

# Ostre kłębuszkowe zapalenie nerek u dziewczynki z rodzinnym zespołem Alporta – opis przypadku

## Poststreptococcal Glomerulonephritis in a Girl with Familial Alport Syndrome – Case Report

Anna Benedyk<sup>1</sup>, Andrzej Blumczyński<sup>1</sup>, Jolanta Kowalewska<sup>2</sup>, Danuta Ostalska-Nowicka<sup>1</sup>, Jacek Zachwieja<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej, Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, PL,

<sup>2</sup> Zakład Patomorfologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Waszyngtona 13, 15-269 Białystok, PL

### Streszczenie

**Wstęp:** Jedną z najczęstszych przyczyn krwimocz u dzieci jest ostre kłębuszkowe zapalenie nerek. Choroby uwarunkowane genetycznie, w tym zespół Alporta, zaliczane są do rzadszych przyczyn.

**Opis przypadku:** Dziewczynka 6-letnia została przyjęta do Kliniki Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej z powodu obserwowanego od trzech dni krwimocz. Wcześniej pacjentka przeżyła anginę. Wywiad rodzinny obciążony w kierunku krwinkomocz oraz zespołu Alporta. W badaniach laboratoryjnych wykazano wykładniki ostrego kłębuszkowego zapalenia nerek. Zastosowano antybiotykoterapię, enalapryl oraz kroplówki płuczące. Wykonano biopsję nerki, co pozwoliło na rozpoznanie zespołu Alporta współistniejącego z ostrym kłębuszkowym zapaleniem nerek.

**Wnioski:** Analiza wywiadu rodzinnego pozwala na rozpoznanie chorób, którym początkowo nie towarzyszą wyraźne symptomy kliniczne. Standardem diagnostycznym w rozpoznawaniu zespołu Alporta jest biopsja nerki. Leczenie opiera się na postępowaniu objawowym, a jego wczesne wdrożenie skutkuje opóźnieniem postępu choroby. Pacjenci wymagają stałego nadzoru nefrologicznego.

**Słowa kluczowe:** zespół Alporta, ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, krwimocz

### Abstract

**Background:** One of the most common causes of haematuria in children is acute glomerulonephritis. Genetic diseases, including Alport Syndrome, are among the rarer causes.

**Case Report:** A 6-year-old girl was admitted to the Department of Pediatric Cardiology and Nephrology due to 3 days of haematuria. Previously, the patient had suffered from a sore throat. She had a family history of haematuria and Alport syndrome. Laboratory tests showed characteristics of acute glomerulonephritis. Antibiotics, enalapril and i.v. fluids were administered. A renal biopsy was performed, which enabled the diagnosis of Alport Syndrome coexisting with acute glomerulonephritis.

**Conclusions:** The analysis of family history enables identification of disease which initially are not accompanied by significant clinical symptoms. The gold standard for the diagnosis of Alport Syndrome is renal biopsy. Therapy is based on the symptomatic treatment and its early implementation delays the progression of the disease. These patients require constant supervision of nephrologist

**key words:** Alport syndrome, acute glomerulonephritis, haematuria

Otrzymano: 20-11-2013 → Zaakceptowano: 27-02-2014 → Opublikowano: 13-03-2014

✉ Anna Benedyk, ul. Mylna 32/34 m. A17, 60-857 Poznań, e-mail: anna.benedyk@adres.pl

## Wstęp

W populacji dziecięcej jedną z najczęstszych przyczyn krwimoczcu, zaraz po zakażeniach układu moczowego oraz kamicy moczowej, jest ostre kłębuszkowe zapalenie nerek. Choroby uwarunkowane genetycznie zaliczane są natomiast do rzadszych przyczyn krwimoczcu.

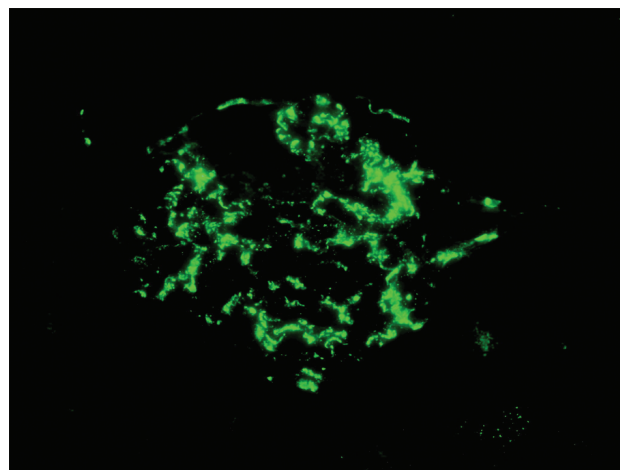
Ostre popaciorkowcowe kłębuszkowe zapalenie nerek rozwija się jako konsekwencja zapalenia dróg oddechowych lub skóry, wywołanego przez paciorkowce  $\beta$ -hemolizujące grupy A. Choroba ta występuje głównie u chłopców. Typowy przebieg obejmuje nagłe wystąpienie krwimoczcu, białkomoczcu, obrzęków oraz nadciśnienia tętniczego. Czynnikiem patogenetycznym są kompleksy immunologiczne, w których skład wchodzi antygeny paciorkowcowe, immunoglobulina G oraz składowa C3 dopełniacza. Odkładają się one na błonie podstawnej kłębuszków nerkowych, a następująca w dalszej kolejności aktywacja dopełniacza drogą alternatywną skutkuje rozwinięciem się procesu zapalnego. Ostre kłębuszkowe zapalenie nerek jest chorobą o przebiegu samoograniczającym się, będącą najczęstszą przyczyną ostrej niewydolności nerek u dzieci w wieku szkolnym. Biopsja nerki nie jest konieczna do postawienia właściwego rozpoznania. Leczenie polega na postępowaniu objawowym. Rokowanie jest bardzo dobre. Nie obserwuje się progresji do przewlekłej choroby nerek. Konsekwencją może być natomiast utrzymująca się erytrocyturia oraz nadciśnienie tętnicze. Pacjent wymaga jedynie regularnego nadzoru lekarza rodzinnego [1–3].

Zespół Alporta rozwija się na podłożu braku lub mutacji genów kodujących łańcuch  $\alpha$  kolagenu typu IV, będącego podstawowym składnikiem błon podstawnych. Wynikająca z tego niestabilność siatki kolagenowej błon podstawnych kłębuszków nerkowych, ślimaka oraz narządu wzroku skutkuje swoistymi dla tych narządów objawami. W przypadku nerek choroba manifestuje się początkowo krwinkomoczem, a następnie białkomoczem, nadciśnieniem tętniczym oraz stopniowym upośledzeniem funkcji filtracyjnej nerek prowadzącym do progresji w kierunku przewlekłej choroby nerek. W obrębie narządów zmysłu zespół Alporta objawia się sensorycznym upośledzeniem słuchu w zakresie wysokich tonów, przednim stożkiem rogówki, zmianami barwnikowymi w obrębie siatkówki oraz nawracającymi owrzodzeniami rogówki. W około 85% choroba dziedziczy się w sposób dominujący związany z płcią, dlatego też najczęściej pełnoobjawowy przebieg choroby obserwowany jest u osób płci męskiej. Diagnostyka opiera się głównie na ocenie morfologii błon podstawnych przy użyciu mikroskopii elektronowej, ponieważ dostęp do badań genetycznych jest bardzo ograniczony. Nie istnieje leczenie przyczynowe zespołu Alporta. Pacjent wymaga stałego nadzoru nefrologa [4–6].

## Opis przypadku

Dziewczynka 6-letnia została przekazana ze szpitala rejonowego do Kliniki Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej Uni-

wersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z powodu obserwowanego od trzech dni krwimoczcu. Trzy tygodnie przed hospitalizacją pacjentka przeżyła anginę. Dziewczynka do tej pory nie była nigdy hospitalizowana, nie miała także wykonywanych w przeszłości badań ogólnych moczu. Wyraźnie obciążony okazał się wywiad rodzinny pacjentki. W badaniach ogólnych moczu u matki oraz cioci dziewczynki obserwowany jest krwinkomocz. Natomiast u wujka pacjentki stwierdzono schyłkową niewydolność nerek na podłożu zespołu Alporta z towarzyszącym niedosłuchem. W chwili przyjęcia do Kliniki dziewczynka była w stanie ogólnym dobrym. W przeprowadzonym badaniu przedmiotowym nie stwierdzono istotnych odchyłań. Wartości ciśnienia tętniczego oscylowały w granicach 98/60–106/72 mmHg (poniżej 90 percentyla). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznacznie podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (0,86 mg/dl), przyspieszony odczyn Biernackiego (30 mm/h), wyraźnie podwyższone miano odczynu antystreptolizynowego (1500 IU/ml) oraz obniżenie stężenia składowej C3 dopełniacza (89 mg/dl). Analiza osadu moczu potwierdziła obecność krwinkomoczcu. Wykazano ponadto obecność białkomoczcu nienerczycowego (47 mg/kg/dobę). Nie stwierdzono odchyłań w pozostałych badaniach laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, wykładniki biochemiczne funkcji filtracyjnej nerek, koagulologia, aktywność aminotransferaz, stężenie elektrolitów, immunoglobulin oraz składowej C4 dopełniacza, posiew moczu, wymaz z gardła). W leczeniu zastosowano antybiotykoterapię (penicylina fenoksymetylowa), inhibitor konwertazy angiotensyny (enalapryl), jako lek o działaniu nefroprotecyjnym oraz kroplówki płuczące.

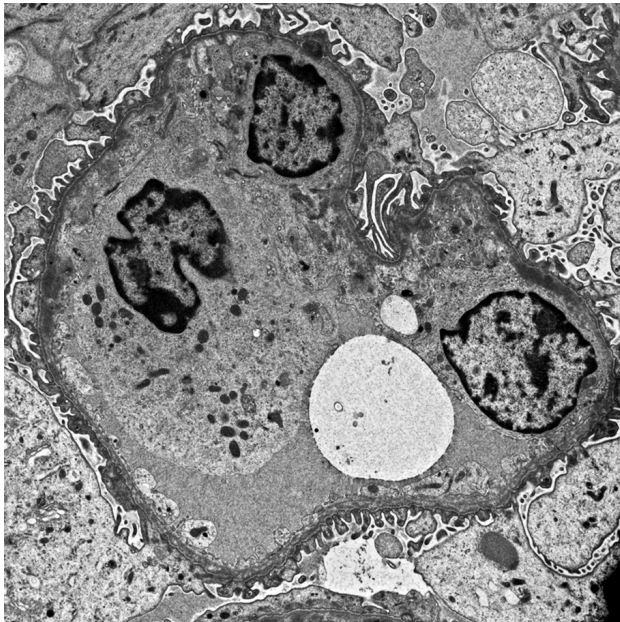


Rysunek 1: Ziarniste złoży C3 w obrębie kłębuszka nerkowego u dziewczynki z ostrym kłębuszkowym zapaleniem nerek. Mikroskopia świetlna w ciemnym polu widzenia. Immunofluorescencja pośrednia z użyciem przeciwciał monoklonalnych przeciwko składowej C3 dopełniacza. ([www.nefropedia.pl](http://www.nefropedia.pl))

Z uwagi na obciążony wywiad rodzinny poszerzono diagnostykę o biopsję cienkoigłową nerki. Uzyskany bioptat oceniony został z użyciem mikroskopii świetlnej oraz elektronowej, co pozwoliło na potwierdzenie słuszności rozpoznania wstępnego w postaci ostrego popaciorkowcowego kłębuszkowego zapalenia nerek. Na podstawie barwienia immu-

nohistochemicznego w obrębie kłębuszków nerkowych wykazano obecność ziarnistych złogów złożonych ze składowej C3 dopełniacza (Rys. 1).

Szczegółowa ocena biopatu z użyciem mikroskopii elektronowej pozwoliła na precyzyjne zlokalizowanie złogów w okolicy podnabłonkowej, śródbłonkowej oraz w obrębie mezangium. Uwidocznione zostały ponadto zmiany charakterystyczne dla zespołu Alporta w postaci dużego zróżnicowania grubości oraz ogniskowo widocznego rozwarstwienia błon podstawnych z wyraźną ich multiplikacją (Rys. 2).



Rysunek 2: Ultrastrukturalne wykładniki zespołu Alporta oraz ostrego kłębuszkowego zapalenia nerek. *Mikroskopia elektronowa. Ultrastruktura kłębuszka nerkowego. Nieliczne bryłowe złogi zlokalizowane podnabłonkowo lub śródbłonkowo oraz w mezangium. Duże zróżnicowanie grubości błon podstawnych. Ogniskowo widoczne rozwarstwienie błony podstawnej z wyraźną multiplikacją i obecnością ciemnych ziarenek z przejaśnieniem wokół. Zróżnicowane zlewianie się wypustek stopowatych podocytów. Obserwowane zmiany w błonach podstawnych wskazują na zespół Alporta, natomiast obecność dużych, bryłowych, podnabłonkowych złogów jest charakterystyczna dla ostrego poinfekcyjnego zapalenia nerek. (www.nefropedia.pl)*

W związku z powyższym rozpoznaniem przeprowadzono badanie okulistyczne oraz audiologiczne, które nie wykazały istotnych nieprawidłowości. Po konsultacji laryngologicznej zakwalifikowano dziewczynkę do tonsillektomii. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych obserwowano zmniejszenie nasilenia białkomoczu oraz normalizację stężenia składowej C3 dopełniacza. W analizach osadu moczu nadal obserwowano krwinkomocz. W 13. dobie hospitalizacji dziewczynkę w stanie ogólnym wyrównanym wypisano do domu z zaleceniem okresowej kontroli nefrologicznej. Po 4 miesiącach od wypisu ze szpitala zaplanowano kontrolną hospitalizację. Wykonane wówczas badania laboratoryjne wykazały utrzymywanie się odchyleń w postaci białkomoczu (7,6 mg/kg/dobę) oraz krwinkomoczu. Obniżeniu uległo miano odczynu antystreptolizynowego (982 IU/ml). Wartości ciśnienia tętniczego utrzymywały się w granicach normy. Dziewczynka pozostaje pod stałą kontrolą nefrologiczną.

## Dyskusja

Opisywany powyżej przypadek kliniczny przemawia wyraźnie o konieczności i korzyściach płynących z wnikliwie przeprowadzanego wywiadu rodzinnego. Skupienie uwagi klinicysty na jednostce chorobowej objawiającej się w sposób gwałtowny oraz wyrazisty, przy braku pogłębionego wywiadu rodzinnego, może skutkować nie uwzględnieniem w toku diagnostyki jednostki będącej dla pacjenta w istocie schorzeniem podstawowym oraz przewlekłym. Niewykonywanie u dzieci przesiewowych badań ogólnych moczu uniemożliwia wykrycie obecnego już w tym okresie krwinkomoczu, dlatego też wnikliwie przeprowadzony wywiad rodzinny może być sygnałem kierującym szlak diagnostyczny na właściwy tor. Pomimo ewidentnych dowodów przemawiających za rozpoznaniem u pacjentki ostrego popaciorkowcowego kłębuszkowego zapalenia nerek, fakt występowania krwinkomoczu w rodzinie dziewczynki, a już zdecydowanie rozpoznanie zespołu Alporta u jednego z członków rodziny, skłonił nas do poszerzenia diagnostyki o cienkoigłową biopsję nerki. Umożliwiła ona rozpoznanie u dziewczynki zespołu Alporta współistniejącego z ostrym kłębuszkowym zapaleniem nerek. Analizujący schemat „podwójnych glomerulopatii” Cheong i wsp. objęli badaniem 294 dzieci poddanych cienkoigłowej biopsji nerki. Współwystępowanie dwóch różnych glomerulopatii stwierdzono w 9 przypadkach (3,1%). W czterech z nich schorzeniem podstawowym był zespół Alporta, na który w 3 przypadkach nałożyło się ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, a w jednym nefropatia IgA [7].

Ostre popaciorkowcowe kłębuszkowe zapalenie nerek jest jednostką chorobową o dobrym rokowaniu. Najdłuższym utrzymującym się symptomem jest krwinkomocz, aczkolwiek w co najmniej 98% przypadków objawy ustępują całkowicie w ciągu kilku tygodni lub miesięcy [8, 9]. Odmienne kształtuje się sytuacja w przypadku zespołu Alporta. Schyłkową niewydolność nerek rozpoznaje się u ponad 90% chorych mężczyzn w 2. lub 3. dekadzie i u 60% kobiet z objawową glomerulopatią w 50.–75. r.ż. [10]. Dlatego też, mimo iż leczenie opiera się na postępowaniu objawowym, istotne jest wczesne postawienie rozpoznania umożliwiające wdrożenie terapii opóźniającej postęp choroby, opierającej się głównie na stosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny, czy też antagonistów receptora angiotensyny [4].

Przeszczep nerki u mężczyzn z zespołem Alporta wiąże się z około 3–4% ryzykiem rozwoju gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek [5]. Patogeneza tego powikłania wiąże się z obecnością w przeszczepionym narządzie antygenów błony podstawnej, zlokalizowanych w łańcuchach  $\alpha 3$  oraz  $\alpha 5$  IV typu kolagenu, niewystępujących w natywnym narządzie biorcy, co skutkuje wytwarzaniem w organizmie biorcy przeciwciał skierowanych przeciwko wyżej wymienionym antygenom. Kobiety będące heterozygotami w zakresie mutacji genu dla łańcucha  $\alpha 5$  IV typu kolagenu wydają się nie być narażone na rozwinięcie powyższego powikłania potransplantacyjnego [5, 11].

Interesujących wniosków dostarczają badania analizują-

ce interakcję pomiędzy nieprawidłowo zbudowanymi protomerami kolagenu błony podstawnej a receptorami zlokalizowanymi w obrębie błony cytoplazmatycznej podocytów (receptor domeny dyskoidynowej,  $\alpha 2 \beta 1$  integryna). Interakcja wyżej wymienionych elementów prowadzi prawdopodobnie do kompensacyjnego przyrostu macierzy pozakomórkowej nerki. Zastosowanie w terapii antagonistów powyższych receptorów oferuje potencjalnie zahamowanie postępu choroby, wyprzedzające moment wystąpienia u pacjenta białkomoczu [4]. Trwają także badania naukowe rozważające skuteczność terapeutyczną przeszczepu szpiku kostnego oraz zastosowania w leczeniu komórek macierzystych. Analiza efektów przeprowadzonej na modelu mysim transplantacji szpiku ujawniła korzyści w postaci ulepszenia architektury kłębuszków nerkowych, zmniejszenia nasilenia białkomoczu oraz śródmiąższowego włóknienia i ostatecznie poprawy funkcji nerki. Obserwowano ponadto różnicowanie się, inkorporowanych do kłębuszków nerkowych komórek szpiku kostnego, w podocyty zdolne do produkcji prawidłowych protomerów kolagenu typu IV [12–14].

## Wnioski

1. Wnikliwa analiza wywiadu rodzinnego niepełnoletniego pacjenta pozwala na rozpoznanie chorób, którym początkowo mogą nie towarzyszyć wyraźne symptomy kliniczne. Wczesne postawienie odpowiedniej diagnozy, pozwala często na wdrożenie leczenia opóźniającego postęp choroby, co korzystne jest zwłaszcza w przypadku chorób rozwijających się w sposób utajony już od najmłodszych lat życia.
2. W kontekście wyżej opisanego przypadku, a także innych stopniowo postępujących glomerulopatii, zasadne wydaje się wykonywanie u dzieci okresowych badań ogólnych moczu, zwłaszcza iż należą one do grupy badań całkowicie nieinwazyjnych.
3. W związku z ograniczoną możliwością wykonywania badań genetycznych w kierunku zespołu Alporta, standardem diagnostycznym pozostaje cienkoigłowa biopsja nerki. Procedura ta nie jest natomiast konieczna, w celu właściwego rozpoznania ostrego kłębuszkowego zapalenia nerek, w przypadku którego przesłankami wystarczającymi do postawienia diagnozy są wywiad choroby, objawy kliniczne oraz odchylenia w badaniach laboratoryjnych. W obu przypadkach leczenie opiera się na postępowaniu objawowym.
4. Pacjenci z zespołem Alporta wymagają stałego nadzoru nefrologicznego.

## Źródła

- Ryciny pochodzą z internetowej platformy obrazów biopsji nerek u dzieci: [www.nefropedia.pl](http://www.nefropedia.pl).
- Praca finansowana jest ze środków przeznaczonych na naukę NCBiR w latach 2010-2013; projekt nr NCBR NR130033-10.

## Bibliografia

1. Rodríguez-Iturbe B., Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int*, 71:1094–104, 2007.
2. Becquet O., Pasche J. et al. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in children of French Polynesia: a 3-year retrospective study. *Pediatr Nephrol*, 25:275–80, 2010.
3. Eison T.M., Ault B.H. et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol*, 26:165–80, 2011.
4. Noone D., Licht C. An update on the pathomechanisms and future therapies of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*, 28:1025–36, 2013.
5. Kashtan C.E. Alport syndromes: phenotypic heterogeneity of progressive hereditary nephritis. *Pediatr Nephrol*, 14:502–12, 2000.
6. Gross O., Netzer K.O. et al. Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrol Dial Transplan*, 17:1218–27, 2002.
7. Cheong H.I., Cho H.Y., Moon K.C. et al. Pattern of double glomerulopathy in children. *Pediatr Nephrol*, 22:512–7, 2007.
8. Kasahara T., Hayakawa H., Okubo S. et al. Prognosis of acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) is excellent in children, when adequately diagnosed. *Pediatr Int*, 43:364–7, 2001.
9. Vogl W., Renke M., Mayer-Eichberger D. et al. Long-term prognosis for endocapillary glomerulonephritis of poststreptococcal type. *Nephron*, 44:58–65, 1986.
10. Sieniawska M., Wszyńska T. *Nefrologia dziecięca*. I. Oinpharma Sp. z o.o., Warszawa, 2004. ISBN: 83-919134-2-2.
11. Hudson B.G., Kalluri R. et al. The pathogenesis of Alport syndrome involves type IV collagen molecules containing the  $\alpha 3$  (IV) chain: Evidence from anti-GBM nephritis after renal transplantation. *Kidney Int*, 42:179–87, 1992.
12. Prodromidi E.I., Poulsom R. et al. Bone marrow-derived cells contribute to podocyte regeneration and amelioration of renal disease in a mouse model of Alport syndrome. *Stem Cells*, 24:2448–55, 2006.
13. Sugimoto H., Mundel T.M. et al. Bone-marrow-derived stem cells repair basement membrane collagen defects and reverse genetic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103:7321–6, 2006.
14. Sugimoto H. et al. LeBleu V. Stem cell therapies benefit Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 20:2359–70, 2009.

**Wkład autorów/authors' contribution:** Anna Benedyk – redakcja artykułu, zebranie bibliografii; Andrzej Blumczyński – cienkoigłowa biopsja nerki, zebranie bibliografii; Jolanta Kowalewska – analiza obrazów biopsji nerki, cyfrowy skan biopsji

nerki; Danuta Ostalska-Nowicka – redakcja artykułu, nadzór merytoryczny, zebranie bibliografii; Jacek Zachwieja – nadzór merytoryczny

## Komentarz:

Przedstawiony artykuł jest interesującym opisem współistnienia nabytej ostrej glomerulopatii (ostrego poparciokowcowego kłębuszkowego zapalenia nerek) z zespołem Alporta – genetycznie uwarunkowanej, rodzinnej nefropatii, przebiegającej również z krwinkomoczem, która została zdiagnozowana dzięki wnikliwie przeprowadzonemu wywiadowi. Jak najwcześniejsze rozpoznanie zespołu Alporta, prowadzącego do postępującej przewlekłej choroby nerek, ma kluczowe znaczenie rokownicze. Pozwala bowiem na szybkie objęcie pacjenta specjalistyczną opieką i monitorowanie przebiegu przewlekłej choroby nerek. Wdrożenie w odpowiednim czasie leczenia renoprotekcyjnego oraz leczenia zaburzeń mineralnych i kostnych, pozwala na opóźnienie wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek i dializoterapii, a także na zmniejszenie ryzyka pojawienia się powikłań narządowych, zwłaszcza sercowo-naczyniowych.

*prof. dr hab. Danuta Zwolińska*