

Avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic

Autosomal recessive polycystic kidney disease

Anja Fon Gabršček, Rina Rus

Izvleček

Avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic je genetska bolezen, ki jo uvrščamo v skupino ciliopatij. Vzrok je mutacija v genu *PKHD1*, ki kodira membransko beljakovino fibrocistin ali poliduktin, pomembno za normalno delovanje cilij. Okvara cilij primarno vodi v prizadetost ledvic in hepatobiliarnega trakta. Klinična slika je odvisna od starosti ob pojavu bolezni ter od prevladovanja jetrne ali ledvične bolezni. Specifičnega zdravljenja ne poznamo, zato bolezen zdravimo zgolj simptomatsko. Bolniki, pri katerih pride do končne ledvične odpovedi, potrebujejo nadomestno zdravljenje.

Ključne besede: ciliopatije, jetrna fibroza, kronična ledvična bolezen, *PKHD1*, zdravljenje.

Abstract

Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is an inherited ciliopathy caused by mutations in the *PKHD1* gene, which encodes the membrane protein fibrocystin/polyductin. Mutations lead to primary cilia dysfunction, which predominantly affects the kidneys and hepatobiliary system. The spectrum of clinical manifestations depends on the age at presentation and the predominance of renal or hepatic involvement. There is no specific treatment, hence treatment is symptomatic. Patients with end-stage kidney failure need chronic renal replacement therapy.

Key words: ciliopathies, chronic kidney disease, hepatic fibrosis, *PKHD1*, treatment.

Uvod

Autosomno recesivna policistična bolezen ledvic (*angl.* autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD) je genetska bolezen, ki jo uvrščamo med ciliopatije (1). Gre za najpogostejšo fibrocistično bolezen jeter in ledvic v otroštvu (2). Vzrok so mutacije v genu *PKHD1* (*angl.* polycystic kidney and hepatic disease 1), ki se nahaja v regiji kromosoma 6p12. Gre za velik gen, ki kodira membransko beljakovino fibrocistin ali poliduktin (3,4). Udeležen je pri mehanizmih signalizacije in najverjetneje deluje preko policistina 2 (5), vendar pa njegova funkcija zaenkrat še ni povsem znana (3,4). Beljakovina se nahaja na primarnih cilijah v kortikalnih in medularnih zbiralcih, v debelem navzgorjem delu Henlejeve zanke ter v epitelnih celicah žolčnih vodov in vodov trebušne slinavke (6). Razširjenost (prevalenca) ARPKD je približno 1:20.000 živorojenih otrok, ocenjeno razmerje heterozigotov v populaciji pa je 1:70 (7). Klinična slika je odvisna od starosti ob pojavu bolezni in od prevladovanja jetrne ali ledvične bolezni (8). Pri večini otrok se bolezen pokaže že v obdobju novorojenčka, ko z ultrazvočno (UZ) preiskavo ugotovimo povečani in bolj ehogeni ledvici. Otroci z ARPKD imajo pogosto arterijsko hipertenzijo (AH) in različno stopnjo ledvične okvare. Bolezen praviloma napreduje v končno ledvično odpoved in zato zahteva nadomestno zdravljenje, kot sta dializa in presaditev ledvice (9). Vsi bolniki z ARPKD v poteku bolezni razvijejo tudi klinične znake prirojene jetrne fibroze (1), ki lahko vodi v napredujočo portalno hipertenzijo z varicami požiralnika ali želodca, hemoroidi, splenomegalijo, hipersplenizmom, enteropatijo z izgubo beljakovin in krvavitvijo iz prebavil (9).

Če je v ospredju prizadetost jeter s ponavljajočimi se holangitisi z znotrajjetrno razširitvijo žolčevodov ob prisotnosti Carolijeve bolezni in dekompenzirane jetrne ciroze ali na zdravljenje neodzivne portalne

hipertenzije ali v primeru hepatopulmonalnega sindroma, je indicirana presaditev jeter (10). Če ima bolnik ob hudi jetrni prizadetosti tudi končno odpoved ledvic, priporočamo kombinirano presaditev jeter in ledvic istega darovalca (11). Težja je odločitev pri relativno ohranjenem delovanju jeter, saj je kombinirana presaditev zahteven kirurški poseg, ki vključuje številne anastomoze in ga pogosto spremljajo zapleti (12).

Klinična slika

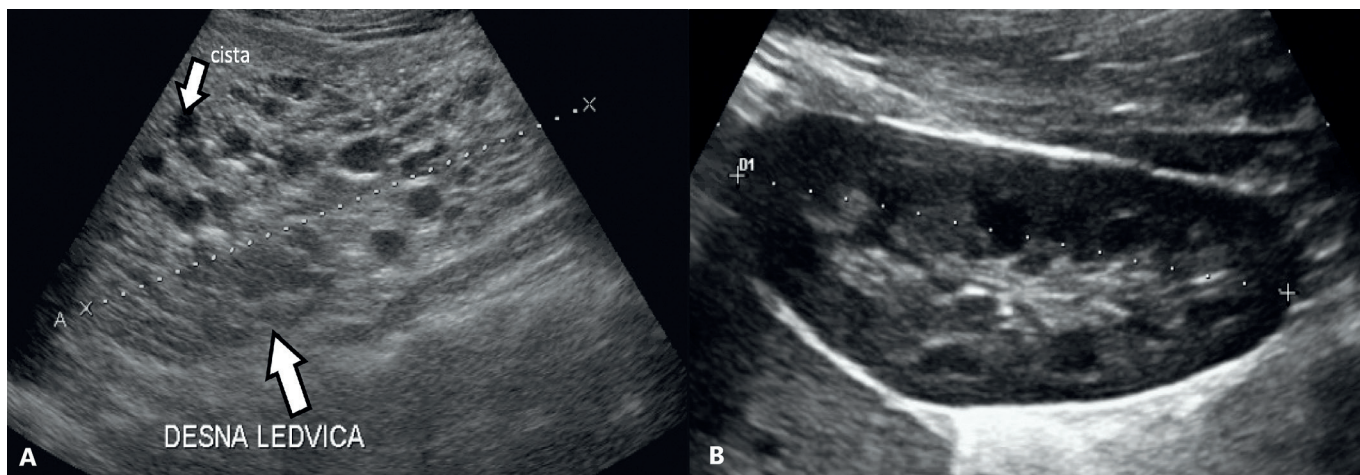
Za bolnike z ARPKD je značilna primarna prizadetost ledvic in hepatobiliarnega sistema (8). Bolezen je fenotipsko zelo raznolika (13,14). Pogosto jo odkrijemo že prenatalno z UZ preiskavo, ki pokaže bolj ehogeni in večji ledvici s slabo kortikomedularno razmejitvijo. V nekaterih primerih so vidne manjše ciste. Pogosto je prisoten oligohidramnij zaradi slabše ledvične funkcije in s tem slabše tvorbe fetalnega urina, ki predstavlja velik del amnijske tekočine. Pri nekaterih novorojenčkih lahko vidimo značilnosti sekvence Potter s tipičnimi obraznimi značilnostmi (sploščena ušesa in nos), pozicijskimi deformacijami udov in hipoplazijo pljuč. Zaradi hipoplazije pljuč lahko pri novorojenčku ob rojstvu pride do dihalne stiske in potrebe po mehanskem predihavanju. Manj prizadeti novorojenčki imajo lahko samo znake slabšega delovanja ledvic brez prizadetosti pljuč (8,15).

Pogosto je prisotna arterijska hipertenzija (AH), a patogeneza ni povsem pojasnjena. Nekateri menijo, da je vzrok volumska obremenitev, ki je povezana s slabo ledvično funkcijo, drugi pa ugotavljajo začetek hude hipertenzije v perinatalnem obdobju v kombinaciji s hiponatremijo (1). Sistemska hipertenzija se pogosto pojavi pred zmanjšanjem ledvične funkcije in je prisotna tudi pri bolnikih z normalno koncentracijo kreatinina (8). V raziskavi na podganah s policističnimi ledvica-

mi so ugotovili, da sta se hipertenzija in napredujoča cistična bolezen ledvic razvili brez pomembnega poslabšanja ledvične funkcije ali relativne velikosti ledvic. V raziskavi so ugotovili, da je pomembna značilnost ARPKD znotrajledvična in ne sistemska aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (16). Pogosto se že kmalu po rojstvu pojavi hiponatremija, ki je posledica zadrževanja vode (8,17). Za zdaj ni povsem jasno, ali je zadrževanje tekočine in s tem pojav hiponatremije posledica presežka vazopresina ali posledica tubulointersticijske disfunkcije (17).

Pri otrocih, ki preživijo obdobje novorojenčka, se ledvična funkcija v prvih treh letih z razvojem ledvic sicer lahko izboljša, a sčasoma pride do napredovanja ledvične bolezni, ki vodi do končne ledvične odpovedi (9). Pojavijo se znaki zmanjšane koncentracijske sposobnosti ledvic s polidipsijo in poliurijo, metabolna acidoza, AH ter ponavljajoče se okužbe sečil in druge spremembe urina (proteinurija, glukozurija, hiperfosfaturija in hipermagneziurija) (8). Ob kronični ledvični bolezni (KLB) se pojavi anemija, otroci tudi slabše rastejo (9). Pri nekaterih otrocih v klinični sliki prevladuje prizadetost jeter s pojavom jetrne fibroze. Razvije se portalna hipertenzija z varicami požiralnika, ascitesom in splenomegalijo, ki vodi v hipersplenizem s posledičnimi trombocitopenijo, anemijo in levkopenijo. Že v prvih mesecih življenja se lahko pojavi akutni bakterijski holangitis z razširitvijo žolčnih vodov, na katerega pomislimo ob pojavu vročine in povečanih vrednostih jetrnih encimov (18). Prizadetost jeter lahko vodi v končno odpoved organa in potrebo po presaditvi.

Prizadetost drugih organov je redka, prisotne pa so lahko tudi ciste v trebušni slinavki (1,13). Opisujejo posamezne primere znotrajlobanjskih anevrizem (19), prisotna pa je lahko tudi nenormalna geometrija levega ventrikla srca s hipertrofijo ali brez nje (20).



SLIKA 1. A – UZ IZGLED LEDVICE BOLNIKA Z ARPKD; B – UZ IZGLED NORMALNE LEDVICE.

FIGURE 1. A – SONOGRAPHIC APPEARANCE OF THE KIDNEY WITH ARPKD; B – NORMAL KIDNEY.

Diagnosticiranje

Na ARPKD posumimo na osnovi klinične slike in izvidov radioloških preiskav. Metoda izbire je UZ preiskava. Opravimo lahko tudi magnetnoresonančno slikanje (MRI) ali računalniško tomografijo (CT). Genetsko testiranje priporočamo v nejasnih primerih in pri postavitvi zgodnje prenatalne diagnoze, pomembno pa je tudi zaradi genetskega svetovanja pri nosilcih mutacije gena *PKHD1*. V klinični praksi pri postavitvi diagnoze ARPKD najpogosteje uporabljamo naslednja klinična merila (21):

1. Za ARPKD tipične UZ lastnosti ledvic so povečane, bolj ehogene ledvice s slabo kortikomedularno razmejitvijo v primerjavi z ledvico normalnega izgleda (Slika 1).
2. Prisotnost enega ali več naštetih meril:
 - odsotnost ledvičnih cist pri obeh starših, zlasti pri starejših od 40 let;
 - klinični, laboratorijski ali radiološki znaki jetrne fibroze;

- drugi znaki bolezni jeter;
- sorojenec s potrjeno boleznijo;
- krvno sorodstvo staršev.

V diferencialni diagnozi pomislimo na druge bolezni, pri katerih se pojavljajo ciste v ledvicah že v zgodnjem otroštvu. Mednje uvrščamo avtosomno dominantno policistično bolezen ledvic (*angl.* autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD), pri kateri se v zelo redkih primerih pojavijo spremembe na ledvicah že v obdobju novorojenčka (22). Razlikovanje med ARPKD in ADPKD v obdobju novorojenčka je včasih zelo težavno, zato nam pri diagnosticiranju pomagata anamneza o cistah na ledvicah pri starših in genetsko testiranje. V večini primerov se ciste v ledvicah pri bolnikih z ADPKD pojavijo kasneje v življenju in bolezen postane simptomatska šele v odraslosti. Pri teh bolnikih se pojavijo ciste v sicer normalno delujočih jetrih. Pogostejše so tudi druge zunajledvične manifestacije, kot so ciste na trebušni slinavki, možganske anevrizme in bolezen srčnih zaklopk (18). V diferencialni diagnozi prideta v poštev tudi glomerulocisti-

na bolezen ledvic in difuzna cistična displazija ledvic, ki se prav tako lahko izrazita že v obdobju novorojenčka in pri katerih je UZ izvid ledvic zelo podoben kot izvid pri ARPKD (9).

Zdravljenje

Pri obravnavi bolnika sodeluje multidisciplinarni tim, ki vključuje neonatologa, nefrologa, gastroenterologa in genetika. Specifičnega zdravljenja zaenkrat ne poznamo, zato bolnike zdravimo zgolj simptomatsko (8). V obdobju novorojenčka moramo pri bolnikih z dihalno odpovedjo ugotoviti vzrok dihalne stiske (hipoplazija pljuč, izrazita nefromegalija ali kombinacija). Novorojenčki z ARPKD občasno potrebujejo umetno predihavanje. V hujših primerih je potrebna enostranska ali obojestranska nefrektomija (8,17). Včasih je že v tem obdobju zaradi ledvične odpovedi potrebno tudi nadomestno zdravljenje z dializo. Pri hudi hipoplaziji pljuč, izrazito povečanih ledvicah, ki dodatno motijo ventilacijo, ter pri led-

vični odpovedi sta nujna razmislek in timski dogovor glede odtegnitve dializnega zdravljenja.

Pri težavah s hranjenjem za izboljšanje prehranskega stanja vstavimo nazogastrično sondo ali gastrostomo. Zdravimo elektrolitsko in kislinsko-bazično neravnovesje. Za zdravljenje AH so zdravila prve izbire zaviralci angiotenzinske konvertaze (*angl.* angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ACEI) ali blokatorji angiotenzinskih receptorjev (*angl.* angiotensin receptor blockers, ARB), pogosto pa je ob hudi hipertenziji potrebno večtirno zdravljenje z zdravili. V raziskavi na živalih so ugotovili pospešeno rast cist pri živalih, zdravljenih z verapamilom, ki sodi med blokatorje kalcijevih kanalčkov (23). Morebitnega škodljivega učinka ostalih blokatorjev kalcijevih kanalčkov do zdaj pri zdravljenju AH pri bolnikih s policistično boleznijo ledvic niso dokazali. Za zdravljenje AH uporabljamo tudi blokatorje receptorjev beta, ki preko zaviranja receptorjev beta 1 zmanjšajo srčno frekvenco in s tem minutni volumen srca (24). Ta učinek je zelo pomemben tudi pri zdravljenju portalne hipertenzije, saj se s tem zmanjša pretok v splahnhično žilje. Z učinkom na receptorje beta 2 pride do splahnhične vazokonstrikcije, ki dodatno zniža pretok skozi portalne žile (25).

Bolniki z napredovalo obliko KLB potrebujejo zdravljenje z rastnim hormonom in eritropoetinom. Ob prizadetosti jeter nadomeščamo v maščobah topne vitamine in dodamo ursodeoksiholno kislino (*angl.* ursodeoxycholic acid, UDCA). Izsledki raziskave na podganah s policističnimi ledvicami so pokazali, da zdravljenje z UDCA inhibira cistogenezo v jetrih in zmanjšuje jetrno fibrozo (26). Pri portalni hipertenziji zdravimo varice konzervativno z blokatorji receptorjev beta, s sklerozacijo med endoskopsko preiskavo ali z vzpostavitvijo portosistemskega obkoda. Holangitis, iz katerega se lahko razvije sepsa, zahteva zdravljenje z antibiotiki in proflaktično zdravljenje.

Vseskozi moramo spremljati rast, prehranjenost in krvni tlak, prepoznati okužbe ter skrbno nadzorovati ledvično in jetrno delovanje. Otroci, pri katerih pride do ledvične odpovedi, potrebujejo nadomestno zdravljenje z dializo in presaditvijo ledvice. Peritonealna dializa (PD) je metoda izbire nadomestnega zdravljenja pri dojenčkih in majhnih otrocih, pri katerih pa izrazi to veliki ledvici lahko otežita ne samo dihanja, temveč tudi izvajanje PD, zato je pri otrocih z ARPKD občasno potrebna enostranska ali obojestranska nefrektomija spremenjenih in velikih ledvic (27). Pri majhnih otrocih izvajamo hemodializo večinoma v primeru relativnih kontraindikacij za PD, kot so kirurški posegi v trebuhu in peritonitis, ter stanj, pri katerih je porušena celovitost trebušne votline (omfalokela, ekstrofija mehurja, diafragmalna hernija, gastroshiza in zarastline po kirurških posegih v trebušni volini) (28).

Če so poleg ledvic pomembno prizadeta tudi jetra, pride v poštev kombinirana presaditev jeter in ledvic. V nekaterih raziskavah opisujejo, da je pri kombinirani presaditvi jeter in ledvic v primerjavi z izolirano presaditvijo posameznega organa manjša verjetnost, da bo prišlo do zavrnitve organov. S tem naj bi se izboljšalo tudi preživetje ledvice, ki je bila presajena skupaj z jetri (29). Enotnih smernic glede kombinirane presaditve jeter in ledvic zaenkrat ni, zato je odločitev večinoma individualna in odvisna od prizadetosti posameznega organa (30).

Potekajo tudi raziskave na področju razvoja zdravil, ki bi upočasnila napredovanje ledvične in jetrne bolezni (9). Antagonisti receptorjev vazopresina (*angl.* vasopressin 2 receptor, V2R) so na živalih zavirali rast cist in upočasnili napredovanje ledvične bolezni. V redkih raziskavah na živalskih modelih s policistično boleznijo ledvic so prikazali, da s povečanim vnosom tekočin upočasnimo rast cist v ledvicah (8,31). Podatka o ugodnem učinku povečanega vnosa tekočin na upočasnjeno rast cist pri bolnikih z ARPKD zaenkrat ni.

Tolvaptan, antagonist V2R, je že odobren za zdravljenje odraslih bolnikov z ADPKD (32). V raziskavah na miših so pokazali, da inhibicija tirozin-kinazne aktivnosti receptorja epidermalnega rastnega dejavnika upočasnjuje napredovanje ledvične in jetrne bolezni, a podatkov o učinkovitosti pri človeku zaenkrat še ni (8).

Naše izkušnje

Na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana smo v obdobju 1980–2020 obravnavali trinajst otrok z ARPKD. Klinična izraženost bolezni je bila raznolika. Diagnozo smo pri treh otrocih postavili pred rojstvom, pri štirih otrocih v prvih dneh po rojstvu in pri šestih otrocih kasneje v otroštvu. Vsi bolniki so razvili arterijsko hipertenzijo (AH). Dvanajst bolnikov je imelo prizadeta jetra, pri dveh je prevladovala jetrna prizadetost. Portalno hipertenzijo je imelo sedem otrok. Bolnike smo zdravili simptomatsko. Pri skoraj polovici bolnikov je bolezen napredovala do končne ledvične odpovedi in potrebe po nadomestnem zdravljenju. Šest bolnikov je potrebovalo nadomestno zdravljenje z dializo, povprečna starost ob pričetku dializnega zdravljenja pa je bila 15 let in tri mesece. Presaditev ledvice smo opravili pri dveh bolnikih, presaditev jeter pa pri enem. Dva bolnika sta umrla, prvi zaradi sepse, drugi zaradi dihalne odpovedi.

Zaključek

ARPKD je redka genetska bolezen, ki jo uvrščamo v skupino ciliopatij. Klinične značilnosti so fenotipsko zelo raznolike. Genetsko testiranje je pomembno za postavitev diagnoze in nadaljnje genetsko svetovanj. Bolezen postopno vodi v končno ledvično odpoved in zahteva nadomestno zdravljenje z dializo in presaditvijo ledvice. Otroci, pri katerih je v ospredju prizadetost jeter, potrebujejo presaditev jeter. V redkih

primerih je ob odpovedi obeh organov potrebna kombinirana presaditev jeter in ledvic istega dajalca. Čeprav v svetu potekajo raziskave v smeri razvoja različnih zdravil, ki bi preprečevala nastajanje in rast cist, pa je zdravljenje zaenkrat še vedno zgolj simptomatsko.

Literatura

1. Büscher R, Büscher AK, Weber S, Mohr J, Hegen B, Vester U, et al. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1915–25.
2. Grochowsky A, Gunay-Aygun M. Clinical characteristics of individual organ system disease in non-motile ciliopathies. *Transl Sci Rare Dis* 2019; 4: 1–23.
3. Dias NF, Lanzarini V, Onuchic LF, Koch VH. Clinical aspects of autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2010; 32: 263–7.
4. Dell KM. The spectrum of polycystic kidney disease in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 339–47.
5. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2009; 60: 321–37.
6. Menezes LF, Cai Y, Nagasawa Y, Silva AM, Watkins ML, Da Silva AM, et al. Polyductin, the PKHD1 gene product, comprises isoforms expressed in plasma membrane, primary cilium, and cytoplasm. *Kidney Int* 2004; 66: 1345–55.
7. 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.
8. Niaudet P. Autosomal recessive polycystic kidney disease in children. Uptodate [internet]. 2020 [citirano 2020 Apr 13]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/autosomal-recessive-polycystic-kidney-disease-786-in-children/>.
9. Sweeney WE, Avner ED. Polycystic kidney disease, autosomal recessive. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2001 [updated 2019]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1326/>.
10. Chandar J, Garcia J, Jorge L, Tekin A. Transplantation in autosomal recessive polycystic kidney disease: liver and/or kidney? *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1233–42.
11. Grenda R, Kalicirski P. Combined and sequential liver-kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 2227–37.
12. Ranawaka R, Dayasiri K, Gamage M. Combined liver and kidney transplantation in children and long-term outcome. *World J Transplant* 2020; 10: 283–90.
13. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 50.
14. Sweeney WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 675–92.
15. Bhandari J, Thada PK, Sergeant SR. Potter Syndrome. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560858/>.
16. Goto M, Hoxha N, Osman R, Dell KM. The renin-angiotensin system and hypertension in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2449–57.
17. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, Bockenbauer D, Cadnapahornchai MA, Dell KM, et al. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *J Pediatr* 2014; 165: 611–7.
18. Rožman S, Rus R. Autosomno dominantna in avtosomno recesivna policistična ledvična bolezen: prikaza primerov. *Med Razgl* 2018; 57: 433–45.
19. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 15–30.
20. Chinali M, Lucchetti L, Ricotta A, Esposito C, D'Anna C, Rinelli G, et al. Cardiac Abnormalities in Children with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Cardiorenal Med* 2019; 9: 180–9.
21. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Deget F, Holtkamp U, Brodehl J, Geisert J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Acta Paediatr* 1996; 85: 437–45.
22. Guay-Woodford LM, Galliani CA, Musulman-Mroccek E, Spear GS, Guillot AP, Bernstein J. Diffuse renal cystic disease in children: morphologic and genetic correlations. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 173–82.
23. Nagao S, Nishii K, Yoshihara D, Kurahashi H, Nagaoka K, Yamashita T, et al. Calcium channel inhibition accelerates polycystic kidney disease progression in the Cy/+ rat. *Kidney Int* 2008; 73: 269–77.
24. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res* 2017; 124: 116–25.
25. Tripathi D, Hayes PC. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liver Int* 2014; 34: 655–67.
26. Munoz-Garrido P, Marin JJ, Perugorria MJ, Urribarri AD, Erice O, Sáez E, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits hepatic cystogenesis in experimental models of polycystic liver disease. *J Hepatol* 2015; 63: 952–61.
27. Akarkach A, Burgmaier K, Sander A, Hooman N, Sever L, Cano F, et al. Maintenance peritoneal dialysis in children with autosomal recessive polycystic kidney disease: a comparative cohort study of the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry. *Am J Kidney Dis* 2020; 75: 460–4.
28. Basu RK, Wheeler DS, Goldstein S, Doughty L. Acute renal replacement therapy in pediatrics. *Int J Nephrol* 2011; 785392.
29. Opelz G, Margreiter R, Döhler B. Prolongation of long-term kidney graft survival by a simultaneous liver transplant: the liver does it, and the heart does it too. *Transplantation* 2002; 74: 1390–4.
30. Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, et al. Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Pediatr Transplant* 2020; 24.
31. Sagar PS, Zhang J, Luciuk M, Mannix C, Wong ATY, Rangan GK. Increased water intake reduces long-term renal and cardiovascular disease progression in experimental polycystic kidney disease. *PLoS One* 2019; 14.
32. Janssens P, Weydert C, De Rechter S, Wissing KM, Liebau MC, Mekahli D. Expanding the role of vasopressin antagonist in polycystic kidney diseases: From adults to children? *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 395–408.

Anja Fon Gabršček, dr. med.

Zdravstveni dom Tolmin, Tolmin, Slovenija

izr. prof. dr. Rina Rus, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana, Slovenija

e-naslov: rina.rus@kclj.si

prispelo / received: 7. 5. 2021

sprejeto / accepted: 18. 8. 2022

Fon Gabršček A, Rus R. Jetrni hemangiomi pri novorojenčku – pregledni prispevek in retrospektivni pregled kliničnih značilnosti bolnikov v obdobju 2010–2020. *Slov Pediatr* 2022; 29(1): 17–21. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2022-1-03>.