

# Obiteljska hematurija - predloženi postupnici za dijagnozu i liječenje

---

Šubat-Dežulović, Mirna

Source / Izvornik: **Paediatrica Croatica, 2015, 59, 78 - 84**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:384660>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



## OBITELJSKA HEMATURIJA - PREDLOŽENI POSTUPNICI ZA DIJAGNOZU I LIJEČENJE

MIRNA ŠUBAT-DEŽULOVIC\*

*Mikroskopska hematurija (MH) je čest nalaz u pedijatrijskoj ambulanti uzrokovana heterogenom skupinom bolesti i nerijetko obiteljskom hematurijom. Obiteljsku hematuriju karakterizira MH u više članova jedne obitelji koja se prezentira u djetinjstvu, traje čitav život i obilježena je nepredvidivim rizikom zatajenja bubrega. Temeljem geneske analize izdvajaju se 3 kolagen IV gena COL4A3, COL4A4 ili COL4A5 koji uzrokuju autosomni i X-vezan Alport sindrom i jedan dio bolesnika s bolesti tanke bazalne membrane, zatim rijetka skupina bolesti uzrokovana mutacijom MYH9 gena te u novije vrijeme izdvojena C3 glomerulopatija uzrokovana mutacijom CFHR5 gena. Uočena velika varijabilnost između X-vezanog Alport sindroma, od blage kliničke slike koja nalikuje autosomno recesivnom Alport sindromu i bolesti tanke bazalne membrane, do vrlo teške kliničke slike sa progresivnim zatajenjem bubrega, gubitkom sluha i očnim abnormalnostima, rezultirala je novijim predloženim postupnicima za dijagnozu i moguće liječenje obiteljskih hematurija. Predloženo liječenje inhibitorima angiotensin-konvertirajućeg enzima ne dovodi do izlječenja niti je odgovarajuća zaštita funkcije bubrega. U radu se diskutira o važnosti molekularne genetike u dijagnostici selekcioniranih bolesnika s obiteljskom hematurijom kao i potrebi uvođenja novih terapijskih mogućnosti.*

Deskriptori: OBITELJSKA HEMATURIA, ALPORT SINDROM, BOLEST TANKE BAZALNE MEMBRANE, POSTUPNICI ZA DIJAGNOZU I LIJEČENJE

### Uvod

Hematurija definirana nalazom krvi ili eritrocita u mokraći nalazi se u 1,5 do 2% djece i adolescenata te nije rijedak nalaz u pedijatrijskim ambulantom (1). Klinički se prezentira kao makroskopska ili mikroskopska, prolazna ili trajna, izolirana ili udružena sa drugim simptomima te neglomerularna ili glomerularna hematurija. Hematurija je uzrokovana brojnim i heterogenim uzrocima, u rasponu od prolazne benigne hematurije do oboljenja bubrega ozbiljne naravi (npr. maligne bolesti). Makrohematurija je općenito rjeđa ali izaziva nelagodu i ne prolazi nezapaženo (2). Učestalija mikrohematurija (MH) definirana nalazom više od 5 eritrocita/ $\mu$ L urina (u ponov-

ljena više od dva uzorka urina), većinom se otkriva slučajno ili na sistematskom pregledu (3). Makrohematurija kao i MH zahtijevaju obradu koja uključuje osobnu i obiteljsku anamnezu, klinički pregled, detaljnu analizu urina, laboratorijske testove za ocjenu funkcije bubrega te obvezni ultrazvučni pregleda bubrega (1-3). Analiza urina se sastoji od pregleda test trakom i mikroskopski, kvantifikacije proteinurije te pregleda faznim mikroskopom radi razlikovanja neglomerularne od glomerularne hematurije (4). Glomerularnu hematuriju određuju dismorfni eritrociti, akantociti (GI stanice) i eritrocitni cilindri što ima dijagnostičku važnost (senzitivnost 52%, specifičnost 98%) za glomerulonefritis ili nasljedne glomerulopatije (3-5). Premda MH može klinički biti irelevantan nalaz, zahtjeva analizu urina članova obitelji (dva uzorka) a ako je obiteljska anamneza pozitivna za hematuriju, zatajenje bubrega i/ili gluhoću kao i druge bolesti bubrega, tada obrada treba obuhvatiti više članova šire obitelji (6). Suprotno ranijem mišljenju o općenito dobroj prognozi izolirane

MH, novije preporuke naglašavaju važnost obrade sve djece sa glomerularnom MH sa/ili bez epizoda makrohematurije koja traje do godinu dana, a sastoji se od analize urina članova obitelji, patohistoloških promjena kože i/ili bubrega te genske analize u selekcionirane djece (7, 8). Optimalna obrada podrazumijeva poznavanje diferencijalne dijagnoze glomerularnih i neglomerularnih hematurija kao i rizične čimbenike vezane uz dob djece. Istovremeno, racionalnim pristupom potrebno je ograničiti pretrage kako se bolesnici ne bi izlagali nepotrebnim pretragama.

*Obiteljska hematurija* nalazi se u oko 30-50% djece sa glomerularnom hematurijom (6). Definirana je skupina heterogenih genetskih poremećaja glomerularnih kapilara koje se klinički prezentiraju trajnom hematurijom u djetinjstvu. Druga karakteristika je nepredvidiva sklonost zatajenju bubrega uz ostale različito zastupljene ekstrarenalne simptome. Najistaknutije forme obiteljskih hematurija su Alport sindrom i

bolest tanke bazalne membrane (prema eng. thin basal membrane nephropathy, TBMN). Svi bolesnici s Alport sindromom imaju neku mutaciju COL4A3/COL4A4 ili COL4A5 gena koji kodiraju tip IV kolagen a koji je glavni sastojak stijenke glomerularnih kapilara (6-8). TBMN se nerijetko poistovjećuje s benignom familijarnom hematurijom ali dugoročna prognoza ne isključuje zatajenje bubrega u bolesnika s dokazanom mutacijom COL4A3/COL4A4 gena. U ostale rjeđe forme obiteljskih hematurija ubrajaju se autosomno dominantni Epstein i Fechtner sindrom uzrokovani nasljednim poremećajem nemišičnog miozina teških lanaca IIA uslijed mutacije MYH9 gena. Prezentiraju se hematurijom i makrotrombocitopenijom u djetinjstvu te nalikuju Alport sindromu zbog sličnih histoloških promjena, sklonosti gluhoći i zatajenju bubrega (9). Nadalje, u novije vrijeme genski dokazana C3 glomerulopatija uzrokovana je mutacijom CFHR5 gena koji pripada skupini komplementnog faktora H odgovornog za aktivaciju komplementa (10, 12). Uz navedena genski determinirana oboljenja, u obiteljske hematurije ubrajaju se i obiteljska pojava IgA nefropatije, membranoproliferativni glomerulonefritis

tip2 i atipični hemolitičko-uremički sindrom, a od neglomerularnih obiteljskih hematurija policistična bolest bubrega, hiperkalciurija i urolitijaza (Tablica 1) (11). Usprkos neosporne uloge molekularne genetike, općenito vrijedi pravilo da dokazana MH u više članova obitelji iste generacije osigurava dijagnozu obiteljske hematurije i zahtjeva dugoročno praćenje, posebno u još velikog broja bolesnika bez dokazanog genskog poremećaja (12).

Cilj ovog prikaza je ukazati na važnost ranog otkrivanja bolesnika s izoliranom MH a koji mogu imati Alport sindrom ili TBMN. Kako su to dvije najčešće forme obiteljskih hematurija, klinički i genetski definirane bolesti a vrlo varijabilne kliničke slike i prognoze, posljednjih godina predloženi postupnici naglašavaju važnost ranog postavljanja dijagnoze radi mogućeg liječenja (6-8, 13). Predloženi postupnici naglašavaju važnost analize urina članova obitelji u djece sa izoliranom MH, postavljaju indikacije za biopsiju kože i/ili bubrega te gensko testiranje. Genskim testiranjem kao zlatnim standardom za razlikovanje obiteljskih hematurija osigurava se praćenje fenotipsko-genotipskih karakteri-

stika, identifikacija rizičnih članova obitelji, utvrđivanje načina nasljeđivanja, prognoza kao i genetsko savjetovanje (8, 14, 15). Raspravlja se i o mogućem liječenju inhibitorima angiotensin-konvertirajućeg enzima koji mogu usporiti ali ne izliječiti progresivno zatajenje bubrega u djece s dokazanom mikroalbuminurijom i protenurijom (7, 13, 16).

### Genetske osobitosti obiteljskih hematurija

Učestalost Alport sindroma procjenjuje se na 1 na 5000 do 10.000 osoba (13). Uzrok bolesti su brojne mutacije bilo kojeg od tri COL4A3, COL4A4 ili COL4A5 gena koji kodiraju komponente  $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ 5(IV) kolagena. Oko 85% obitelji ima X-vezan oblik bolesti (XLAS) uzrokovan različitim mutacijama COL4A5 gena koji kodira  $\alpha$ 5 lanac tip IV kolagena uslijed defekta na X kromosomu (Xq22.3) a oko 15% obitelji, većinom iz konsagvinih brakova, imaju autosomno recesivni oblik (ARAS) uzrokovan mutacijom oba alela COL4A3 ili COL4A4 koji kodiraju  $\alpha$ 3(IV) i  $\alpha$ 4(IV) lance kolagena a nalaze se na 2. kromosomu (2q36.3) kao i kod vrlo rijetkog autosomno dominantnog oblika Alport sindroma (10, 13).

U bolesnika s obiteljskom hematurijom, puno češća je TBMN koja se nasljeđuje autosomno dominantno. Oko 50% bolesnika s TBMN ima dokazanu heterozigotnu mutaciju COL4A3 ili COL4A4 gena što predstavlja stanje nosioca za autosomno recesivan Alport sindrom (13). Dugo godina temeljem izolirane MH u više članova obitelji, normalne funkcije bubrega bez ekstrarenalne simptomatologije, prevladavalo je mišljenje o dobroj prognozi te je za TBMN korišten sinonim benigne familijarne hematurije. Međutim, dugoročnim praćenjem ovih bolesnika je dokazano da više od 50% razvija proteinuriju i kroničnu bolest bubrega razvojem fokalne glomeruloskleroze a više od 20% terminalno zatajenje bubrega (prema eng. end-stage renal disease, ESRD) nakon 30. godine života (13, 14).

Od 2009. godine definirana C3 glomerulopatija uzrokovana mutacijom komplementnog faktora CFHR5 gena obilježena je pojavom MH uz povreme-

Tablica 1.

*Obiteljska hematurija: glomerularni i neglomerularni uzroci*

Glomerularna hematurija	Ne-glomerularna hematurija
Bolest tanke bazalne membrane (TBMN) < 50% mutacije COL4A3/COL4A4 gena	Autosomno dominantna policistična bolest bubrega  Familijarna hiperkalciurija
Alport sindrom  85% mutacije COL4A5 gena 15% mutacije COL4A3 ili COL4A4 gen	Druge familijarne urolitijaze
MYH9 poremećaji (Flechtner i Epstein sindrom)	
Familijarna IgA bolest	
Membrano proliferativni glomerulonefritis tip 2 (dence deposit disease, DDD)	
Familijarni hemolitičko uremički sindrom	
C3 nefropatija  Mutacije CFHR 5 gena	

\* modificirano prema ref. 6 i 8

\*Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Mirna Šubat-Dežulović, dr. med. prim.  
Spec. pedijatar, subspecialist pedijatrijske  
nefrologije, Umirovljeni profesor Medicinskog  
fakulteta Sveučilišta u Rijeci  
51000 Rijeka, Branchetta 20  
E-mail: mirna.subatd@gmail.com

Tablica 2.  
Kliničke, patohistološke i genetske razlike između X-vezanog i autosomno recesivnog Alport sindroma te bolesti tanke bazalne membrane (TBMN)

Karakteristike	XLAS	ARAS	TBMN
Prevalencija	85% obitelji	15% obitelji	»50% obiteljskih hematurija
Spol	M > Ž M- teža klin. slika	» oba spola	> Ž
Dob prve prezentacije	M -hematurija od dojenačke dobi	M i Ž -hematurija od dojenačke dobi	u djetinjstvu
Zatajenje bubrega (ESRD)*	M - od adolescencije	u djetinjstvu ili odrasloj dobi	30-40% u kasnijoj životnoj dobi
Obiteljska anamneza: MH	MH- majka - u više generacija	MH u oba roditelja i braće	MH - roditelji i braća
Obiteljska anamneza pozitivna za ESRD, očne promjene i gluhoću	DA drugi muški članovi	NEG Roditelji nemaju ESRD, bez očnih promjena i gluhoće	NEG
Nosioci bolesti	95% majke	Otac i majka	Otac i/ili majka
Biopsija bubrega - GBM lamelacija	DA	DA	NE
- $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ (IV) kolagen nedostaje	DA	DA ali $\alpha 5$ (IV) u Bowmanovoj kapsuli i distalnim tubulima	NE
Biopsija kože - nedostaje $\alpha 5$ (IV) kolagen	DA	NE $\alpha 5$ (IV) lanac u koži	NE
Genska analiza mutacije	Jedna mutacija COL4A5 gena	Dvije mutacije gena COL4A3 ili COL4A4	Dvije mutacije COL4A3/COL4A4

M-muškarci, Ž-žene, MH-mikrohaturija, ESRD-endstage renal disease, GBM-glomerularna bazalna membrana  
Modif. poref. 7, 8

ne epizode makrohaturije u djetinjstvu i kasnijim razvojem proteinurije, hipertenzije i ESRD iza 40. godine života (15). Uočena sličnost između TBMN i CFHR5 glomerulopatije pojavom kasnih komplikacija, u prvom redu proteinurije, rezultirala je pretpostavljenim dodatnim genetskim defektom funkcije podocita tkz. podocin varijantom R229Q na NPHS2 genu (16). Na taj način, potvrđena je neosporna uloga molekularne genetike u prognoziranju bolesti određivanjem NPHS2-R229Q u djece s obiteljskom hematurijom koja se moraju redovito kontrolirati i u odrasloj dobi.

#### Kliničke osobitosti obiteljskih hematurija

Alport sindrom karakterizira glomerularna hematurija od ranog djetinjstva, progresivno zatajenje funkcije bubrega, gubitak sluha i očne promjene kao lentikonus, perimakularne fleke i retinopatija (8). U rjeđe manifestacije bolesti ubrajaju se tumori glatkih mišića, leiomiomata ezofagusa, traheobronhialnog stabla i u djevojčica promjene na vanjskim genitalijama (17). Analizom genotipsko-fenotipskih karakteristika Alport sindroma,

uočene su velike varijabilnosti od blage kliničke slike do progresivnog zatajenje bubrega u adolescenciji, razlike između dobi i spola nosioca XLAS i ARAS kao i razlike prema heterozigotnim nosiocima TBMN. Perzistentna glomerularna MH kao glavno obilježje Alport sindroma nalazi se u 100% dječaka i 95% djevojčica sa XLAS te svih dječaka i djevojčica sa ARAS. U odnosu na spol, XLAS je češći u dječaka koji imaju težu kliničku sliku za razliku od ARAS gdje je odnos dječaka i djevojčica podjednak (Tablica 2).

Razlikuje se i dob prve prezentacije bolesti: u dječaka hematurija počinje već u dojenačkoj dobi a sastoji se od dimorficnih eritrocita, ponekad i eritrocitnih cilindara sa ili bez epizoda makroskopske hematurije koja je većinom intermitentna (uz epizode respiratorne bolesti) a iznimno trajnog karaktera. Dječaci sa XLAS bez iznimke razvijaju ESRD do adolescencije i to 50% do 25. godine, 90% do 40. godine i gotovo 100% do 60. godine života (18). Prema vremenu pojavnosti pojedinih simptoma, Gross i sur su predložili genotipsko-fenotipsku klasifikaciju XLAS: težak klasičan ili juvenilni oblik s razvojem ESRD oko 20.

godine uz 80% naglušnosti i 40% očnih abnormalnosti; umjereno težak oblik sa razvojem ESRD do 30. godine života te umjereni oblik bolesti sa razvojem ESRD nakon 30 godina i 70% naglušnosti te 30% očnih abnormalnosti (19). Navedena klinička klasifikacija u korelaciji je s različitim mutacijama COL4A5 gena koje određuju i vrlo velike kliničke varijabilnosti u pojedinim obiteljima (20). Nadalje, korelacija razvoja ESRD sa određenim COL4A5 genotipom u muškaraca sa XLAS podudara se među oboljelim muškarcima pojedinih obitelji tako da ako nema genske analize tada se vrijeme razvoja ESRD u mladog oboljelog muškarca može predvidjeti prema vremenu razvoja ESRD u oboljelih muških rođaka. Uočena razlika u žena s XLAS odnosi se na manju vjerojatnost razvoja ESRD: u 15% žena do 60. godine a 30-40% žena iza 60. godine života (21).

Velika većina oboljele djece sa XLAS ima jednog roditelja sa hematurijom, premda je oboljenje malo vjerojatno ako otac ima hematuriju a ne majka. U oko 10-15% djece sa XLAS nalaze se de novo mutacije (6). Kod djeteta sa ARAS svaki roditelj je heterozigotni nositelj

mutacije COL4A3 ili COL4A4 tako da se analizom urina članova obitelji hematurija može ustanoviti u oba roditelja, jednog od roditelja ili ni jednog roditelja. Roditelji i djeca oboljelih s ARAS imaju hematuriju ali bez zatajenja bubrega. Izuzeci nisu isključeni a pripisuju se drugim pridruženim glomerularnim bolestima.

Senzorno neuralna gluhoća razvija se u 80% muškaraca sa XLAS te u istom postotku u muškaraca i žena sa ARAS. Međutim, gubitak sluha nije tipičan u djece prilikom prve obrade jer se naglušnost razvija u kasnijem djetinjstvu, u pravilu je simetrična, u početku zahvaća visoko frekventne tonove a sa vremenom progredira usporedno sa razvojem renalne insuficijencije. Za razliku od muškaraca, 50% žena s XLAS razvijaju naglušnost do 60. godine života dok bolesnici sa ARAS razvijaju naglušnost podjednako u oba spola i ne razlikuju se od bolesnika sa XLAS (22).

Treći klinički simptom Alport sindroma su promjene na očima utvrđene u 40% dječaka sa XLAS a sastoje se od lentikonusa (protruzija centralnog areala leće u prednju komoricu oka), makulopatije sa pojavom bjelkastih ili žućkastih fleka raspoređenih perimakularno i retinopatije (8, 23). Tipično se otkrivaju u adolescenciji ili mlađoj odrasloj dobi. Poseban oftalmološki problem mogu biti recidivne kornealne erozije koje uzrokuju akutnu bol u očima (23). Makulopatija se nalazi u oko 15% djevojčica sa XLAS dok je anteriorni lentikonus rijedak u djevojčica.

#### Patohistološke promjene kod obiteljskih hematurija

Prema rutinskom nalazu biopsije bubrega primjenom svjetlosne i imunofluorescentne mikroskopije kao i elektronskim mikroskopom nije moguće u djece razlikovati Alport sindrom i TBMN (24). Elektronskim mikroskopom utvrđene karakteristične promjene kod Alport sindroma se sastoje od stanjenja, zadebljanja i tipične lamelacije GBM i nalaze u bolesnika s XLAS i ARAS (24). Noviji radovi od opisanih promjena GBM posebno izdvajaju tipičnu lamelaciju za Alport sindroma i difuzno stanjenje GBM za TBMN.

Promjene GBM uzrokovane defektom  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  (IV) kolagena imaju za posljedicu smanjenje glomerularne filtracije što nije izraženo u ranom djetinjstvu. U adolescenciji pojava proteinurije signalizira početni razvoj glomerularne bolesti koja bez iznimke progredira u ESRD. Pretpostavljeni molekularni mehanizmi razvoja progresije bolesti imaju uporište u mogućoj terapiji ovih poremećaja (23).

Imunofluorescentno bojenje  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  (IV) kolagena je specifično i omogućuju razlikovanje XLAS u muškaraca, XLAS-heterozigotnih nositelja i djece s ARAS (22). Biopsija kože ima dijagnostičku važnost ako nedostaje  $\alpha 5$  (IV) kolagen u koži kod XLAS ili mozaicizam kod ARAS (26). Kod TBMN imunofluorescentno bojenje tip IV kolagena je normalno u tkivu bubrega i kože.

Zaključno, analiza biopsije bubrega koja uključuje pregled svjetlosnim mikroskopom, imunofluorescenciju i pregled elektronskim mikroskopom može biti nedostatna u postavljanju konačne dijagnoze obiteljskih hematurija. Svjetlosnim mikroskopom inicijalno normalan nalaz u djece sa Alport sindromom nema dijagnostičku važnost jer ne isključuje kasnije promjene pri ponovljenoj biopsiji bubrega. Isto vrijedi za TBMN gdje se nalazi normalan histološki nalaz. Histološki nalaz dobiven biopsijom bubrega, međutim omogućuje razlikovanje drugih glomerulonefritisa u djece koja se prezentiraju obiteljskom hematurijom.

Na našem materijalu, od 38 djece sa hematurijom (u 11 obitelji dokazana MH) biopsijom bubrega glomerulonefritis je dijagnosticiran u 83% djece (mezangioproliferativni glomerulonefritis, IgA nefropatija, pauci-immune glomerulonefritis i postinfekcijski glomerulonefritis) a promjene indikativne za nasljednu bolest GBM u 17% djece (vjerojatno Alport sindrom 24%, TBMN 10%, bez sigurne dijagnoze 10%). Provedenim istraživanjem potvrdili smo nedostatnost biopsije bubrega koja zahtjeva kliničko-histološku korelaciju i indicira gensku analizu radi postavljanja konačne dijagnoze nasljedne bolesti GBM u djece sa obiteljskom hematurijom (27).

#### Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Zahvaljujući molekularnoj genetikimnoga oboljenja koja se prezentiraju kao obiteljske hematurije mogu se diferencirati i praćenjem utvrditi njihove genotipsko-fenotipske karakteristike. Dijagnoza obiteljske hematurije temelji se na nalazu MH u više članova obitelji u ponovljenim uzorcima urina (najmanje dva).

Dijagnostički postupak u svakog djeteta s glomerularnom MH sa ili bez epizoda makrohaturije a koja traje najmanje godinu, zahtjeva detaljnu obiteljsku anamnezu i pregled urina najužih članova obitelji (roditelji i braća). Ako se obiteljskom anamnezom dobije podatak o Alport sindromu i zatajenju bubrega tada pregled urina mora obuhvatiti širu obitelj iz dvije i tri generacije analizom najmanje dva odvojena uzorka urina (6, 8). Suspektna obiteljska hematurija temeljem urina članova obitelji ili dokazana glomerularna hematurija zahtijevaju inicijalno biopsiju kože te potom biopsiju bubrega u selekcionirane djece. Ako se uz glomerularnu hematuriju dokaže i proteinurija tada se prvotno može indicirati biopsija bubrega. U djece starije od šest godina obavezno se preporuča audiogram i pregled oftalmologa.

Detaljna obiteljska anamneza osigurava razlikovanje Alport sindroma i TBMN kao i razlikovanje XLAS i ARAS (Tablica 2). Bolesnik sa dijagnosticiranim glomerularnom MH nakon što se isključuje drugi uzroci hematurije, vrlo vjerojatno ima Alport sindrom ako je njegova obiteljska anamneza pozitivna za Alport sindrom ili klinički ima zatajenje bubrega, lentikonus i retinopatiju ili biopsijom bubrega ima difuznu lamelaciju GBM bez  $\alpha 3$  i  $\alpha 5$  (IV) kolagena na imunofluorescenciji. Konačnu dijagnozu XLAS ili ARAS može se potvrditi genskim testiranjem i to nalazom COL4A5 ili COL4A3/COL4A4 mutacije. Bolesnik (češće djevojčice) sa dijagnosticiranim glomerularnom MH ima TBMN ako je obiteljska anamneza negativna za Alport sindrom, ako ima normalnu funkciju bubrega bez lentikonusa i bez retinopatije a biopsijom bubrega ima dokazano difuzno stanjenje GBM i normalan  $\alpha 3$  i  $\alpha 5$  (IV) kolagen (8). Nadalje, XLAS je vje-

Tablica 3.  
Indikacije za gensku analizu kod obiteljskih hematurija

Potvrda dijagnoze Alport sindroma (XLAS, ARAS)
Da se utvrdi način nasljeđivanja i rizik ESRD drugih članova obitelji
Da se isključi TBMN
Prenatalna dijagnoza u trudnoći
Ustanoviti bolest embrija prije implantacije

rojatniji u obiteljima gdje se bolest javlja u više generacija i gdje muškarci imaju težu bolest nego žene (6-8, 13, 18). Ako u obitelji nema podataka o zatajenju bubrega a oba roditelja imaju hematuriju, većinom iz konsagvinih brakova, vjerojatniji je ARAS (20, 21). Indikacije za gensku analizu prikazane su u Tablici 3.

Na Klinici smo imali mogućnost praćenja dječaka s vjerojatnim XLAS koji se prvi puta prezentirao u dobi od 4 godine sa makroskopskom glomerularnom hematurijom. Redovitim praćenjem opservirana je perzistentna MH, povremene epizode makrohaturije uz respiratornu bolest bez proteinurije do desete godine života, kada se razvila neselektivna proteinurija sa tendencijom progresije usporedno sa pogoršanjem funkcije bubrega do 18. godine života. Indiciranjem biopsijom bubrega u 7. godini života dobiven je nespecifičan histološki nalaz (mesangioproliferativni glomerulonefritis, imunoflorescencije negativna) bez analize elektronskim mikroskopom. U 18. godini mladić se prezentirao kliničkom slikom teškog nefrotskog sindroma i ESRD. Inidicirana ponovljena biopsija bubrega nije učinjena ali je dijagnoza XLAS potvrđena biopsijom kože i negativnim  $\alpha 5(IV)$  kolagenom. Mladić je nakon 6 mjeseci liječenja dijalizom uspješno transplantiran. Prije transplantacije, inidicirano obradom obitelji, ustanovljena je perzistentna MH u majke i majčine sestre. Naknadno je dobiven podatak da je djed bio također liječen dijalizom a dječakova majka je u 55. godini života započela liječenje dijalizom (neobjavljeni podaci).

Diferencijalna dijagnoza obiteljske hematurije podrazumjeva da se obradom isključuje svi ekstrarenalni uzroci MH

kao što su trauma, infekcije, anomalije bubrega i mokraćnih organa, nefrokalcinoza, urolitijaza, hiperkalciurija, koagulopatijete tumori bubrega i mokraćnog mjehura a od renalnih uzroka najčešće glomerulonefritisi (1-4).

### Liječenje

Premda nema kauzalnog liječenja Alport sindroma, objavljeno je nekoliko terapijskih pokušaja prema animalnim modelima koji uključuju inhibiciju angitenzin-konvertirajućeg enzima (ACE), AT1-blokator receptora (ARB), liječenje ciklosporinom, inhibiciju TGF- $\beta 1$ , matriks metaloproteinaze, vazopeptidaze A ili HMG-CoA reduktaze, kemokin receptor 1 blokade, BMP-7, liječenje matičnim stanicama i zračenje (23, 24). Međutim, većina od navedenih terapija nije sustavno i prospektivno praćena u oboljelih s Alport sindromom (29).

Kod Alport sindroma genetski determinirana disfunkcija GBM dovodi u drugom deceniju života do poremećaja glomerularne filtracije. Eksperimentalno na psima s Alport sindromom je dokazano da najraniji znak disfunkcije GBM je pojava hematurije na što se nadovezuje mikroalbuminurija te potom neselektivna proteinurija koja progredira do teške nefrotske proteinurije usporedno sa razvojem ESRD. Eksperimentalno je dokazano da razvoju manifestne proteinurije prethodi mikroalbuminurija paralelno s razvojem tubularne atrofije i intersticijalne fibroze koja kao i kod drugih kroničnih glomerulonefritisa značajno doprinosi gubitku renalne funkcije (23, 28, 29).

Supresija mikroalbuminurije liječenjem ACE-inhibitorima zbog antifibrotičnog efekta rezultirala je pretpostavkom da u dječaka sa Alport sindromom je vjerojatno potrebna intervencija već u toku djetinjstva, prema nekima prije razvoja mikroalbuminurije kako bi se odgodio progresivni razvoj zatajenja bubrega (7, 8, 29, 30). Preporučene doze Ramiprila koje je potrebno prilagođavati tijekom tri mjeseca do punog terapijskog efekta, međutim ne osiguravaju kauzalno liječenje i nemaju dugoročnog efekta u prevenciji zatajenja bubrega.

Dugoročno praćenje djece sa dijagnostičiranom obiteljskom hematurijom preduvjet je mogućeg liječenja komplikacija. Jednom postavljena dijagnoza zahtjeva redovite godišnje kontrole djece s Alport sindromom kao i TBMN, u prvom redu zbog otkivanja mikroalbuminurije, hipertenzije, zatajenja bubrega ili kasnih komplikacija kao što su gluhoća i očne abnormalnosti.

### Zaključak

Obiteljska hematurija nije rijetko oboljenje u djece. Dijagnoza se temelji na analizi urina više članova obitelji. Prema uzrocima je vrlo heterogeno oboljenje a prema učestalosti bolesti najčešće uzrokovano genskim mutacijama COL4A3, COL4A4 ili COL4A5 gena. Alport sindrom izdvaja se težinom bolesti i nepredvidivom progresijom zatajenja bubrega posebno u muške djece s XLAS. Dijagnoza obiteljskih hematurija mora se temeljiti na histološkim promjenama tkiva bubrega i/ili kože te u selekcionirane djece na genskoj analizi. Na taj način, moguće je savjetovati roditelje o prognozi bolesti i mogućem liječenju prije pojave komplikacija.

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa.  
Author declare no conflict of interest.

### LITERATURA

1. Utsch B, Klaus G. Urinalysis in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 617-26.
2. Vehaskari VM. What is the prevalence of asymptomatic microscopic hematuria and how should such children be managed? *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 32.
3. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. *Pediatrics* 1977; 59: 557-61.
4. Wandel E, Kohler H. Acanthocytes in urinary sediment - a pathognomic marker? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 206-7.
5. Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, Giani M, Zolin A, Raimondi S, Mihatsch MJ, Messa P. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic hematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1093-100.
6. Kashtan CE. Familiar hematuria. *Ped Nephrol* 2009; 24: 1951-8.

7. Kashtan CE, Ding J, Gregory M, Gross O, Heidet L, Knebelmann B, Rheault M, Licht Ch. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome research collaborative. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 5-11.

8. Savage J, Gregory MC, Gross O, Kashtan CE, Ding J, Flinter F. Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 364-75.

9. Heath KE, Campos-Barros A, Toren A et al. Nonmuscular myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1033-45.

10. Pierides A, Voskarides K, Athanasiou V et al. Clinico-pathological correlations in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the COL4A3/COL4A4 genes associated with familiar hematuria and significant late progression to proteinuria and chronic kidney disease from focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2721-9.

11. Kiryluk K, Julian BA, Wyatt RJ, Scolari F, Zhang H, Novak J, Gharavi AG. Genetic studies of IgA nephropathy: past, present and future. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2257-68.

12. Voskarides K, Arsali M, Athanasiou V, Elia A, Pierides A, Deltas C. Evidence that NPHS2-R229Q predisposes to proteinuria and renal failure in familiar hematuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 675-9.

13. Miner JH, Baigent C, Flinter F et al. The 2014 international workshop on Alport syndrome. *Kidney Int* 2014; 86: 679-84.

14. Deltas C, Pierides A, Voskarides K. The role of molecular genetics in diagnosing familiar hematuria(s). *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1221-31.

15. Deltas K. Thin basement membrane nephropathy: is there genetic predisposition to more severe disease? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 877-9.

16. Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement nephropathy: a practical approach to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 224-32.

17. Hanson H, Storey H, Pagan J, Flinter F. The value of clinical criteria in identifying patients with X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 198-203.

18. Wang Y, Sivakumar V, Mohammad M, Colville D, Storey H, Flinter F, Dagher H, Savage J. Clinical and genetic features in autosomal recessive and X-linked Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 392-6.

19. Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M. meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counseling. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1218-27.

20. Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, McFann K, Shamshirsaz AA, Masoumi A, Schrier RW. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1210-9.

21. Rheault MN. Women and Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 41-6.

22. Cosgrove D. Glomerular pathology in Alport syndrome: a molecular perspective. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 885-90.

23. Gross O, Friede T, Hilgers R, Gortlitz A, Gavenis K, Ahmed R, Durr U. Safety and efficacy of the ACE-inhibitor Ramipril in Alport syndrome: Th double-blind, randomized, placebo-controlled, Multicenter Phase III EARLY PRO-TECT Alport trial in pediatric patients. *Inter Scholarship Research Network, ISRN Pediatrics Vol* 2012; ID 436046, doi:10.5402/2012/436046.

24. Massella L, Onetti Muda A, Legato A, Di Zazzo G, Giannakakis K, Emma F. Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1269-75.

25. Batinić D. Suvremene spoznaje o Alportovom sindromu. *Pediatr Croat* 2002; 46 (1): 15-8.

26. Djordjevic G, Butorac-Ahel I, Flajšman-Raspor S, Šubat-Dežulović M. Spectrum of biopsy-proven renal diseases in children from Norden Coastal Region of Croatia. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1701.

27. Saraga M. Nasljedne nefropatije. U Galešić K i suradnici: Bolesti glomerula - primarne i sekundarne, izdavač Medicinska naklada Zagreb 2014; 271-9.

28. Gross O, Liecht C, Anders H, Hoppe B et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int* 2012, doi:10.1038/ki.2011.407.

29. Webb NJ, Lam C, Shahinfar S et al. Efficacy and safety of losartan in children with Alport syndrome: results from a subgroup analysis of a prospective, randomized placebo - on amlodipine-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 28: 2521-6.

*Summary*

FAMILIAL HEMATURIA - PROPOSED GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT

*M. Šubat-Dežulović*

*Microscopic hematuria (MH) as a frequent finding in pediatric settings is due to heterogenic diseases including familial hematuria. Familial hematuria is characterized by MH in several family members, presents in childhood, last for the whole life and carries unpredictable risk of renal failure. Based on molecular genetic studies, familial hematuria is explained by three collagen IV genes COL4A3/COL4A4 or COL4A5 causing autosomal and X-linked Alport syndrome and a subset of patients with thin basement membrane nephropathy, followed by rare diseases caused by MYH9 gene mutation and recently discovered C3 glomerulopathy caused by CFHR5 gene mutation. Observed great variability between X-linked Alport syndrome, ranging from milder course reminiscent of patients with autosomal recessive Alport syndrome and thin basement membrane disease, to very severe clinical picture progressing to renal failure, deafness and ocular anomalies, resulted in new guidelines proposals for diagnosis and possible treatment of familial hematuria. Proposed effective treatment with angiotensin-converting enzyme inhibition is neither a cure nor an adequate protector of kidney function. The emerging role of molecular genetics in diagnosis familiar hematuria in selected patients and overall aim of discovering new treatments is discussed.*

Descriptors: FAMILIAL HEMATURIA, ALPORT SYNDROME, THIN BASEMENT MEMBRANE DISEASE, GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT

*Primljeno/Received: 27. 3. 2015.*

*Prihvaćeno/Accepted: 3. 4. 2015.*