

## Kliničke značajke i dijagnostika endemske (balkanske) nefropatije

Milovan Radonić, Ana Stavljenić i  
Dubravka Čvorišćec

Klinički bolnički centar Rebro, Zagreb

Pregled

UDK 616.61

Prispjelo: 23. svibnja 1988.

U radu se na sažet način iznose znanja o kliničkim manifestacijama endemske (balkanske) nefropatije, te o mogućnostima dijagnosticiranja ranih i latentnih faza bolesti. Ističe se da se radi o istoj bolesti u sve tri države u kojima se bolest javlja (Jugoslavija, Bugarska, Rumunija), iako postoje ma-

nje razlike u nekim kliničkim značajkama. Dijagnostika ranih faza bolesti na temelju određivanja tipa proteinurije, izlučivanja Tamm-Horsfallova proteina i enzimirije, razrađena je pretežno oslanjanjem na vlastite rezultate istraživanja, koji ujedno otvaraju neke nove poglede na prirodni tok bolesti.

**Ključne riječi:** dijagnostika, endemska nefropatija

Već u vrijeme kad je zdravstvena služba u Bugarskoj, Rumuniji i Jugoslaviji bila suočena s pojavom učestale bubrežne bolesti u nekim krajevima, a tome je 30 ili nešto više godina,<sup>2, 22, 38</sup> bilo je evidentno da se ta bubrežna bolest ne uklapa u kliničku sliku uobičajenih, »čestih« bubrežnih bolesti, kao što su glomerulonefritis, pijelonefritis, hipertenzivna nefroangioskleroza i slično. Već prva sistematska istraživanja<sup>23, 24</sup> — kako klinička tako i histološka post mortem i intra vitam, pokazala su da se bolest prikazuje kao kronična tubulo-intersticijska bolest bubrega. Ne prejudicirajući etiologiju i ne definirajući pobližu narav bolesti, predloženo je ime endemska nefropatija. Kasnijim sravnjivanjem kliničkih i biopsijskih nalaza iz sve tri države u kojima je bolest opažena (Bugarska, Rumunija, Jugoslavija), uz patronat Svjetske zdravstvene organizacije, u Dubrovniku 1964. godine,<sup>39</sup> te u Beogradu i Lazarevcu,<sup>40</sup> održane su konferencije stručnjaka iz zemalja zahvaćenih bolešću i eksperata iz cijelog svijeta. Na tim konferencijama je bolest pobliže definirana i dobila je naziv endemska nefropatija balkanskih zemalja, ili kraće: balkanska endemska nefropatija (BEN). Iz završnih dokumenata tih sastanaka, kao i iz niza objavljenih članaka u monografijama i medicinskim časopisima,<sup>3, 5, 6, 23, 24, 25, 26, 30</sup> u stanju smo danas prikazati kliničke značajke te bolesti. Radi uštede na prostoru, poslužit ćemo se tabelarnim prikazivanjem.

Komentirajući **tablicu 1.** možemo reći da je epidemiološki značajno da se bolest javlja isključivo među seoskim stanovništvom, a ako se pojedini bolesnik sporadično otkrije u gradskim naseljima, to su osobe koje su u endemskom selu živjele kojih 20 godina ili više, a znaci bolesti su se javili tek nakon njihova preseljenja u grad. Vrijedno je naglasiti da i osobe koje su odnekud doselile u endemsko selo i u njemu boravile dovoljno dugo (20 ili više godina), mogu oboljeti od BEN-e.<sup>14</sup>

Na **tablici 2.** navedeni subjektivni znaci bolesnika oboljelih od BEN-e. Važna karakteristika BEN-e je nemogućnost određivanja početka bolesti, koja očito teče više godina supklinički bez ikakvih simptoma, podmklo, da se u fazi manifestnog stadija već radi o bubrežnoj insuficijenciji kroničnog tipa sa sniženjem bubrežnih funkcija i početnim tegoba-

ma, koje su odraz bubrežne insuficijencije. Ni u toj fazi nema karakterističnih simptoma koji bi upućivali na glomerulonefritis ili pijelonefritis. Posebno je važno da dosad u tih bolesnika nije opisan ni u jednom slučaju edem nefrotičkog tipa. To je razumljivo ako imamo na umu da je proteinurija u BEN oskudna ili negativna, a ni u uznapredovalim fazama nije obilna. Poneki bolesnici spominju tranzitornu pojavu crvenkasto tingirane mokraće. Pregledom se ustanovi da je to eritrociturija, koja u pravilu prestaje spontano nakon nekoliko dana.

Azotemija postupno progredira prema sindromu uremije s individualnim razlikama u brzini progresije, a te su razlike izražene u mjesecima ili godinama. Sindrom uremije progredira do smrti ukoliko se bolesnik ne podvrgne liječenju hemodijalizom ili transplantacijom.

Objektivni znaci su u ranoj fazi bolesti oskudni, kako je navedeno na **tablici 3.**

Bugarski autori naglašavaju postojanje ksantokromije obraza, dlanova i tabana,<sup>23, 24</sup> dok se prema izvještajima jugoslavenskih autora taj nalaz ne smatra tipičnim i karakterističnim za BEN.<sup>5, 26</sup> Povišenje arterijskog tlaka u pravilu nije izraženo u ranijim fazama bolesti, međutim, kako bolest napreduje, sve više bolesnika ima povišen sistolički i dijastolički tlak, a u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije gotovo svi bolesnici. Edemi koji se znaju javiti u terminalnoj fazi bolesti nisu hipoproteinemični, nego su posljedica retencije natrija i vode, kao i u terminalnom bubrežnom zatajivanju bubrega drugih etiologija. Početak bolesti se ne zamjećuje prije četvrte ili pete dekade života, međutim, bolest se može javiti i u mlađih i starijih osoba. Dosada bolest nije opisana u osoba mlađih od 15 godina, a samo iznimno ispod 20 godina života. Za BEN je karakteristično pojavljivanje tumora urotelija — pijelona i uretera (ne karcinoma bubrega). Međutim, izvještaji o učestalosti tumora urotelija variraju mnogo od područja do područja. Dok bugarski autori nalaze učestalost tumora urotelija čak u 37,7% bolesnika s BEN-om,<sup>21</sup> u Jugoslaviji je taj postotak znatno manji,<sup>20</sup> iako je pojava tih tumora na endemskim područjima znatno češća nego u drugim krajevima Jugoslavije.

### TABLICA 1. BALKANSKA ENDEMSKA NEFROPATIJA (BEN)

BEN se javlja u *selima* nekih područja.  
U istim domaćinstvima može biti više oboljelih koji ne moraju biti u krvnom srodstvu.  
Imigranti (dospeljenici) mogu oboljeti.  
Emigranti (iseljenici) mogu oboljeti u novim postojbinama.  
Početak bolesti se ne zna, jer bolest počinje i teče podmuklo.  
Znaci bolesti registriraju se najčešće u 4. ili 5. dekadi života, iznimno prije 20. godine života.

### TABLICA 2. SUBJEKTIVNE TEGOBE

Godinama nema nikakvih tegoba.  
Osjećaj klonulosti, zamora pri naporu u fazi početne bubrežne insuficijencije.  
Neodređena bilateralna lumbalna bol + ili  $\phi$ .  
Epizode mikro- ili makro-hematurije kratkog trajanja (nekoliko dana).  
Poliurija.  
Nema febriliteta, nema pečenja pri mokrenju.  
Nema opće bolesti koja bi prethodila subjektivnim smetnjama.  
Nema edema nefrotičkog tipa.

### TABLICA 3. OBJEKTIVNI ZNACI

Nema znakova bubrežne bolesti u ranim fazama bolesti.  
Relativno dobro je održana radna sposobnost.  
Koža blijeda, ksantokromija dlanova i tabana.  
Bolnost bubrega na udar (može biti izražena).  
Krvni arterijski tlak normalan; može biti povišen u uznapredovaloj fazi bolesti.  
U fazi bubrežne insuficijencije — pun uremički sindrom.  
Tumori urotelija (0,5—37,7%)

### TABLICA 4. MOKRAĆA

*Latentna faza:*  
standardnim metodama nalaz uredan.  
*Manifestna faza:*  
poliurija niske spec. težine (ozmolalnosti)  
*Proteinurija:*  
blago + ili  $\phi$ . U uremiji +. Kvantitativno 100—1000 mg.  
*Sediment:*  
oskudni L, oskudni E (epizode eritrociturije).  
Test prednisonom + u 17% za L i 54% za E (Puhlev)  
Cilindri: hijalini i granulirani.  
*Bakteriurija:*  
negativna osim kod superinfekcije  
*Glikozurija:*  
pozitivna u manje od 6%  
*Aminoacidurija:*  
pozitivna u manje od 10%  
*Karakteristike proteinurije*  
Tubularni tip proteinurije daje se dokazati već u ranim fazama bolesti (LMW, beta-2-mikroglobulin, lizozim, laki lanci). U manifestnim fazama često prisutan tubularni+glomerularni tip.  
Tamm Horsfallov protein povišen u latentnim, ranim i manifestnim fazama.  
*Enzimi:*  
NAGA, AAP, LDH, lizozim mogu biti povišeni u latentnim, ranim i manifestnim fazama.

Dijagnostika i otkrivanje bolesnika bolesnih od BEN-e na terenu su skopčani s velikim teškoćama, jer do danas, na žalost, ne raspolažemo specifičnim testom kojim bi se moglo postaviti dijagnozu BEN-e. Tako danas, i pored već velikih mogućnosti laboratorijskog i kliničkog ispitivanja, kliničku dijagnozu BEN-e možemo postaviti tek s izvjesnom vjerojatnošću. Velik broj podataka različitih autora, koji su se bavili dijagnosticanjem BEN-e, zahtijevao je tokom godina kritičko interpretiranje i spravnjivanje, te su ti dijagnostički kriteriji prezentirani, kritički razmatrani i spravnjivani na mnogim internacionalnim sastancima (Dubrovnik 1964; Sofia 1965, 1972, 1974; Niš 1967, 1979, 1983, 1987; Beograd 1970; Beograd — Lazarevac 1974. i drugi. U završnom dokumentu sastanka održanog u Beogradu i Lazarevcu 1974. godine,<sup>40</sup> koji su prihvatili svi sudionici, a iz nepoznatih razloga nikad nije objavljen, donesen je zaključak da se u sve tri države (Bugarska, Rumunija, Jugoslavija) radi o istoj bolesti, a podaci, koji su plod istraživanja jednog područja, imaju (uz određenu rezervu) značenje za sve tri države.

U dijagnostici BEN-e, kao i za dijagnosticiranje drugih bubrežnih bolesti, pretraga mokraće ima ključno značenje. Međutim, dok je određivanje proteinurije (albuminurije) standardnim metodama (sulfo-salicilna kiselina, test-trake) vrlo vrijedan putokaz za dokazivanje ili isključivanje velikog broja bubrežnih bolesti, ta pretraga u bolesnika s BEN-om, koja ima sve kliničke karakteristike kronične intersticijske nefropatije, može biti negativna a da bolesnik ipak boluje od BEN-e. I obrnuto, da nalaz na proteinuriju bude pozitivan, a da se daljnjim ispitivanjem dokaže da bolesnik nema BEN-u. Stoga pretraga mokraće u slučaju BEN-e zahtijeva višestruk pristup i brižljivu interpretaciju u skladu s dinamikom razvoja, tj. prema fazama od latentne do terminalne.

Na tablici 4. navedeni su nalazi mokraće u BEN-e.

Razabire se iz podataka na tablici 4. da u ranim, pa i u manifestnim fazama BEN-e, pokus na proteinuriju sulfo-salicilnom kiselinom ili test-trakama može biti negativan. To je posljedica toga što pomoću tih testova određujemo ustvari **albuminuriju**, a pojačano izlučivanje albumina bubrežima možemo očekivati kod oštećenja glomerula, kad se pojača permeabilnost glomerularnih kapilara za albumin (albumin ima molekularnu masu od približno 68.000 daltona), te je albuminurija tipična za glomerularni tip proteinurije. Budući da je BEN-a primarno tubulopatija, glomeruli ostaju dugo pošteđeni tokom razvoja bolesti, i jasno je da će albuminurija biti konstantna tek u uznapredovalim fazama bolesti kad se razviju promjene glomerula. Međutim, u ranim fazama BEN-e moći ćemo dokazati **tubularni tip proteinurije**. Pri tom podrazumijevamo izlučivanje proteina niske molekularne težine ili mase (LMW=10w molecular weight), kao što su beta<sub>2</sub>-mikroglobulin (mol. masa 11.800 daltona), lizozim (mol. masa 14.600 daltona), laki lanci — fragmenti imunoglobulina (mol. masa 22.000 daltona) i drugi slični spojevi. Svi oni imaju zbog male molekularne mase svojstvo da slobodno prolaze kroz neoštećen glomerularni filter i pojavljuju se u primarnoj mokraći, te se u proksimalnom tubulu reapsorbiraju i razgrade, pa im je koncentracija u mokraći, normalno, jednaka gotovo nuli. Ako su, pak, tubuli oštećeni (npr. ako ih ošteti gentamicinom, ili su oštećeni nekom hipotetskom noksom kao kod BEN-e), dane su prilike da se ti proteini niske molekularne mase i peptidi nađu u mokraći u povećanim količinama, jer ih oštećeni tubuli ne mogu dovoljno reapsorbirati, što je bit »tubularne« proteinurije.<sup>31</sup> Iz dosadašnjeg iskustva možemo reći da je određivanje beta<sub>2</sub>-mikroglobulina u mokraći vrlo dobar putokaz za dijagnosticiranje i otkrivanje ranih faza BEN-e.<sup>12, 16, 27, 28, 29</sup> Vrlo mnogo biokemijskih metoda, od vrlo jednostavnih do kompliciranih i kompleksnih, stoji nam danas na raspolaganju za dokazivanje tubularne proteinurije i pitanje je praktičnosti i tehnoloških kapaciteta pri odluci koju ćemo metodu za ispitivanje primijeniti.

Naša novija ispitivanja pokazala su da je od koristi za otkrivanje ranih, ali i latentnih, supkliničkih faza BEN-e, određivanje Tamm-Horsfallova proteina, koji se sintetizira i izlučuje u distalnom tubulu na mjestu gdje široki ulazni krak Henleove petlje prelazi u distalni zavinuti kanalčić.<sup>8, 32, 33</sup> Ta ispitivanja dala su novi podstrek istraživanju prirodnog toka i razvoja BEN-e jer se povećano izlučivanje Tamm-Horsfallova proteina moglo naći u osoba iz tzv. »ugrožene populacije« endemskih sela, a inače klinički i laboratorijski potpuno zdravih.<sup>33</sup>

Određivanjem enzima koji porijeklo imaju u stanicama proksimalnih tubula bubrega, također je moguće otkriti latentne pretkliničke faze BEN-e, jer se djelovanjem nekog štetnog agensa na tubularni

### TABLICA 5. SERUMSKI PROTEINI:

Normalni. Nema hipalbuminemije. Imunoglobulini normalni. Komplement i frakcije: normalne ili snižene. Anti tijela proti GBM negat. Anti TBM negat. Djelomična celularna imunodeficijencija. HLA sistem nekarakteristično povezan. Kromosomske aberacije prisutne do 10% (sekundarne?).

### TABLICA 6. KRV

Blaga normo-ili hipokromna anemija (Puhlev: anemija jače izražena nego što odgovara stupnju renalne insuficijencije), progredira u uremiji. Hemoliza često diskretno prisutna. Koštana srž normalna ili retardacija zrenja proeritroblasta.

### TABLICA 7.

#### BUBREŽNE FUNKCIJE

Sposobnost koncentracije snižena.  
PSP, klirens PAH-a već rano snižene.  
Klirens kreatinina (inulina) dugo održan.  
Klirens beta-2-mi povišen.  
Renalno proticanje plazme progresivno se smanjuje.  
Sposobnost acidifikacije snižena.  
Sinteza amonijaka snižena.

### TABLICA 8. MORFOLOGIJA BUBREGA

Radiografija (nativna snimka, urografija, comput. tomografija, angiografija), ultrazvuk, radioizotopi.

Može se slijediti smanjivanje bubrega od normalne do vrlo male veličine skvrčenog bubrega. Ne daju se dokazati promjene oblika kanalnog sistema karakteristične za pijelonefritis. U djece se mogu naći razvojne anomalije (Čalić—Perišić).

epitel, kako je poznato iz eksperimenata, oslobađaju enzimi i pojavljuju u mokraći u povišenim količinama. Za kliničke dijagnostičke svrhe najčešće se određuju N-acetil-glukozaminidaza (NAGA) i lizozim, a to su enzimi porijeklom iz lizosoma. Alanin aminopeptidaza (AAP) je predstavnik enzima vilozne površine tubularnih stanica, a laktična dehidrogenaza (LDH) je citoplazmatski enzim. Ti su enzimi, karakteristično povišeni u mokraći u slučaju oštećenja metabolizma tubularnih stanica, znak potencijalne i vrlo rane tubularne lezije, dok se još histološki ne mogu nazrijeti morfološke promjene. Međutim, kako enzime izlučuju i druge stanice organizma, treba pri izvođenju zaključaka o značenju enzima u mokraći uzeti u obzir i druga moguća patološka zbivanja u organizmu.<sup>36</sup> Stoga za sada treba određivanje enzimске aktivnosti u mokraći interpretirati kritički i oprezno.

U sedimentu mokraće u slučaju BEN-e ne nalazimo u pravilu obilan celularni nalaz, a testovi provokacije prednizonom se ponašaju analogno kao i kod kroničnog oligosimptomatskog nefritisa poznate etiologije.<sup>24</sup> Važno je citološkim pregledom mokraće tražiti tumorske stanice, posebno u bolesnika s tranzitornim hematurijama, jer nas pozitivan nalaz obavezuje na dodatne preglede i liječenje. Pojava tumora urotelija u BEN ima analogiju u kroničnim intersticijskim nefropatijama zbog analgetika.<sup>1</sup> Činjenica da smo u bolesnika s BEN rijetko našli glikozuriju, a isto tako i aminoaciduriju, ne govori u prilog hipotezi da je BEN bolest analogna Fanconijevom sindromu.<sup>10, 11</sup>

Iz podataka na **tablici 5.** razabire se da serumski proteini u BEN nisu karakteristično promijenjeni.

Radošević i suradnici nalaze parcijalnu celularnu imunodeficijenciju. U više od 50% bolesnika iz grupe suspektnih i ugroženih našli su smanjenu reakciju blastične transformacije limfocita. Macanović<sup>17</sup> nalazi sniženje komplementa i njegovih komponenata u plazmi, što nije potvrđeno istraživanjem drugih autora.

Pavlović je 1987. godine upozorio na promjene lipoproteina u plazmi bolesnika s BEN-om, i to povezuje s deficitom enzima LCAT (lecitin cholesterol

acil transferaza). Međutim, za sada još ne možemo reći je li to u određenoj mjeri karakteristika BEN-e, ili je naprosto znak bubrežne insuficijencije, kao i u bolesti bubrega drugih etiologija. Kromosomske aberacije, koje su našli bugarski autori,<sup>9</sup> su prema našem mišljenju prije sekundarne, tj. posljedica dugotrajnog djelovanja neke hipotetske nokse, nego primarne, ali to je pitanje još otvoreno.

S promjenama nađenim na kromozomima moguće je povezati i pojavu anomalija razvitka urotakta na endemskom području, što je u 10% djece uočila Čalić-Perišić,<sup>4</sup> ali i to zahtijeva još šira i daljnja istraživanja.

Promjene krvotvornih organa u slučaju BEN-e su opsežno ispitivane, ali još nije do kraja riješena dilema da li je anemija izražena u BEN-i prije faze razvijenog sindroma uremije, kako to navodi Puhlev.<sup>23, 24</sup> Tom shvaćanju u prilog govorili bi i podaci Radoševića,<sup>35</sup> koji nalazi da je zrijanje proeritroblasta u srži kosti usporeno, kao i reakcija retikulocita na ishemiju. Praćenjem broja eritrocita i koncentracije hemoglobina u plazmi bolesnika u endemskim selima, kroz period od 10 godina, naša istraživanja nisu u skladu s navedenim poremećajima i nisu pokazala razlike od kontrolnog sela.<sup>7</sup>

Podaci o hematološkim abnormalnostima sažeto su prikazani na **tablici 6.**

Funkcije bubrega u manifestnim fazama BEN-e izmijenjene su što je karakteristično za kronični tubulo-intersticijski nefritis, kako se razabire na **tablici 7.**

Mjerenjem bubrežnih funkcija u sasvim ranim fazama BEN-e ne mogu se ustanoviti poremećaji koji bi se mogli upotrijebiti za kliničku dijagnostiku. Povišenje klirensa beta<sub>2</sub>-mikroglobulina je posljedica tubularnih lezija,<sup>29</sup> a ne promjena veličine glomerularne filtracije, ili, pak, povećane produkcije beta<sub>2</sub>-mikroglobulina, kako je mislio Hall.<sup>13</sup>

Morfologija bubrega u slučaju BEN-e je široko ispitivana i rezultati toga su sumirani na **tablici 8.**

Ako pratimo veličinu bubrega bilo kojom od metoda navedenih na **tablici**, dobivamo nalaze koji nam omogućavaju da slijedimo smanjivanje bubrega od normalne do vrlo male veličine skvrčenih bubrega. Teorija primarno malih bubrega<sup>15</sup> nije se mogla održati. Cistične promjene koje se u oboljelih od BEN-e nađu češće nego u zdravoj populaciji, mogu se smatrati »stečenim« cistama u sklopu kroničnog intersticijskog nefritisa s kroničnim fibrozirajućim procesima. Taj problem je sada u izučavanju, kako bi došli do čvrstih argumenata o nastanku i značenju bubrežnih cista u populaciji bolesnika s BEN-om. U ograničenog broja bolesnika s BEN-om, u kojih je ispitivano postojanje veziko-ureteralnog refluksa, taj nalaz nije mogao biti potvrđen.

Kliničku sliku endemske nefropatije kompletno i nalazi biopsije bubrega u toku pojedinih faza bolesti, posebno one učinjene u kompenziranom i latentnim fazama bolesti. O biopsijskim nalazima izvijestili smo 1959, 1966. i kasnije i ostali smo do danas uvjereni da je histološki supstrat BEN-e kronični bakterijski intersticijski nefritis. To što su neki autori tvrdili da se radi o glomerulonefritisu,<sup>18, 37</sup> a nalaz imunodepozita navodio na primarno imuno zbivanje,<sup>17</sup> nije u dovoljnoj mjeri dokumentirano da bi se bez rezerve moglo prihvatiti. Uostalom, o patološko-histološkom supstratu BEN-e posebno se raspravljalo u sklopu ovog simpozija, pa u ovom trenutku ne moramo zauzimati definitivno stajalište, kao što se ne upuštamo ni u raspravu o etiologiji.

**Zaključno** možemo reći da je BEN vrlo osebnija bolest, kako epidemiološki, tako i klinički, te ju je teško kliničkim metodama dijagnosticirati. Bez obzira na to što nam danas stoje na raspolaganju



brojni i rafinirani dijagnostički postupci, koji nam mogu olakšati put do dijagnoze, moramo priznati i pomiriti se sa saznanjem da i danas kliničku dijagnozu ne postavljamo kao sigurnu, nego kao vrlo vjerojatnu.

LITERATURA

1. Angervall L, Bengtson U, Zetterlund CG, Zsigmond M. Renal pelvic carcinoma in a Swedish district with abuse of a phenacetine containing drug. Brit J Urol 1969;41:401.  
2. Danilović V, Gjurčić M, Mokranjac M, Stojimirović B, Živojinović J, Stojaković P. Porodična oboljenja bubrega u selu Šopić izazvana hroničnom intoksikacijom olovom. Srp Arhiv 1958;86:1409.  
3. Ciba Foundation. Study group No 30. The Balkan Endemic Nephropathy. Churchill, London 1967.  
4. Čalić-Perišić N, Popović-Rolović M, Đukić-Urošević D, Sindić M, Mančić J, Negovanović D, Matejić C, Gjuknić V, Dimitrijević N, Erdeljan N, Milovanović R, Dograjić N, Naumović T, Velimirović D, Janković I, Zivančević Lj. Rezultati ispitivanja djece iz porodica s endemskom nefropatijom. Proc I. Congr Yugosl Nephrol, Beograd 1981;129.  
5. Čevović S. Prilog epidemiologiji endemske nefropatije u brodskoj Posavini. Magistarski rad, Medicinski fakultet Zagreb, 1971.  
6. Čevović S, Radonić M, Hrabar A. Endemska nefropatija, Arh hig rada 1974;25:381—405.  
7. Čevović S. Rezultati terenskih ispitivanja u području endemske nefropatije (zapadna brodska Posavina) tokom 10 godina. 1987. Neobjavljeni podaci.  
8. Cvorišćec D, Stavljenić A, Radanović M. Tamm-Horsfall Protein in Balkan Endemic Nephropathy. Y Clin Biochem, 1985;23: 177—81.  
9. Dimitrov C, Tončeva D, Coneva M. Hromozomen Marker pri Balkanska Endemična Nefropatija. 3-rd National Conference of Nephrology, Varna 1986. Abstracts p. 17.  
10. Dočev D. A study of free amino acids in the blood serum and urine of patients with endemic nephropathy. Proceedings of the Second international symposium on endemic nephropathy, p. 74, Sofia 1974.  
11. Gonić H, Rabinowitz M, Alexander EG. Balkan Nephropathy — Lessons to be learned from other tubulointerstitial diseases. Zbornik radova I. kongresa nefrologa Jugoslavije, Beograd 1979;95.  
12. Hall Ph V, Vasiljević M. Beta<sub>2</sub>-microglobulin excretion as an index of renal tubular disorders with special reference to endemic Balkan nephropathy. J Lab Clin Med 1973;81:897.  
13. Hall Ph V. 1-st Congress of Saopćenje na I. kongresu nefrologa Jugoslavije, Beograd 1979.  
14. Hrabar A, Babuš V, Borčić B, Čevović S, Keler-Bačoka M, Radonić M, Mihelčić N. Study of Immigrants and Emigrants from the Area of Endemic Nephropathy of Slavonki Brod. U: Endemic Nephropathy Bulg Acad Sci. Sofia 1974;284—288.  
15. Hrisoho DT. Balkan Endemic Nephropathy. Study of pathogenesis based on genetic factors. Proc 4—6h Symposium on endemic nephropathy, Niš 1979;147.  
16. Karlsson FA, Lenkei R. Urinary excretion of albumin and beta<sub>2</sub>-microglobulin in a population from an area where Balkan nephropathy is endemic. Scand J Clin Lab Invest 1977;37:169.  
17. Macanović M. Imuni aspekti endemske nefropatije. Med arh 1975;29:585.  
18. Nikulin A. Rotter W. Über das morphologische Substrat der in Semberien (Jugoslawien) endemischen, chronischen Nephritis. Frankf Z Path 1964;73:668.  
19. Pavlović NM, Strahinjić S, Stefanović V, Savić V, Čukuranović R, Miljković P, Avramović M, Stojanović M, Pavlović D.

Poremećaji lipoproteinskih profila obolelih od balkanske (endemske) nefropatije i zdravih članova njihovih porodica. Proc 6-th Symposium on Endemic Nephropathy, Niš 1987. In press.  
20. Petković S. The pathology of renal pelvic and ureteral tumors in regions of endemic (Balkan) nephropathy. Proc 4-th Symposium on Endemic nephropathy, Niš 1979;21—4.  
21. Petrinska Venkovska S. Morphologic Aspect of Endemic Nephropathy in Bulgaria. International Symposium on Endemic Nephropathy. Bulgarian Academy of Sciences, 1965;95-104.  
22. Pichler O, Bobinac E, Miljuš B, Sindik A. O učestalosti pojavi bubrežnih oboljenja u okolici Slavenskog Broda. Liječ Vjesn 1959;81:295—306.  
23. Puhlev A, Astrug A, Popov N, Dočev D. Klinični proučavanja vrhu endemičnima nefrit. Medicina i fizikultura, Sofia 1960;7—71.  
24. Puhlev AR. Endemic nephropathy in Bulgaria. WHO meeting Beograd — Lazarevac 1974. Introductory report.  
25. Radonić M, Radošević Z, Zupanić V. Endemic nephropathy in Yugoslavia. The Kidney. Williams and Wilkins, Baltimore 1966;503—22.  
26. Radonić M. Endemska nefropatija. Medicinska enciklopedija, suppl. 1974. Leksikografski zavod Hrvatske, 438—40.  
27. Radonić M, Radošević Z, Keler-Bačoka M, Mihelčić N, Čevović S. Ispitivanje mokraće bolesnika i prividno zdravih osoba iz područja endemske nefropatije metodama elektroforeze i imunoelektroforeze. Liječ Vjesn 1975;97:547.  
28. Radonić M. Beta<sub>2</sub>-microglobulin in Balkan endemic nephropathy. Path Biol 1978;26:317.  
29. Radonić M, Mikuličić V, Čevović S, Aleraj B, Hrabar A, Radošević Z, Cvorišćec D. Clearance of beta<sub>2</sub>-microglobulin in endemic nephropathy. Proc of the 4-th Symposium on Endemic Nephropathy, Niš 1979;141.  
30. Radonić M, Čevović S, Radošević Z. Klinička slika endemske nefropatije. Zbornik radova III simpoz o endemskoj nefropatiji. Sanu knj. 23, tom 3, Beograd 1985; 187—196  
31. Radonić M. Proteinurija i nefrotički sindrom. U: R. Novak i sur, Odabrana poglavlja iz urologije. Sveučilišna naklada Liber, Zagreb 1987;207—13.  
32. Radonić M, Cvorišćec D, Stavljenić A, Sertić J. Tamm-Horsfall Protein in the Study of Renal Diseases. Molecular Nephrology. Biochemical Aspects of Kidney Function, editors: Z. Kovačević, W. G. Guder, 1987. W. de Gruyter & Co. Berlin-NewYork, 369—74.  
33. Radonić M, Cvorišćec D, Boršo G, Stavljenić A, Čevović S. Detection of Subclinical Phases on Endemic (Balkan) Nephropathy by the Determination of Tamm-Horsfall Protein in Urine. Proc 6-th Symposium on Balkan Endemic Nephropathy, Niš 1987. In press.  
34. Radošević Z, Radonić M, Horvat Z. Klinička zapažanja o »Endemskoj nefropatiji u Hrvatskoj«. Liječ Vjesn 1959;81:445.  
35. Radošević Z, Horvat Z. Hematological changes in endemic nephropathy of South-east Europe. Acta Med Jug 1971;24:32—3.  
36. Stavljenić A, Cvorišćec D, Radonić M. Urinary enzymes and kidney damage. J Clin Chem Clin Biochem 1986;24:701.  
37. Suša S. Endemska nefropatija. Suvremena administracija, Beograd 1979.  
38. Tančev I, Evstatiev P, Dorosiev D, Penčeva Z, Cvetkov G. Proučavanja na nefritite ve Vračanska okolija. Savremena Medicina 1956;7:14.  
39. WHO Planning Conference on Endemic nephropathy. Dubrovnik 1964.  
40. WHO — Meeting of investigators on endemic nephropathy, 1974. Beograd — Lazarevac. Final report.

Abstract

CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF ENDEMIC (BALKAN) NEPHROPATHY

Milovan Radonić, Ana Stavljenić and Dubravka Čvorišćec

School of Medicine, University of Zagreb

In this paper the data on the clinical features and diagnostic possibilities of early and latent phases of endemic (Balkan) nephropathy are briefly presented. The opinion is expressed that in the three countries (Yugoslavia, Bulgaria and Romania) the clinical features of endemic nephropathy are es-

entially the same with only smaller differences. The diagnostics of early and latent phases of the disease based upon the determination of the type of proteinuria, excretion of Tamm-Horsfall protein and enzymuria are presented predominantly according to the own results of investigation. Those results, in the same time, open some new aspects of the natural history of Balkan endemic nephropathy.