1484-7.
76. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (6): 1040-7.
77. Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbe A, Cherqui S, Goodyer P et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 Suppl 4: iv87-94.
78. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010; 103 (9): 641-59.
79. Ganschow R, Hoppe B. Review of combined liver and kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2015 (ahead of print).
80. Buscher R, Buscher AK, Cetiner M, Treckmann JW, Paul A, Vester U et al. Combined liver and kidney transplantation and kidney after liver transplantation in children: Indication, postoperative outcome, and long-term results. *Pediatr Transplant* 2015 (ahead of print).



**Kontaktna oseba / Contact person:**

Nina Battelino, dr. med.

Klinični oddelek za otroško nefrologijo

Pediatrična klinika Ljubljana

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Tel.: +386 1 522 38 42

Fax.: +386 1 522 96 20

E-pošta: [nina.battelino@mf.uni-lj.si](mailto:nina.battelino@mf.uni-lj.si)

**Prispelo/Received: 2. 10. 2015**

**Sprejeto/Accepted: 18. 10. 2015**