

# БЪБРЕЧНИ УВРЕЖДЕНИЯ ПРИ РЕДКИ ГЕНЕТИЧНИ СИНДРОМИ

Л. Стоянова, Я. Кашлов, Й. Донева

Клиника по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

## RENAL DISORDERS IN RARE GENETIC SYNDROMES

L. Stoyanova, J. Kashlov, I. Doneva

Clinic of Internal Medicine, University Hospital Sveta Marina – Varna

**Резюме.** Генетичните синдроми представляват интерес за медиците поради факта, че имат разнообразна клинична изява и са свързани с различни органни увреждания. В статията се прави характеристика на някои редки генетични синдроми с бъбречно засягане, разглеждат се патогенетичните механизми на реналните увреждания, диагностичният им алгоритъм, клиничната манифестация и терапевтичното поведение.

**Ключови думи:** болест на Фабри, синдром на Алпорт, синдром на де Морсиер, синдром на Лорънс-Мун-Бардет-Бидъл, синдром на Бартер, синдром на Гителман, комплекс туберозна склероза, цистиноза, нефронофтиза

**Abstract.** Genetic syndromes are of interest to physicians due to the fact that they exhibit themselves as clinically diverse and are associated with various organ damages. The paper characterizes some rare genetic syndromes with renal involvement, discusses the pathogenetic mechanisms of renal damage, their diagnostic algorithm, clinical manifestation and therapeutic behavior.

**Key words:** Fabry disease, Alport syndrome, De Morsier syndrome, Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome, Bartter syndrome, Gitelman syndrome, tuberous sclerosis complex, cystinosis, nephronophthisis

## ВЪВЕДЕНИЕ

Генетичните синдроми представляват интерес за медиците поради факта, че имат разнообразна клинична изява и са свързани с различни органни увреждания. Бъбречното засягане може да бъде една от основните им прояви. Около 10% от възрастните и също толкова от децата, достигнали до бъбречно заместително лечение, имат наследствено бъбречно заболяване, което е петата по честота причина за терминална бъбречна недостатъчност след диабетната нефропатия, артериалната хипертония, гломеруло-нефритите и пиелонефритите [1]. Познати са около 150 редки бъбречни заболявания, които се срещат при 60-80 случая на 100 000 души. По-известни от тях са: болестта на Фабри, синдромът на Алпорт, синдромът на Бартер и Гителман, туберозната склероза, цистинозата и други. Някои от по-редките генетични синдроми, като синдром на де Морсиер и синдром на Лорънс-Мун-Бардет-Бидъл, които също се характеризират с ренални увреждания, могат да останат дълго време неразпознати от клиницистите поради много ниската си честота на разпространение.

## БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Болестта на Фабри е X-свързано генетично заболяване, което се дължи на дефицит на лизозомния ензим алфа-галактозидаза, участващ в метаболизма на липидите. В резултат на това настъпва натрупване на гликопептиди в лизозомите на различни типове клетки. Унаследяването е рецесивно. Мутациите засягат приблизително 1:40 000 до 1:117 000 души [2]. Мъжете боледуват

по-често от жените. При женския пол се касае за наличие на една увредена и една нормална X-хромозома, която компенсира недостатъчното ензимно производство. Заболяването е описано за първи път от немския дерматолог Johannes Fabry и английския хирург William Anderson през 1898 г. Протича със сърдечни, бъбречни, неврологични, очни и кожни синдроми [3]. При засегнатите пациенти често се установяват левокамерна хипертрофия, хипертрофична кардиомиопатия, ритъмни и проводни нарушения на сърцето, мозъчносъдови инциденти в млада възраст, хронична бъбречна недостатъчност, ангиокератоми около пъпа и глутеусите, хипохидроза.

Бъбречното увреждане се наблюдава във второ и трето десетилетие и се манифестира с протеинурия. Към четвърто и пето десетилетие се развива терминална бъбречна недостатъчност. Ехографският образ на бъбреците показва неспецифични находки като изтънен бъбречен паренхим с повишена ехогенност, множество малки кисти с еднакви размери, разположени под капсулата на бъбрека, което помага за диференцирането им от автозомно-доминантната бъбречна поликистоза.

Диагнозата се поставя чрез изследване на кръвна проба за доказване на дефицит или намалена активност на алфа-галактозидаза А. Пункционната бъбречна биопсия установява натрупване на патологичния субстрат в клетките на типични места. Необходимо е да се провежда скрининг за болестта на Фабри при млади мъже с левокамерна хипертрофия, кардиомиопатия, неясна етиология на хронична бъбречна недостатъчност, преживели мозъчносъдови инциденти. Като първа стъпка е определянето на ензимната

активност на алфа-галактозидаза А, а в случаите на намалена ензимна активност – провеждане на генетичен анализ. При жените се препоръчва като първа стъпка провеждане на генетичен тест [4]. Лечението включва ензимозаместителна терапия, ренопротекция с ACE инхибитори и статини. Пациентите с болестта на Фабри са показани за бъбречна трансплантация [5].

### **СИНДРОМ НА АЛПОРТ**

Синдромът на Алпорт е генетично заболяване, което се характеризира с бъбречни увреждания, загуба на слух и очни аномалии [6]. Дължи се на мутации на гена, кодиращ колаген 4 в гломерулната базална мембрана, вътрешното ухо и очите. Това е X-свързано генетично нарушение и може да засегне 1:50 000 новородени [7]. Мъжете боледуват по-често от жените. При женския пол синдромът остава често недиагностициран, като в 15-30% може да доведе до бъбречна недостатъчност и загуба на слух в средна възраст.

Заболяването е описано за първи път от английският лекар А. Сесил Алпорт през 1927 г. като наследствен нефрит. Клиничната манифестация включва хематурия, протеинурия, хипертония, прогресивно влошаване на бъбречната функция до развитие на терминална бъбречна недостатъчност, загуба на слух и очни увреждания (лентиконус, пигментация на ретината, катаракта, корнеални ерозии).

Диагностиката се основава на генетичен анализ, пункционна бъбречна биопсия, консултации с нефролог, оториноларинголог и офталмолог. Бъбречната биопсия е показана при наличие на албуминурия, акантоцити и еритроцитни цилиндри в уринен седимент. Чрез светлинна микроскопия на биопсичен материал се установяват огнищна и сегментна гломерулосклероза, тубулна атрофия, интерстициална фиброза, клетъчна инфилтрация. Имунофлуоресцентното изследване дава отрицателен резултат.

При синдрома на Алпорт няма специфично лечение. Усилията на лекарите са насочени към забавяне прогресията на бъбречното увреждане. Приложение намират ACE инхибитори, АРБ, статини и недихидропиридинови калциеви антагонисти. Обещаващи са резултатите от няколко проучвания за потенциалната роля на SGLT2 инхибиторите за редукция на протеинурията при болните с това рядко заболяване [8]. Пациентите със синдром на Алпорт са показани за бъбречна трансплантация. Данните сочат, че само в 3% може да се развие Алпорт посттрансплантационен нефрит, като това се наблюдава в първата година след трансплантацията [9].

### **СИНДРОМ НА ДЕ МОРСИЕР**

Синдромът на де Морсиер, наричан още септооптична дисплазия (SOD) е рядка вродена малформация, характеризираща се с аномалии на зрителните нерви и хиазма оптикум; агенезия/

хипогенезия на септум пелуцидум и корпус калозум и хипофизна хипоплазия. Описан е от швейцарски невролог George de Morsier през 1956 г. Дължи се на мутации в гените HESX1 и SOX2, които имат отношение към хипоталамо-хипофизно-гонадна ос [10, 11]. Синдромът се отнася към редките болести, с честота 1,9-2,5:100 000 живородени, без разлика в пола. Унаследяването може да е автозомно-рецесивно, като и двете копия на патологичния ген предизвикват увреждане. В други случаи синдромът има автозомно-доминантен път на унаследяване, при което едно копие от променения ген води до разстройство [12, 13].

Заболяването може да се прояви след раждане с хипогликемия на новороденото или много по-късно с изоставане в растежа, ментална ретардация и преждевременен пубертет. Клинично протича с нарушение в зрението на едното или двете очи, нистагъм, страбизъм, епилепсия, понижен коефициент на интелигентност, аутистични прояви, хипофизен нанизъм, централен инсипиден диабет, хипогонадизъм, хипотиреоидизъм, надбъбречна дисфункция, тенденция към затлъстяване. Диагнозата се основава на клиничната картина, данните от ЯМР на главен мозък и хормоналната оценка.

Бъбречните увреждания при синдрома на де Морсиер не са чести и включват малформации на пикочоотделителната система: мултикистична бъбречна дисплазия, хипоплазия на бъбреците, по-рядко агенезия на бъбрека, везикоуретерален рефлукс. Хипоплазията на бъбреците се съчетава с олигомеганефрония, състояние, при което бъбреците са с намален брой нефрони, които са хипертрофирани (олигомеганефротичен хипопластичен бъбрек). Това води до хиперфилтрация, протеинурия и ренална увреда [14].

Олигомеганефронията обикновено се манифестира още в ранна детска възраст и се проявява с полиурия, полидипсия, повръщане и дехидратация. Съществуват данни, че тя може да се изяви и в по-късна възраст, като такива пациенти представляват терапевтичен проблем за нефролозите.

Диагнозата е морфологична. В диференциалнодиагностичен план се обсъжда тезата за хроничен гломерулонефрит. На биопсичен материал от олигомеганефротичен бъбрек при светлинна микроскопия се установяват намален брой гломерули на единица площ, които са с увеличени размери и обем, тънки базални мембрани, без признаци на клетъчна инфилтрация и мезангиална пролиферация. Уголемени са и проксималните тубули по дължина и обем. Тези промени са израз на компенсация на намалената бъбречна маса и постепенно водят до гломерулна склероза, тубулна атрофия и интерстициална фиброза. Чрез имунофлуоресцентна техника не се установява отлагане на имуноглобулини.

Клиничната презентация включва протеинурия, еритроцитурия, уринарни инфекции, артериална хипертония и напреднала бъбречна недостатъчност. С оглед ренална протекция, при

пациентите със синдром на де Морсиер намират приложение ACE инхибитори, АРБ, статини, SGLT2 инхибитори и уроантисептици.

### **СИНДРОМ НА ЛОРЪНС-МУН-БАРДЕТ-БИДЪЛ**

Синдромът на Лорънс-Мун-Бардет-Бидъл (LMBBS), наричан още синдром на Бардет-Бидъл, е генетично заболяване с полиорганно засягане. Отнася се към вродените цилиопатии. Унаследява се автозомно-рецесивно и се дължи на мутации в гените, кодиращи протеините, разположени в цилиите. Процентът на разпространение за Европа е 1 на 125 000-160 000 души, което го причислява към редките болести [15]. Поразяват се очите, мозъкът, гонадите, крайниците и бъбреците. Клиничната манифестация включва основно зрителни нарушения, дължащи се на увреждане на ретината; полидактилия; затлъстяване, предимно на трункуса с лунообразно лице; хипогонадизъм; бъбречни аномалии и ментална ретардация [16]. Понякога LMBBS може да протече и с други вторични разстройства като нарушения в говора, затруднения в обучението, атаксия, развитие на захарен и инсипиден диабет, хипертония, сърдечна недостатъчност, anosmia/хипосмия, намален слух и зъбни аномалии [17].

Данни за синдрома съществуват още в края на XIX век, когато английските офталмолози John Laurence и Robert Moon през 1880 г. описват семейство, чиито членове страдат от пигментен ретинит, затлъстяване и изоставане в менталното развитие. През 1920 г. и 1922 г. съответно френският лекар Georges Bardet и унгарският патолог Arthur Biedl откриват две фамилии със затлъстяване, пигментен ретинит и полидактилия. От 1925 г. заболяването е познато като синдром на Лорънс-Мун-Бардет-Бидъл. По-късно се резглежда като два синдрома Лорънс-Мун и Бардет-Бидъл, които са със сходна фенотипна изява. Днес най-често се използва понятието Бардет-Бидъл синдром (BBS).

За първи път през 60-те години на XX век се появяват съобщения за бъбречно засягане при BBS. През 1969 г. V. Nadjmi и съавт. описват резултати от аутопсии на пациенти с BBS с висок процент на бъбречни аномалии [18]. През 1975 г. R. Hurler и съавт. публикуват данни от пункционна бъбречна биопсия на 9 деца с BBS. Резултатите показват мезангиална пролиферация, гломерулна склероза, дилатация на тубулите, кортикални и медуларни кисти, перигломерулна и интерстициална фиброза и хронично възпаление [19].

Днес синдромът се асоциира с поликистозна бъбречна болест [20]. Реналната патология включва следните увреждания: функционални (полиурия, полидипсия, аминокацидурия, нарушена концентрационна способност на бъбреците, хронична бъбречна недостатъчност, хипертония); макроскопски (фетална лобуляция, кистична дисплазия, малки бъбреци) и микроскопски

(оток на ендотелните клетки, интерстициален нефрит, гломерулосклероза) [21].

Основният патогенетичен механизъм на бъбречните увреждания при BBS е нарушената концентрационната способност на бъбреците с последваща полиурия и хипостенурия [22, 23]. Ограниченият концентрационен капацитет на бъбрека може да настъпи със или без развитие на бъбречна недостатъчност. Терапевтичните мерки включват ренопротективни средства, заместително лечение на бъбречната функция с хемодиализа, перитонеална диализа и бъбречна трансплантация.

### **СИНДРОМ НА БАРТЕР И СИНДРОМ НА ГИТЕЛМАН**

Синдромът на Бартер и синдромът на Гителман спадат към наследствените тубулопатии, с автозомно-рецесивно унаследяване. Дължат се на мутации в гените, отговорни за натриевата реабсорбция в проксималното рамо на бримката на Хенле (синдром на Бартер) и в дисталните бъбречни каналчета (синдром на Гителман) [24]. И двете заболявания се характеризират с хипохлоремия, хипокалиемия и метаболитна алкалоза. Загубата на сол води до леко понижение на плазменния обем и до активация на RAAS с развитие на вторичен хипералдостеронизъм. Засилена е секрецията на калиевите и водородните йони от секреторните им места, с последваща тежка хипокалиемия и метаболитна алкалоза. Освобождането на вазодилаторни простагландини също се повишава, което обяснява нормотензивното състояние на засегнатите пациенти. Клиничната презентация включва астенодинамия, мускулна слабост, крампи, полиурия, никтурия и дехидратация. Крампите се дължат както на хипокалиемията, така и на хипомагнезиемията. Диференциална диагноза между двата синдрома се прави с нивата на калций и магнезий в серум и урина. При синдрома на Гителман дефектът води до загуба на магнезий и намалена калциева екскреция, докато при синдрома на Бартер се установяват хиперкалциурия и нефрокалциноза. Разлика има и в концентрационната способност на бъбрека. При синдрома на Гителман концентрационната способност е запазена, тъй като функцията на възходящото рамо на бримката на Хенле не е нарушена, за разлика от синдрома Бартер, при който се установява хипостенурия. Диагнозата се поставя на базата на клинична картина; лабораторна констелация за хипокалиемия с метаболитна алкалоза, без данни за повръщане, диария и прием на калий-губещи диуретици; генетичен анализ [25].

Лечението включва нестероидни противовъзпалителни средства с цел потискане ефектите на простагландините и алдостерона; калий-съхраняващи диуретици; ACE инхибитори при контрол на артериалното налягане, калиева и магнезиева суплементация [26].

## КОМПЛЕКС ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА

Комплексът туберозна склероза (КТС) е рядка генетична аномалия с автозомно-доминантно унаследяване, засягаща централната нервна система, кожата, очите, бъбреците, сърцето, белите дробове. Зоболяването е описано за първи път от френския невролог Bourneville през 1880 г. Дължи се на мутации в TSC1 гена (продуциращ хамартин) и TSC2 гена (продуциращ туберин). Тези гени са тумор-супресорни и посочените мутации водят до абнормна клетъчна пролиферация с формиране на кортикални тубери и повишена склонност към образуване на доброкачествени тумори. Честотата на разпространение е 1 на 5800 раждания [27].

Заболяването има разнообразна клинична картина, като класическата триада включва умствена изостаналост, епилепсия и лицеви ангиофиброми. Бъбрекът също е ангажиран в патологичния процес. Бъбречните ангиомиолипомии се наблюдават при 49 до 60% от пациентите с КТС [28, 29]. Ангиомиолипомите са съставени от аномални кръвоносни съдове, незрели гладкомускулни и мастни клетки. Появяват се в детска възраст с тенденция да нарастват в пубертета и зрялата възраст, манифестират се с болка, хематурия, ретроперитонеални хеморагии, хипертония и бъбречна недостатъчност. Бъбречните кисти се наблюдават при 14-32% от популацията с КТС и могат да се бъдат единични или множествени. Много рядко кистозната проява на заболяването се представя с поликистозна бъбречна болест, което се асоциира с по-лоша прогноза. Въпреки характерните доброкачествени тумори при пациентите с КТС могат да се открият в 3% малигнени бъбречни неоплазми. Злокачествените тумори са представени от бъбречноклетъчния карцином и малигнения епителоиден ангиомиолипом. Артериалната хипертония е често усложнение при КТС. Реналната исхемия, нарастването на ангиомиолипомите и хиперсекрецията на ренин водят до повишаване на артериалното налягане.

Диагностиката на бъбречните увреждания при КТС включва ехография, компютърна томография и ЯМР на абдомен.

## ЦИСТИНОЗА

Цистинозата е рядко генетично заболяване с автозомно-рецесивно унаследяване. Дължи се на мутации в CTNS гена, кодиращ синтеза на протеина цистинозин. Цистинозинът е лизозомен мембранен транспортер, отговорен за експорта на цистина от лизозомите. В резултат на това разстройство настъпва натрупване на цистин в клетъчните лизозоми, което води до органични увреждания. Заболяването се среща при 1:100 000 до 200 000 живородени деца [30].

Познати са 3 форми на цистинозата: инфантилна (нефропатична), ювенилна (с късно начало) и възрастна (доброкачествена, очна, не нефропатична) форма. Инфантилната форма е

най-честа и тежко протичаща, водеща до терминална бъбречна недостатъчност.

Бъбречното увреждане се представя с проксимална тубулопатия, която е честа причина за синдрома на Фанкони при децата, с поява на глюкозурия, аминокиселини и електролитни разстройства. По-характерните хистопатологични белези са проксимални тубулни лезии, депозити от цистинови кристали в интерстициума и подочитите, фокална и сегментна гломерулна склероза, водеща до протеинурия [31].

Клиничната презентация включва полиурия, полидипсия, повръщане, липса на апетит, запек, напреднала бъбречна недостатъчност. Децата са с нисък ръст, имат ендокринни нарушения и очни аномалии: фотофобия, блефароспазм, депигментация на периферната ретина, слепота в 10-15% от случаите [32].

Диагнозата се поставя чрез изследване нивото на цистина в левкоцитите и чрез провеждане на генетичен анализ. В подкрепа на цистинозата са установените електролитни нарушения – хипокалиемия, хипофосфатемия, хипокалциемия, хипонатриемия и ниски нива на бикаронати. Уринният анализ показва нисък осмоларитет, глюкозурия, тубулна протеинурия, фосфатурия, калциурия и бикарбонатурия. Ехографията на бъбреци визуализира нефрокалциноза.

Лечението включва ранно приложение на медикамента цистеамин за редукция на цистиновите нива в клетката, ренална протекция с ACE инхибитори, корекция на електролитните нарушения и възстановяване на водния баланс [33, 34]. Бъбречната трансплантация дава добри резултати при пациентите с цистиноза, тъй като тубулното увреждане не се повтаря при графта.

## НЕФРОНОФТИЗА

Нефронофтизата е рядко генетично заболяване с автозомно-рецесивно унаследяване, с честота 1:50 000 души. Описана е за първи път от Guido Fanconi, швейцарски педиатър, през 1951 г. Класифицира се като медуларна кистична бъбречна болест. Характеризира се с формиране на кисти в кортикомедуларното свързване, тубулна атрофия и интерстициална фиброза. Нефронофтизата е една от най-честите генетични причини за терминална бъбречна недостатъчност при децата и подрастващите [35]. Заболяването се отнася към цилиопатии и се манифестира с ограничен концентрационен капацитет на бъбреците в ранна детска възраст. Характерни симптоми са полиурия, полидипсия, персистираща енуреза, хипертония, анемия, изоставане във физическото развитие. Могат да се наблюдават и екстраренални манифестации като ситус инверзус, чернодробна фиброза, пигментен ретинит. Диагнозата се основава на клинична картина, абдоминална ехография на бъбреци и генетичен анализ. Лечението включва средства за

контрол на хипертонията и анемията, бъбречно-заместителна терапия с хемодиализа и бъбречна трансплантация.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдението и лечението на болните с редки генетични синдроми трябва да се осъществява от мултидисциплинарен екип. Необходима е много добра колаборация между общопрактикуващи лекари и клинични специалисти [36]. В случаите на установена ренална увреда динамичният контрол на бъбречната функция, както и провеждането на активна ренопротекция са от съществено значение, с оглед превенция на прогресията на ХБЗ при тази група пациенти.

### Библиография

1. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, Schaefer F; Board of the Working Group for Inherited Kidney Diseases of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet*. 2014 May 24;383(9931):1844-59. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60659-0.
2. Паскалев Е. Справочник по нефрология, 2018, 309-320.
3. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 23; 77(7):922-936. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.024.
4. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Jun 22;16:551-558. doi: 10.2147/TCRM.S247814.
5. Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA*. 2000 Dec 6;284(21):2771-5. doi: 10.1001/jama.284.21.2771. Erratum in: *JAMA* 2001 Jan 10;285(2):169.
6. Zhang Y, Ding J. Renal, auricular, and ocular outcomes of Alport syndrome and their current management. *Pediatr Nephrol*. 2018 Aug;33(8):1309-1316.
7. Kashtan C. Alport syndrome: facts and opinions. *F1000Res*. 2017;6:50.
8. Boeckhaus J, Gale DP, Simon J, et al. SGLT2-Inhibition in Patients With Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2024 Sep 24;9(12):3490-3500. doi: 10.1016/j.ekir.2024.09.014.
9. Byrne MC, Budisavljevic MN, Fan Z, et al. Renal transplant in patients with Alport's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2002 Apr;39(4):769-75.
10. Kelberman D, Rizzoti K, Avilion A et al. Mutations within Sox2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans. *J Clin Invest* 2006; 116: 2442-2455.
11. Dattani MT, Robertson IC. HESX1 and septo-optic dysplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 2002;3:289-300.
12. Garne E, Rissmann A, Addor MC et al. Epidemiology of septo-optic dysplasia with focus on prevalence and maternal age – A EUROCAT study. *Eur J Med Genet*. 2018 Sep;61(9):483-488 doi: 10.1016/j.ejmg.2018.05.010. Epub 2018 May 10.
13. Barkovich AJ. Congenital malformations of the brain and skull. In: Barkovich AJ, ed. *Pediatric neuroimaging*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:291-439.
14. Lane PH. Oligomeganephronia. In: eMedicine, consulted on July 5th 2017.
15. Khan OA, Majeed R, Saad M, et al. Rarity of Laurence Moon Bardet Biedl Syndrome and its poor management in the Pakistani population. *Cureus*. 2019;11:0.
16. Kumar A, Husain A Sr, Saleem A et al. Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: A Rare Case With a Literature Review. *Cureus*. 2020 Nov 5;12(11):e11355. doi: 10.7759/cureus.11355.
17. Forsyth RL, Gunay-Aygun M. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington; 2003. Bardet-Biedl syndrome overview.
18. Nadjmi B, Flanagan MJ, Christian JR. Laurence-Moon-Biedl Syndrome: Associated With Multiple Genitourinary Tract Anomalies. *Am J Dis Child*. 1969;117(3):352-356. doi:10.1001/archpedi.1969.02100030354022.
19. Hurley RM, Dery P, Norady MB, Drummond KN. The renal lesion of the Laurence-Moon-Biedl syndrome. *J Pediatr*. 1975 Aug;87(2):206-9. doi: 10.1016/s0022-3476(75)80580-4.
20. Marion V, Schlicht D, Mockel A et al. Bardet-Biedl syndrome highlights the major role of the primary cilium in efficient water reabsorption. *Kidney Int* 2011;79:1013-1025.
21. Regenbogen LS, Eliahou HE. *Diseases Affecting the Eye and the Kidney*, Karger, 1993.
22. Marion V, Schlicht D, Mockel A, et al. Bardet-Biedl syndrome highlights the major role of the primary cilium in efficient water reabsorption. *Kidney Int* 2011;79:1013-1025.
23. Zacchia M, Di Iorio V, Trepiccione F et al. The Kidney in Bardet-Biedl Syndrome: Possible Pathogenesis of Urine Concentrating Defect. *Kidney Dis (Basel)*. 2017 Jul;3(2):57-65. doi: 10.1159/000475500. Epub 2017 May 17.
24. Koulouridis E, Koulouridis I. Molecular pathophysiology of Bartter's and Gitelman's syndromes. *World J Pediatr*. 2015 May;11(2):113-25. doi: 10.1007/s12519-015-0016-4. Epub 2015 Mar 9.
25. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int*. 2021 Feb;99(2):324-335. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.035.
26. Hené RJ, Koomans HA, Dorhout Mees EJ, et al. Correction of hypokalemia in Bartter's syndrome by enalapril. *Am J Kidney Dis*. 1987 Mar;9(3):200-5. doi: 10.1016/s0272-6386(87)80055-0.
27. Nair N, Chakraborty R, Mahajan Z, et al. Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. *J Kidney Cancer VHL*. 2020 Aug 27;7(3):5-19. doi: 10.15586/jkcvhl.2020.131. PMID: 32953421.
28. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int*. 2006;70(10):1777-82. doi: 10.1038/sj.ki.5001853.
29. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, et al. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 1998;160(1):141. doi: 10.1016/S0022-5347(01)63072-6.
30. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med*. 2002 Jul 11;347(2):111-21.
31. Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;3(1):27-35.
32. Bäumner S, Weber LT. Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease. *Front Pediatr*. 2018 Mar 14;6:58. doi: 10.3389/fped.2018.00058.
33. Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int*. 2012 Jan;81(2):179-89.
34. Levtchenko E, Servais A, Hulton SA, et al. Expert guidance on the multidisciplinary management of cystinosis in adolescent and adult patients. *Clin Kidney J*. 2022 Apr 15;15(9):1675-1684. doi: 10.1093/ckj/sfac099.
35. Salomon R, Benmerah A, Heidet L et al. INSERM-Necker Hospital NPH collaborative group. The genetic landscape and clinical spectrum of nephronophthisis and related ciliopathies. *Kidney Int*. 2023 Aug;104(2):378-387. doi: 10.1016/j.kint.2023.05.007. Epub 2023 May 23.
36. Madjova V. Possibilities for early diagnosis of chronic kidney disease in outpatient settings, *General Medicine*, 2011, 13, 3-6.

✉ Адрес за кореспонденция:  
Лилия Стоянова  
e-mail: lilstoianova67@abv.bg