



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Ιατρική Σχολή
Γ' Παιδιατρική Κλινική
Διευθυντής: Καθηγητής Εμμ. Ι. Ροηλίδης



Γ' Παιδιατρική Κλινική

Πολυκυστική νόσος των νεφρών στα παιδιά

Φοιτήτριες: Μαρία Καραμαλή
Ιωάννα Κισσούδη

Επιμέλεια: Δήμητρα Παπακυρίτση,

Παιδίατρος, Επικουρική ιατρός Γ' Παιδιατρικής Κλινικής ΑΠΘ
Κωνσταντίνος Δ. Κολλιός,

Καθηγητής Παιδιατρικής- Παιδιατρικής Νεφρολογίας ΑΠΘ

11 Νοεμβρίου 2022

Περιεχόμενα

Ορισμός

Πολυκυστική νόσος κληρονομούμενη με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα (ADPKD)

- Ορισμός
- Επιδημιολογία
- Παθογένεση
- Κλινική εικόνα
- Διάγνωση
- Θεραπεία

Πολυκυστική νόσος κληρονομούμενη με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (ARPKD):

- Ορισμός
- Επιδημιολογία
- Παθογένεση
- Κλινική εικόνα
- Διάγνωση
- Θεραπεία

Συμπεράσματα

Βιβλιογραφία

Πολυκυστική νόσος των νεφρών

- συχνό αίτιο χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου
- ανήκει στις κροσσοπάθειες
- μονογονιδιακή νόσος

Διακρίνεται σε 2 μορφές:

- ✓ την αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νεφροπάθεια
(παλαιότερα γνωστή ως παιδική πολυκυστική νεφροπάθεια)
- ✓ την αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νεφροπάθεια
(παλαιότερα γνωστή ως πολυκυστική νεφροπάθεια ενηλίκων)

Οι νεφροί παρουσιάζουν
πολλαπλές κύστεις που
περιέχουν υγρό, ενώ μπορεί
να εμφανιστούν κύστεις
και σε άλλα όργανα, π.χ. ήπαρ

Υπάρχει σημαντική κλινική
ετερογένεια



Normal kidney



Polycystic kidney

ADPKD:
Autosomal
Dominant
Polycystic
Kidney disease

Αυτοσωμική επικρατής πολυκυστική νεφροπάθεια

Η συχνότερη μορφή κυστικής νόσου

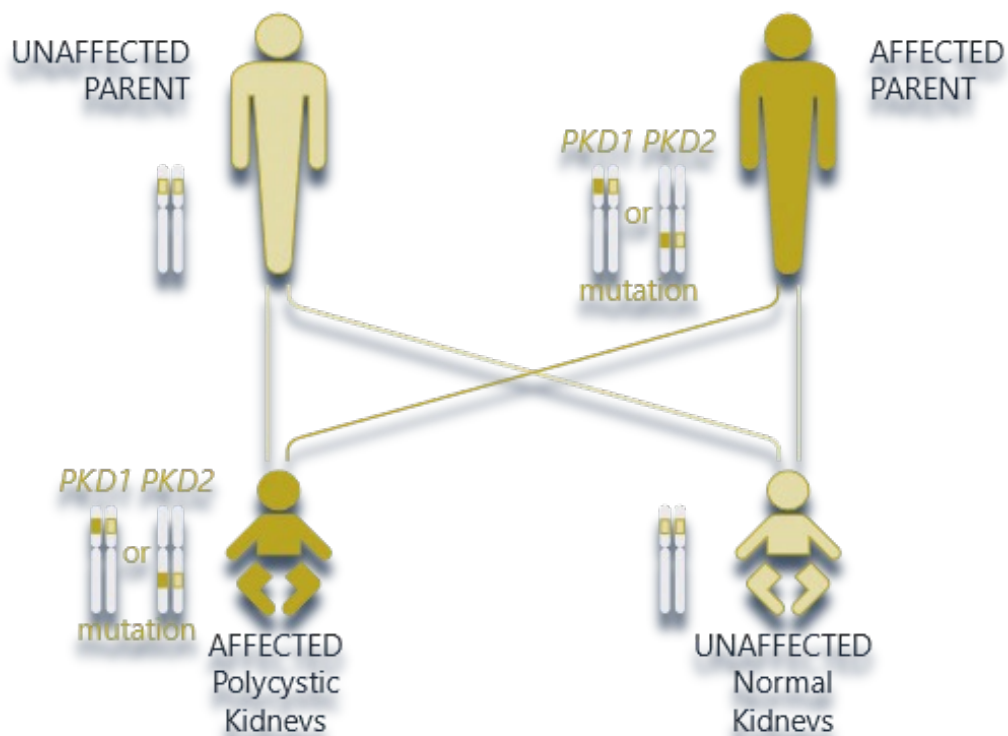
Συνήθως δεν αναπτύσσουν συμπτωματολογία
μέχρι την ενηλικίωση

Χαρακτηρίζεται από κύστεις στους νεφρούς
και σε **άλλα όργανα**

Επιδημιολογία

- **1:400- 1:1000** γεννήσεις ζώντων
 - Παγκοσμίως: 12 εκατομμύρια ασθενείς με ADPKD
 - Ελλάδα: 4,5 χιλιάδες ασθενείς
 - **Χρόνια νεφρική νόσος:**
 - **7/10 ασθενείς**, μέση ηλικία 58 έτη
 - ♂ 8,2/10 vs ♀ 6,8/10
-

Υπεύθυνα γονίδια



➤ **ADPKD1:** υπεύθυνο γονίδιο PKD1- **πολυκυστίνη 1** (86% στην Ευρώπη)

➤ **ADPKD2:** υπεύθυνο γονίδιο PKD2- **πολυκυστίνη 2**

➤ ADPKD με συνεργική δράση των PKD1, PKD2

○ Φαινότυπος ADPKD χωρίς μετάλλαξη στα παραπάνω γονίδια (<1%)

Παθογένεση- Πολυκυστίνες 1,2

Οι πολυκυστίνες εντοπίζονται στα **νεφρικά σωληνάκια**, στα **χοληφόρα** και στο **πάγκρεας** → θέσεις σχηματισμού κύστεων

Πολυκυστίνη 1

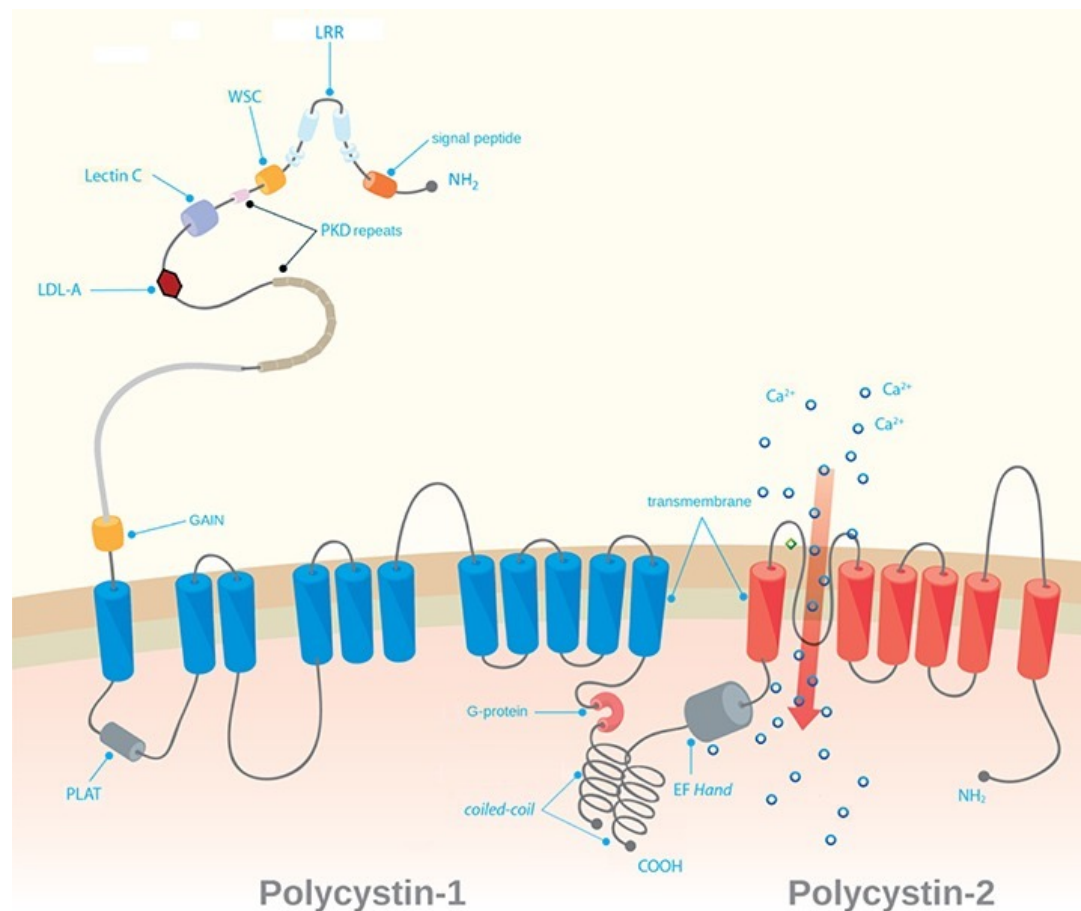
- μόριο προσκόλλησης, συνδέσεις σε κύτταρο-κύτταρο, πρωτεΐνη-πρωτεΐνη
- τροποποιεί τους μεταγραφικούς παράγοντες της AP-1 (activator protein-1), που εμπλέκεται στην ρύθμιση του πολλαπλασιασμού του κυττάρου και την επιβίωση

Πολυκυστίνη 2

- μη εκλεκτικός διάυλος K^+ , Ca^{2+} , Na^+
- εμπλέκεται στη σηματοδότηση του ασβεστίου των κυττάρων

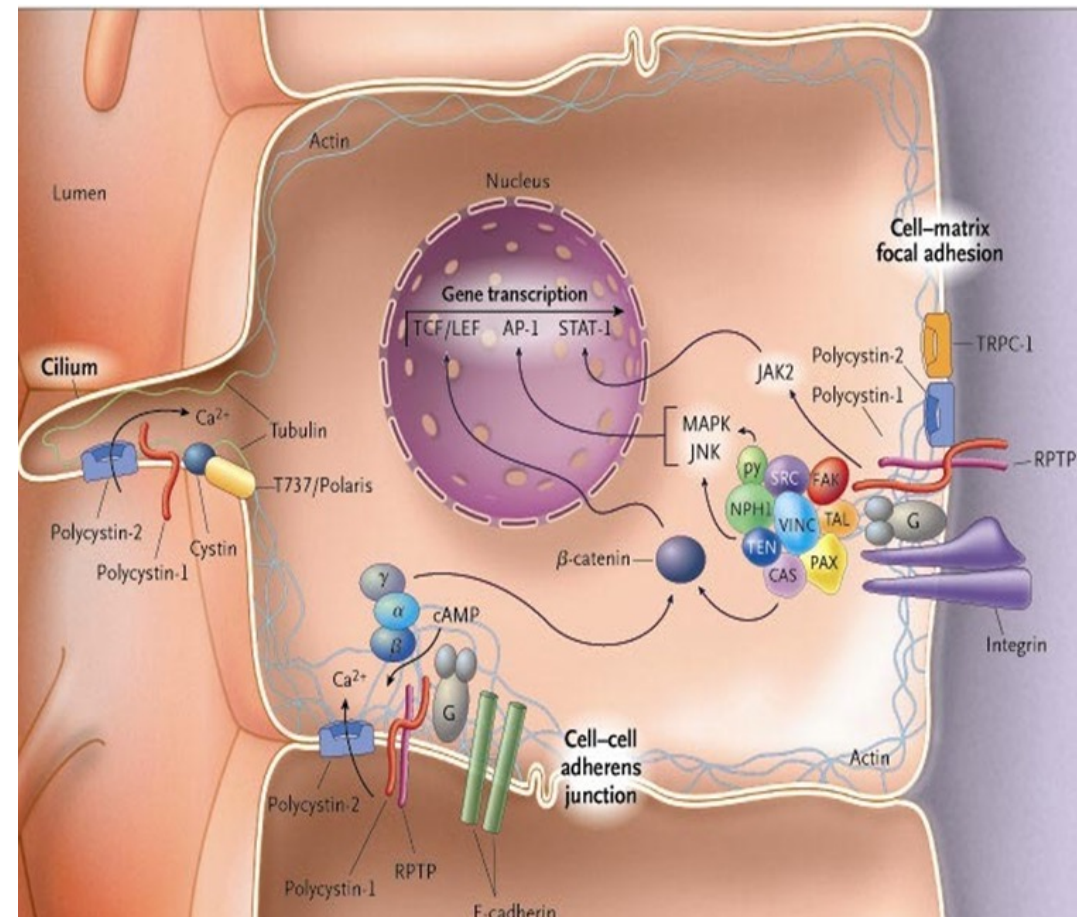
PC1 + PC2 → ρύθμιση εισροής ασβεστίου και μη εκλεκτικός διάυλος ιόντων

Δομή πρωτεϊνών



Frederico Moraes Ferreira, Elieser Hitoshi Watanabe, and Luiz Fernando Onuchic.
Chapter7 Polycystins and Molecular Basis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease,
2015 Codon Publications.

Οι πολυκυστίνες στο κύτταρο



Patricia D. Wilson, Ph.D., Polycystic Kidney Disease, The new England Journey of Medicine, 2004

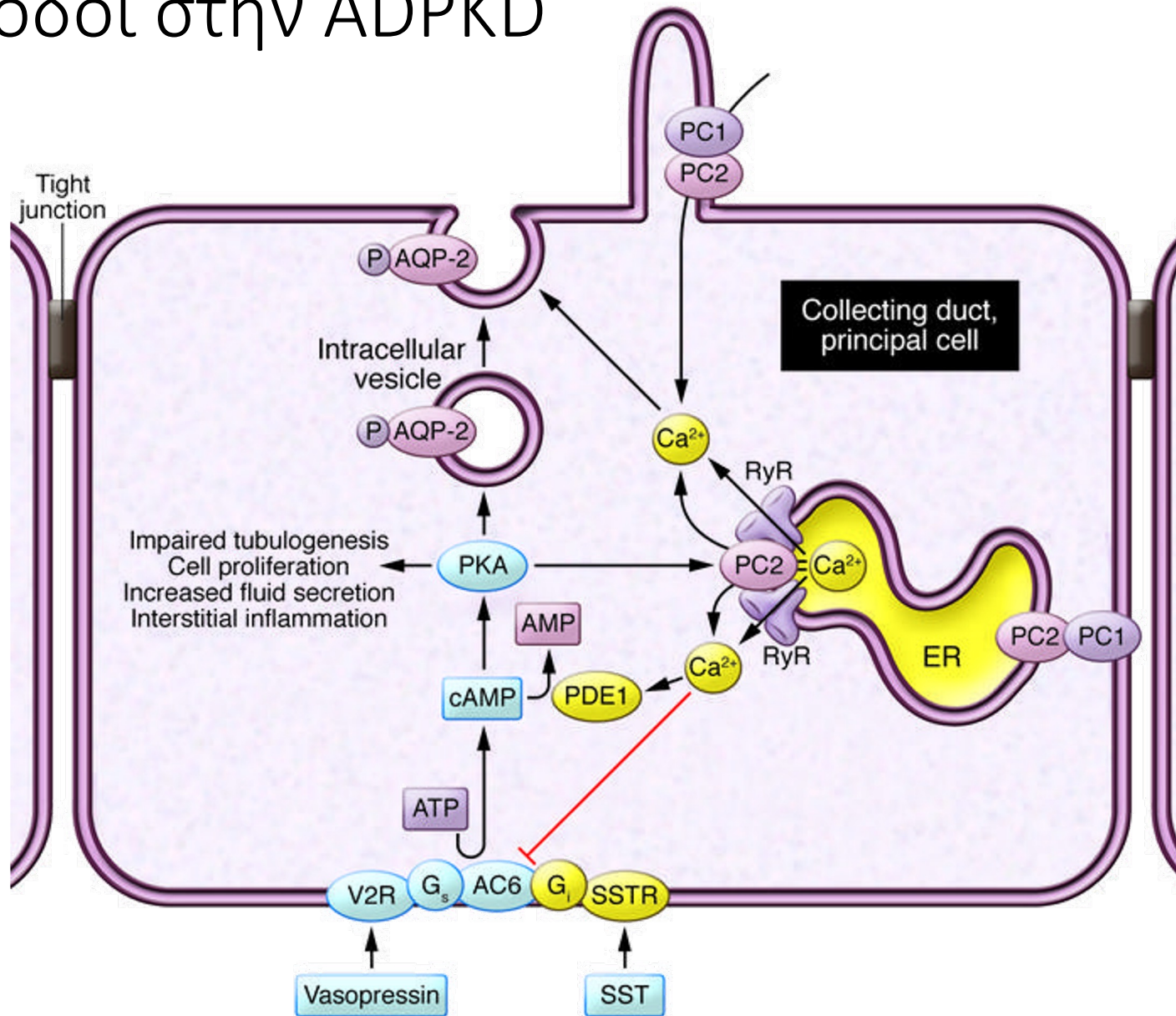
Παθογένεση

Υπόθεση



Σηματοδοτικοί οδοί στην ADPKD

Σηματοδότηση:
cAMP/PKA →
(+)PKA →
διαταραχή
σωληνογένεσης →
(+) οδών
πολλαπλασιασμού,
διέγερση έκκρισης
χλωρίου και ύδατος



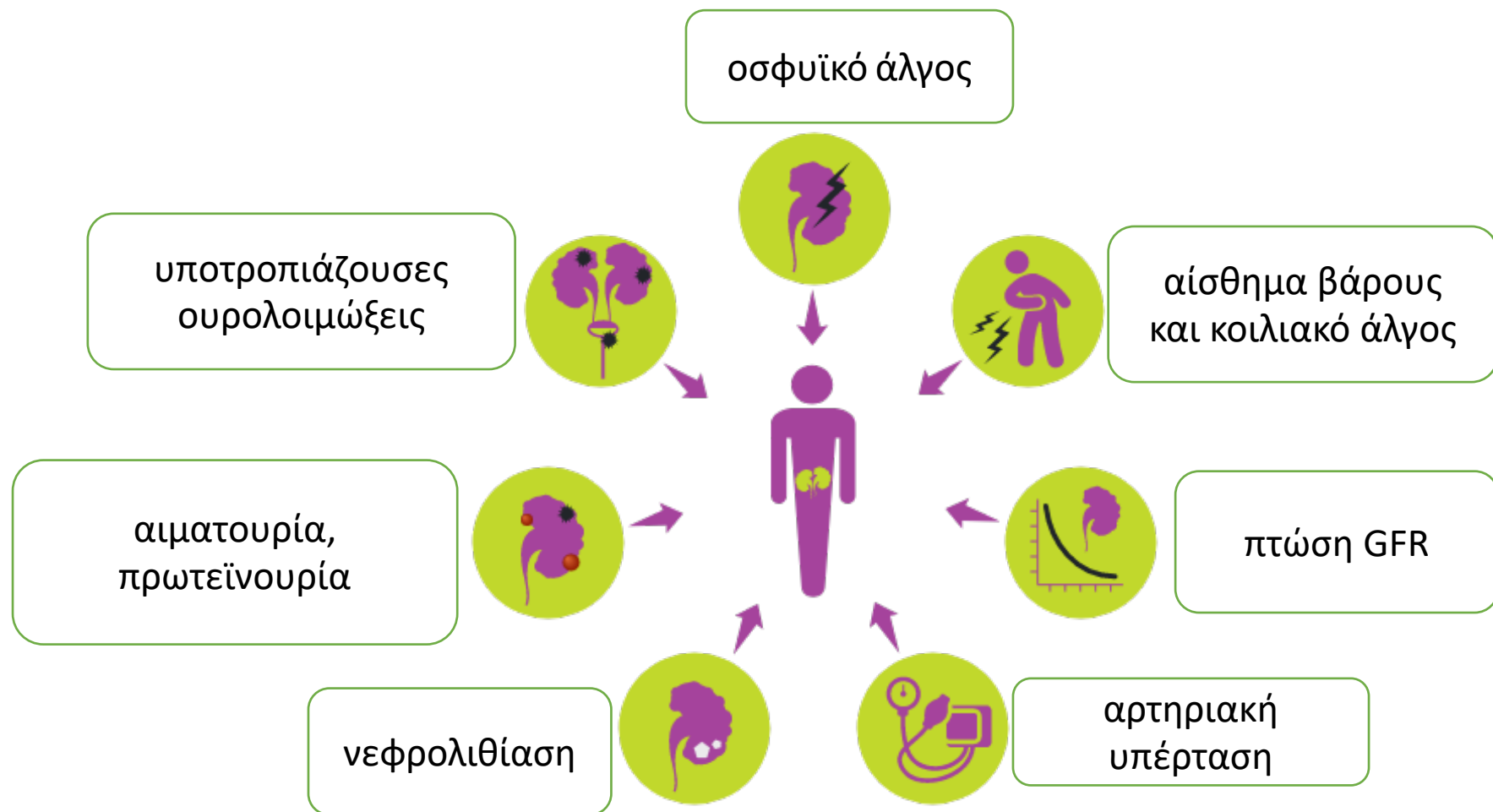
PC1: Πολυκυστίνη 1
PC2: Πολυκυστίνη 2

PKA: Πρωτεϊνική
κινάση A

Με κίτρινο: μόρια
που μειώνονται στην
PKD

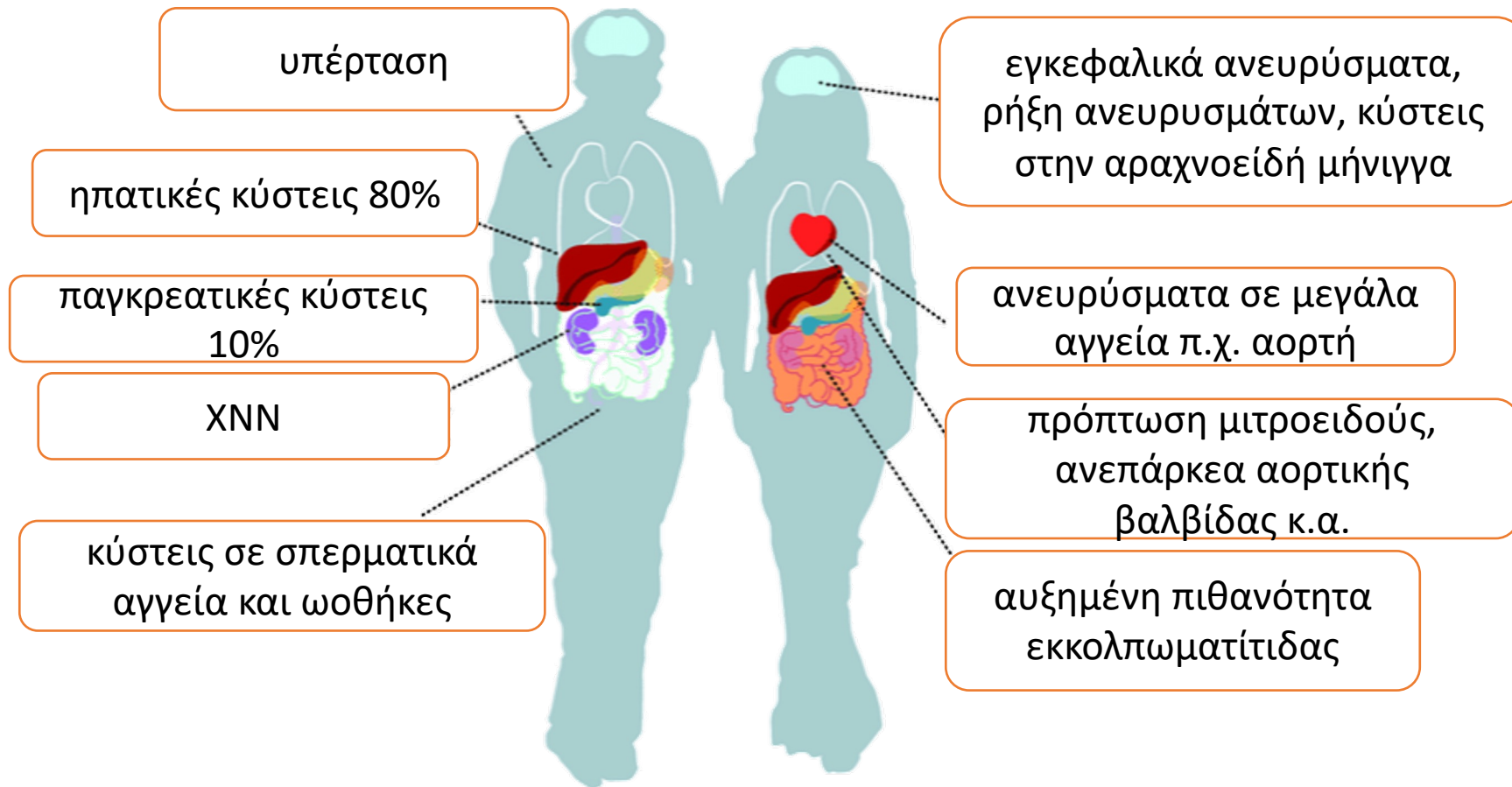
Με μπλε: μόρια που
αυξάνονται στην
PKD

Κλινική εικόνα- νεφρικά συμπτώματα



- εμφάνιση συμπτωμάτων συνήθως > 20 έτη
- μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και κατά την 5^η δεκαετία!

Εξωνεφρικές- απώτερες εκδηλώσεις



- εμφάνιση συμπτωμάτων συνήθως > 20 έτη
- μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και κατά την 5^η δεκαετία!

Διάγνωση (1)

Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό (60%)

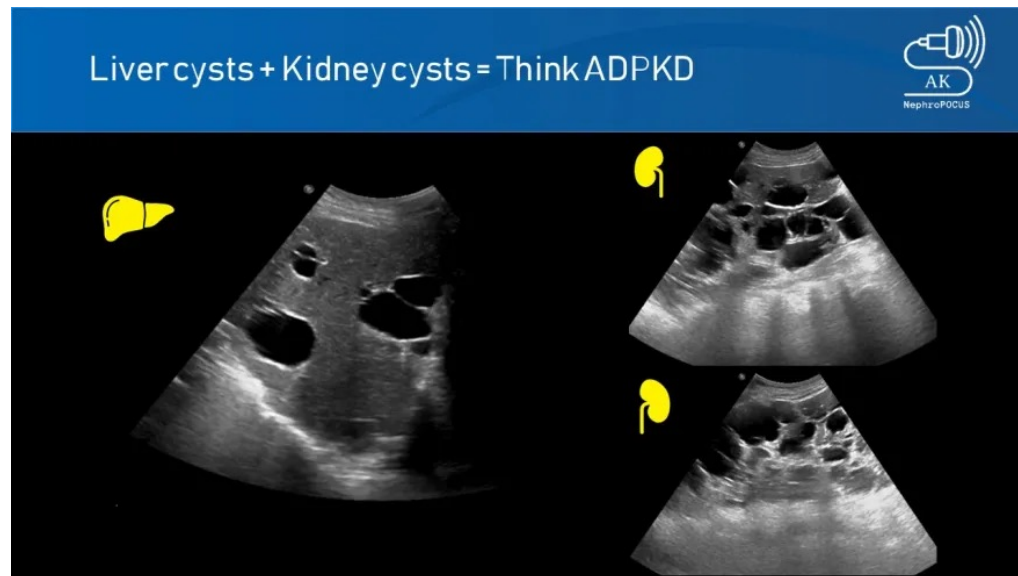
- η νόσος μπορεί να διαδράμει **ήπια στους γονείς**
- 1^η εμφάνιση συμπτωμάτων ακόμα και **μετά την 5^η δεκαετία**

Γενετικός έλεγχος

Διάγνωση (2)

Υπερηχογραφικός έλεγχος

- μέθοδος εκλογής
- πολλαπλές κύστεις νεφρών μαζί με κύστεις σε άλλα όργανα κάνουν πιο πιθανή τη διάγνωση



ADPKD, as Defined by Standardized Ultrasonographic Diagnostic Criteria²¹

Patient age (y)	Findings on ultrasonography
15 – 39	Three or more renal cysts (unilateral or bilateral)
40 – 59	Two or more cysts in each kidney
> 60	Four or more cysts in each kidney

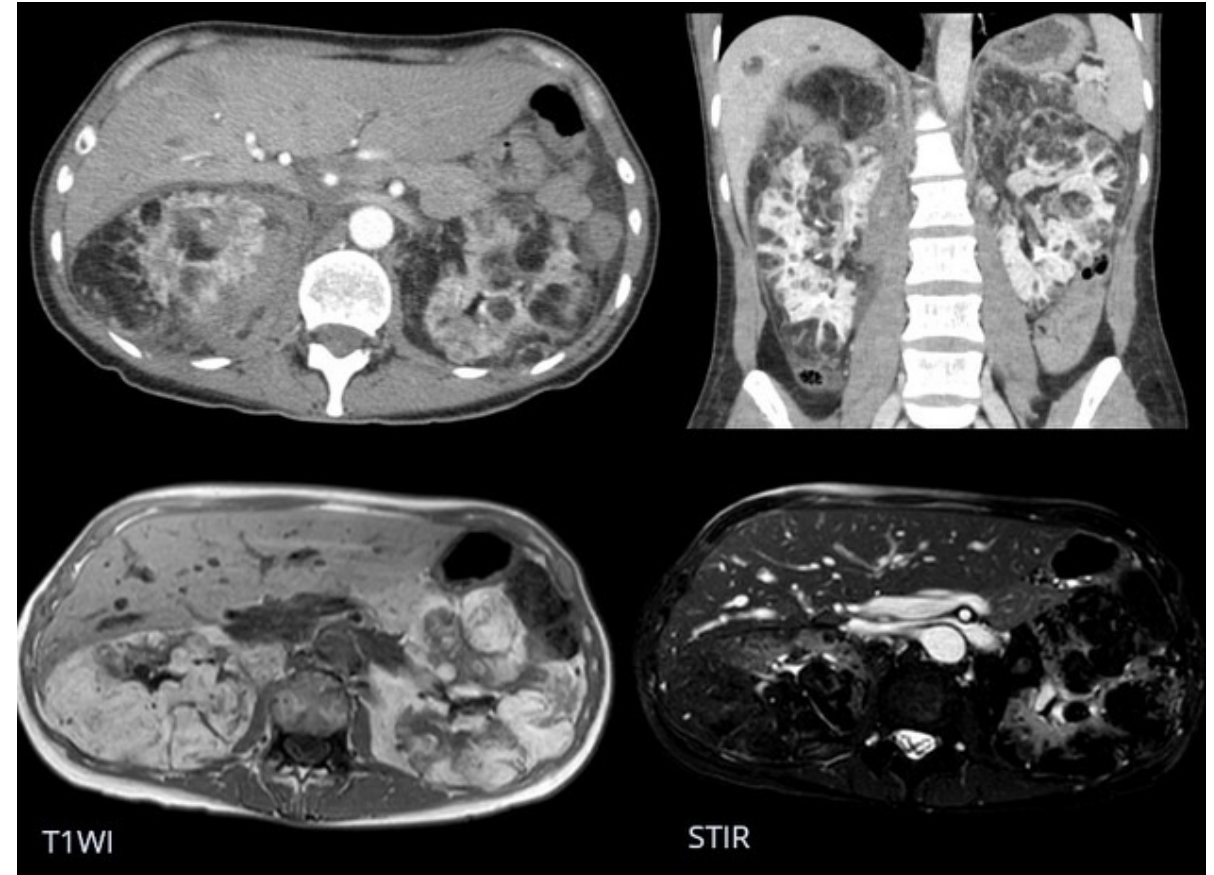
Abbreviation: ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease.

Source: Pei et al. *J Am Soc Nephrol*. 2009.²¹

Διάγνωση (3)

MRI/ CT

θέτει τη διάγνωση της νόσου σε ποσοστό 6-10% των ατόμων με φυσιολογικό υπερηχογράφημα νεφρών



Θεραπεία (1)

Υποστηρικτική Θεραπεία

○ Αρτηριακή υπέρταση:

- ✓ παρακολούθηση
- ✓ αντιϋπερτασική αγωγή (ΑΠ > 90^η ΕΘ) –
φάρμακο εκλογής: α-MEA

○ Διατροφή:

- ✓ περιορισμός λήψης NaCl
- ✓ αύξηση πρόσληψης υγρών
- ✓ ΟΧΙ περιορισμός στις πρωτεΐνες
- ✓ απαγόρευση καφεΐνης

Θεραπεία (2)

Διαχείριση επιπλοκών:

- Πόνος → **ακεταμινοφαίνη**
- Λοιμώξεις → **αντιβιοτικά**
- Τραύμα → **αποφυγή αθλητικών δραστηριοτήτων**
- Ανευρύσματα → **screening και χειρουργείο**

Θεραπεία (3)

- Ενήλικες : **Τολβαπάνη** (ανταγωνιστής βαζοπρεσίνης) → αναστολή αύξησης μεγέθους κύστεων
- Χειρουργική αντιμετώπιση
 - Αποσυμφόρηση κύστεων: μέγεθος ιδιαίτερα μεγάλο → έντονο άλγος στην οσφυϊκή ή κοιλιακή χώρα
 - Νεφρεκτομή: υποτροπιάζουσες νεφροπαρεγχυματικές ή ενδοκυστικές λοιμώξεις, ή υποψία νεφρικού νεοπλασματος
- Τελικού σταδίου νεφρική Νόσος
 - Μεταμόσχευση νεφρού
 - Αιμοκάθαρση

ARPKD: Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease

**Αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική
νεφροπάθεια**

Εμφάνιση κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ζωής,
μετά τον τοκετό και κατά την νεογνική-βρεφική ηλικία

Σπανιότερη συγκριτικά με την ADPKD, αλλά με
σοβαρότερη κλινική εικόνα

Χαρακτηρίζεται από κυστική διάταση των νεφρικών
αθροιστικών σωληναρίων, αλλά και ηπατική ίνωση

Επιδημιολογία

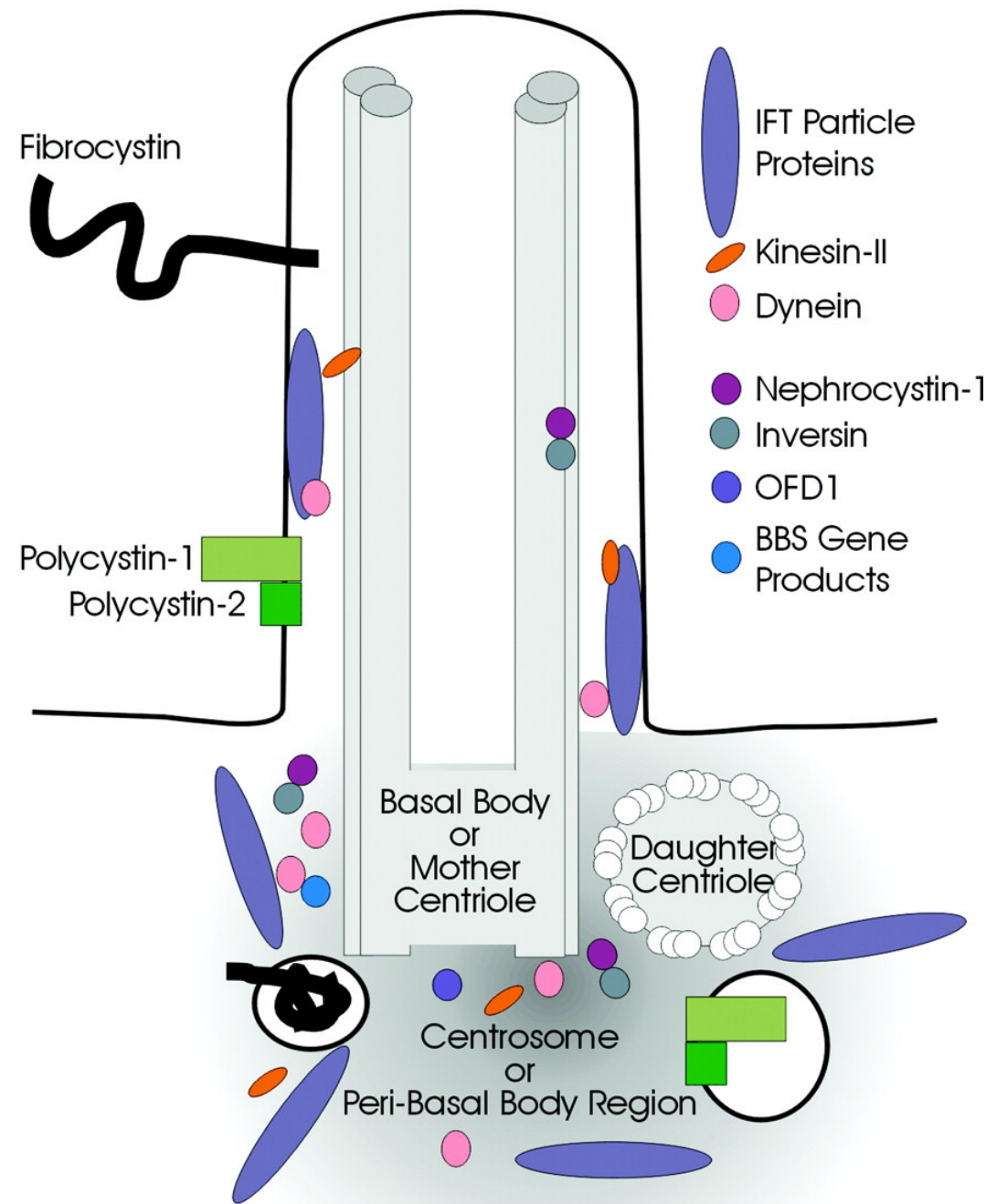
- Εκτιμώμενη επίπτωση: 1:20.000 γεννήσεις ζώντων
- Η ηλικία εμφάνισης ποικίλλει:
 - περίπου 1/3: <1 έτους
 - το 1/3: 1-20 ετών
 - το 1/3: >20 έτη
- ♀ = ♂

Παθογένεση

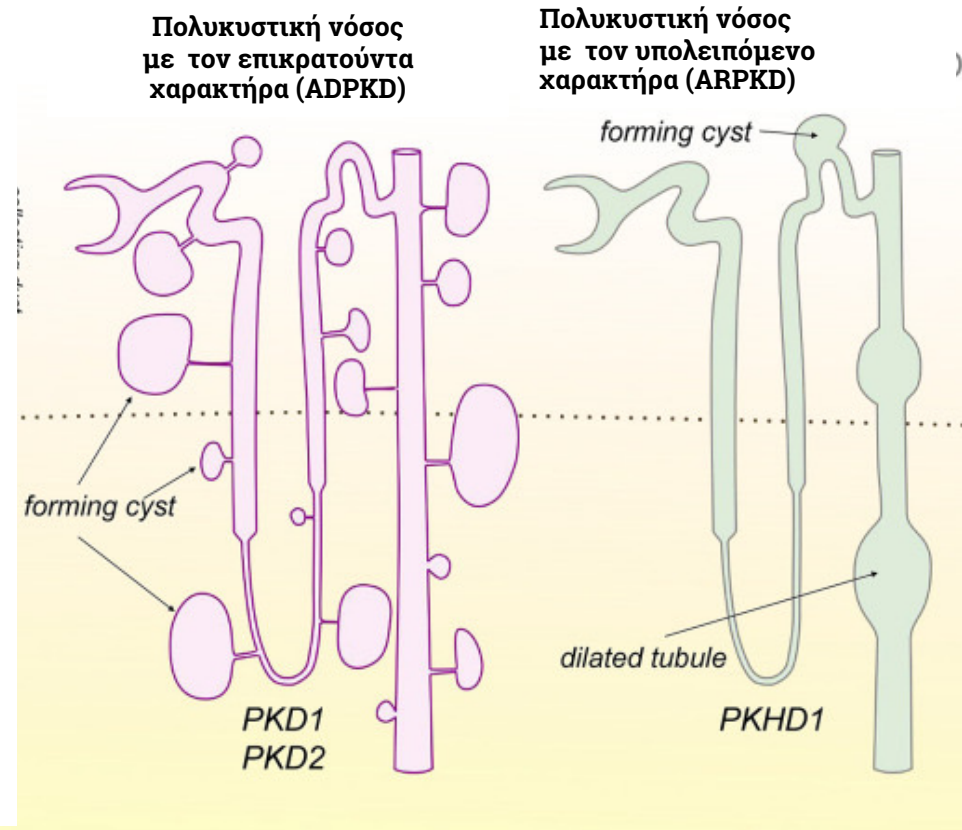
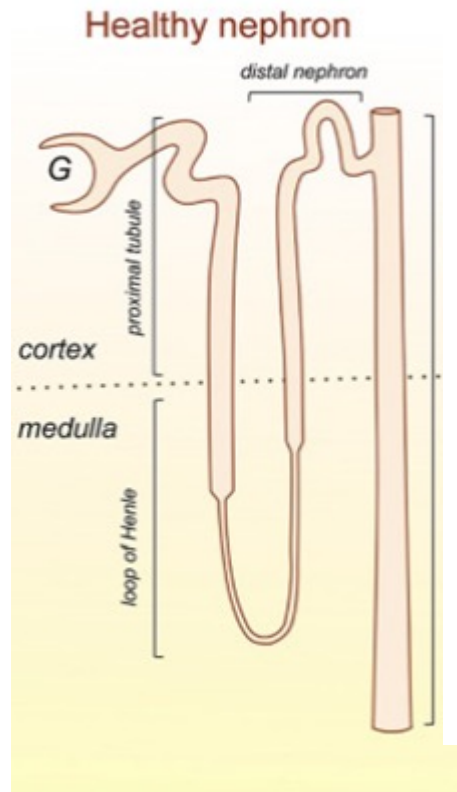
- Οι περισσότερες περιπτώσεις ARPKD προκαλούνται από παραλλαγές στο γονίδιο **PKHD1** (polycystic kidney and hepatic disease 1) που βρίσκεται στο μικρό σκέλος του χρωμοσώματος 6, το οποίο κωδικοποιεί τη **ινοκυστίνη**
- **Ινοκυστίνη** (fibrocystin): διαμεμβρανική πρωτεΐνη με αλληλουχία 4074 αμινοξέων
- εκφράζεται κυρίως στους νεφρούς, στο ήπαρ, το πάγκρεας και τους πνεύμονες
- **>750 μεταλλάξεις** στο γονίδιο PKHD1
- Από τις συχνές μεταλλάξεις: 20% των περιπτώσεων ARPKD → σημειακή μετάλλαξη στο εξώνιο 3 (c.107C>T)
- Οι περισσότεροι ασθενείς με ARPKD είναι σύνθετοι ετεροζυγώτες → 2 διαφορετικά μεταλλαγμένα αλληλόμορφα
- **DZIPL1 (DAZ interacting zinc finger protein 1)**: ανακαλύφθηκε προσφάτως, μεταλλάξεις του → μέτριας βαρύτητας ARPKD

Ινοκυστίνη και κροσσοπάθειες

- **Ινοκυστίνη**: εδράζεται στους πρωτογενείς (ακίνητους) κροσσούς και στα βασικά σωμάτια των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων και των χοληφόρων πόρων
- Οι **κροσσοί** είναι εξειδικευμένα αισθητήρια οργανίδια των περισσότερων ευκαρυωτικών κυττάρων που εμπλέκονται στον **κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση και συντονίζουν σηματοδοτικές οδούς**
- Στα νεφρικά σωληνάκια: οι κροσσοί λειτουργούν ως **αισθητήρες της ροής** υγρού μέσω των πρωτεϊνών πολυκυστινών, αλλά και της ινοκυστίνης
- Διαταραχή στη λειτουργία των κροσσών ονομάζεται **κροσσοπάθεια**



Κύστεις στους δυο τύπους πολυκυστικών νεφρών (με επικρατούντα και υπολειπόμενο χαρακτήρα)



Κύστεις
σε όλα τα τμήματα
του σωληναρίου

Κύστεις
στο αθροιστικό
Σωνηνάριο

Κλινικές εκδηλώσεις ARPKD

- Ποικίλλουν ανάλογα με την **ηλικία έναρξης** της νόσου και την επικράτηση της ηπατικής ή νεφρικής συμμετοχής
- Διάγνωση κατά τη **βρεφική ηλικία** → περισσότερες πιθανότητες για σοβαρή νεφρική νόσο και κακή επιβίωση
- Διάγνωση σε **εφηβική ή ενήλικο ζωή** → συνήθως συμπτώματα που σχετίζονται με τη συγγενή ηπατική ίνωση (ηπατομεγαλία, πυλαία υπέρταση)

Προγεννητική εμφάνιση της ARPKD

- Μπορεί να ανιχνευθεί με προγεννητικό υπερηχογράφημα ρουτίνας σε έμβρυα **μετά τις 24 εβδομάδες κύησης**- ωστόσο, φυσιολογικό προγεννητικό υπερηχογράφημα δεν αποκλείει τη διάγνωση της ARPKD
- Τα **υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά** των εμβρυϊκών νεφρών είναι:
 - υπερηχογένεια νεφρικού παρεγχύματος
 - διόγκωση των νεφρών αμφοτερόπλευρα
 - ασαφopoίηση φλοιομυελώδους μοίρας
- **Παρουσία ολιγοϋδραμνίου**
- Λόγω παρουσίας των ανωτέρων ευρημάτων και σε άλλες κυστικές νεφροπάθειες, **δεν μπορεί να τεθεί οριστική διάγνωση προγεννητικά**
- Ωστόσο, επί ανίχνευσης των ανωτέρω ευρημάτων, θα πρέπει να γίνει υπερηχογράφημα νεφρών στους γονείς

Νεογνική περίοδος

- Εικόνα ανάλογη της σοβαρότητας της νεφρικής βλάβης
- Περιλαμβάνει:
 - ✓ Αναπνευστική δυσχέρεια
 - ✓ Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας
 - ✓ Τριάδα Potter, στις πιο σοβαρές περιπτώσεις

Αναπνευστική δυσχέρεια

Ολιγοϋδράμνιο



Πνευμονική
υποπλασία



Πνευμονική
ανεπάρκεια



Αναπνευστική
δυσχέρεια

Η πνευμονική λειτουργία επηρεάζεται συχνά από την περιορισμένη κινητικότητα του διαφράγματος που προκαλείται από τον υποαερισμό, λόγω των μαζικά διογκωμένων νεφρών ή λόγω πνευμοθώρακα, μια σχετικά συχνή επιπλοκή.

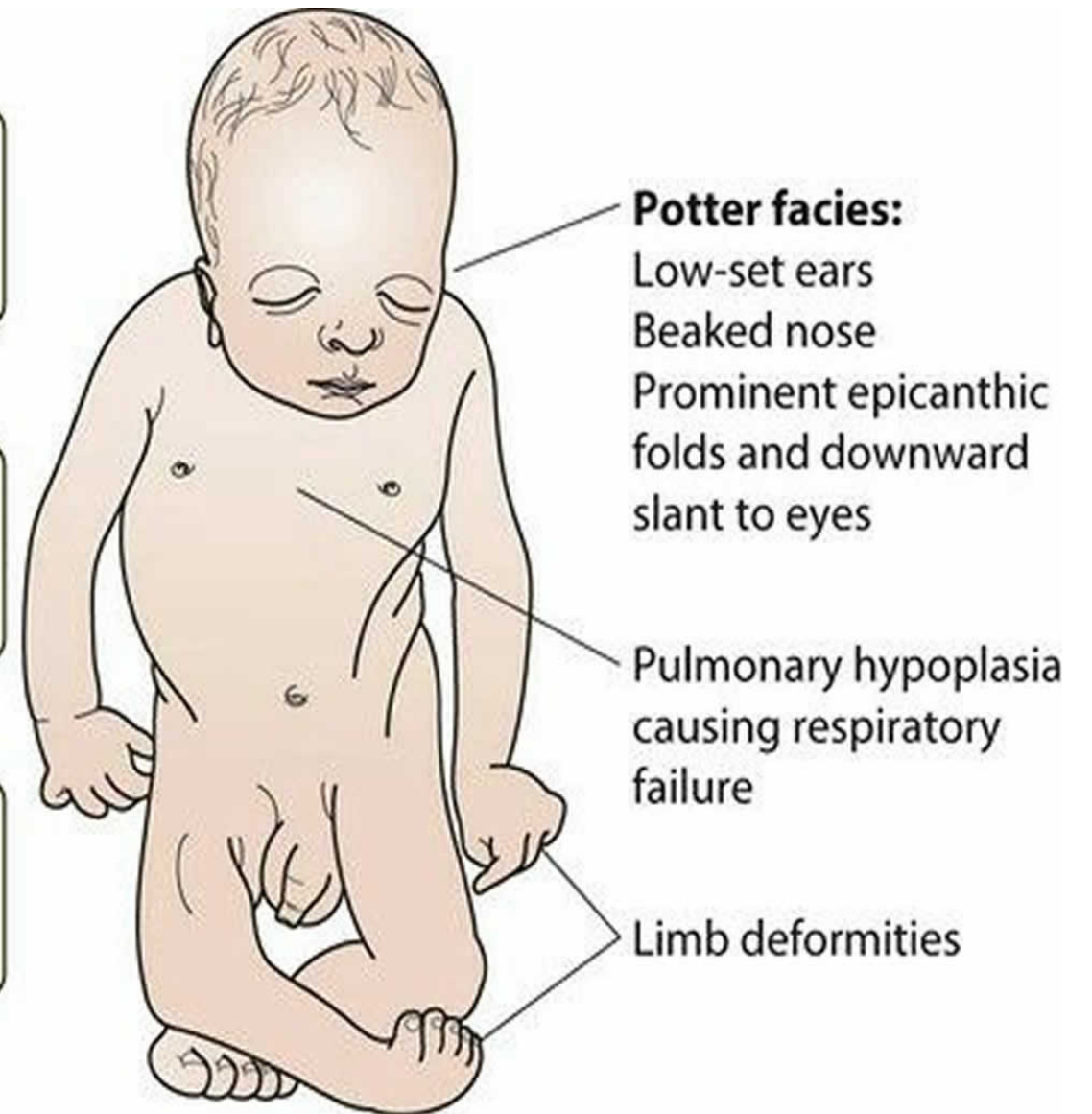
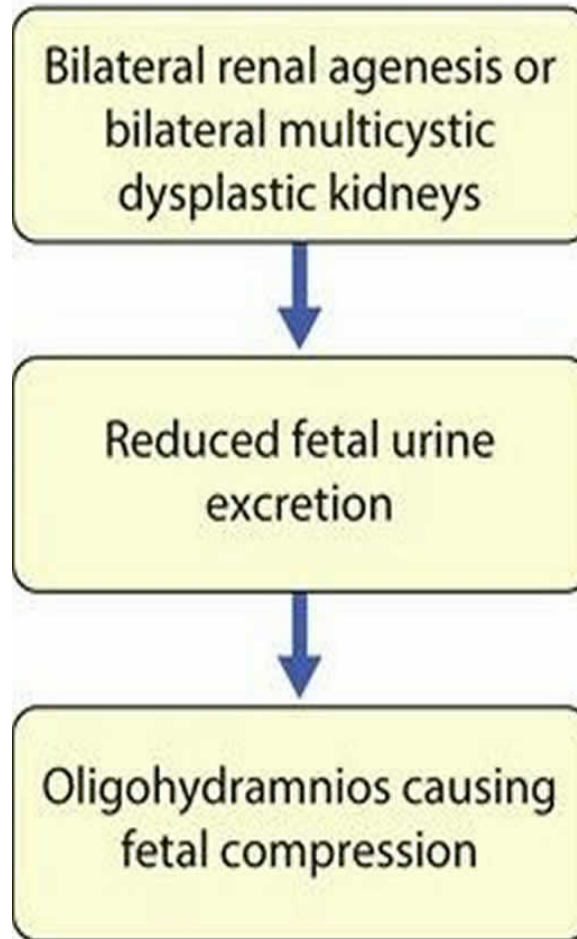
Νεφρικές εκδηλώσεις

- αμφοτερόπλευρα σημαντικά διογκωμένοι νεφροί
- διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας:
↑κρεατινίνη, ουρία, έως και νεφρική νόσο τελικού σταδίου
- υπέρταση
- υπονατριαιμία λόγω αδυναμίας μέγιστης αραίωσης των ούρων



Τριάδα Potter

- Παραμορφώσεις άκρων
- Χαρακτηριστική εμφάνιση του προσώπου
- Πνευμονική υποπλασία



Βρεφική και παιδική ηλικία

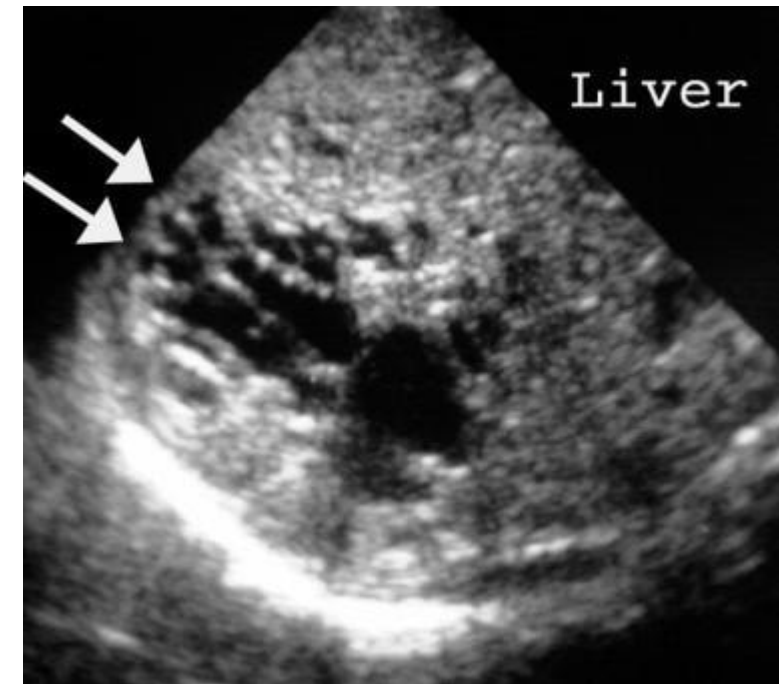
- Ασθενείς που επιβιώνουν από τη νεογνική περίοδο → βελτίωση νεφρικής λειτουργίας λόγω νεφρικής ωρίμανσης
- Με την πάροδο του χρόνου → προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συχνά καταλήγει σε NNTΣ
- Συχνά συνυπάρχει επιδείνωση της νόσου στο ήπαρ και τα χοληφόρα

Νεφρικές εκδηλώσεις

1. Διαταραχή ικανότητας συμπύκνωσης των ούρων: πολυουρία και πολυδιψία
2. Μεταβολική οξέωση
3. Υπέρταση
4. Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος
5. Ήπια πρωτεϊνουρία, γλυκοζουρία, υπερφωσφατουρία και αυξημένη απέκκριση Mg στα ούρα
6. Προοδευτική μείωση του GFR

Ηπατοχολικές εκδηλώσεις

- Ηπατομεγαλία
- U/S: αυξημένη ηχογένεια, διάταση χοληφόρων και παρουσία κύστεων
- Πυλαία υπέρταση (δευτερογενώς λόγω συγγενούς ηπατικής ίνωσης): σχετίζεται με υπερσπληνισμό, θρομβοπενία, ασκίτη και αιμορραγία από οισοφαγικούς κίρσους
- Οξεία βακτηριακή χολαγγειίτιδα



Άλλα ευρήματα

- ✓ Δυσκολίες σίτισης
- ✓ Θρομβοπενία
- ✓ Διαταραχή της ανάπτυξης
- ✓ Κίνδυνος νευρογνωστικής δυσλειτουργίας
- ✓ Υπερτροφία αριστερής κοιλίας

Διάγνωση (1)

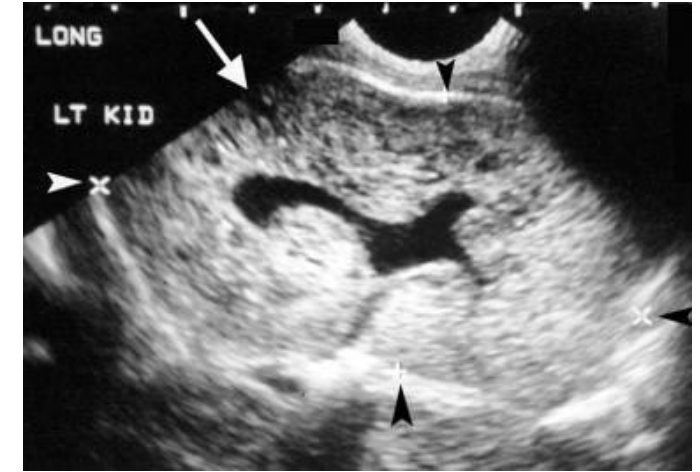
Υπερηχογραφικά ευρήματα

Νεφροί

- αμφοτερόπλευρα διευρυμένοι, υπερηχογενείς νεφροί με φτωχή φλοιώδη και μυελώδη διαφοροποίηση
- πολλαπλές μικροκύστεις
- μακροκύστεις: κυρίως σε μεγαλύτερα παιδιά

Ήπαρ

- ηπατομεγαλία
- αυξημένη ηχογένεια
- διάταση των περιφερικών ενδοηπατικών πόρων και των κύριων χοληφόρων
- κύστεις
- σημεία πυλαίας υπέρτασης

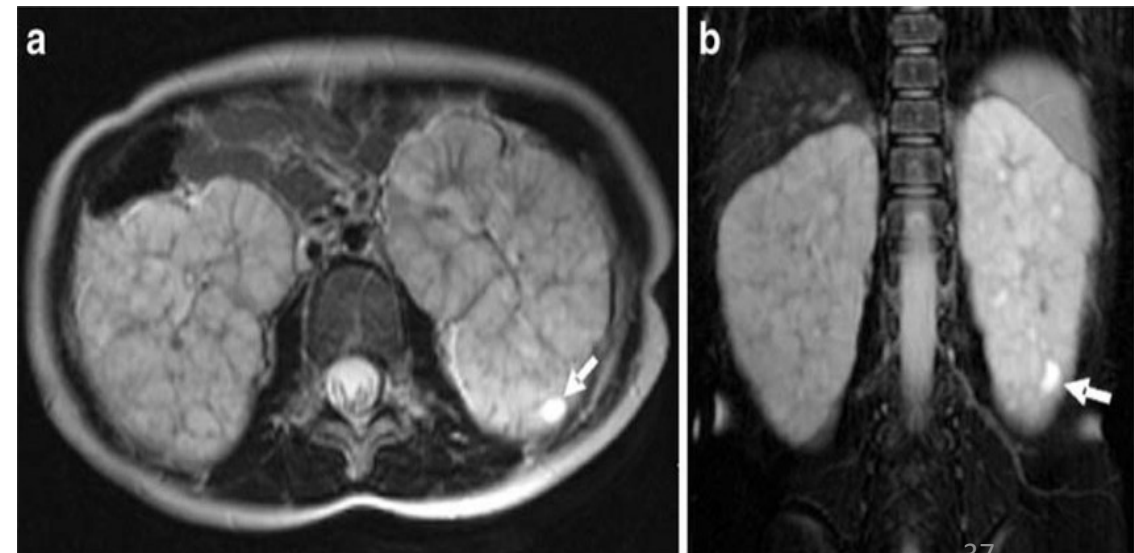


Διάγνωση (2)

- Απεικόνιση (CT/MRI)
- Μοριακός γενετικός έλεγχος: **δεν είναι απαραίτητος για την διάγνωση σε ασθενείς που πληρούν τα κλινικά κριτήρια**

Μπορεί να είναι χρήσιμος σε:

1. αβέβαιη διάγνωση, παρά τις απεικονιστικές μελέτες
2. προγεννητική διάγνωση
3. γενετική συμβουλευτική - εντοπισμός φορέων μεταλλαγμένου PKHD1 (σπάνια DZIP1L)



Θεραπεία

- Δεν υπάρχει οριστική θεραπεία, κυρίως υποστηρικτικά μέτρα
- Νεογνά → πολύ σημαντική η υποστήριξη της αναπνοής μετά τη γέννηση
- Άλλες παράμετροι αξιολόγησης για κάθε ηλικία (υποστηρικτή αντιμετώπιση αναλόγως ευρημάτων):
 - Α.Π.
 - εργαστηριακός έλεγχος (νεφρική και ηπατική λειτουργία)
 - σίτιση
- Νεφρική νόσος τελικού σταδίου:
 - ✓ μεταμόσχευση νεφρού
 - ✓ αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση



Συμπεράσματα – Σύγκριση ADPKD/ARPKD

Πολυκυστικοί νεφροί+
κύστες σε άλλα όργανα→
σκέφτομαι πολυκυστική
νόσο→ διάγνωση→
πρόληψη→ αποφυγή ΧΝΝ

	ADPKD	ARPKD
Τρόπος κληρονόμησης	Αυτοσωμικός Επικρατούν	Αυτοσωμικός υπολειπόμενος
Ηλικία εκδήλωσης	3 ^η -4 ^η δεκαετία	Νεογνική ηλικία
Υπεύθυνη πρωτείνη	Πολυκυστίνη 1,2	Ινοκυστίνη
Συχνότητα	1/400-1/1000 γεννήσεις	1/20.000 γεννήσεις
Πρόγνωση	Σχετικά καλή	Βαριά
Νεφρικές κύστες	παντού	Αθροιστικό σωληνάριο

Βιβλιογραφία (1)

- Patrick Niaudet, MD, Autosomal recessive polycystic kidney disease in children, UptoDate, September 2022
- Dominique J. McConnachie, Jennifer L. Stow, and Andrew J. Mallett, Ciliopathies and the Kidney: A Review, AJKD, October 2020
- Carsten Bergmann, , Lisa M. Guay-Woodford, Peter C. Harris, Shigeo Horie, Dorien J. M. Peters, and Vicente E. Torres, Polycystic kidney disease, HHS Public Access, June 2019
- Gregory J. Pazour, Intraflagellar Transport and Cilia-Dependent Renal Disease: The Ciliary Hypothesis of Polycystic Kidney Disease, JASN, October 2004
- Patrick Niaudet, MD , Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in children, UpToDate, Sept.2022
- Niloofar Nobakht, Ramy M. Hanna, Maha Al-Baghdadi, Khalid Mohammed Ameen, Farid Arman, Ehsan Nobakht, Mohammad Kamgar, and Anjay Rastogi, Advances in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Clinical Review, Kidney Medicine, March 2020
- Kim Zuber, Jane S. Davis, Stacy Amrhein, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, Clinical Reviews, 2011
- Patricia D. Wilson, Ph.D., Polycystic Kidney Disease, The new England Journey of Medicine, 2004
- Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Clin Invest. 2014 Jun;124(6):2315-24.

Βιβλιογραφία (2)

- Emilie Cornec-Le Gall, Ahsan Alam, Ronald D Perrone, Autosomal dominant polycystic kidney disease, The Lancet, February 2019
- York Pei, MD, FRCPC, FACP, FASN, Terry Watnick, MD, Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Genetics of the disease and mechanisms of cyst growth, UpToDate, November 2020
- Δέσποινα Τράμμα, Κωνσταντίνος Κολλιός, Κληρονομικές κυστικές παθήσεις των νεφρών. Στο Βιβλίο: *Βασική Παιδιατρική*. Editors: Κανακούδη-Τσακαλίδου Φ, Κατζός Γ, Παπαχρήστου Φ και Δρόσου-Αγακίδου Β. 3^η έκδοση, University Studio Press, σελ 523-524, **2017**
- Μ. Στάγκου, Γ. Ευστρατιάδης, Αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών, Βιβλίο: *Εσωτερική Παθολογία*, 5^η έκδοση, University Studio Press, σελ.476-478, 2017
- Anjay Rastogi , Khalid Mohammed Ameen , Maha Al-Baghdadi, Kelly Shaffer, Niloofar Nobakht , Mohammad Kamgar, Edgar V Lerma, Autosomal dominant polycystic kidney disease: updated perspectives, Dovepress, May 2019
- Autosomal dominant polycystic kidney disease, radiopedia.org
- Frederico Moraes Ferreira, Elieser Hitoshi Watanabe, and Luiz Fernando Onuchic, Chapter7 Polycystins and Molecular Basis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, 2015 Codon Publications.
- Κωνσταντίνος Δ. Κολλιός, 60ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 2022

Ευχαριστούμε για την προσοχή σας!