

# Аутозомно рецесивна полицистична болест бубрега: приказ болесника

Радмила Стевановић<sup>1</sup>, Софија Глумац<sup>1</sup>, Јованка Трифуновић<sup>1</sup>, Биљана Међо<sup>2</sup>,  
Тијана Настасовић<sup>2</sup>, Јасмина Марковић-Липковски<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Аутозомно рецесивна полицистична болест бубрега је најчешће наследно полицистично обољење бубрега одојчади и деце. Спектар клиничких знакова и симптома овога обољења је веома разноврстан и варира од перинаталне смрти до благог напредног облика који се може дијагностиковати тек у периоду адолесценције.

**Приказ болесника** Дете је рођено између 35. и 36. недеље гестације. Резултати свих стандардних лекарских прегледа које је мајка новорођенчета обавила били су задовољавајући. Неколико дана пред порођај клиничари из регионалног здравственог центра су дијагностиковали увећане бубреге и олигохидрамнион. Порођај је извршен царским резом. Виталне функције новорођенчета биле су у критичном стању, због чега је оно пребачено у Универзитетску дечју клинику у Београду. Убрзо по пријему дете је, и поред свих предузетих мера, умрло. Аутопсија је обављена у Институту за патологију у Београду. Сви резултати су били типични за перинатални облик аутозомно рецесивне полицистичне болести бубрега. Бубрези су били енормно увећани, са цистично дилатираним сабирним каналићима који су готово потпуно замењивали бубрежни паренхим. Плућа су била благо хипопластична. У јетри су уочени проширени портни простори с умноженим неправилним, разгранатим жучним каналићима. Узрок смрти је био респираторни дистрес-синдром уз инсуфицијенцију бубрега.

**Закључак** У свим случајевима конгениталних аномалија бубрега са смртним исходом неопходно је обавити аутопсију и циљно генетско испитивање.

**Кључне речи:** аутозомно рецесивна полицистична болест бубрега; *PKHD1*; генетско испитивање; цилиопатије

## УВОД

Аутозомно рецесивна полицистична болест бубрега (АРПББ) је обољење које се испољава на рођењу или убрзо по рођењу [1]. АРПББ је најчешће наследно полицистично обољење бубрега одојчади и деце. Спектар клиничких знакова и симптома овога обољења је веома разноврстан и варира од перинаталне смрти до благе прогресивне болести, која се може дијагностиковати тек у периоду адолесценције. Упркос широком спектру клиничких манифестација, идентификован је ген одговоран за све облике болести – генски локус на *бр21* (*polycystic kidney and hepatic disease 1 – autosomal recessive – PKHD1*) [1, 2]. Влада мишљење да неколико мутираних алела утиче на фенотипско испољавање болести код различитих болесника [2]. Фреквенција хетерозигота за овај ген је 1:70 [1, 3, 4]. Родитељи који су здрави носиоци мутираног алела имају ризик од 25% за потомство са АРПББ [3].

Експресија *PKHD1* је веома изражена у бубрезима фетуса и одраслих особа, а у мањој мери у јетри, због чега су главне манифестације мутације *PKHD1* гена управо на овим органима [1, 5]. Генски производ *PKHD1* гена је велики протеин (фиброцистин или полидуктин) и има улогу сличну рецепторима [3, 5, 6]. Недавно је утврђено да АРПББ припада групи примарних цилијарних дискенезија, тј. цилиопатијама [7]. Нормалне тубулске епителне ћелије бубрега имају цилије. Генетски изазван поремећени развој цилија, услед

постојања полицистина 1 и 2, доводи до накупљања калцијума у ћелијама.

Макроскопски, бубрези су увећани и на њима се уочавају бројна субкапсуларна цистична проширења која хистолошки одговарају радијално оријентисаним проширеним сабирним каналићима. Хистолошки, у бубрезима се уочава епителна хиперплазија сабирних каналића нефрона [9]. Хиперпластичне ћелије подлежу функционалним променама и, уместо ресорптивне функције коју обављају, постају секреторне ћелије. Течност коју излучују ове измењене ћелије је богата епителним факторима раста (*EGF*), због чега изазива изражену дукталну дилатацију. Приближно 10-90% каналића може подлећи оваквим променама, због чега се бубрези могу веома увећати. У интерстицијуму постоји фиброза [1, 2, 8]. Када је највећи број каналића измењен, долази до слабљења функције бубрега с азотемијом и смањења концентрационе способности бубрега.

Захваћеност јетре се бележи код сваког оболелог од АРПББ, а манифестације се разликују у зависности од узраста болесника. Главне морфолошке промене у јетри су перипортна фиброза и дилатација жучних каналића. Значајна захваћеност јетре доводи до конгениталне хепатичне фиброзе. Најчешћа клиничка манифестација конгениталне фиброзе јетре је портна хипертензија [1].

Инциденција јављања АРПББ у Сједињеним Америчким Државама је између 1:6.000 и 1:55.000 живорођене деце, док је у Финској учесталост овог обољења 1:1.000 [1]. Према наводима других ауто-

ра, инциденција овог обољења је 1:20.000 живорођене деце [2, 6]. Праву инциденцију АРПББ је тешко утврдити, јер многа деца умиру у неонаталном периоду без јасне дијагнозе [3]. Досада није уочена разлика у честости јављања овог обољења по полу [2].

## ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Новорођенче женског пола упућено је на обдукцију из Универзитетске дечје клинике у Београду (УДК) с клиничким дијагнозама превремено рођеног детета, аномалијама, увећаним бубрезима и кардиореспираторном инсуфицијенцијом. Новорођенче је у УДК доведено из Здравственог центра у Пироту одмах по рођењу. Мајка новорођенчета је имала 22 године, трудноћу је редовно контролисала и негирала обољења у личној и породичној анамнези. Свега неколико дана пред порођај смештена је на Одељење патологије трудноће због ултразвучног налаза олигохидрамниона и увећаних бубрега фетуса. Порођај је, због лоших тонова бебе, извршен царским резом. Процењена гестациона старост у тренутку порођаја била је 35/36 гестационих недеља. Апгар скор у првом минуту живота је био 5, а у петом минуту 6. Због погоршања општег стања и сумње на туморозно измењене бубреге, дете је пребачено на УДК. Током пута изведена је кардиопулмонална реанимација детета у неколико наврата. Смрт је наступила истог дана. Због сумње клиничара на конгениталну аномалију, новорођенче је упућено у Институт за патологију у Београду ради аутопсије.

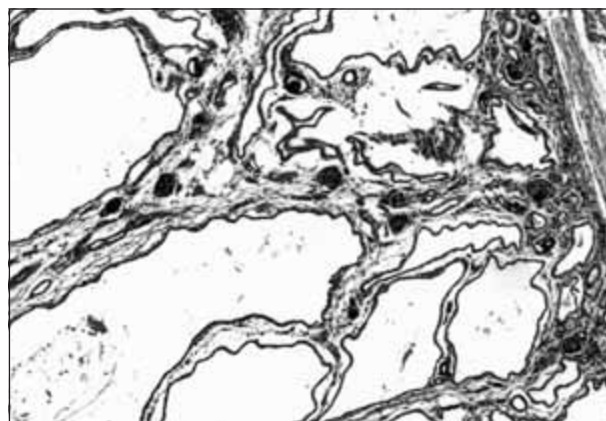
При спољашњем прегледу детета уочени су блага асиметрија лица, нешто дубљи очни набори и веома дистендиран абдомен. При унутрашњем прегледу најупечатљивији налаз су били увећани бубрези, који су испуњавали већи део трбушне дупље, потискујући друге органе и дијафрагму. Један бубрег је тежио 180 грама, а други 200 грама, што су вредности које одговарају бубрезима одраслог човека. Десни бубрег је био уобичајеног изгледа, док је леви бубрег имао облик кифле (Слика 1). На пресеку је уочен велики број цистичних промена на оба бубрега, претежно у медули, која је била веома проширена на рачун кортек-



**Слика 1.** Леви бубрег кифличастог облика  
**Figure 1.** Shape deformation of left kidney



**Слика 2.** На пресеку десног бубрега уочавају се многе микроцистичне формације у медули  
**Figure 2.** Enlarged right kidney with medullary microcystic formations

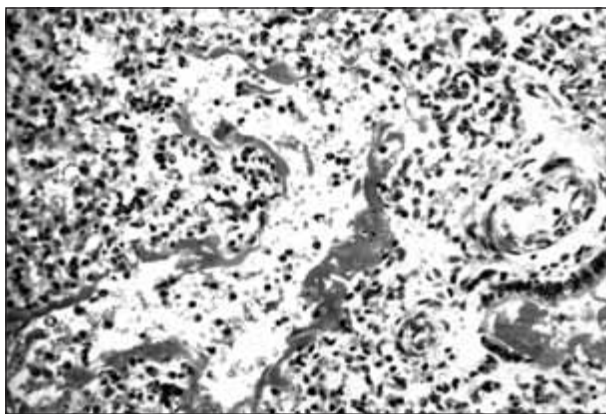


**Слика 3.** Цистично дилатирани сабирни каналићи уз смањен број гломерула феталног типа (H&E, ×20)  
**Figure 3.** Cystic dilatation of collecting ducts and reduced number of fetal glomeruli (H&E, ×20)

са (Слика 2). Оба плућна крила су била нешто мања и благо хипопластична, са бројним субплеуралним подливима, чвршће конзистенције и тонула су при проби пливања. На пресеку су била тамноцрвена, местимично прошарана браонкастим пољима. С пресека се сливала мања количина сукрвичаве течности. Јетра је била тешка 125 грама и величине 12,5×7,5×3 cm, одговарала је узрасту и маси новорођенчета (према Потеру). Налаз на осталим органима је био у складу с узрастом новорођенчета.

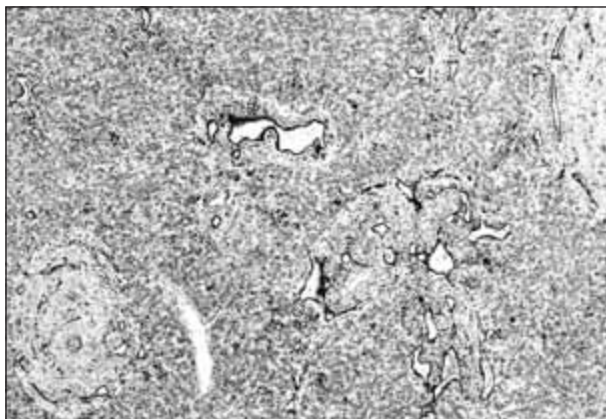
Најзначајније хистолошке промене су такође уочене у бубрезима, јетри и плућима. Бубрези су имали промене типичне за АРПББ: паренхим бубрега је готово потпуно замењен цистично дилатираним сабирним каналићима, који су били обложени једноредним аплатираним епителом. Број гломерула је био смањен, а били су углавном феталног типа (Слика 3). Местимично се у цистично дилатираним каналићима налазио већи број полиморфонуклеарних леукоцита, као и ретки еритроцити и фокуси протеинских преципитата с нефрокалцинозом.

У портним просторима јетре уочен је повећан број билијарних канала који су се гранали и често имали



**Слика 4.** Ателектатична плућа с ретким отвореним алвеоларним просторима обложеним хијалиним мембранама. Респираторни дистрес-синдром новорођенчета (H&E,  $\times 100$ ).

**Figure 4.** Atelectatic lungs with rare open alveolar spaces covered with hyaline membrane. Respiratory distress syndrome of the newborn (H&E,  $\times 100$ ).



**Слика 5.** Проширени портни простори с умноженим неправилним и разгранатим жучним каналићима (H&E,  $\times 20$ )

**Figure 5.** Enlarged portal spaces with multiple irregular branching bile ducts (H&E,  $\times 20$ )

„полипоидне” наставке који проминирају у дилатирани лумен. Епител који покрива ове билијарне канале био је представљен једним редом ниских колумналних или кубоидалних ћелија. Нормални интерлобуларни дуктуси праћени артеријама се нису видели. Овакав налаз је одговарао променама јетре код перинаталног облика АРПББ (Слика 4).

Хистопатолошка слика плућа је била врло типична: већина алвеола је била или неразвијена или ателектатична, тј. неотворена са десквамованим пнеумоцитима. Ретки отворени алвеоларни простори били су обложени еозинофилним хијалиним мембранама (Слика 5). Овакав налаз на плућима одговарао је респираторном дистрес-синдрому новорођенчета и уз инсуфицијенцију бубрега представљао је непосредни узрок смрти.

## ДИСКУСИЈА

Резултати аутопсије приказаног болесника, клиничка слика и ултразвучни налаз говоре у прилог дијагнози АРПББ [1, 2, 3]. Ово обољење се врло често дијагностикује у раном животном добу, а у око 50% случајева дијагноза се поставља у пренаталном периоду. Но-

ворођенчад с АРПББ имају изразито увећан абдомен због нефромегалије, што је установљено и код приказаног болесника. Један његов бубрег је имао кифличаст облик, иако у досадашњим аутопсијским студијама нису описане аномалије облика бубрега [2]. Значајна захваћеност бубрега морфолошким променама условљава настанак олигохидрамниона *in utero*. Као последица овог поремећаја, долази до секундарне хипоплазије плућа, која је делимично забележена и код приказаног новорођенчета, код којег су се развили и хиповентилација и респираторни дистрес-синдром [2, 3]. Смрт новорођенчета се јавља у 50% случајева и већина овакве новорођенчади не преживи период дужи од недељу дана, а високој стопи смртности доприноси, пре свега, инсуфицијенција дисајних органа [1]. Она је довела и до смрти приказаног детета око 12 часова по рођењу. Друге клиничке манифестације се могу односити на последице олигохидрамниона, као што су Потерово (*Potter*) лице (прћаст нос, приљубљене и ниско постављене уши и дубоки очни набори), које је делимично било заступљено и код приказаног новорођенчета, и деформације стопала (у облику стрела) [2, 3].

Примарна радиографска метода за процену АРПББ, посебно у перинаталном периоду, јесте ултразвучни преглед [1, 2, 8, 10]. На ултразвуку се у том периоду може посумњати на ову болест када се уоче увећани бубрези фетуса, мања величина плода, олигохидрамнион, празна бешика фетуса, хипоплазија плућа и деформитети лица. Код превремено рођеног детета с тешким обликом АРПББ повећање ехогености може бити у зони пирамида, опонашајући медуларну нефрокалцинозу. Ултразвучни налаз јетре у перинаталном облику болести је обично нормалан због мање знапредовалих промена, мада су описани и случајеви повећане ехогености јетре или проширеност билијарних дуктуса [2]. Дијагноза инфантилног типа АРПББ се обично поставља у другој половини трудноће, односно у другом триместру. Ултразвучни налаз није специфичан за АРПББ [1, 2, 8], али може да побуди сумњу на ово обољење. Код приказаног болесника евентуална сумња на АРПББ је изостала, иако се, према тежини клиничке слике, патоанатомског и патохистолошког налаза, дијагноза ипак могла поставити знатно раније, између 18. и 20. недеље гестације. Међутим, овде је тек по рођењу детета на основу ултразвучног налаза трбуха и клиничке слике постављена сумња на аномалију бубрега, због чега је новорођенче упућено на обдукцију. Из истог разлога су у УДК узели крв бебе за циљно генетско испитивање с обзиром на то да је обдукцијски налаз показао типичну слику АРПББ. Када се утврди ризик од развоја полицистичних бубрега фетуса у наредним трудноћама (који постоји код мајке приказаног детета), неопходно је обавити генетско испитивање материјала из хорионских чупица (од 10. до 13. недеље трудноће), како би се предузеле одговарајуће мере. Када се у другом триместру трудноће на ултразвуку уоче смањена количина плодове воде и увећани бубрези, а сазнања о ризику за АРПББ нема, требало би урадити амниоцентезу и анализу генетског ма-

теријала добијеног тим путем (од 15. до 18. гестационе недеље) [2, 3, 4, 11].

Иако се данас много истражују патолошке и генетичке особине АРПББ и развијају разни животињски модели, нажалост, још нема праве и делотворне терапије овога обољења. Ова проучавања су усмерена на

регулацију мембранских протеина полицистина 1, а нарочито полицистина 2, који регулише пренос калцијума на нивоу цилија [7, 12].

У свим случајевима конгениталних аномалија бубрега са смртним исходом неопходно је обавити аутопсију и циљно генетско испитивање.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Young BY, Veson E, Perlmutter S. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *Radiographics*. 2004; 22:1429-38.
2. Loneragan GJ, Rice RR, Suarez ES. Autosomal recessive polycystic kidney disease: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2000; 20:837-55.
3. Avner ED, Harmon W, Niadet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
4. Zerres K, Mücher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schöneborn S, Heikkilä P, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet*. 1998; 76:137-44.
5. Zhang MZ, Mai W, Li C, Cho S, Hop C, Moeckel G, et al. PKHD1 protein encoded by the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease associated with basal bodies and primary cilia in renal epithelial cells. *Cell Biology*. 2004; 101(8):2311-6.
6. Menezes LF, Onuchic LF. Molecular and cellular pathogenesis of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Braz J Med and Biol Res*. 2006; 39:1537-48.
7. Satir P, Christensen ST. Structure and function of mammalian cilia. *Histochem Cell Biol*. 2008; 129:687-93.
8. Grantham JJ, Nair V, Winkhoffer F. Cystic diseases of the kidney. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's The Kidney*. Vol. 2. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p.1699-730.
9. Popović-Rolović M, Marsenić O, Kostić M, Peco-Antić A, Jovanović O, Kruščić D, et al. Cystic kidney disease – genetics, pathogenesis and clinical aspects in children. *Srp Arh Celok Lek*. 1996; 124(Suppl 1):222-8.
10. Zhou Q, Zong-zheng J, Cardoza J. Value of ultrasound in diagnosis of congenital renal malformations. *J First Med Mil Univ*. 2005; 25(9):1086-9.
11. Guay-Woodford LM, Muecher G, Hopkins SD, Avner ED, Germino GG, Guillot AP, et al. The severe perinatal form of autosomal recessive polycystic disease maps to chromosome 6p21.1-p12: implications for genetics counseling. *Am J Hum Genet*. 1995; 56:1101-7.
12. Klysiak M. Ciliary syndromes and treatment. *Pathol Res Pract*. 2008; 204:77-88.

## Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Case Report

Radmila Stevanović<sup>1</sup>, Sofija Glumac<sup>1</sup>, Jovanka Trifunović<sup>1</sup>, Biljana Medjo<sup>2</sup>, Tijana Nastasović<sup>2</sup>, Jasmina Marković-Lipkovski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Autosomal recessive polycystic kidney disease is the most common heritable cystic renal disease occurring in infancy and childhood. The clinical spectrum of signs and symptoms of this disease is widely variable ranging from perinatal death to a milder progressive form, which cannot be diagnosed until adolescence.

**Case Outline** A female neonate born in the 35th/36th week of gestation. The findings of all standard medical examinations of the neonate done by the mother were within normal limits. A few days before delivery physicians at a regional medical centre revealed enlarged kidneys and oligohydramnios. The delivery was performed by caesarean section. The vital functions of the newborn were in critical condition so that she was referred to the University Children's Hospital in Belgrade. Soon after

admission, despite all undertaken measures, the infant died. Autopsy was done at the Institute of Pathology of the Belgrade Clinical Centre. All findings were typical for autosomal recessive polycystic kidney disease. The kidneys were hugely enlarged, with cystically dilated collecting ducts that almost completely replaced the renal parenchyma. The lungs were mildly hypoplastic. The liver showed dilated portal spaces, with multiple irregularly branching bile ducts. The cause of death was respiratory distress and renal failure.

**Conclusion** In all cases of congenital anomalies of the kidney with lethal ending it is necessary to perform autopsy and aimed genetic investigation.

**Keywords:** autosomal recessive polycystic kidney disease; PKHD1; prenatal genetic examination; ciliopathy