

Rozpoznanie zespołu Alportai nefropatii cienkich błon podstawnych w wieku dziecięcym

Anna Moczulska, Joanna Walkosz, Estera Zarębska, Mateusz Mleczek,
Krzysztof Okoń^a, Ewa Wierzchowska- Słowiacek, Katarzyna Zachwieja,
Monika Miklaszewska, Iwona Ogarek, Katarzyna Wilkosz, Zofia Stec,
Joanna Kwinta-Rybicka, Elżbieta Szczęsny- Choruz, Dorota Drożdż

KLINIKA NEFROLOGII DZIECIĘCEJ I NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO,
UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI COLLEGIUM MEDICUM W KRAKOWIE

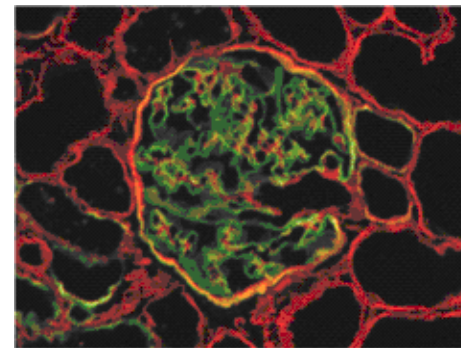
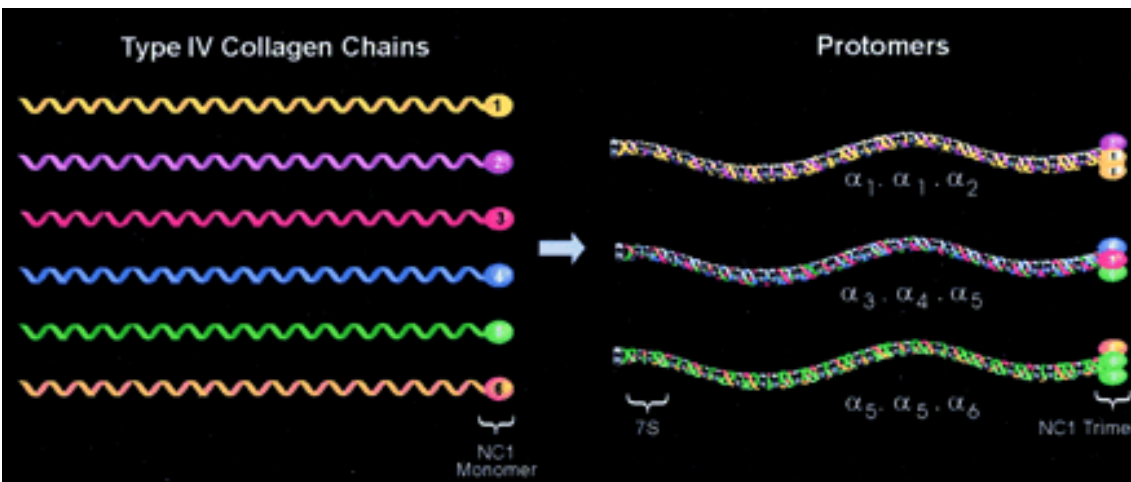
KIEROWNIK KLINIKI: DR HAB. MED. DOROTA DROŹDŹ, PROF. UJ

^A KATEDRA PATOMORFOLOGII UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO
COLLEGIUM MEDICUM W KRAKOWIE

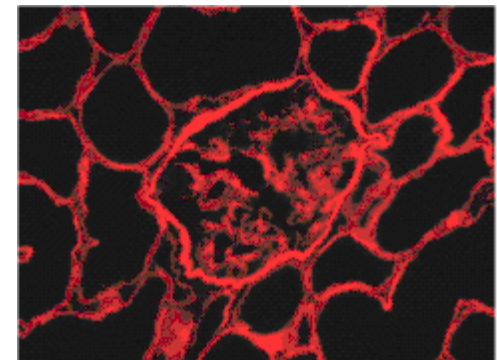


Zespół Alporta (ZA) i choroba cienkich błon podstawnych (TBMN)

- genetycznie uwarunkowane glomerulopatie trudne do różnicowania w wieku dziecięcym
- brak jest czynników prognostycznych odległych powikłań.



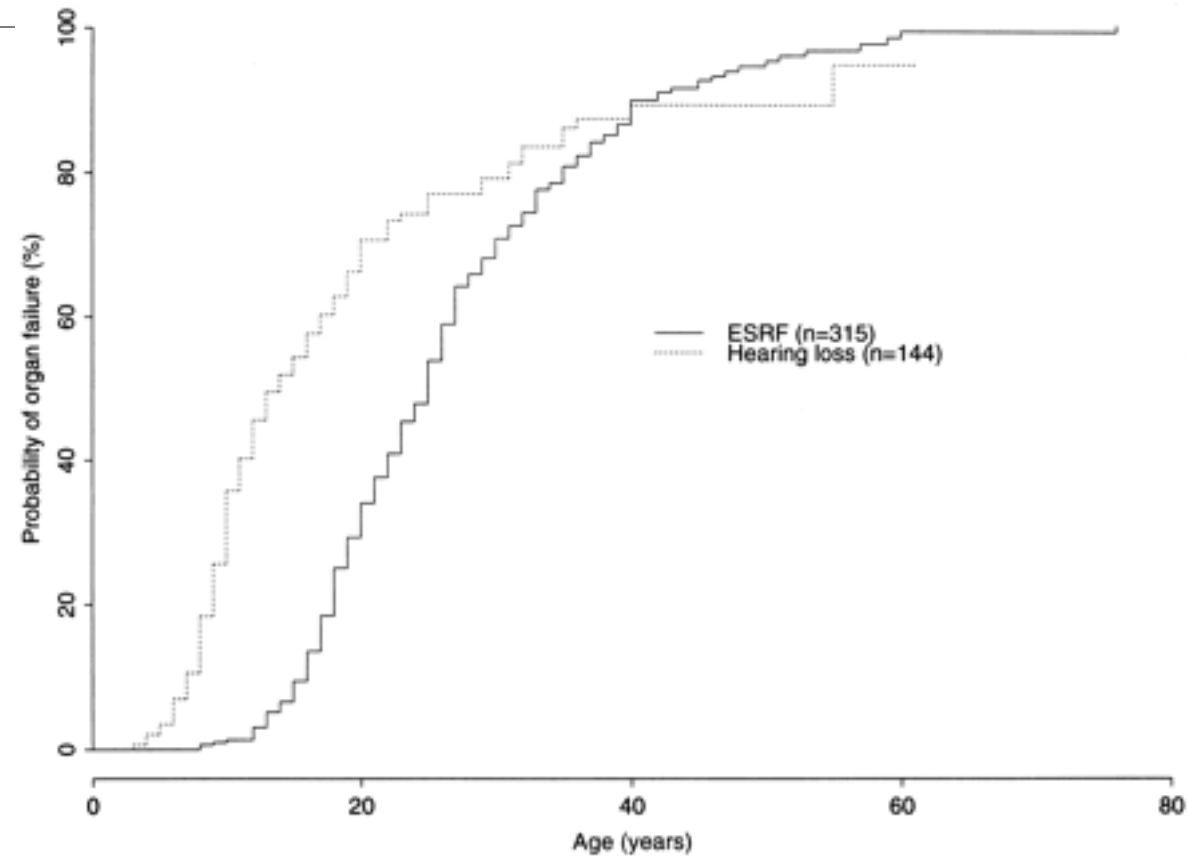
$\alpha_5 +$



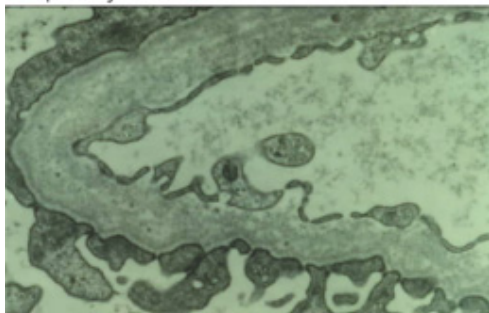
$\alpha_5 -$

Mutacja COL4A5 u mężczyzn – utrata słuchu a ESRF

wg. *J.P.Jais JASN, 2000, 11, 646-657*

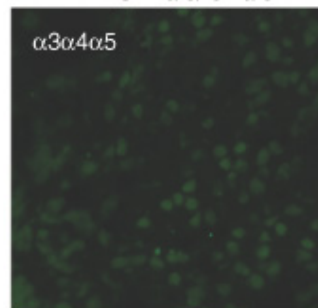


Alport syndrome

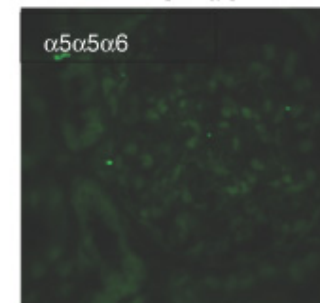


Pogrubienie i rozwarstwienie GBM

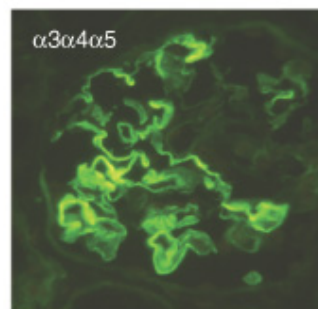
XLAS: male
ARAS: male/female



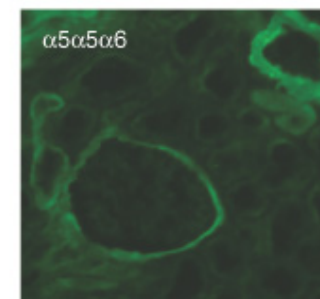
XLAS: male



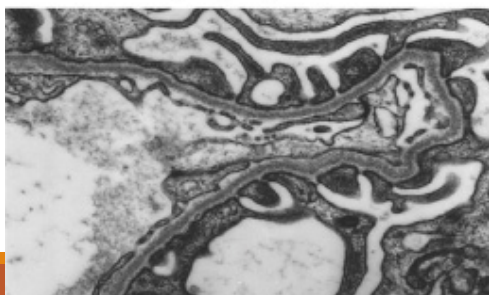
XLAS: female



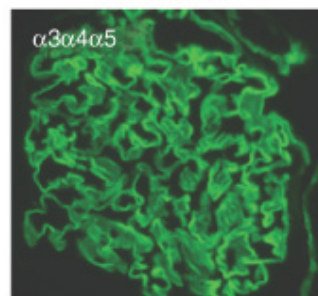
ARAS: male/female



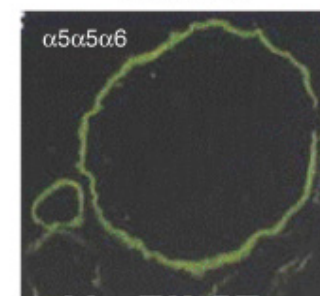
Zespół cienkich błon



Male/female



Male/female

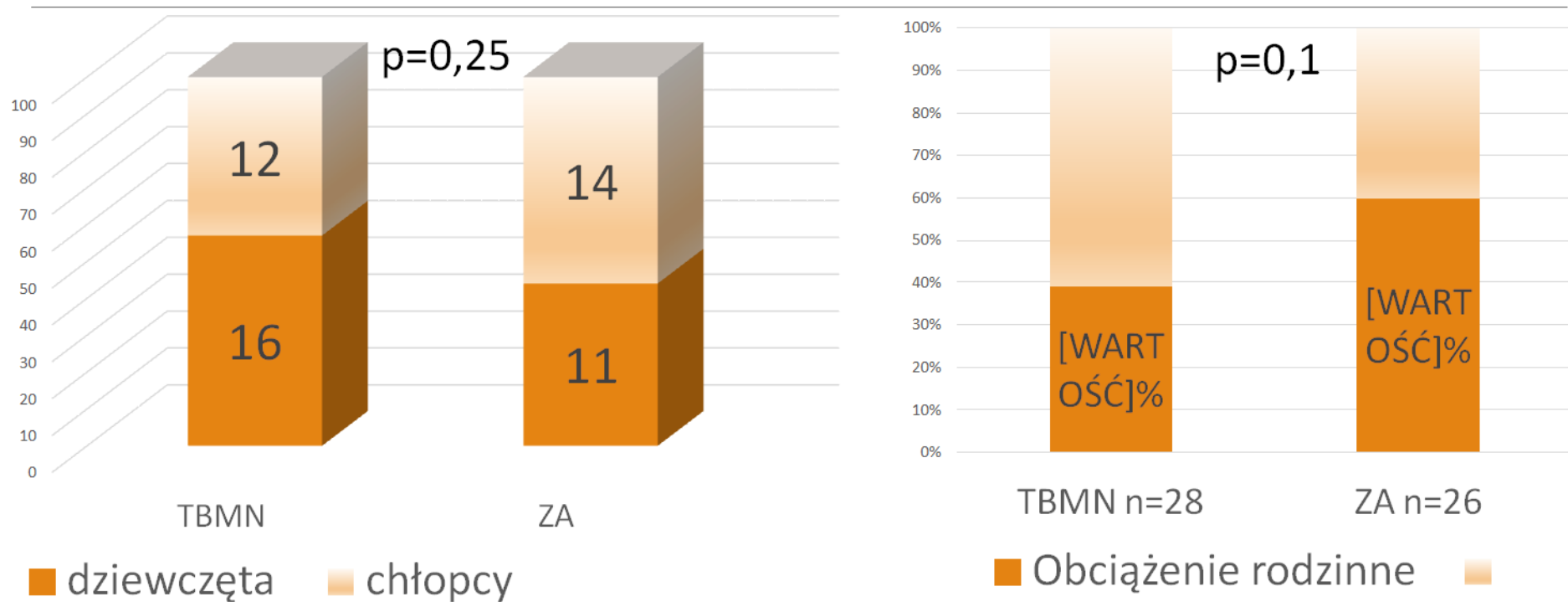


Cel pracy

Analiza porównawcza przebiegu klinicznego i zmian histopatologicznych w biopsji nerki u dzieci z rozpoznanym Zespołem Alporta (**ZA**) lub Zespołem cienkich błon podstawnych (**TBMN**, *thin basement membrane nephropathy*).

Materiał i metody:

53 dzieci w wieku od 1 do 18 roku życia (mediana 9,5 lat) diagnozowanych z powodu glomerulopatii w Klinice Nefrologii Dziecięcej w latach 1988-2015.



Wynik biopsji nerki skorelowano w obu grupach z danymi klinicznym i biochemicznymi z wykorzystaniem Excel MS i Statistica12 (StatSoft).

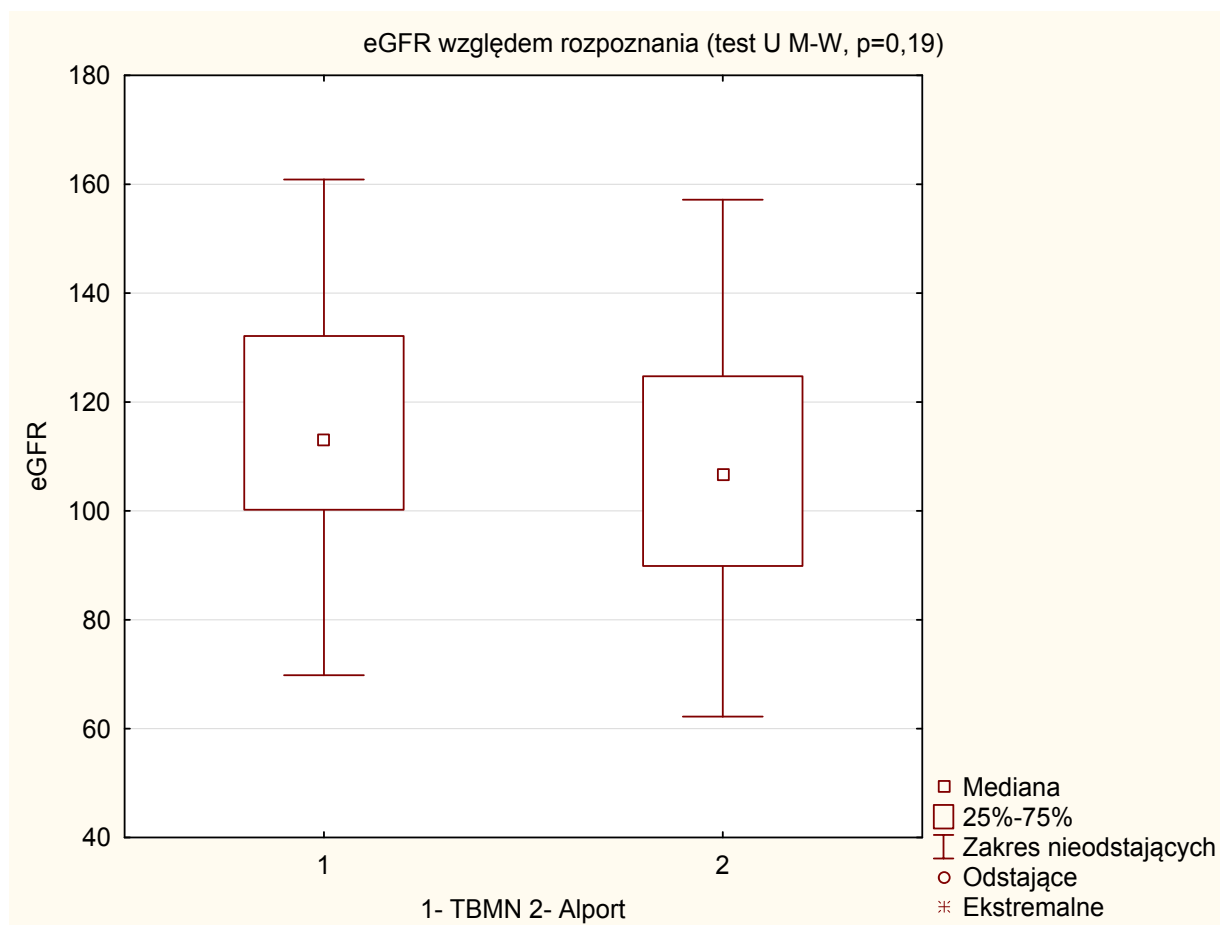
Wiek rozpoznania choroby oraz diagnostyki biopsyjnej u pacjentów leczonych z powodu TBMN i ZA

	wszyscy pacjenci	pacjenci z TBMN n=28	pacjenci z ZA n=25	p=
wiek rozpoznania krwinkomoczu -mediana	6,0 lat	5,75 lat	6,0 lat	NS
czas obserwacji przed biopsją, mediana (min –maks)	28 mies.	38 mies. 4- 111	11 mies. 1-143	p=0,01
wiek w momencie biopsji - mediana	9,5 lat	10 lat	7	

Charakterystyka krwinkomoczu oznaczonego przed wykonaniem biopsji nerki u pacjentów z TBMN i ZA.

Krwinkomocz w osadzie moczu	wszyscy pacjenci n=53	pacjenci z	pacjenci z
		nefropatią cienkich błon n=28	zespołem Alporta n=25
Mały (<30 erytrocytów wpw)	12 (23%)	9 (<u>32%</u>)	3 (12%)
Średni (30-200 erytrocytów wpw)	30 (57%)	14 (50%)	16 (64%)
Duży (>200 erytrocytów wpw)	11 (20%)	5 (18%)	6 (24%)

Porównanie czynności nerek (eGFR) ocenianej przed biopsją nerki u pacjentów z TBMN i ZA



Charakterystyka histopatologiczna kłębuszków nerkowych w biopsatach nerek pacjentów leczonych z powodu TBMN i ZA.

Zmiany histopatologiczne kłębuszka nerkowego	pacjenci z zespołem cienkich błon (n=28)	pacjenci z zespołem Alporta (n=25)
ścięńczałe błony podstawne	28 (100%)	11 (<u>44%</u>)
pogrubiałe błony podstawne	0 (0%)	6 (24%)
błony podstawne nieregularnej grubości	6 (<u>21%</u>)	14 (56%)
przyrost mezangium	11 (<u>39%</u>)	11 (44%)
laminiacja lamina densa	4 (14%)	12 (48%)

Wyniki:

- Białkomocz obserwowano u 14 dzieci z rozpoznaniem ZA (56%)- leczenie ACEI
- U 4 chłopców z ZA zdiagnozowano niedosłuch (16%).
- W ZA u 4 (16%) pacjentów nie wykazano zmian morfologicznych w biopsji nerki .
- U 2 pacjentów z rozpoznaniem wstępnym nefropatii cienkich błon wystąpił w dalszym przebiegu choroby białkomocz.
- W analizie regresji wieloczynnikowej najsilniejszym parametrem patomorfologicznym warunkującym występowanie białkomoczu była nieregularność grubości błon podstawnych ($R^2=0,56, p=0,011$).

Przebieg leczenia pacjentów z Zespołem Alporta.

Ś- ścieńczenie błon podstawnych, **Mes**- przyrost mezangium, **N**- nieregularność grubości błony, **L**- laminacja lamina densa, **P**- pogrubienie błon podstawnych, **B**- **białkomocz**, **CsA**- cyklosporyna A, **Mtp**- metylprednizolon, **KTx**- przeszczepienie nerki, **SNN**- schyłkowa niewydolność nerek.

Nr pacjenta z ZA	Płeć K=5 M=5	Wiek BN	Wynik BN	Wiek BN II	Wynik BN II	Wiek włącz. (czas leczenia)		Czas obserwacji [lata]	Przebieg kliniczny
						Prednizon n=8	CsA n=8		
1.	K	1	Ś + N + L	13	P	15 (7 mies)	16 (2 lata)	17	B
2.	M	2	Ś + Mes	-	-	2 (4 mies) + Mtp	2 (5 lat)	7	B
3.	M	3	Ś	-	-	3 (9 mies)	3 (1 rok)	4	B
5.	M	3	N+ płodowe kłębuszki	9	N	10 (mies)	15 (3 lata)	15	B, <u>niedosłuch</u> 5 rż SNN 17 rż, KTx
6.	K	3	Ś + L	-	-	3 (2 mies) + Mtp	3 (1 rok)	6	B
7.	K	4	N + L	-	-	4 (5 mies)	4 (1 rok)	4	B
11.	M	6	Ś	-	-	0	0	12	B, brak kontroli, SNN 17,5 rż, KTx
13.	K	7	Ś	14	P + N	9 (5 mies)	11 (5,5 lat)	11	B
14.	K	9	Mes	15	N+ L	10 (6 mies)	0	9	B po 5 latach
19.	M	13	N + L	-	-	0	13 (1,2 lat)	4,5	B + <u>niedosłuch</u>

Wnioski:

- 1.** U dzieci z ZA i TBMN czynnikami złej prognozy są białkomocz ze stwierdzoną w biopsji nerki nieregularnością błon podstawnych kłębuszka.
- 2.** Przy obecności izolowanego krwinkomoczu i ścieńczenia błon podstawnych kłębuszka nie można jednoznacznie wykluczyć złego rokowania.
- 3.** Wydaje się, że wczesne wykonywanie biopsji nerki u dzieci z izolowanym krwinkomoczem w większości przypadków nie jest miarodajne.
- 4.** U młodych pacjentów wskazane jest zatem przeprowadzenie diagnostyki genetycznej umożliwiającej wczesne rozpoznanie i być może ułatwiającej prognozowanie dalszego przebiegu choroby