

Proteinurija pri otrocih in mladostnikih s presajeno ledvico

Proteinuria in Children and Adolescents with Renal Grafts

Jana Lobe Uršič, Nina Battelino,
Gregor Novljan

Izvleček

Izhodišča: Proteinurija je pogost zaplet po presaditvi ledvice ter dejavnik tveganja za preživetje presadka in bolnika. Z raziskavo smo želeli opredeliti pogostost proteinurije in vrsto proteinurije pri slovenskih otrocih s presajeno ledvico.

Material in metode: V presečno raziskavo smo vključili 20 otrok (mediana starosti ob presaditvi 12,5 leta; IQR 6,2–14,0), nekoliko več dečkov (15/20, 65,2 %). Proteinurijo smo opredelili z razmerjem med beljakovinami in kreatininom v slučajnem vzorcu seča (UPCR) in pri vrednosti UPCR > 20 g/mol dodatno z merjenjem beljakovin v 24-urnem zbirku seča. Vrsto proteinurije smo določili po protokolu našega laboratorija na osnovi imunonefelometrije. Pri statistični analizi smo uporabili Fisherjev natančni test in Mann-Whitneyjev U-test.

Rezultati: Proteinurija je bila prisotna pri 35 % preiskovancev (7/20). V povprečju je bila blaga (povprečje 321 mg/dan, 95-odstotni IZ: 180–463) in pri nobenem bolniku ni dosegla nefrotskega območja. Pri vseh bolnikih smo dokazali glomerulno proteinurijo, le dva bolnika sta imela dodatno tubulno proteinurijo. Ob uporabi algoritma α_1 -mikroglobulin/albumin, kot ga predlagajo Lun in sodelavci, smo tubulno proteinurijo potrdili pri 50 % bolnikov.

Zaključek: Proteinurija je prisotna pri pomembnem deležu naših bolnikov. Pogostejšega pojavljanja tubulne proteinurije nismo potrdili. Za ustrezno primerjavo rezultatov je ključna metoda, ki jo uporabimo pri oceni vrste proteinurije.

Ključne besede: proteinurija, presaditev ledvice, pogostost, otroci.

Abstract

Introduction: Proteinuria is a common complication after kidney transplantation and affects graft and patient survival. Our study aims to evaluate the prevalence and type of proteinuria in Slovenian pediatric renal graft recipients.

Material and methods: Twenty children (median age at transplantation: 12.5 years, IQR: 6.2-14.0) were included in the study. There were slightly more boys (15/20, 65.2%). Proteinuria was assessed by the protein-to-creatinine ratio in a random urine sample (UPCR) and additional measurement of protein in a 24-hour urine collection in the case of UPCR > 20 g/mol. The type of proteinuria was determined by immunonephelometry using our hospital's protocol. Fisher's exact test and the Mann-Whitney U test were used for analysis.

Results: Proteinuria was present in 35% of patients (7/20). Proteinuria was mild (mean: 321 mg/day, 95% CI: 180-463), and none of our patients had nephrotic range proteinuria. All patients had glomerular proteinuria, and only two had concomitant tubular proteinuria. When applying the α_1 -microglobulin/albumin algorithm as proposed by Lun et al., tubular proteinuria was present in 50% of patients.

Conclusions: Proteinuria was detected in a significant proportion of our patients. We could not confirm the predominance of tubular proteinuria. The method used for proteinuria profiling is crucial when comparing results.

Key Words: proteinuria, kidney transplantation, prevalence, children.

Izhodišča

Povečano izločanje beljakovin v seču (proteinurija) je zgodnji kazalnik ledvične okvare in dejavnik tveganja za napredovanje kronične ledvične bolezni (KLB) (1), kar velja tudi za otroke s presajeno ledvico. Prisotna je pri kar 47–82 % otrok s presajeno ledvico (2–4). Pri prepoznavanju, opredelitvi in sledenju proteinurije uporabljamo različne metode, ki se pomembno dopolnjujejo. Pri prepoznavanju proteinurije uporabljamo metodo testnih lističev ter določanje razmerja med beljakovinami in kreatinom v enkratnem vzorcu seča (*angl.* urinary protein-to-creatinine ratio, UPCR), za natančnejšo določitev količine beljakovin v seču pa merjenje beljakovin v 24-urnem zbirku seča (24-urna proteinurija). Vrsto proteinurije določimo z imunonefelometrijo (5,6). Skupaj z arterijsko hipertenzijo je proteinurija pomemben dejavnik tveganja odprave delovanja presadka in povečane umrljivosti bolnikov s presajeno ledvico (7–11). Ob ustreznem zdravljenju je proteinurija potencialno popravljiva, zato lahko z zgodnjim prepoznavanjem izboljšamo preživetje presadka in bolnika (11,12).

Proteinurijo po presaditvi ledvice razvrstimo glede na stopnjo, vrsto (glomerulna ali tubulna), čas pojava in glede na vzrok. Pri bolnikih s presajeno ledvico mejne vrednosti proteinurije niso posebej opredeljene, zato pri njih uporabljamo enake referenčne vrednosti kot pri splošni populaciji. Pri otrocih, starih 6–24 mesecev, je normalna vrednost 24-urne proteinurije $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ($< 100 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$) oziroma vrednost UPCR $< 50 \text{ g/mol}$. Pri otrocih, starejših od 24 mesecev, kot normalna velja vrednost 24-urne proteinurije $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ($< 100 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$) oz. vrednost UPCR $< 20 \text{ g/mol}$ (5,13,14). Proteinurija po presaditvi ledvice najpogosteje ne dosega nefrotskega praga $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ($> 1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$) (3,14).

Tako kot stopnja proteinurije je tudi vrsta proteinurije povezana s speci-

fičnim vzrokom okvare presadka (12). Glomerulna proteinurija je posledica okvare glomerulne filtracijske pregrade in se kaže s prisotnostjo velikih molekul v seču (npr. albumin in IgG). Tubulna proteinurija je posledica okvare tubulnih celic in nezadostne reabsorpcije filtriranih beljakovin z majhno molekularno maso (npr. α_1 -mikroglobulina in β_2 -mikroglobulina) (5). V zadnjih smernicah združenja KDOQI (*angl.* Kidney Disease Outcome Quality Initiative) izraza *mikroalbuminurija* ne priporočajo več (15).

Proteinurija, ki jo zabeležimo neposredno po presaditvi ledvice, je pri otrocih relativno pogost pojav in lahko izvira iz lastnih ledvic bolnikov z ohranjeno diurezo ali iz presadka. Takšna proteinurija praviloma v prvih 2–3 mesecih po presaditvi izzveni in tako ne vpliva na dolgoročno preživetje presadka ali bolnika (16–18). Najpogostejši vzrok zgodnje proteinurije je poškodba tubulov zaradi ishemično-reperfuzijske okvare ob presaditvi (19, 20). Proteinurija, ki vztraja, se slabša ali se pojavi po preteku prvega meseca po presaditvi ledvice, kaže na okvaro presadka in ima napovedni pomen (12).

Proteinurija po presaditvi ledvice je najpogosteje posledica ponovitve osnovne bolezni v presadku ali novega pojava glomerulne bolezni, akutne ali kronične zavrnitvene reakcije, povišanega krvnega tlaka ali zdravljenja z zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (*angl.* mammalian target of rapamycin, mTOR) (npr. everolimus) (12,20). Opredelitev vzroka proteinurije je lahko težavna, a zaradi možnosti vzročnega zdravljenja hkrati izjemno pomembna.

V naši raziskavi smo želeli opredeliti pogostost proteinurije in stopnjo proteinurije pri slovenskih otrocih in mladostnikih s presajeno ledvico ter izsledke primerjati s podatki iz literature. Takšne raziskave doslej še ni bilo oz. je še niso objavili.

Material, preiskovanci in metode

Od oktobra 2007 do aprila 2019 smo v Sloveniji ledvico presadili 23 bolnikom, mlajšim od 18 let. V presečno opazovalno raziskavo smo vključili vse bolnike, ki smo jih v poteku raziskave spremljali v naši nefrološki ambulanti ter pri katerih so od presaditve minili vsaj trije meseci in vsaj v zadnjih treh mesecih niso utrpeli akutne zavrnitvene reakcije. Takšnih otrok in mladostnikov je bilo 20.

Pri enem otroku (1/23; 4 %) je po 6 mesecih dobrega delovanja presadka prišlo do hude akutne kombinirane zavrnitvene reakcije presadka, posredovane z limfociti T (*angl.* T-cell-mediated rejection, TCMR) in s protidonorskimi protitelesi (*angl.* antibody-mediated rejection, ABMR). Ker kljub izrazito intenzivnemu zdravljenju odpovedi presadka nismo uspeli preprečiti, deček ponovno potrebuje dializno zdravljenje (21). Dva bolnika sta umrla z delujočim presadkom (2/23; 9 %), eden zaradi maligne oblike posttransplantacijske limfoproliferativne bolezni (PTLD) in eden zaradi neobvladanega septičnega stanja (22).

Podatke za vsakega bolnika smo povzeli iz osrednjega informacijskega sistema Pediatrične klinike (ISPEK) za obdobje od 6. 2. 2019 do 16. 4. 2019. V tem času so se vsi vključeni otroci zvrstili na rednem kontrolnem pregledu v naši nefrološki ambulanti. Pri vseh smo opravili uveljavljene preiskave po protokolu za sledenje otrok s presajeno ledvico, ki vključujejo tudi redno oceno morebitne proteinurije s testnim lističem za analizo seča in z določitvijo vrednosti UPCR. Kvalitativno oceno 24-urne proteinurije pri rutinskem delu načeloma izvajamo obdobjno oziroma glede na klinično stanje, tudi ob večkrat ponovljenem (tj. vsaj trikrat) pozitivnem rezultatu ali povečanju vrednosti UPCR.

Glede na veljavne smernice za sledenje bolnikov s presajeno ledvico smo

v raziskavi vrednosti UPCR > 20 g/mol opredelili kot bolezensko proteinurijo (15,23). Pri otrocih z vrednostjo UPCR > 20 g/mol smo ob naslednjem rednem kontrolnem pregledu dodatno določili 24-urno proteinurijo in vrsto proteinurije z imunonefelometrijo v enkratnem vzorcu seča. Vse laboratorijske preiskave so opravili v laboratoriju Pediatrične klinike v Ljubljani in v proteinskem laboratoriju Kliničnega inštituta za klinično kemijo in biokemijo UKC Ljubljana (KIKKB) ter so bile sestavni del rednega spremljanja otrok s presajeno ledvico.

Čeprav na Pediatrični kliniki doslej nismo opravljali protokolnih biopsij presadka, smo pri 73,9 % (17/23) otrok iz opazovane skupine po presaditvi opravili vsaj eno klinično indicirano biopsijo presadka. Najpogosteje, pri kar 70,6 % (12/17) bolnikov, smo vsaj enkrat zabeležili histopatološke spremembe, skladne z akutno T-celično ali humoralno zavrinitveno reakcijo. Ostale histopatološke najdbe so bile ponovitev fokalne segmentne glomeruloskleroze (FSGS) v presadku (n = 2), kronična presaditvena glomerulopatija (n = 2), kronična humoralna zavrinitvena presadka (n = 1), BK-virusna nefropatija (n = 1), arteriohialinoza (n = 1) in maligni T-celični limfom v sklopu PTLD (n = 1). Pri nobenem bolniku nismo opravili biopsije presadka zgolj zaradi raziskave.

Vzroki končne odpovedi lastnih ledvic so bili: prirojene motnje v razvoju sečil (tj. displazija ledvic (n = 6), obstruktivna nefropatija (n = 3) pri 39,1 % (9/23), hipoksično-ishemična okvara ledvic ob porodu pri 21,7 % (5/23), glomerulopatije (tj. FSGS (n = 2), Denis-Drashev sindrom (n=1), prirojen nefrotski sindrom finskega tipa (n=1)) pri 17,4 % (4/23), presnovne motnje (tj. hiperoksalurija (n = 2), cistinoza (n = 1)) pri 13,0 % (3/23) in nefronoftiza pri 8,7 % (2/23) otrok s presajeno ledvico.

Večina otrok (17/20, 85 %) je v sklopu imunosupresivnega zdravljenja prejela metilprednizolon, mikofenolat mofetil (MMF) in takrolimus. Pri treh

bolnikih smo iz zdravljenja izključili MMF, pri dveh zaradi pojava PTLD, pri enem pa zaradi BK-nefropatije. Eden izmed njih je namesto takrolimusa prejel everolimus (zaviralec mTOR).

Laboratorijske preiskave

Prisotnost beljakovin v svežem enkratnem vzorcu seča smo ocenili s testnim lističem za analizo seča (Combur 10 Test® M; ROCHE). Uporabili smo avtomatski analizator (Meditron Junior II; ROCHE) in izvid 1+ ali več obravnavali kot patološki.

Proteinurijo smo ovrednotili tudi z določitvijo vrednosti UPCR, kar priporočajo v smernicah za sledenje bolnikov s presajeno ledvico (15,23). Ker smo s preračunavanjem na kreatinin izključili vpliv različne razredčenosti seča čez dan, so rezultati primerljivi z naslednjo meritvijo naključnega vzorca in imajo zanesljive referenčne vrednosti. Vsebnost beljakovin v seču smo merili kvantitativno s kolorimetrično metodo (fotometrični barvni test s piragalol rdečo), ki je potekala avtomatsko z analizatorjem Olympus OSR6170. Hkratno koncentracijo kreatinina v seču smo določili s kolorimetrično metodo, ki temelji na reakciji med kreatininom in pikrinsko kislino (Jaffejeva metoda). Pri otrocih, starejših od dveh let, smo kot pozitiven rezultat (tj. proteinurijo) upoštevali vrednosti UPCR > 20 g/mol (približno 200 mg/g), pri otrocih v starosti 6–24 mesecev pa vrednosti UPCR > 50 g/mol (približno 500 mg/g) (6).

Kvantitativno merjenje beljakovin v 24-urnem zbirku seča smo izvajali na enak način kot pri določanju vrednosti UPCR. Bolniki so 24-urni seč zbirali doma, pred zbiranjem pa so prejeli ustrezna navodila v pisni in ustni obliki. Popolnost 24-urnega zbirka seča smo preverili tako, da smo bolnike (in/ali njihove starše) vprašali, ali so dejansko zbrali ves seč. V ta namen smo hkrati preverili tudi količino dnevno izločenega kreatinina v 24-urnem zbirku seča, ki je v normalnih pogojih

relativno predvidljiva. Količino dnevno izločenih beljakovin > 150 mg/dan smo pojmovali kot bolezensko proteinurijo (14).

Vrsto proteinurije smo kvalitativno ovrednotili z imunonefelometrijo (turbidometrično metodo) za določitev razmerij med koncentracijo albumina, IgG in α 1-mikroglobulina ter kreatinina v istem enkratnem vzorcu seča v g/mol (*angl.* urinary albumin-to-creatinin ratio, UACR; urinary IgG-to-creatinine ratio, UlgGCR; urinary α 1-mikroglobulin-to-creatinine ratio, U α 1MGCR). Na osnovi izračunanih vrednosti posameznih razmerij smo sklepali o vrsti proteinurije (24). V proteinskem laboratoriju KIKKB za analizo rezultatov uporabljajo računalniški ekspertni sistem (v sklopu laboratorijskega informacijskega sistema LIS), ki so ga razvili sami. Veljajo naslednje opredelitve: 1) U α 1MGCR > 3,0 g/mol = tubulna proteinurija; 2) UlgGCR > 1,13 g/mol in/ali UACR > 2,26 g/mol = glomerulna proteinurija; 3) UlgGCR : UACR < 0,2 = selektivna glomerulna proteinurija. Referenčne vrednosti veljajo tudi za odrasle (6).

Vrednost krvnega tlaka smo na dan odvzema vzorca seča merili v naši ambulanti z oscilometrično metodo in z avtomatskim merilnikom (Omron Digital Blood Pressure Monitor HEM-907). Ker smo za izračun percentilnega območja uporabili starejši računalniški program, smo upoštevali smernice za merjenje krvnega tlaka (RR) pri otrocih iz leta 2004 in ne zadnje posodobitve iz leta 2018 (25,26). Kot povišan krvni tlak smo opredelili sistolne in/ali diastolne vrednosti RR \geq 95. percentil za starost, spol in telesno višino oziroma vrednosti RR \geq 140/90 mmHg za bolnike, starejše od 16 let.

Statistične metode

Statistično analizo smo opravili s programom IBM SPSS for Macintosh (version 24.0; Armonk, NY: IBM Corp). V sklopu opisne statistike smo skupne lastnosti posameznih spremenljivk izrazili s srednjo vrednostjo in

95-odstotnim intervalom zaupanja (IZ) za normalno razporejene numerične spremenljivke ter z mediano, frekvenco pojavnosti in interkvartilnim razmikom (*angl.* interquartile ranges, IQR) za atributivne ali nenormalno razporejene numerične spremenljivke. Za primerjavo homogenosti varianc smo uporabili Levenejev test. V primeru neizpolnjevanja predpostavke o enakosti varianc, smo uporabili popravek po Welch-Satterthwaitu. Statistično pomembne razlike med dvema neodvisnima vzorcema smo ocenili s Studentovim t-testom (dvosmernim). Normalnost porazdelitve podatkov smo preverili s Saphiro-Wilkovim testom, z grafično predstavitevjo podatkov v obliki histograma in grafom kvantilov (*angl.* box plot). Ob neizpolnjevanju pogoja normalne distribucije ali pri atributivnih spremenljivkah smo pri analizi uporabili alternativni neparametrični Mann-Whitneyjev U-test. Soodvisnost dveh atributivnih spremenljivk smo ocenili s Fisherjevim eksaktnim testom. Kot statistično značilne smo upoštevali vrednosti $p < 0,05$.

Rezultati

V opazovanem obdobju smo ledvico presadili 23 otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. V vseh primerih je bil udeležen nesorodni darovalec. Nekoliko več je bilo dečkov, in sicer 65,2 % (15/23), deklic je bilo 34,8 % (8/23). Povprečna starost ob presaditvi je bila 10,0 leta (95-odstotni IZ: 8,0–12,1). Najmlajši prejemnik ledvice je bila deklica, stara 1,9 leta, najstarejši prejemnik pa fant, star 17,3 leta. Dečki so bili ob presaditvi v povprečju nekoliko mlajši (srednja vrednost 9,5 leta, 95-odstotni IZ: 6,6–12,2) od deklic (srednja vrednost 11,1 let, 95-odstotni IZ: 7,2–15,1). Razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,357$).

Vključitvena merila za analizo proteinurije je izpolnjevalo 20 otrok. Mediana starost ob presaditvi je bila 12,5 leta (IQR 6,2–14,0). Razpon starosti je bil

	Spol	Starost ob Tx (leta)	Diagnoza	TCMR / ABMR	oGF	RR (percentil)	ACE	mTOR
1	m	11,4	hipoksično-ishemična poškodba	da	→	90.–95.	da	ne
2	m	8,3	displazija	ne	↓	< 50.	da	ne
3	m	10,6	cistinoza	da	→	90.–95.	ne	ne
4	m	16,2	FSGS	da	↓	50.–90.	ne	ne
5	m	3,8	displazija	da	→	90.–95.	ne	da
6	m	14,2	hiperoksalurija	da	→	< 50.	da	ne
7	ž	13,3	displazija	ne	↓	50.–90.	ne	ne

TABELA 1. OSNOVNE ZNAČILNOSTI OTROK S PROTEINURIJO.

TABLE 1. BASIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PROTEINURIA.

Legenda: m – moški spol; ž – ženski spol; Tx – presaditev ledvice; TCMR/ABMR – histopatološke spremembe celične zavrtnitvene reakcije (TCMR, *angl.* T-cell mediated rejection) in/ali humoralne zavrtnitvene reakcije (ABMR, *angl.* antibody-mediated rejection) v biopsiji presadka; oGF – ocenjena glomerulna filtracija; (→) > 90 ml/min/1,73 m² (normalna); (↓) < 90 ml/min/1,73 m² (zmanjšana); RR – krvni tlak (percentil); ACE – zaviralci angiotenzinske konvertaze; mTOR – zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih; FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza.

Legend: m – male; ž – female; Tx – kidney transplantaion; TCMR/ABMR – histopathological findings of T-cell mediated rejection (TCMR) and/or antibody-mediated rejection (ABMR) in graft biopsy; oGF – estimated glomerular filtration rate; (→) >90 ml/min/1.73 m² (normal); (↓) <90 ml/min/1.73 m² (decreased); RR – blood pressure (centiles); ACE-angiotensin convertase inhibitors; mTOR – mammalian target of rapamycin inhibitors; FSGS – focal segmental glomerulosclerosis.

nespremenjen. Dečkov je bilo 60,0 % (12/20), deklic pa 40 % (8/20). Od presaditve do dneva analize je preteklo 0,3 – 11,3 leta (mediana 4,3 leta; IQR 2,6–7,3). Osnovne značilnosti skupine otrok s proteinurijo prikazujemo v Tabeli 1.

Glede na vrednost UPCR (referenčna metoda) je bila proteinurija prisotna pri 35 % bolnikov (7/20). V 85,7 % smo jo potrdili tudi s 24-urno proteinurijo (6/7). Občutljivost testnih lističev je bila samo 14,3 % (1/7). Kvantitativno izmerjena 24-urna proteinurija je bila 90–560 mg/dan (srednja vrednost: 321 mg/dan, 95-odstotni IZ: 180–463). Pri nobenem bolniku nismo ugotovili proteinurije v nefrotskem območju.

Pri enem bolniku vrste proteinurije zaradi tehničnih razlogov (tj. premajhne vsebnosti kreatinina v vzorcu seča) nismo uspeli opredeliti. Pri otrocih s proteinurijo (UPCR > 20 g/mol) in z izvidom ocene vrste proteinurije (6/7) je bila mediana vrednost UlgGCR 0,91 (IQR: 0,001–1,96); 33,3 % (2/6) vred-

nosti je bilo > 1,13 g/mol (glomerulna proteinurija). Mediana vrednost UACR je bila 13,69 g/mol (IQR 7,91–17,13), vse vrednosti (6/6, 100%) so bile > 2,26 g/mol (glomerulna proteinurija). Mediana vrednost Ua1MGCR je bila 1,02 (IQR: 0,01–5,91), 33,3 % (2/6) vrednosti je bilo > 3 g/mol (tubulna proteinurija). Pri 83,3 % bolnikov (5/6) je bilo razmerje UlgGCR : UACR < 0,2 (selektivna glomerulna proteinurija). Frekvenco pojavnosti posamezne vrste proteinurije pri bolnikih z UPCR > 20 g/mol in skladnost različnih metod za kvantitativno in kvalitativno opredelitev proteinurije prikazujemo v Tabeli 2.

Serumska koncentracija kreatinina je bila 31–130 μmol/l (srednja vrednost: 86,4 μmol/l, 95-odstotni IZ: 72,5–100,3). Normalno GFR smo zabeležili pri 65 % bolnikov (13/20). Pri ostalih je bila vrednost GFR zmanjšana (razpon: 84–56 ml/min/1,73 m²). Kar 65 % odstotkov otrok je imelo CKD-1T (3/20), 30 % otrok CKD-2T (6/20) in 5 % otrok CKD-3T (1/20).

	UPCR > 20 (g/mol)	Testni listič > 0	24-urna proteinurija > 150 (mg/dan)	Vrsta proteinurije (merila KIKKB) (6)	Vrsta proteinurije (merila LUN) (24)
1	da (21)	ne	da	glomerulna	glomerulna
2	da (23)	da	da	glomerulna	glomerulna
3	da (65)	ne	da	glomerulo-tubulna	tubulna
4	da (99)	ne	da	glomerulna	tubulna
5	da (30)	ne	da	glomerulo-tubulna	tubulna
6	da (24)	ne	ne	- *	- *
7	da (23)	ne	da	glomerulna	glomerulna

TABELA 2. SKLADNOST RAZLIČNIH METOD ZA KVANTITATIVNO IN KVALITATIVNO OPREDELITEV PROTEINURIJE.

TABLE 2. COMPARISON OF DIFFERENT METHODS FOR QUANTITATIVE AND QUALITATIVE MEASUREMENTS OF PROTEINURIA.

Legenda: UPCR – razmerje med beljakovinami in kreatininom v enkratnem vzorcu seča (vrednost v oklepaju); 24-urna proteinurija – meritev beljakovin v 24-urnem zbirku seča; KIKKB – proteinski laboratorij Kliničnega inštituta za klinično kemijo in biokemijo UKC Ljubljana (referenca 6); LUN – algoritem razmerja med α 1-mikroglobulinurijo in albuminurijo (AAA) po avtorju Lun A. s sodelavci (referenca 24). *pri bolniku št. 6 opredelitev proteinurije zaradi tehničnih razlogov ni uspela.

Legend: UPCR – urinary protein-to-creatinine ratio in a random sample (value in parentheses); 24-urna proteinurija – measurement of proteins in a 24-hour urine collection; KIKKB – Laboratory for Clinical Chemistry and Biochemistry at the University Medical Centre Ljubljana (reference 6); LUN – alpha-1-microglobulin/albumin algorithm as proposed by Lun A. et al. (reference 24). *in patient 6 the measurement of proteinuria was unsuccessful due to technical reasons.

	Proteinurija		p-vrednost
	UPCR > 20 (g/mol) n = 7/20 (35 %)	UPCR < 20 (g/mol) n = 13/20 (65 %)	
spol (m)	6/7 (85,7 %)	6/13 (46,2 %)	0,158 ^a
mediana časa po Tx v letih (IQR)	4,6 (6,0)	4,0 (4,3)	0,552 ^b
TCMR/ABMR	5/7 (71,4 %)	5/13 (38,5 %)	0,350 ^a
oGF < 90 ml/min/ 1,73 m ²	3/7 (42,9 %)	4/13 (30,8 %)	0,651 ^a
RR > 95. percentil	0	1/13 (5 %)	1,000 ^a
ACE	3/7 (42,9 %)	2/13 (15,4 %)	0,290 ^a
mTOR	1/7 (14,3 %)	0	0,350 ^a

TABELA 3. PRIMERJAVA IN SOODVISNOST POSAMEZNIH DEJAVNIKOV TVEGANJA PRI BOLNIKI PO PRESADITVI LEDVICE S PROTEINURIJO IN BREZ PROTEINURIJE.

TABLE 3. COMPARISON AND INTERDEPENDANCE OF INDIVIDUAL RISK FACTORS IN PATIENTS FOLLOWING KIDNEY TRANSPLANTATION WITH AND WITHOUT PROTEINURIA.

Legenda: UPCR – razmerje med beljakovinami in kreatininom v enkratnem vzorcu seča; m – moški spol; Tx – presaditev ledvice; oGF – ocenjena glomerulna filtracija; IQR – interkvartilni razpon (*angl.* interquartile range); TCMR/ABMR – histopatološke spremembe celične zavrnitvene reakcije (*angl.* T-cell mediated rejection, TCMR) in/ali humoralne zavrnitvene reakcije (*angl.* antibody-mediated rejection, ABMR) v biopsiji presadka; RR – krvni tlak, vključeni bolniki z antihipertenzivnim zdravljenjem; ACE – zaviralci angiotenzinske konvertaze; mTOR – zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih; a – Fisherjev natančni test; b – Mann-Whitneyjev U-test.

Legend: UPCR – urinary protein-to-creatinine ratio in a random sample; m – male; Tx – kidney transplantation; IQR – interquartile range; oGF – estimated glomerular filtration rate; TCMR/ABMR – histopathological findings of T-cell mediated rejection (TCMR) and/or antibody-mediated rejection (ABMR) in graft biopsy; RR – blood pressure, including patients on antihypertensive medication; ACE – angiotensin convertase inhibitors; mTOR – mammalian target of rapamycin inhibitors; a – Fisher exact test; b – Mann-Whitney U-test.

En bolnik (1/20, 5 %) je imel vrednost RR nad 95. percentilom za starost, spol in telesno višino. Pri petih bolnikih (25 %) je bila vrednost RR med 90. in 95. percentilom, pri 12 bolnikih (60 %) med 50. in 90. percentilom in pri dveh bolnikih (10 %) pod 50. percentilom (10 %). Pri 73,7 % bolnikov (14/20) je bil krvni tlak nadzorovan (tj. RR < 95. percentil) z vsaj enim antihipertenzivnim zdravilom. Četrtnina bolnikov (5/20) je prejela zaviralec ACE. Petnajst bolnikov (75 %) je imelo vrednost RR nad 95. percentilom ali urejen krvni tlak ob zdravljenju z antihipertenzivnimi zdravili.

Pri 15/20 otrocih (75 %) smo z biopsijo dokazali vsaj eno zavrnitveno reakcijo. Glede na histopatološke ugotovke ob zadnji biopsiji presadka je bila pri štirih izmed njih (26,7 %) prisotna mejna (*angl.* borderline) akutna TCMR, pri petih izmed njih (33,3 %) pa mešana akutna TCMR in ABMR. Pri enem bolniku (1/15; 6,7 %) smo ugotovili histopatološke spremembe v smislu kronične humoralne zavrnitvene reakcije, pri enem bolniku (1/15; 6,7 %) pa akutno TCMR. Ostale histopatološke slike so ustrezale kronični transplantacijski glomerulopatiji (2/15; 13,3 %), arteriohialinozi (1/15; 6,7 %) in BK-nefropatiji (1/15, 6,7 %). Pri dveh bolnikih je prišlo do ponovitve FSGS v presadku.

Primerjavo in soodvisnost posameznih dejavnikov tveganja med bolniki z UPCR < 20 g/mol in bolniki z UPCR > 20 g/mol prikazujemo v Tabeli 3. Le en bolnik (1/20; 5 %) je prejel everolimus (zaviralec mTOR).

Razpravljanje

Proteinurija je pogost zaplet po presaditvi ledvice tako pri odraslih kot tudi pri otrocih. Pojavi se pri 10–45 % odraslih in pri 47–82 % otrok s presajeno ledvico (3,4,8,27–29). Pogostost proteinurije je odvisna od časa po presaditvi in od načina opredelitve proteinurije. V prvih tednih po presaditvi je prisotna pri večini otrok in po 2–3 mesecih v večini izzveni (16–18, 20).

Primerjava izsledkov je zaradi različnih načinov ugotavljanja proteinurije zelo zahtevna. Nekateri namreč proteinurijo opredelijo na osnovi vrednosti UPCR (2), drugi pa glede na rezultat 24-urne proteinurije (3,4). Uporabljajo tudi različne razmejitvene vrednosti. V raziskavah, v katerih so proteinurijo opredelili na kot vrednost 24-urne proteinurije $> 150\text{--}200$ mg/dan ali UPCR > 20 g/mol, je bila pogostost 31–82 % (4,8,28,29). V naši skupini otrok je bila pogostost pojava proteinurije več kot tri mesece po presaditvi in ocenjena z UPCR 35%, kar je v skladu s podatki iz literature. Povprečna starost naših bolnikov ob presaditvi je bila 10,1 leta, kar je podobno kot v drugih podobnih raziskavah (11,8–12,8 leta) (2–4).

Čprav je 24-urna proteinurija še vedno zlati standard meritve beljakovin v seču, smo kot referenčno metodo za opredelitev proteinurije v naši raziskavi izbrali določitev vrednosti UPCR v enkratnem vzorcu seča. Redno merjenje razmerja med albuminom in kreatininom v slučajnem vzorcu seča (*angl.* albumin-to-creatinine ratio, UACR) ali merjenje UPCR priporočajo tudi v zadnjih smernicah KDIGO za spremljanje bolnikov s presajeno ledvico (23). Pri otroški populaciji naj bi bil vrstni red priporočila obrnjen. Zaradi pomanjkanja dokazov o povezavi med albuminurijo in potekom KLB pri otrocih (v to skupino uvrščamo tudi otroke s presajeno ledvico), smernice za to skupino bolnikov primarno svetujejo določitev vrednosti UPCR (15,30). Za razliko od odraslih bolnikov, pri katerih se KLB najpogosteje pojavi zaradi glomerulopatije ali arterijske hipertenzije, je KLB pri otrocih najpogosteje posledica prirojenih nepravilnosti v razvoju sečil (31). Otroci s presajeno ledvico imajo bolj pogosto motnjo v delovanju ledvičnih tubulov, ki se kaže z izločanjem Tamm-Horsfallovega proteina ali beljakovin z majhno molekularno težo in jih z merjenjem izločanja izključno albumina ne moremo zajeti.

V lastni, predhodni raziskavi smo ugotovili, da je določanje vrednosti UPCR pri-

merna metoda za oceno proteinurije. V raziskavo smo vključili 38 otrok, pri katerih smo zbrali 103 parne vzorce seča. Pri vseh smo na isti dan merili 24-urno proteinurijo in UPCR v drugem jutranjem seču. Vrednost korelacijskega koeficienta je bila $r = 0,88$ (32), kar kaže na tesno pozitivno povezanost med proučevanimi spemnljivkama. V nedavno objavljeni metaanalizi, ki je vključevala 8 različnih raziskav s skupaj 1871 odraslimi bolniki s presajeno ledvico in v katerih so preučevali skladnost rezultatov UPCR in 24-urne proteinurije, je bil korelacijski koeficient $r = 0,772\text{--}0,998$ (mediana: 0,92) (33). Kljub tesni povezanosti med vrednostjo UPCR in vrednostjo 24-urne proteinurije je bila točnost v okviru 30 % vrednosti 24-urne proteinurije 47–56 %. Avtorji zato svetujejo, da smo pri ocenjevanju dejanske količine beljakovin v seču na podlagi UPCR zelo previdni in pred morebitnim pomembnim diagnostičnim ali terapevtskim ukrepanjem (npr. ledvična biopsija, menjava imunosupresivnega zdravljenja) priporočajo kvantitativno preverjanje proteinurije v 24-urnem zbirku seča (34). Ob pozitivnem izvidu UPCR dopuščajo preverjanje proteinurije s 24-urno proteinurijo tudi smernice KDOQI (23). Ker se pri rutinskem delu tudi sami držimo tega načela, smo tako postopali tudi v naši raziskavi. Ugotovili smo tudi, da imata UPCR in 24-urna proteinurija enakovredno napovedno vrednost glede preživetja presadka in odraslih bolnikov s presajeno ledvico (35).

Z analizo vrste beljakovin v seču smo ugotovili, da so imeli vsi otroci (6/6; 100 %) glomerulno proteinurijo in le dva (2/6; 33,3 %) hkrati tudi tubulno proteinurijo. Naši izsledki se glede tega pomembno razlikujejo od podatkov iz literature. V drugih raziskavah profiliranja proteinurije pri otrocih s presajeno ledvico so ugotovili, da proteinurija v kar 80 % izvira iz tubulov, kar je v skladu z izsledki raziskav pri odraslih bolnikih (2,36). Opisujejo tudi obratno sorazmerje med stopnjo proteinurije in vrsto proteinurije. Manjša kot je proteinurija, večja je verjetnost tubulne proteinurije in obratno (36).

V naši raziskavi je bila pri večini otrok s presajeno ledvico in proteinurijo (6/7, 85,7 %) proteinurija blaga (< 500 mg/dan oz. < 300 mg/m²/dan). Mediana vrednosti proteinurije v tej skupini preiskovancev je bila 340 mg/dan (IQR: 170–390 mg/dan). Največjo proteinurijo smo izmerili pri bolniku s ponovitvijo FSGS v presadku (560 mg/dan). Pri odraslih so blago proteinurijo zabeležili pri 66 % bolnikov (28). Kljub temu je v naši raziskavi prevladovala glomerulna proteinurija.

Proteinurija po presaditvi ledvice najpogosteje ne doseže nefrotskega praga. V raziskavi na vzorcu 52 pediatričnih bolnikov so ugotovili, da je proteinurija po presaditvi v nefrotskem območju prisotna samo pri 9,6 % bolnikov (3). V drugi raziskavi, v katero so vključili 33 otrok s presajeno ledvico, so nefrotsko proteinurijo ugotovili pri 12 % bolnikov (4). V naši raziskavi proteinurije v nefrotskem območju nismo zabeležili pri nobenem bolniku. S kliničnega vidika je pomembno opažanje, da je večja stopnja proteinurije, zlasti stopnje proteinurije nad nefrotskim pragom, največkrat posledica glomerulne patologije (28). Glomerulna proteinurija z albuminurijo nastane zaradi okvare glomerulne filtracijske pregrade presadka predvsem v sklopu kronične transplantacijske glomerulopatije, ponovitve osnovne glomerulne bolezni, hipertenzivne nefropatije in sekundarne FSGS zaradi nefrotoksičnosti zaviralcev kalcinevri- na (12,20,37).

Neskladje med našimi izsledki in podatki iz literature glede pogostosti posamezne vrste proteinurije bi bilo lahko posledica različnih uporabljenih diagnostičnih metod. Medtem ko v našem proteinskem laboratoriju na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo (KIKKB) uporabljamo lastno metodo vrednotenja vrste beljakovin v seču (metodo smo opisali v prejšnjih odstavkih), v podobnih raziskavah najpogosteje uporabljajo metodo, ki so jo predlagali Lun in sodelavci (24). Ti so namreč primerjali tri ekspertne siste-

me za profiliranje proteinurije pri otrocih s KLB in zaključili, da ima največjo točnost pri profiliranju proteinurije algoritem razmerja med α_1 -mikroglobulinurijo in albuminurijo (AAA) ter je zato najbolj primeren za razlikovanje med glomerulno proteinurijo in tubulno proteinurijo pri otrocih (24). V tem algoritmu je bolezenska albuminurija opredeljena z vrednostjo UACR > 2,2 g/mol, bolezenska α_1 -mikroglobulinurija pa z vrednostjo razmerja med α_1 -mikroglobulinom in kreatininom v seču ($U\alpha_1MGCR$) > 0,55 g/mol. Vrednosti UACR > 2,2 g/mol in $U\alpha_1MGCR$ < 0,55 g/mol kažejo na glomerulno proteinurijo, medtem ko vrednosti UACR < 2,2 g/mol in $U\alpha_1MGCR$ > 0,55 g/mol pomenijo tubulno proteinurijo. Če sta povečani obe vrednosti, priporočajo, da si pri razlikovanju med glomerulno proteinurijo in tubulno proteinurijo pomagamo z izračunom $AAA = U\alpha_1MGCR \times 100 / U\alpha_1MGCR + UACR$. Vrednost AAA < 15 % kaže na glomerulno proteinurijo, vrednost AAA > 15 % pa na tubulno proteinurijo (24).

Naknadno smo zato opravili dodatno vrednotenje vrste proteinurije po algoritmu AAA. S takšnim pristopom je imela polovica otrok (3/6) glomerulno proteinurijo in druga polovica tubulno proteinurijo (Tabela 2). Tubulna proteinurija je bila prisotna pri polovici otrok, kar je še vedno manj, kot navajajo v literaturi.

Dokazana je tudi odvisnost med proteinurijo po presaditvi ledvice in številnimi kliničnimi dejavniki, med katere uvrščamo spol, anamnestični podatek o akutni zavrtnitveni reakciji, delovanje presadka, povišan krvni tlak in zdravljenje z zaviralci mTOR (4,12,28,38). To soodvisnost opažamo tudi v naši raziskavi, a so bile razlike v frekvenci posameznega dejavnika med skupino otrok s proteinurijo (7/20, 35 %) in skupino otrok brez proteinurije (13/20, 65 %) majhne in niso dosegle statistične značilnosti (Tabela 3). Zaviralce mTOR (everolimus) je prejemal samo en preiskovanec in je imel proteinurijo.

Tudi povišan krvni tlak smo zabeležili le pri enem preiskovancu, ki pa ni imel proteinurije (Tabela 3). Hipertenzijo smo opredelili z vrednostjo RR nad 95. percentilom za starost, spol in telesno višino ob antihipertenzivnem zdravljenju ali brez njega. Izrazito majhna pogostost arterijske hipertenzije pri naših bolnikih (1/20, 5 %) je presenetljiva, saj naj bi bil povišan krvni tlak prisoten pri 24–75,7 % otrok s presajeno ledvico (2,39,40,41). Relativno velik razpon je posledica različnega načina merjenja krvnega tlaka in različne opredelitve hipertenzije. S 24-urnim merjenjem krvnega tlaka z avtomatskim merilnikom (ABPM) naj bi odkrili več otrok s hipertenzijo kot z ročnim merjenjem v ambulanti (39). V številnih raziskavah so hipertenzijo opredelili z vrednostjo RR nad 95. percentilom ali RR pod 95. percentilom ob zdravljenju z antihipertenzijskimi zdravili (39–41). V tem primeru je bil krvni tlak povišan pri 62,7–75,7 % bolnikov. Ob takšni opredelitvi bi imelo v naši raziskavi hipertenzijo kar 75 % otrok. Razlika v pogostosti hipertenzije med skupino bolnikov s proteinurijo in skupino bolnikov brez proteinurije ni bila statistično značilna (Tabela 3).

Ker pri odraslih bolnikih že minimalna proteinurija dokazano poveča tveganje izgube presadka, je cilj zdravljenja bolnikov po presaditvi ledvice zmanjševanje proteinurije do normalnega območja (UPCR < 20 mg/mmol). Zato ta priporočila (ob pomanjkanju raziskav na pediatrični populaciji) upoštevamo tudi pri otrocih (11,12, 23). Zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) in antagonisti angiotenzinskih receptorjev (ARB) lahko zmanjšajo proteinurijo pri bolnikih s presajeno ledvico, v nekaterih raziskavah tudi pri bolnikih z normalnim krvnim tlakom (42,43). Neposrednega učinka na dolgoročno preživetje presajene ledvice ali bolnikov doslej niso dokazali (44,45). V naši raziskavi je zaviralce ACE prejemalo 25 % otrok (5/20). Uporaba zaviralcev ACE je bila nekoliko večja v skupini otrok s proteinurijo (3/7; 42,9 % oz. 2/13; 15,4 %),

endar razlika ni bila statistično značilna. Opozoriti moramo tudi, da je večina otrok prejemala zaviralce ACE zaradi povišanega krvnega tlaka in ne primarno zaradi proteinurije. Pri otrocih v prvih šestih mesecih po presaditvi ledvice načeloma zaviralcev ACE zaradi možnega učinka na glomerulno filtracijo ne uporabljamo. V zadnjih letih omenjajo, da k zmanjšanju proteinurije ugodno prispeva zdravljenje z analogom vitamina D, parikalcitolum (46). Izkušenj pri otrocih še ni.

Pomembna ugotovitev naše raziskave je tudi dejstvo, da je bila metoda vrednotenja proteinurije s testnimi lističi povsem neučinkovita. S to metodo smo proteinurijo pravilno ocenili samo pri enem bolniku (1/7). Občutljivost metode vrednotenja proteinurije s testnimi lističi je bila samo 14,3 %, zato je kot edino metodo prepoznavanja proteinurije pri bolnikih s presajeno ledvico nikakor ne priporočamo. Svetujemo uporabo UPCR, kar priporočajo tudi smernice KDIGO (23).

Zavedamo se pomanjkljivosti naše raziskave, da je bilo število vključenih bolnikov relativno majhno in da je zato majhna tudi statistična moč naših izsledkov. Vedeti pa moramo, da smo v raziskavo vključili vse slovenske otroke in mladostnike s presajeno ledvico, zato so izsledki nacionalnega pomena. Poleg tega so za raziskovanje na področju otroške nefrologije, zlasti na področju KLB, majhne številke vključenih otrok skorajda pravilo. Pogostost KLB je namreč pri otrocih pomembno manjša kot pri odraslih bolnikih. Tako ne preseneča, da je bilo v sorodne raziskave vključenih 33–52 otrok (2–4). Verjetno bodo izsledki multicentrične analize v sklopu registra CERTAIN (*angl.* Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative), ki trenutno poteka in v katerega je vključena tudi Slovenija, pripomogli k boljšemu vpogledu ter razumevanju pogostosti in vzrokov proteinurije pri otrocih s presajeno ledvico.

Zaključek

Proteinurija je prisotna pri pomembnem številu naših otrok in mladostnikov s presajeno ledvico, kar je v skladu s podatki iz literature. Ker je ob ustreznem zdravljenju proteinurija potencialno popravljiva, lahko z zgodnjim prepoznavanjem izboljšamo preživetje presadka in bolnika. Cilj zdravljenja je proteinurija v normalnem območju (UPCR < 20 mg/mmol). V naši raziskavi nismo potrdili navedb iz literature, da proteinurija najpogosteje izvira iz tubulov. Kaže, da je metoda, ki jo uporabljamo pri določanju vrste proteinurije, ključnega pomena pri primerjavi rezultatov različnih raziskav. Nedvomno pa so potrebne dodatne raziskave, po možnosti multicentrične, ki bi vključevale večje število otrok.

Literatura:

1. 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: 1117–23.
2. Seeman T, Dusek J, Vondrak K, Spatenka J, Feber J. Profiling proteinuria in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2439–44.
3. Yilmaz S, Ozcakar ZB, Taktak A, Kurt-Sukur ED, Cakar N, Yalcinkaya F. Proteinuria in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2018; 22: 1–5.
4. Seeman T, Simkova E, Kreisinger J, Vondrak K, Dusek J, Dvorak P et al. Proteinuria in children after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 4282–3.
5. Novljan G, Battelino N, Kopač M, Meglič AM, Rus R, Kersnik-Levart T. Proteinurija pri otrocih. *Slov Pediatr* 2012; 19: 239.
6. Novljan G, Battelino N. Proteinurija-nastanek, diagnosticiranje in tolmačenje izvidov. In: Battelino T, Novljan G, Paro-Panjan D. eds. *Izbrana poglavja iz pediatrije*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2015. str. 9–27.
7. Rosik T, Chadimova M, Dusek J, Hacek J, Simankova N, Vondrak K et al. Proteinuria 1 year after renal transplantation is associated with impaired graft survival in children. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1853–60.
8. Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001; 72: 438–44.
9. Fernandez-Fresnedo G, Plaza JJ, Sanchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 3: 47–51.
10. Sancho A, Gavela E, Avila A, Morales A, Fernandez-Najera JE, Crespo JF et al. Risk factors and prognosis for proteinuria in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39: 2145–7.
11. Amer H, Cosio FG. Significance and management of proteinuria in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2490–2.
12. Seeman T. Management of proteinuria in the transplanted patient. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 889–903.
13. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242–9.
14. ISKDC. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13: 159–65.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3: 1–150.
16. D’Cunha PT, Parasuraman R, Venkat KK. Rapid resolution of proteinuria of native kidney origin following live donor renal transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:351–5.
17. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS et al. Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *Am J Transplant* 2006; 6: 1660–5.
18. Chua AN, Alexander SR, Sarwal MM, Millan M, Salvatierra O, Jr., Yorgin PD. Proteinuria in pediatric renal transplant recipients during the first 60 post-transplant days. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 957–61.
19. Ponticelli C, Graziani G. Proteinuria after kidney transplantation. *Transpl Int* 2012; 25: 909–17.
20. Arnol M. Proteinurija pri bolnikih s presajeno ledvico. V: Battelino T, Novljan G, Paro-Panjan D., ur. *Izbrana poglavja v pediatriji*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2015. str. 45–53.
21. Novljan G, Arnol M, Ponikvar R, Kojc N, Battelino N. Severe acute combined renal graft rejection in a boy with Hajdu-Cheney syndrome (abstract). *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1758.
22. Battelino N, Jazbec J, Gazič B, Novljan G. Anaplastic large cell (cd30+) T-lymphoma (alk-) in a boy after renal transplantation (abstract). *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1759.
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 3): S1–155.
24. Lun A, Suslovych M, Drube J, Ziebig R, Pavić L, Ehrlich JH. Reliability of different expert systems for profiling proteinuria in children with kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 285–90.
25. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in C, Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(2 Suppl 4th Report): 555–76.
26. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140: 1–72.
27. Vathsala A, Verani R, Schoenberg L, Lewis RM, Van Buren CT, Kerman RH et al. Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 35–41.
28. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant* 2007;7: 2748–56.
29. Seeman T, Pohl M, Misselwitz J, John U. Angiotensin receptor blocker reduces proteinuria independently of blood pressure in children already treated with Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 440–4.
30. Tsioufis C, Mazaraki A, Dimitriadis K, Stefanidis CJ, Stefanidis C. Microalbuminuria in the paediatric age: current knowledge and emerging questions. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1180–4.
31. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, Grothoff JW, Verrina E, Heaf JG et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 2403–10.
32. Novljan G, Meglič AM. Pomen določanja razmerja protein/kreatinin v enkratnem vzorcu seča pri otrocih. V: Lindič J, Kaplan-Pavlovič S. ur. *Zbornik predavanj-I. Slovenski nefrološki kongres z mednarodno udeležbo, 1996, Porto-ruž. Ljubljana, Nefrološka klinika, Univerzitetni klinični center; 2000. str. 157–162.*
33. Akbari A, Fergusson D, Kokolo MB, Ramsay T, Beck A, Ducharme R et al. Spot urine protein measurements in kidney transplantation: a systematic review of diagnostic accuracy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 919–26.
34. Akbari A, White CA, Shahbazi N, Booth RA, Hiremath S, Knoll GA. Spot urine protein measurements: are these accurate in kidney transplant recipients? *Transplantation* 2012; 94: 389–95.
35. Talreja H, Akbari A, White CA, Ramsay TO, Hiremath S, Knoll G. Predicting kidney transplantation outcomes using proteinuria ascertained from spot urine samples versus timed urine collections. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 962–8.
36. Halimi JM, Matthias B, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marliere JF et al. Respective predictive role of urinary albumin excretion and nonalbumin proteinuria on graft loss and death

in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2775–81.

37. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* 2004; 65: 2360–70.

38. Diekmann F, Andres A, Oppenheimer F. mTOR inhibitor-associated proteinuria in kidney transplant recipients. *Transplant Rev* 2012; 26: 27–9.

39. Basiratnia M, Esteghamati M, Ajami GH, Amoozgar H, Cheriki C, Soltani M et al. Blood pressure profile in renal transplant recipients and its relation to diastolic function: tissue Doppler echocardiographic study. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 449–57.

40. Dobrowolski LC, van Huis M, van der Lee JH, Peters Sengers H, Lilien MR, Cransberg K et al. Epidemiology and management of hypertension in paediatric and young adult kidney transplant recipients in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1947–56.

41. Kramer AM, van Stralen KJ, Jager KJ, Schaefer F, Verrina E, Seeman T et al. Demographics of blood pressure and hypertension in children on renal replacement therapy in Europe. *Kidney Int* 2011; 80: 1092–8.

42. Arbeiter K, Pichler A, Stemberger R, Mueller T, Ruffingshofer D, Vargha R et al. ACE inhibition in the treatment of children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 222–6.

43. Seeman T, Dusek J, Vondrak K, Janda J. Ramipril in the treatment of proteinuria in children after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 283–7.

44. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007; 7: 2350–60.

45. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Dohler B. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3257–62.

46. Oblak M, Mlinšek G, Kandus A, Buturović-Ponikvar J, Arnol M. Paricalcitol versus placebo for reduction of proteinuria in kidney transplant recipients: a double-blind, randomized controlled trial. *Transpl Int* 2018; 31: 1391–404.

Jana Lobe Uršič, dr. med.

Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Celje, Slovenija

dr. Nina Battelino, dr. med.

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

doc. dr. Gregor Novljan, dr. med.

(kontaktna oseba / contact person)

Klinični oddelek za nefrologijo
Pediatrična klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana in
Katedra za pediatrijo
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana, Slovenija
e-naslov: gregor.novljan@mf.uni-lj.si

prispelo / received: 12. 7. 2019
sprejeto / accepted: 9. 10. 2019