

## Αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νόσος των νεφρών

- *Συγγραφείς: Χρυσούλα Κοσμέρη, Αικατερίνη Σιώμου*
- *Επιμέλεια: Κωνσταντίνος Κολιός, Ευγενία Πρέκα*

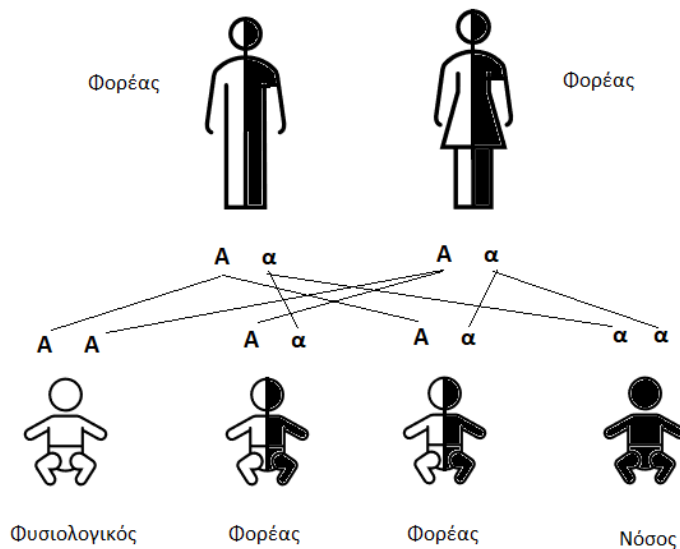
### Εισαγωγή

Η αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νόσος των νεφρών (autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD) είναι μια κληρονομούμενη νόσος η οποία ξεκινά νωρίς στη ζωή και **προσβάλλει συνήθως βρέφη ή μικρά παιδιά**. Χαρακτηρίζεται από διόγκωση και των δύο νεφρών λόγω γρήγορης ανάπτυξης κύστεων και διαταραχή της ανάπτυξης του ήπατος λόγω διάτασης των πόρων που υπάρχουν στο ήπαρ (χοληφόροι πόροι) και συγγενούς ηπατικής ίνωσης. Κάποιοι ασθενείς έχουν **κυρίως νεφρική νόσο** και άλλοι έχουν **κυρίως ηπατική νόσο** χωρίς να είναι ξεκάθαρο γιατί υπάρχει αυτή η διαφοροποίηση και με την πάροδο του χρόνου μπορεί να εμφανιστεί ανεπάρκεια κάποιου από αυτά τα όργανα.

Υπολογίζεται ότι η νόσος εμφανίζεται σε 1 σε 20.000 γεννήσεις και προσβάλλει τόσο τα αγόρια όσο και τα κορίτσια. Οι ασθενείς που εμφανίζουν τη νόσο πιο αργά στην παιδική ηλικία έχουν συνήθως καλύτερη πρόγνωση. Αντίθετα, **τα βρέφη που έχουν σημεία της νόσου πριν ακόμα γεννηθούν, έχουν συνήθως σοβαρή νόσο**.

### Πώς κληρονομείται;

Η νόσος προκαλείται από βλάβη σε ένα γονίδιο που ονομάζεται PKHD1 (polycystic kidney and hepatic disease, πολυκυστική νεφρική και ηπατική νόσος) που φυσιολογικά εκφράζει μια πρωτεΐνη που λέγεται ινοκυστίνη. Κάθε γονίδιο έχει δύο αντίγραφα, το ένα προέρχεται από τη μητέρα και το άλλο από τον πατέρα ενός ατόμου. Για να εμφανιστεί η συγκεκριμένη νόσος στα παιδιά πρέπει να υπάρχει βλάβη (μετάλλαξη) και στα δύο αντίγραφα του γονιδίου PKHD1, για αυτό και ονομάζεται αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος. Χρειάζεται δηλαδή κανείς να κληρονομήσει το παθολογικό γονίδιο και από τους δύο γονείς. Χαρακτηριστικά ο κάθε γονέας που έχει μόνο ένα παθολογικό γονίδιο δεν έχει συμπτώματα της νόσου. Οι γονείς αυτοί έχουν 25% πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί με τη συγκεκριμένη νόσο όπως φαίνεται στην Εικόνα 1. Ορισμένες φορές κληρονομείται ένα παθολογικό αντίγραφο του γονιδίου από τον ένα γονέα και προκύπτει βλάβη στο δεύτερο αντίγραφο κατά τη διαδικασία της δημιουργίας του εμβρύου, με το νεογέννητο να εμφανίζει πάλι τη νόσο.



A= ARPKD γονίδιο χωρίς τη μετάλλαξη, α= ARPKD γονίδιο με τη μετάλλαξη

Εικόνα 1. Τρόπος κληρονομικότητας αυτοσωμικής υπολειπόμενης πολυκυστικής νόσου των νεφρών

### Ποιες είναι οι εκδηλώσεις της νόσου;

Τα όργανα πο προσβάλλει η νόσος είναι κυρίως **οι νεφροί και το ήπαρ**. Οι νεφροί έχουν πολλαπλές κύστες, που στην πραγματικότητα πρόκειται για **διατάσεις των σωληναρίων των νεφρών** που λέγονται αθροιστικά, ενώ στο ήπαρ υπάρχουν **διατάσεις στους χοληφόρους πόρους** και αναπτύσσεται ίνωση (ηπατική ίνωση).

Τα συμπτώματα εμφανίζονται στο ένα τρίτο (1/3) των παιδιών στο 1ο έτος ζωής, στο ένα τρίτο (1/3) εμφανίζονται από το 1ο μέχρι το 20ο έτος της ζωής και στο υπόλοιπο ένα τρίτο (1/3) εμφανίζονται μετά την ηλικία των 20 ετών.

**Κατά την κύηση** μπορεί να παρατηρηθεί ολιγοϋδράμνιο, δηλαδή μειωμένη ποσότητα αμνιακού υγρού, το οποίο μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές στο έμβρυο. Η πιο σοβαρή από αυτές είναι η **διαταραχή της ανάπτυξης των πνευμόνων (πνευμονική υποπλασία)**. Λόγω αυτής της υποπλασίας μετά τη γέννηση μπορεί ένα νεογνό να έχει αναπνευστική δυσχέρεια. Επίσης οι πολύ μεγάλοι νεφροί μπορεί να πιέζουν τους πνεύμονες και το στομάχι ενός νεογέννητου ή μικρού βρέφους και αυτό να δυσκολεύει την αναπνοή και τη σίτισή του. Τις πρώτες ημέρες ζωής μπορεί κανείς να διαπιστώσει τους διογκωμένους νεφρούς ψηλαφώντας την κοιλιά του. Σε ένα μικρό βρέφος μπορεί επίσης να παρατηρηθεί **αυξημένη αρτηριακή πίεση** που είναι συχνά σοβαρή και χρειάζεται να δοθεί αγωγή με φάρμακο για να ελεγχθεί. Οι νεφροί είναι πολύ μεγάλοι σε μέγεθος λόγω των πολυάριθμων μικρών κύστεων και όσο προχωράει η νόσος μπορεί να δημιουργηθούν ουλές και ατροφία και στους δύο νεφρούς που μπορεί να οδηγήσουν τελικά σε νεφρική ανεπάρκεια. Τα παιδιά εκτός από υπέρταση, μπορεί να εμφανίζουν **λοιμώξεις στους νεφρούς (ουρολοιμώξεις)** και άλλες διαταραχές, όπως **απώλεια πρωτεΐνης από τους νεφρούς (πρωτεϊνουρία)**. Η

**νεφρική ανεπάρκεια** που καταλήγει σε τελικού σταδίου εμφανίζεται στο 50% των παιδιών μέχρι τα 10 έτη ζωής.

Το ήπαρ είναι επίσης μεγάλο σε μέγεθος λόγω της διάταξης των χοληφόρων πόρων. Στο ήπαρ αναπτύσσεται προοδευτικά ίνωση που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια της λειτουργίας του. Μπορεί να εμφανιστούν επιπλοκές από τη δυσλειτουργία του ήπατος, όπως **πυλαία υπέρταση** αλλά και σοβαρές λοιμώξεις, όπως **χολαγγειίτιδα**. **Στα παιδιά που έχουν κυρίως νόσο του ήπατος μπορεί να μην υπάρχουν συμπτώματα από τους νεφρούς ή να συνυπάρχει τόσο αρτηριακή υπέρταση όσο και νεφρική ανεπάρκεια.**

### **Πώς γίνεται η διάγνωση της νόσου;**

Η υποψία για την αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νόσο των νεφρών τίθεται σε νεογνό

- που είχε μειωμένο αμνιακό υγρό στην κύηση
- που γεννιέται με υποπλασία των πνευμόνων
- που έχει υπέρταση ή ψηλαφητές μάζες στην κοιλιά του.

Η **διάγνωση** γίνεται με υπερηχογράφημα νεφρών το οποίο δείχνει τους μεγάλους νεφρούς και πιθανά μεγάλο ήπαρ με ίνωση. Χαρακτηριστικά **το υπερηχογράφημα νεφρών των γονέων δεν αναδεικνύει κύστεις στους νεφρούς ή στο ήπαρ**. Η διάγνωση υποστηρίζεται ακόμη περισσότερο αν υπάρχουν παρόμοια ευρήματα και σε άλλα παιδιά της οικογένειας ή αν οι γονείς είναι συγγενείς. Μπορεί να γίνει επιβεβαίωση της διάγνωσης με **γενετικό έλεγχο** ο οποίος θα αναγνωρίσει τη μετάλλαξη και στα δύο αντίγραφα του υπεύθυνου γονιδίου.

### **Ποια είναι η θεραπεία και η παρακολούθηση των ασθενών;**

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τη νόσο και η θεραπεία στοχεύει κυρίως στην αντιμετώπιση των επιπλοκών από τη νόσο.

- **Αναπνευστική υποστήριξη** μπορεί να χρειαστεί να γίνει στα νεογνήματα που υπάρχει πνευμονική υποπλασία
- **Ρινογαστρικός καθετήρας** (καθετήρας στο στομάχι) ίσως χρειαστεί σε νεογνά που δεν μπορούν να σιτιστούν ικανοποιητικά
- **Η υψηλή αρτηριακή πίεση** πρέπει να αντιμετωπίζεται προσεκτικά με φαρμακευτική αγωγή. Συνήθως χρησιμοποιούνται αντιυπερτασικά φάρμακα όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου
- Τα παιδιά που έχουν προβλήματα από την πίεση που ασκείται στα όργανά τους από τους πολύ μεγάλους νεφρούς **ίσως χρειαστεί να αφαιρέσουν τον ένα ή και τους δύο νεφρούς**, κάτι που θα μειώσει την κοιλιακή δυσφορία και θα βοηθήσει στη σίτιση τους. Παρόλα αυτά, σε περίπτωση αφαίρεσης και των

δύο νεφρών τότε το παιδί θα χρειαστεί να τεθεί σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης

- Η λειτουργία των νεφρών και του ήπατος πρέπει να παρακολουθείται με εξετάσεις αίματος συχνά
- Σε παιδιά με προχωρημένου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία εκλογής είναι η μεταμόσχευση ή νεφρική κάθαρση (αν δεν υπάρχει δυνατότητα μεταμόσχευσης pre-emptively). Η μεταμόσχευση νεφρού είναι η οριστική θεραπεία της νόσου καθώς η νόσος δεν υποτροπιάζει στο μόσχευμα και η πρόγνωση είναι καλή.
- **Εάν υπάρχει εκτεταμένη ηπατική βλάβη, τότε ίσως χρειαστεί μεταμόσχευση ήπατος. Σε ορισμένα παιδιά μπορεί να γίνει ταυτόχρονα μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος** αν υπάρχει ανεπάρκεια της λειτουργίας και των δύο αυτών οργάνων.
- Οι ασθενείς που έχουν συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό, πρέπει πάντα να ελέγχονται για ουρολοιμώξη ή χολαγγειίτιδα και να αντιμετωπίζονται άμεσα με αντιβιοτική αγωγή

### Γενετική συμβουλευτική

Οι γονείς που αποκτούν παιδί με αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νόσο των νεφρών πρέπει να γνωρίζουν ότι αν αποκτήσουν ένα νέο παιδί αυτό έχει:

- 25% πιθανότητα να έχει τη νόσο (αδέρφια που έχουν κληρονομήσει τα ίδια γονίδια, μπορεί να έχουν αρκετά διαφορετικές εκδηλώσεις της νόσου)
- 50% πιθανότητα να είναι φορέας του ενός παθολογικού γονιδίου (χωρίς να εμφανίζει τη νόσο)
- 25% πιθανότητα να μη κληρονομήσει κανένα παθολογικό γονίδιο
- Ο κίνδυνος να αναπτύξει τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια είναι μεγαλύτερος αν οι εκδηλώσεις της νόσου ξεκινούν από την εμβρυική ζωή, αν δηλαδή το έμβρυο έχει ολιγοϋδράμνιο ή αν έχει μεγάλους νεφρούς μετά τη γέννηση

Η προγεννητική διάγνωση είναι δυνατή αν η οικογένεια έχει γνωστή κληρονομικότητα για τη νόσο.

### Ποια είναι η πρόγνωση;

Η πρόγνωση εξαρτάται από την ηλικία εμφάνισης της νόσου, που καθορίζει πόσο γρήγορα θα εμφανιστεί δυσλειτουργία νεφρών ή ήπατος. **Η πλειοψηφία των παιδιών εμφανίζει τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια έως την ηλικία των 15 ετών.** Οι

επιπλοκές που εμφανίζονται στα νεογνά μπορεί να είναι πολύ σοβαρές, ειδικά αυτές που σχετίζονται με την υποπλασία των πνευμόνων.

### **Βιβλιογραφία**

1. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, 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: 611-617
2. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. *Pediatrics* 2014; 134: e833-845
3. Büscher R, Büscher AK, Weber S, et al. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1915-1925
4. Bergmann C. Early and Severe Polycystic Kidney Disease and Related Ciliopathies: An Emerging Field of Interest. *Nephron*. 2019; 141: 50-60