

Одлике уринарног тракта деце и адолесцената из породица са балканском ендемском нефропатијом

Снежана Радисављевић¹, Амира Пецо-Антић², Јелена Котур-Стевуљевић³, Оливера Савић⁴

¹Општа болница, Ћуприја, Србија; ²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија;

³Институт за фармацију, Београд, Србија; ⁴Институт за трансфузију крви Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Балканска ендемска нефропатија (БЕН) је хронична тубулоинтерстицијска болест бубрега непознате етиологије која се с високом преваленцијом јавља у сеоским подручјима Србије, Босне и Херцеговине, Хрватске, Бугарске и Румуније.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испитају клинички показатељи БЕН код деце и адолесцената који су потомци особа оболелих од БЕН.

Методе рада Ова проспективна студија је обухватила две групе испитаника из Јужноморавског региона Србије. Прву групу је чинило 30 потомка особа оболелих од БЕН, док су другу чинили потомци болесника на програму хроничне дијализе који не болују од БЕН. Током истраживања сви испитаници су били здрави и нису узимали никакве лекове. Анализирани су подаци из личне и породичне анамнезе и налази клиничког прегледа, ултразвучног прегледа бубрега и мокраћних путева и лабораторијских испитивања крви и урина. Крвни притисак је мерен класичном методом, а код испитаника старијих од пет година примењено је и 24-часовно мерење крвног притиска. Анализирани су целокупни протеини урина, албумини, алфа-1 микроглобулини, бета-2 микроглобулини и SDS-PAGE електрофореза протеина. Јачина гломерулске филтрације је процењена на основу клиренса креатинина и концентрације цистатина С у серуму.

Резултати Није било статистички значајне разлике у узрасту, полу, учесталости уринарних инфекција и поремећаја мокрења између испитаника две групе. Сви испитаници су имали нормалан крвни притисак и нормалну јачину гломерулске филтрације. Повишене концентрације албумина (3,3%; $p=0,339$), алфа-1 микроглобулина (10%; $p=0,09$) и бета-2 микроглобулина (13,33%; $p<0,05$) у урину су забележене само код потомака из породица са БЕН, код којих је и целокупна нискомолекуларна протеинурија ($<66000 Da$) била чешћа (21,43% према 3,7%; $p<0,05$).

Закључак Поремећаји функције бубрега код потомака из породица са БЕН могу бити рани показатељ БЕН. Ово треба да се потврди дуготрајним испитивањем већег броја потомака особа са БЕН.

Кључне речи: балканска ендемска нефропатија; протеинурија; бета-2 микроглобулини; алфа-1 микроглобулини

УВОД

Балканска ендемска нефропатија (БЕН) је хронична тубулоинтерстицијска болест бубрега неприметног почетка и споронапредујућег тока с оскудним и неспецифичним симптомима. Клинички се испољава код одраслих особа, најчешће између 30. и 60. године, док се код деце и адолесцената клиничке манифестације болести не испољавају. Болест је изразито породичне природе, а јавља се у ограниченим регионима југоисточне Европе, Румуније и Бугарске, у сливу реке Дунав, али и уз притоке реке Дрим, који припада Јадранском сливу. Жаришта болести су на подручју бивше Југославије, у Румунији и Бугарској распоређена у виду мозаика, а налазе се на удаљености од 100 километара. У самом жаришту мозаично су распоређена и захваћена села, која су само неколико километара удаљена од незахваћених насеобина. У селу захваћеном БЕН наставља се мозаични распоред оболелих породица, које живе у непосредној близини породица чији чланови не болују од БЕН [1].

Болест је прогресијентна, незапаљењска и, на основу података из литературе [2-5], води ка хроничној инсуфицијенцији бубрега. Лечења нема, осим хемодијализе и трансплантације бубрега, које могу продужити живот оболелих у узнатредованом стадијуму болести. Међутим, још нема довољно података о почетном стадијуму ове подмукле болести, у којем би ренопротективне мере могле имати највећи утицај.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају функционалне и морфолошке одлике бубрега и мокраћних путева деце и адолесцената здравих потомака особа оболелих од БЕН, како би се открили почетни знаци ове болести.

МЕТОДЕ РАДА

Испитивање је обављено на Одељењу педијатрије Опште болнице у Ћуприји од марта

Correspondence to:

Snežana RADISAVLJEVIĆ
Opšta bolnica Čuprija
M. Novakovića bb,
35230 Čuprija, Srbija
snezana.radisavljevic@yahoo.com

до децембра 2006. године. Обухватило је децу и адолесценте из породица чији се чланови налазе на програму хроничне хемодијализе у Центру за хемодијализу у Ђуприји. Испитаници су сврстани у две групе према основној болести бубрега која је довела до терминалне инсуфицијенције бубрега чланова њихове породице. Прву групу су чинили потомци особа оболелих од БЕН, а другу потомци особа оболелих од других болести бубрега, као што су хронични пијелонефритис, опструктивна уропатија, дијабетична нефропатија и сл. Ова студија је почетак дугорочног испитивања и клиничког праћења деце из породица са БЕН, те су у њу укључена и деца млађег узраста.

Током трајања студије испитаници нису примали никакве лекове, нити су се код њих испојили било какви поремећаји који би могли утицати на валидност добијених резултата. Испитивање се састојало од узимања личне и породичне анамнезе, клиничког прегледа и лабораторијских анализа крви и урина испитаника. Из узорка крви су одређени крвна слика, јонограм и нивои урее, креатинина и цистатина С. Из узорка урина је, поред комплетног цитолошког, хемијског и бактериолошког прегледа, измерен и ниво микроалбумина, алфа-1 микроглобулина и бета-2 микроглобулина и урађена електрофореза протеина урина. Нивои алфа-1 и бета-2 микроглобулина су одређени турбидиметријским мерењем, а електрофореза протеина урина је урађена методом *SDS page* на градијент-гелу 8-25% (апарат *Hofolfer, USA*). Добијене вредности су подељене у три категорије: протеини масе мање од 66000 *Da* (алфа-1 микроглобулин, бета-2 микроглобулин, протеин који се везује за ретинол, лизозим), протеини масе 66000 *Da* (албумин) и протеини масе веће од 66000 *Da*. Ниво цистатина С у крви је одређен нефелометријском ме-

тодом (апарат *Boeringer*). Сви испитаници су подвргнути ултразвучном прегледу абдомена помоћу сонде од 3,75 *MHz* (апарат *Shimadzu SDU-400*). Обављен је и детаљан преглед бубрега и мокраћних путева и одређен волумен пуне бешике и ниво резидуалног урина. Код испитаника старијих од пет година примењен је 24-часовни континуирани амбулаторни мониторинг артеријског притиска (апарат *SPACELAB 20207*), а за референтне вредности су коришћени подаци из литературе [6]. Испитаницима млађим од пет година крвни притисак је мерен класичном методом помоћу апарата са живиним стубом и одговарајућом маншетом, у три временски одвојена мерења, а за нормалне су узимане вредности ниже од 95. перцентила систолног и дијастолног притиска у односу на узраст и пол [7].

За статистичку обраду података коришћен је програм *SPSS for Windows, v.13.0*. Вредности параметара који су имали нормалну расподелу приказани су као средња вредност и одговарајућа стандардна девијација. Средње вредности ових параметара по групама су поређене применом Студентовог *t*-теста. Параметри код којих је поређен удео повишених вредности (процент вредности које су одступале од референтних) приказане су као категоричне варијабле, а поређење је извршено применом χ^2 -теста.

РЕЗУЛТАТИ

Укупно је испитано 59 деце и адолесцената узраста од шест месеци до 25 година из породица чији су чланови на лечењу хемодијализом, који су сврстани у две групе. Прву групу је чинило 30 испитаника узраста од шест месеци до 25 година из породица чији су чланови обо-

Табела 1. Клиничке одлике испитаника
Table 1. Clinical characteristics of patients

| Параметар Parameter | | Број испитаника Number of patients | | χ^2 | <i>p</i> |
|---|------------------------|---------------------------------------|------------------------------|----------|----------|
| | | Група 1 Group 1 (n=30) | Група 2 Group 2 (n=29) | | |
| Пол Gender | Мушки Male | 16 (46.7%) | 13 (55.2%) | 0.427 | 0.514 |
| | Женски Female | 14 (53.3%) | 16 (44.8%) | | |
| Узраст (године) Age (years) | 0-4 | 2 (6.7%) | 0 | 4.095 | 0.393 |
| | 5-9 | 4 (13.3%) | 5 (17.2%) | | |
| | 10-14 | 8 (26.7%) | 8 (27.6%) | | |
| | 15-19 | 6 (20.0%) | 10 (34.5%) | | |
| | 20-25 | 10 (33.3%) | 6 (20.7%) | | |
| Поремећај мокрења Voiding dysfunction | Не No | 26 (89.7%) | 25 (86.2%) | 0.162 | 0.687 |
| | Да Yes | 3 (10.3%) | 4 (13.8%) | | |
| Уринарне инфекције Urinary tract infections | Не No | 26 (86.7%) | 25 (86.2%) | 0.003 | 0.959 |
| | Да Yes | 4 (13.3%) | 4 (13.8%) | | |
| Ултразвучни преглед бубрега и мокраћних путева Abdominal ultrasound examination | Нормалан Normal | 28 (93.3%) | 29 (100.0%) | 2.001 | 0.157 |
| | Ненормалан Abnormal | 2 (6.7%) | 0 | | |

лели од БЕН, а другу (контролну) групу 29 испитаника узраста од шест година до 24 године из породица чији чланови болују од других болести бубрега. Расподела по полу и узрасту испитаника две групе, дата у табели 1, није приказала статистички значајну разлику. Није било никаквих одступања од нормале у пренаталној, перинаталној и анамнези развоја у обе групе испитаника. Анамнеза мокрења је показала да су у првој групи три испитаника имала поремећај мокрења. Једно дете је имало примарну ноћну енурезу, која се спонтано регулисала у осмој години, док је код две девојчице дијагностиковано дисфункционално мокрење. У другој групи два детета су се ноћу умокрвала до шесте године, а код два су запажени знаци дисфункционалног мокрења. У обе групе 13,3% испитаника је раније имало бар једну инфекцију доњих мокраћних путева. У првој групи деца која су имала дисфункционално мокрење имала су и уринарну инфекцију; у другој групи оба детета која су имала ноћну енурезу имала су раније по једну уринарну инфекцију.

Анализа степена сродства је показала да 23,3% испитаника прве групе има једног родитеља са БЕН, 66,6% испитаника је било у другом степену сродства са болесником оболелим од БЕН, тј. оболели су им бабе или деде по мајчиној или очевој линији, а 10% испитаника је у трећем степену сродства са болесником са БЕН, тј. испитаник је био праунук оболелог. Од укупног броја

испитаника, 16% је у породици имало само једног члана оболелог од БЕН, два оболела члана имало је 10% испитаника, три члана 16,6%, четири члана 10%, пет чланова 13,3%, шест чланова 26,6%, док је 6,6% испитаника имало седам чланова фамилије оболеле од БЕН. Испитаници оболели од БЕН су били у различитим фазама хроничне инсуфицијенције бубрега. Контролну групу су чинила деца болесника који се лече хемодијализом од неке друге болести бубрега, а сви су имали само једног оболелог члана у породици.

Код свих испитаника физикални налаз је био нормалан. Деца млађа од пет година крвни притисак је одређен у три одвојена мерења и све вредности су биле нормалне. Код старијих испитаника 24-часовно континуирано амбулаторно мерење крвног притиска такође је указало на нормалне вредности овог параметра. Резултати ултразвучног прегледа уринарног тракта нису се статистички значајно разликовали између две групе испитаника.

Крвна слика је код свих испитаника била нормална. Сви испитаници су имали нормалну јачину гломерулске филтрације процењену преко вредности коригованог клиренса креатинина и цистатина С у крви (Табела 2). Налаз прегледа урина (изглед, боја, рН вредност, специфична тежина, уробилиноген, билирубин, хемоглобин, гликоза, протеини и ацетон, као преглед седимента урина) код свих испитаника је био норма-

Табела 2. Јачина гломерулске филтрације
Table 2. Glomerular filtration rate

| Параметар Parameter | Група 1 / Group 1 | | | Група 2 / Group 2 | | | p |
|--|-------------------|------|------|-------------------|------|------|-------|
| | $\bar{X} \pm SD$ | Min | Max | $\bar{X} \pm SD$ | Min | Max | |
| Клиренс креатинина (ml/min/1.73 m ²) Creatinine clearance (ml/min/1.73 m ²) | 139.5±26.94 | 92 | 210 | 134.9±19.95 | 104 | 180 | 0.451 |
| Цистатин С (mg/l) Cystatin C (mg/l) | 0.62±0.118 | 0.47 | 0.92 | 0.63±0.13 | 0.38 | 0.80 | 0.897 |

\bar{X} – средња вредност; SD – стандардна девијација; Min – најмања вредност; Max – највећа вредност

\bar{X} – mean value; SD – standard deviation; Min – minimal value; Max – maximum value

Табела 3. Абнормалности протеина урина
Table 3. Abnormality of urinary protein

| Параметар Parameter | | Број испитаника Number of patients | | p (χ^2 -test) |
|--|---|---------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| | | Група 1 Group 1 (n=30) | Група 2 Group 2 (n=28) | |
| Албумин/креатинин* Albumin/creatinine* | Повишен High | 1 (3.3%) | 0 | 0.339 |
| | Нормалан Normal | 29 (96.7%) | 28 (100%) | |
| Алфа-1 микроглобулин/креатинин Alpha-1 microglobulin/creatinine | Повишен (>1,58 mg/mmol) High (>1.58 mg/mmol) | 3 (10%) | 0 | 0.091 |
| | Нормалан Normal | 27 (90%) | 28 (100%) | |
| Бета-2 микроглобулин/креатинин Beta-2 microglobulin/creatinine | Повишен (>0,034 mg/mmol) High (>0.034 mg/mmol) | 4 (13.3%) | 0 | <0.05 |
| | Нормалан Normal | 26 (86.7%) | 28 (100%) | |
| Протеини урина (Da) Urinary proteins (Da) | <66000 | 6 (21.4%)* | 1 (3.7%)*# | <0.05 |
| | ≥66000 | 22 (78.6%)* | 25 (96.3%)*# | |

* референтне вредности албумина (mg) у mmol креатинина у урину према узрасту (године): 0-1: <3,8; 1-5: <3,3; 6-10: <2,7; 11-15: <2,1; >15: <2,3

анализа урађена код 28 од 30 испитаника; ## анализа урађена код 26 од 28 испитаника

* referent values for albumin (mg) in mmol of creatinine in urine by age (years): 0-1: <3.8; 1-5: <3.3; 6-10: <2.7; 11-15: <2.1; >15: <2.3

by analysis of 28 of 30 subjects; ## by analysis of 26 of 30 subjects

лан, осим код једног из прве групе, који је имао благу протеинурију. Процентуалне вредности повишених концентрација појединих фракција протеина у урину дате су у табели 3. Вредност микроалбуминурије, изражене кроз однос с креатинином урина, била је повећана код само једног испитаника прве групе, док су повишене вредности алфа-1 микроалбумина забележене код три испитаника те групе. Међутим, једина статистички значајна разлика ($p < 0,05$) између две групе показана је за ниво бета-2 микроглобулина у урину и укупну нискомолекуларну протеинурију (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

БЕН је први код нас описао Даниловић 1957. године, који је био први истраживач који је с овим проблемом упознао међународну научну јавност [2], мада Булић наводи [3] да је још раније Фолхард (*Volhard*) писао да су током Првог светског рата немачки лекари у Србији уочили да велики број људи умире од уремије. Даниловић је поставио дијагностичке критеријуме за БЕН 1974, а допунио их 1979. године [8]. Стефановић [5] је ове критеријуме модификовао 1983. године успостављајући: 1) епидемиолошке критеријуме (земљорадници из насеља са БЕН, позитивна породична анамнеза за БЕН и породична анамнеза за туморе уротелијума); 2) клиничке и лабораторијске критеријуме (снижена јачина гломерулске филтрације, протеинурија до 1 g у 24 часа, микроалбуминурија, сиромашан уринарни седимент, гликозурија, аминокиселинурија и повишене концентрације бета-2 и алфа-1 микроглобулина и N-ацетил-бета-D-гликозаминидазе у урину); и 3) критеријуме непостојања друге болести бубрега (хроничног пијелонефритиса, опструктивне уропатије, адултног облика полицистичне болести бубрега, гломерулонефритиса и сл.).

Иако је давно откривена, БЕН је и даље предмет многих истраживања [9-19]. Упркос великом броју студија везаним за ову тему, многе ствари су остале нерасветљене [4]. Тако, рецимо, узрок ове болести није познат, али су досад испитивани разни могући (Табела 4). Етиолошке студије су се разликовале по квалитету испитивања, уверљивости резултата, нестрпљивости да се први стигне на циљ и етичности, али им је заједничка – маштовитост аутора. Тешко је замислити објашњење које већ није понуђено као могући узрок БЕН.

Поузвано је јасно да је болест фамилијарне природе, али њене епидемиолошке одлике нису сасвим усаглашене. Радовановић [9] је после педесет година истраживања БЕН закључио да су неподударности везане за дескриптивно-епидемиолошке особености које се повремено саопштавају (наводно одступање од опште запаженог опадајућег тренда оболевања) резултат тумачења резултата, а не разлика у епидемиолошким ситуацијама. У Поморавском региону инциденција БЕН је 0,8 на 100.000 становника, док је стопа морталитета 0,4 на 100.000 људи. Током петнаестогодишњег периода (1990-2004) у Поморавском округу се смањио број

особа умрлих од БЕН за 1,1 пут, што је у сагласности с резултатима добијеним у неколико земаља нашег окружења [10]. Ђукановић и сарадници [4] су анализирали инциденцију болесника са БЕН на 1.000 становника који се лече хемодијализама у три ендемска региона: Лазаревац (Колубара), Ниш и Лесковац (Морава) и Пожаревац (Пек). Доказали су да БЕН има стабилну инциденцију, а да се у последњих десет година, у поређењу с претходном декадом, напредовање БЕН полако смањује. Истакнуто је да је потребно да се даља истраживања усмере на испитивање етиопатогенезе и посматрање и бележење учесталости БЕН у различитим ендемским подручјима, односно да се циљеви преусмере ка бољем дефинисању критеријума за дијагностиковање ове болести у раној, асимптоматској фази [4].

Управо је у смеру раног откривања болести било управљено и наше истраживање. Показали смо да потомци особа оболелих од БЕН имају чешће тубулску протеинурију, што је у складу с налазима ранијих сличних испитивања [11-18]. Арсеновић и сарадници [11] су прегледали 47 испитаника, где су код 18 откривени поремећаји функције бубрега, три су испитаника испуњавала критеријуме за постављање дијагнозе БЕН, док се код два посумњало да болују од ове болести. Бугарски аутори су навели да је око седам пута чешћи патолошки налаз урина код деце из породица са БЕН него код деце из породица које живе у истом насељу али немају чланове оболеле од ове болести [12]. Чалић-Перишић и сарадници [13] су 1979. године испитали 90 деце из породица са БЕН и доказали повишену протеинурију код 34% испитаника (9/25), а микрохематурију код 28% (7/25), док су сви остали налази, укључујући клиренс креатинина, функције проксималног тубула, урографска и скинтиграфска испитивања, С3 и

Табела 4. Могући етиолошки фактори балканске ендемске нефропатије

Table 4. Possible aetiology of Balkan endemic nephropathy

| Фактори Factors | Референца Reference | |
|---------------------------|---|--------------|
| Егзогени Environmental | Тровање оловом Lead intoxication | [20] |
| | Недостатак селена Selenium deficiency | [21] |
| | Хронична интоксикација коровском биљком <i>Aristolochia clematidis</i> <i>Aristolochia clematidis</i> chronic intoxication | [22] |
| | Охратоксин А (генотоксичан микотоксин) Ochratoxin A (genotoxic mycotoxin) | [23, 24, 25] |
| | Плиоцени лигнит Pliocene coal deposits | [26] |
| | Вирусне болести Viral diseases | [27, 28] |
| Ендогени Endogenous | Генетска предиспозиција Genetic background | [29, 30] |
| | Промењена активност ензима Biotransformation of enzymes | [31] |
| | Генетски полиморфизам Genetic polymorphisms | [32] |
| | Хромозомске аберације Chromosome aberrations | [33] |

С4 фракције комплемента, концентрације имуноглобулина у серуму, антистрептолизински и антистафилизински титар, као и хистопатолошки, имунофлуоресцентни и електронскомикроскопски преглед биопсије бубрега, били у границама нормалних вредности.

Стефановић и сарадници [14, 15] су заједно са истраживачима из Сједињених Америчких Држава обавили трогодишње испитивање (1989-1991) показатеља оштећења бубрега код деце из породица са БЕН и из контролних породица. Како деловање фактора средине није исто током читаве године, испитивање је изведено у три периода – у пролеће, јесен и зиму. Резултати су били у складу са сезонском променом изложености нефротоксинима из животне средине. Такође, деца из породица са БЕН значајно су више излучивала албумине урином у јесен него деца из контролних породица. Корелациона анализа излучивања албумина са показатељима нефротоксичности тубула открила је највећу корелацију с излучивањем бета-2 микроглобулина и *N*-ацетил-бета-*D*-гликозаминидазе (*NAGA*) у ендемским насељима током јесени. Излучивање бета-2 микроглобулина и *NAGA* било је значајно веће код деце из породица са БЕН, него код деце из контролних породица [14, 15]. Када су 2006. године поновили испитивање показатеља тубулског оштећења код испитаника два ендемска подручја из студије 15 година раније, није нађена значајна разлика у излучивању урином албумина, укупних протеина, бета-2 микроглобулина и *NAGA* код испитаника из породица са БЕН у односу на децу из породица чији чланови не болују од ове болести [16].

Наше испитивање је обављено у кратком периоду – од марта до децембра исте године. Показали смо да се код деце с породичним оптерећењем БЕН излучују веће количине бета-2 микроглобулина и укупних нискомолекуларних протеина. Број испитаника је био мали за анализу сезонске условљености патолошких налаза за протеинурије; вероватно би већи узорак показао и јаснију статистичку значајност у погледу микроалбуминурије и уринарних концентрација алфа-1 микроглобулина. Нажалост, породице чији су чланови оболели од ове тешке болести не одлучују се лако да укључе у испитивање своје најмлађе чланове домаћинства. Ипак, имајући у виду резултате наших и претходних истраживања других аутора, као и најновија сазнања о успеху ренопротективне терапије која је започета у најранијим фазама хроничне болести бубрега [19], јасно је да има основа да се организованим напорима, користећи савремене показатеље тубулоинтерстицијског оштећења бубрега, уради шире испитивање деце и адолесцената из породица са БЕН из свих ендемских жаришта ове болести у Србији.

ЗАКЉУЧАК

Код потомака особа оболелих од БЕН се у периоду детињства и адолесценције може испољити тубулска протеинурија, која би могла да буде и најранији клинички знак почетка ове болести. Потребна су даља испитивања педијатријске популације с подручја захваћених БЕН, да би се дошло до јаснијих закључака.

ЛИТЕРАТУРА

- Đukanović Lj, Oštrić V. Bolesti bubrega. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1999.
- Danićević V, Đurišić M, Stojimirović B, Živojinović J, Stojaković P. Pородична oboljenja bubrega u selu Šopić izazvana olovom. Srp Arh Celok Lek. 1957; 85:1115-25.
- Bulić F. The Balkan Nephropathy. Wolstenholme EEW, Knight EJ, editor. London: Churchill; 1976.
- Djukanović L, Bukvić D, Marić I, Čukaranović R, Vukomanović M, Glogovac S, et al. Open questions on Balkan nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16(Suppl 6):27-9.
- Stefanović V. Diagnostic criteria for endemic (Balkan) nephropathy. In: Strahinjić S, Stefanović V, editors. Current Research in Endemic (Balkan) Nephropathy. Niš: University Press; 1983. p.351-363.
- Soergel M, Kirschtstein M, Busch C. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. Pediatr. 1997; 130:178-84.
- The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004; 114: 555-67.
- Danićević V. Diagnosis of endemic nephropathy. Radovi XLVII AN BiH 1973; 17:53-64.
- Radovanović Z. β-2 mikroglobulin i endemska nefropatija. Simpozijum o endemskoj nefropatiji. Beograd: SANU; 1892.
- Živanović D. Značaj genetičkih i sredinskih faktora u etiologiji nekih hroničnih nezaraznih bolesti na području Pomoravskog okruga [doktorska disertacija]. Beograd: Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu; 2007.
- Arsenović A, Bukvić D, Trbojević S, Marić I, Djukanović L. Detection of renal dysfunctions in family members of patients with Balkan endemic nephropathy. Am J Nephrol. 2005; 25(1):50-4.
- Bakalova L, Boyadjieva G, Hristov L, Doichinov D. Clinical, laboratory and nephrological studies in children from families with endemic nephropathy: Endemic Nephropathy. Proceedings from the Second International Symposium on Endemic Nephropathy, Bulgarian Acad Sci, Sofia; 1972. p.129-34.
- Čalić-Perišić N, Popović-Rolović M, Đukić-Urošević D, Sindić M, Mandić I, Negovanović D, et al. Rezultati ispitivanja dece iz porodica sa endemskom nefropatijom. Zbornik radova I kongresa nefrologa Jugoslavije, Beograd, 1979.
- Stefanović V, Čukarinović R, Mitić-Zlatković M, Hall PW. Increased urinary albumin excretion in children from families with Balkan nephropathy. Pediatr Nephrol. 2002; 17:913-6.
- Stefanović V, Mitić-Zlatković M, Čukarinović R, Vlahović R. Increased urinary protein excretion in children from families with Balkan endemic nephropathy. Nephron Clin Pract. 2003; 95:c116-20.
- Stefanović V. Ispitivanje dece i adolescenata iz porodica sa endemskom nefropatijom. Lazarevac: Nefrološka sekcija Srpskog lekarskog društva i Zavod za endemsku nefropatiju; 2007.
- Hall PW, Vasiljević M. Beta-2-microglobulin excretion as an index of renal tubular disorders with special reference to endemic Balkan nephropathy. J Lab Clin Med. 1973; 81(6):897-904.
- Karlsson FA, Lenkei R. Urinary excretion of albumin and beta 2-microglobulin in a population from an area where Balkan nephropathy is endemic. Scand J Clin Lab Invest. 1977; 37(2):169-73.
- Fogo A. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2007; 22(12):2011-22.
- Wedeen RP. Environmental renal disease: lead, cadmium and Balkan endemic nephropathy. Kidney Int Suppl. 1991; 34:S4-8.
- Maksimović ZJ. Selenium deficiency and Balkan endemic nephropathy. Kidney Int Suppl. 1991; 34:S12-4.

22. Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int.* 2008; 74(2):158-69.
23. Radić B, Fuchs R, Peracia M, Lučić A. Ochrotoxin A in human sera in the area with endemic nephropathy in Croatia. *Toxicol Lab.* 1997; 91:105-9.
24. Krogh P, Hald B, Plestina R, Ceovic S. Balkan (endemic) nephropathy and foodborn ochratoxin A: preliminary results of a survey of foodstuffs. *Acta Pathol Microbiol Scand (B).* 1977; 85:238-40.
25. Mally A, Hard GC, Dekant W. Ochrotoxin A as a potential etiologic factor in endemic nephropathy: lessons from toxicity studies in rats. *Food Chem Toxicol.* 2007; 45(11):2254-60.
26. Voice TC, McElmurry SP, Long DT, Dimitrov P, Ganev VS, Peptropoulos EA. Evaluation of the hypothesis that Balkan endemic nephropathy is caused by drinking water exposure to contaminants leaching from Pliocene coal deposits. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2006; 16(6):515-24.
27. Stoian M, Hozoc M, Iosipenco M, Nastac E, Melencu M. Serum antibodies to papova viruses (BK and SV40) in subjects from the area with Balkan endemic nephropathy. *Virologie.* 1983; 34:113-7.
28. Nastac E, Stoian M, Hozoc M, Iosipenco M, Melencu M. Further data on the prevalence of serum antibodies to papova viruses (BK and SV40) in subjects from the Romanian area with Balkan endemic nephropathy. *Virologie.* 1984; 35:65-7.
29. Nedelko T, Arlt VM, Phillips DH, Hollstein M. TP53 mutation signature supports involvement of aristolochic acid in the aetiology of endemic nephropathy-associated tumours. *Int J Cancer.* 2009; 124(4):987-90.
30. Krasteva ME, Georgieva EI. Germline p53 single-base changes associated with Balkan endemic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 342(2):562-7.
31. Stiborová M, Frei E, Schmeiser H. Biotransformation enzymes in development of renal injury and urothelial cancer caused by aristolochic acid. *Kidney Int.* 2008; 73(11):1209-11.
32. Atanasova SY, von Ahsen N, Toncheva DI, Dimitrov TG, Oellerich M, Armstrong VW. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 among patients with Balkan endemic nephropathy (BEN). *Clin Biochem.* 2005; 38(3):223-8.
33. Tsoneva MT. Chromosome markers in Balkan endemic nephropathy. *Genetika.* 1987; 23(9):1664-70.

Structural and Functional Characteristics of Urinary Tract in Offspring of Balkan Endemic Nephropathy Patients

Snežana Radisavljević¹, Amira Peco-Antić², Jelena Kotur-Stevuljević³, Olivera Savić⁴

¹General Hospital, Čuprija, Serbia; ²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

³Institute of Pharmacy, Belgrade, Serbia; ⁴Institute for Blood Transfusion of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Balkan endemic nephropathy (BEN) is a familial chronic progressive tubulointerstitial disease of unknown aetiology that occurs with high prevalence in endemic rural environments of Serbia, Bosnia and Herzegovina, Croatia, Bulgaria and Romania. It has been documented only in adults.

Objective The aim of this study was to examine clinical markers of BEN in children and adolescent offspring of BEN patients.

Methods Prospective clinical trial involved two groups of children and adolescents: I consisted of 30 offspring of BEN patients and II of 29 offspring of non-BEN dialysis patients, both of them living in the same South Morava region of Serbia. All of them were healthy at the time of the investigation, not receiving any drugs. The study included personal and family history, physical examination, comprehensive laboratory analyses and renal ultrasound. Blood pressure (BP) was determined by using casual BP and 24 h ABPM in subjects older than 5 years. Urinary proteins were investigated by analysing microalbumin, alpha 1

microglobulin, beta 2 microglobulin and SDS-PAGE electrophoresis. GFR was measured by estimated creatinine clearance and by serum Cystatin C concentrations.

Results There were no statistically significant differences in age, gender, history of urinary tract infections or functional voiding disorders between these two groups. All of the studied subjects had normal BP and GFR. Renal ultrasound was abnormal only in BEN offspring (6.66%) as well as increased urine concentrations of microalbumin (3.3%), alpha 1 microglobulin (10%) and beta 2 microglobulin (13.3%) while low molecular protein (<66,000 D) was prevalent in BEN compared with non-BEN offspring (21.43% vs. 3.7%).

Conclusion Renal abnormalities in offspring of BEN patients may be an early marker of BEN. This has to be confirmed in long term follow-up of a greater number of BEN paediatric offspring.

Keywords: endemic nephropathy; proteinuria; beta 2 microglobulins; alpha 1 microglobulins

Примљен • Received: 05/12/2008

Прихваћен • Accepted: 08/02/2010