

# Mutacija u mitohondrijskom genomu u podlozi steroid-rezistentnog nefrotskog sindroma u odrasloj dobi

Zagorec Nikola<sup>1</sup>, Horvatić Ivica<sup>1,2</sup>, Šenjuga Petar<sup>3,4</sup>, Galešić Ljubanović Danica<sup>3,4</sup>, Galešić Krešimir<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gajka Šuška 6, 10000 Zagreb, Hrvatska; <sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb, Hrvatska.

## Uvod

U podlozi steroid-rezistentnog nefrotskog sindroma (SRNS) odrasle dobi mogu biti genetski uzroci. Mutacije u mitohondrijskom genu MT-TL1 najčešći su uzrok sindroma MELAS (prema engl. *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*), no opisane su serije bolesnika gdje bubrežna bolest dominira kliničkom slikom.

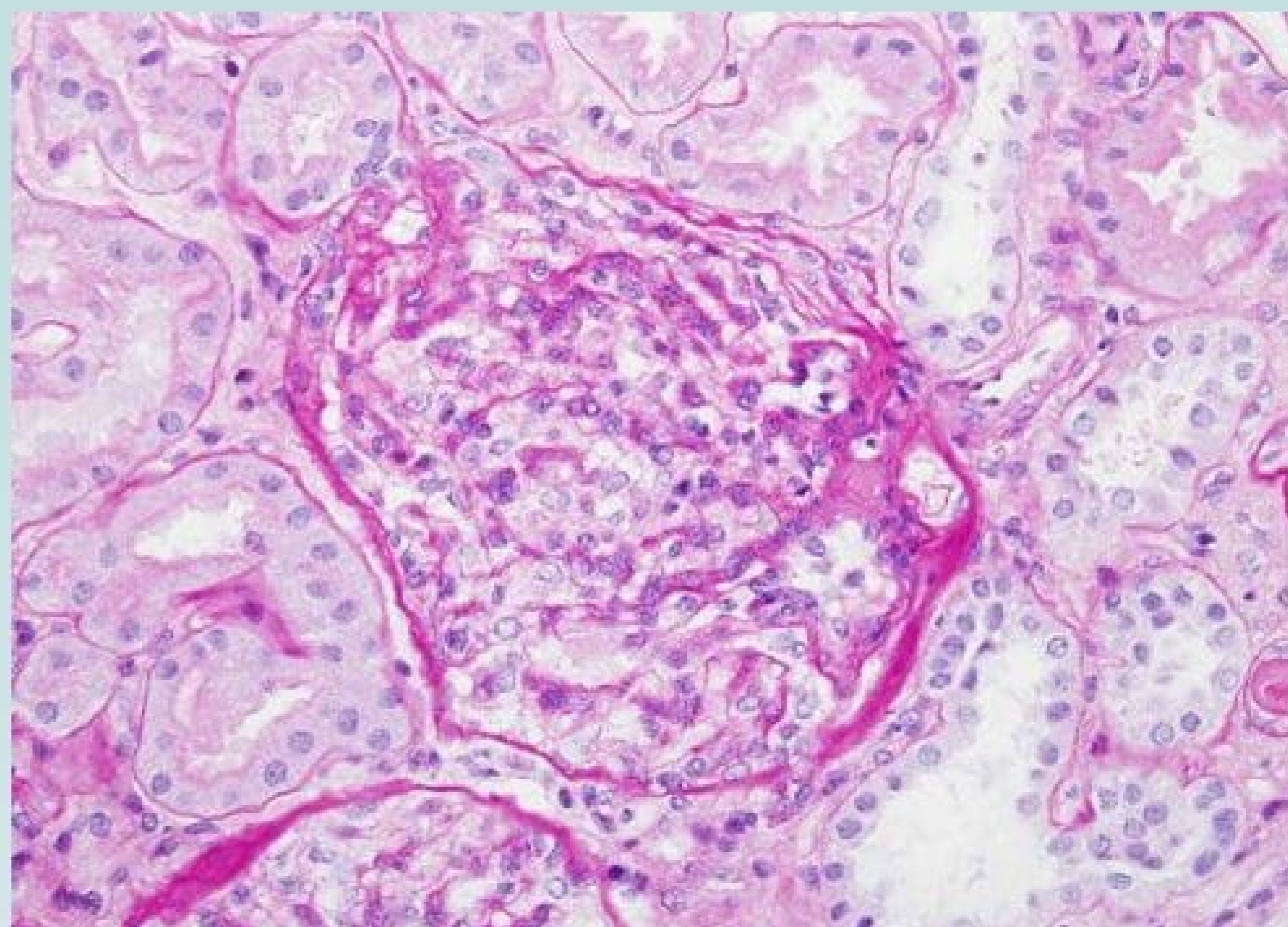
## Prikaz pacijentice

Žena stara 42 godine prezentirala se 2015. g. edemima nogu, makrohaturijom i arterijskom hipertenzijom. Obradom je dijagnosticiran nefrotski sindrom uz eritrocituriju, urednu eGFR i tešku hiperlipidemiju. Podaci su prikazani tablično. Nađena je koncentrična hipertrofija lijevog ventrikula uz kratak PR interval. Obiteljska anamneza je bila negativna za bubrežne bolesti, a podatak o eventualnoj eritrocituriji u bliskih srodnika je nepoznat. U anamnezi se ističe visoka miopija od djetinjstva, stanje nakon lijevostrane salpingektomije zbog infekcije i sekundarna amenoreja u dobi od 37 godina (isključen hipopituitarizam). Udana je, no nema djece (podatak o eventualnoj neplodnosti je nejasan). Biopsijom bubrega nađena je vršna varijanta FSGS-a (Slika 1) uz granularni mezangijski pozitivitet (1+) za IgM. Na elektronskoj mikroskopiji prisutan je difuzni gubitak nožica podocita i difuzno stanjene glomerularne bazalne membrane (GBM, 107 – 330, prosječno 189, SD 56 nm) (Slika 2). Na inicijalnu terapiju steroidima nije došlo do remisije bolesti, a uz ciklosporin postignuta je prolazna parcijalna remisija. Na primjenu ciklofosfamida i rituksimaba nije bilo odgovora te je došlo do progresije bubrežne bolesti do terminalne faze 2023. godine. Hiperlipidemija je bila rezistentna na terapiju statinom, ezetimibom i fenofibratom, a tek je uključanjem evolokumaba došlo do normalizacije vrijednosti LDL-a.

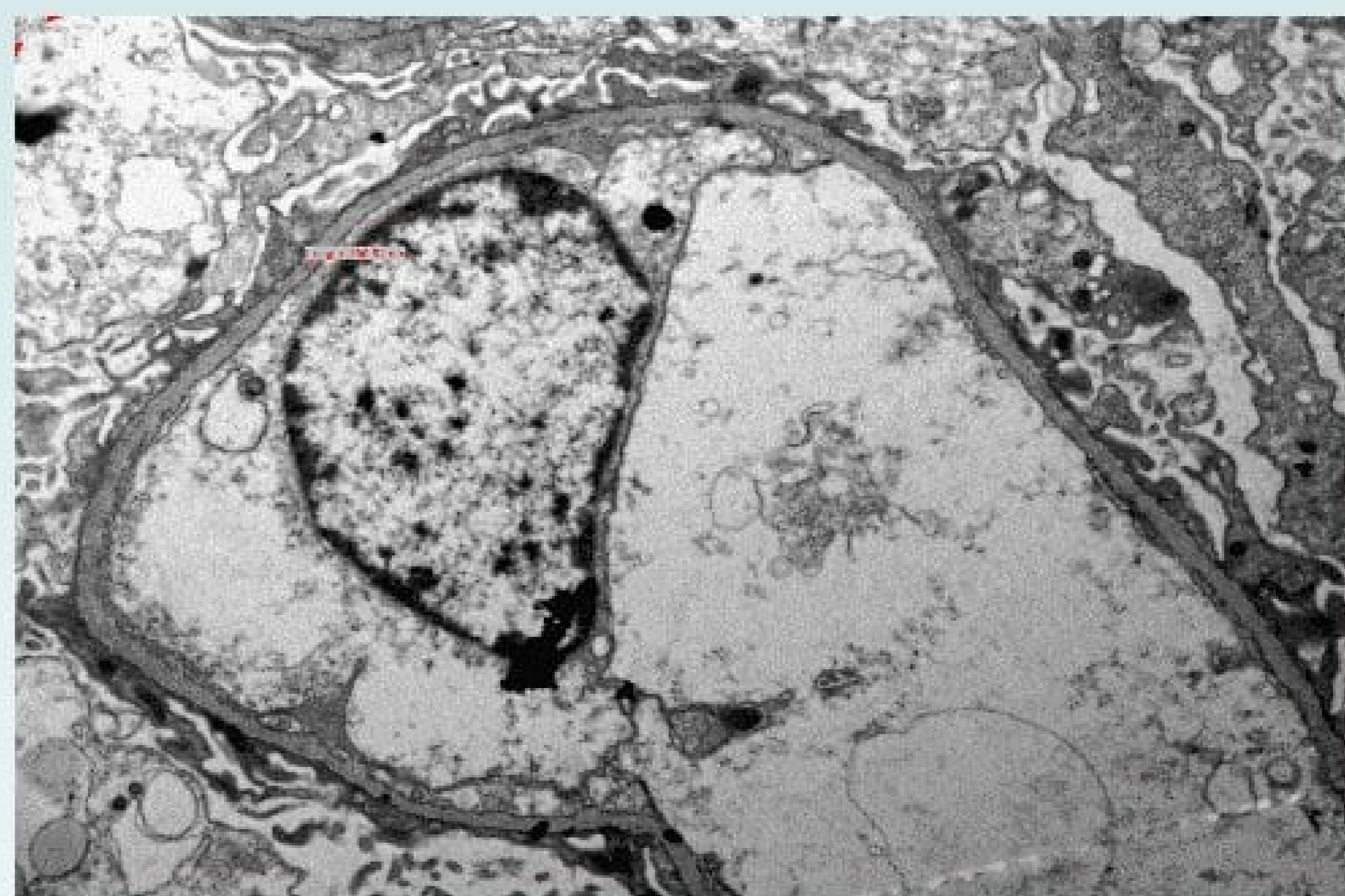
Tablica 1. Relevantni nalazi dijagnostičke obrade u trenutku biopsije bubrega.

Kompletna krvna slika	uredna
Serumski kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )/eGFR ( $\text{ml/min/1.73m}^2$ )	63/108
Ukupni proteini/serumski albumin (g/L)	48/24
Ukupni kolesterol/LDL/HDL/trigliceridi (mmol/L)	14,5/10,9/2,7/2,0
24-satna proteinurija (g)	5,5
Sediment urina (po vidnom polju x400)	15 eritrocita, 6 leukocita
Laktat (mmol/L, normala do 2,2)	0,8
TSH, FSH i LH	uredni
C3, C4, CRP, imunologija, serologija HIV-a i hepatitisa	Uredno/negativno
Ultrazvuk abdomena	Bubrezi uredni, aorta urednog kalibra uz izražene aterosklerotske promjene
Elektrokardiogram	PR interval 120 ms, ostalo neupadljivo
Ultrazvuk srca	Koncentrična hipertrofija lijevog ventrikula, interventrikularni septum 13 mm, blaga aortna i mitralna regurgitacija

Učinjeno je genetsko testiranje na hereditarne uzroke SRNS te je nađena patogena varijanta MT-TL1 m.3302A>G. Mutacije gena za lance kolagena tip IV bile su negativne.



Slika 1. Vršna („tip“) lezija na urinarnom polu. PAS, originalno povećanje x400.



Slika 2. Glomerularna kapilarna petlja sa stanjenom glomerularnom bazalnom membranom i gubitkom nožica podocita. TEM, originalno povećanje x8000.

## Zaključak

SRNS može biti dio kliničke slike i inicijalna prezentacija poremećaja iz spektra MELAS. Kod naše pacijentice bubrežna bolest se manifestirala razvojem vršne varijante FSGS-a uz difuzni gubitak nožica podocita i tanku GBM, a prisutne su i druge moguće ekstrarenalne manifestacije MELAS-a. U obradi SRNS-a odrasle dobi važna je genska analiza i u odsutnosti pozitivne obiteljske anamneze maternalnog nasljeđivanja jer to značajno mijenja tijek liječenja i prognozu bolesti, a važno je i za liječenje transplantacijom bubrega.

