

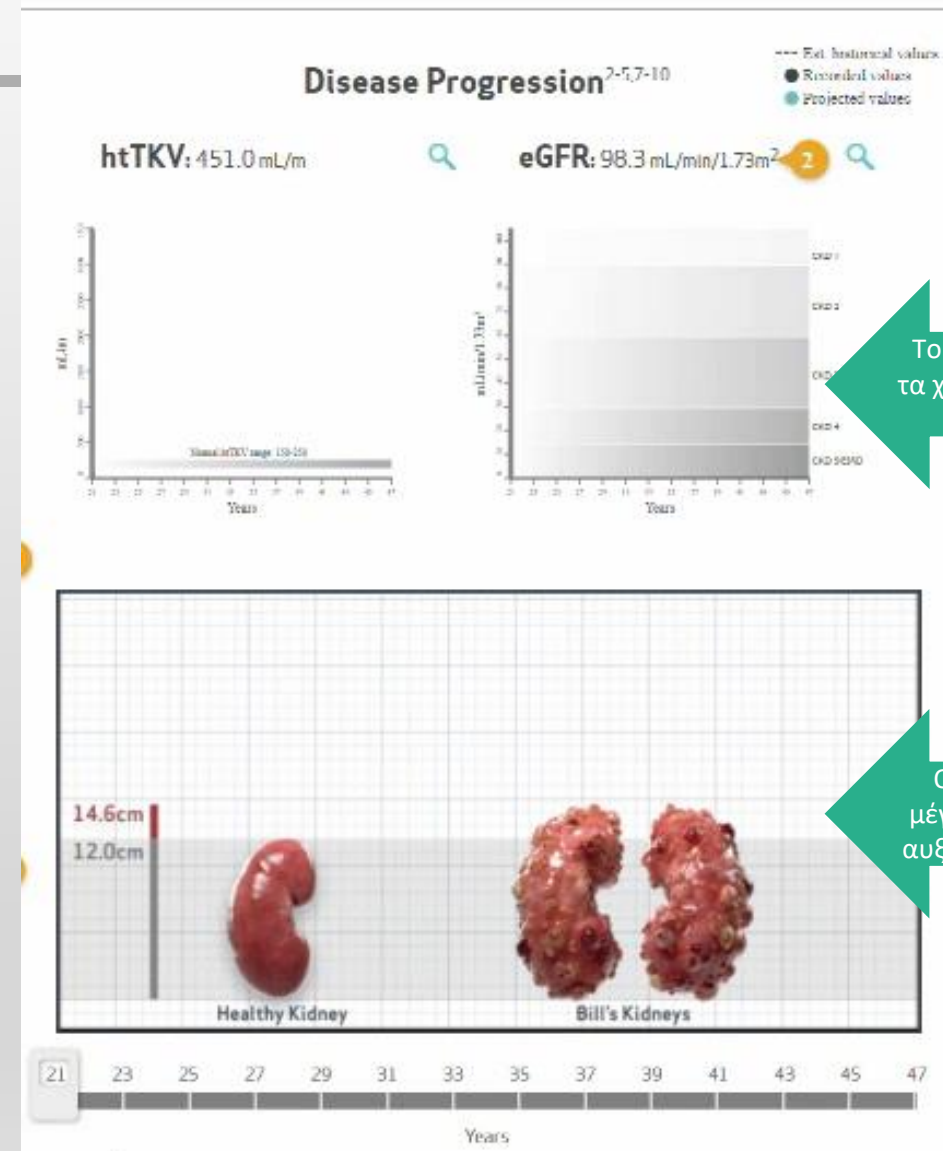


# Πολυκυστικοί νεφροί: Διαφορική διάγνωση από άλλες κυστικές παθήσεις των νεφρών

Γιώργος Σπανός  
Νεφρολόγος - Επιμελητής Α'  
ΓΝΘ "Γ. Παπανικολάου"

# ADPKD

- Αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νεφρική νόσος (ADPKD) η πιο συχνή γενετική διαταραχή
- Εμφανίζεται σε 1/500 - 1/1000 γεννήσεις
- Συνήθης ηλικία διάγνωσης τα 20 με 30 έτη



# ADPKD

## Out of every 100 people with ADPKD...



About 78 have a  
*PKD1* gene alteration



About 14 have a  
*PKD2* gene alteration



About 6 don't have a gene  
alteration found during testing



The rest have alterations in other genes linked to  
ADPKD (*IFT140*, *GANAB*, *ALG9*, *ALG5*, or *DNAJB11*)

# ADPKD

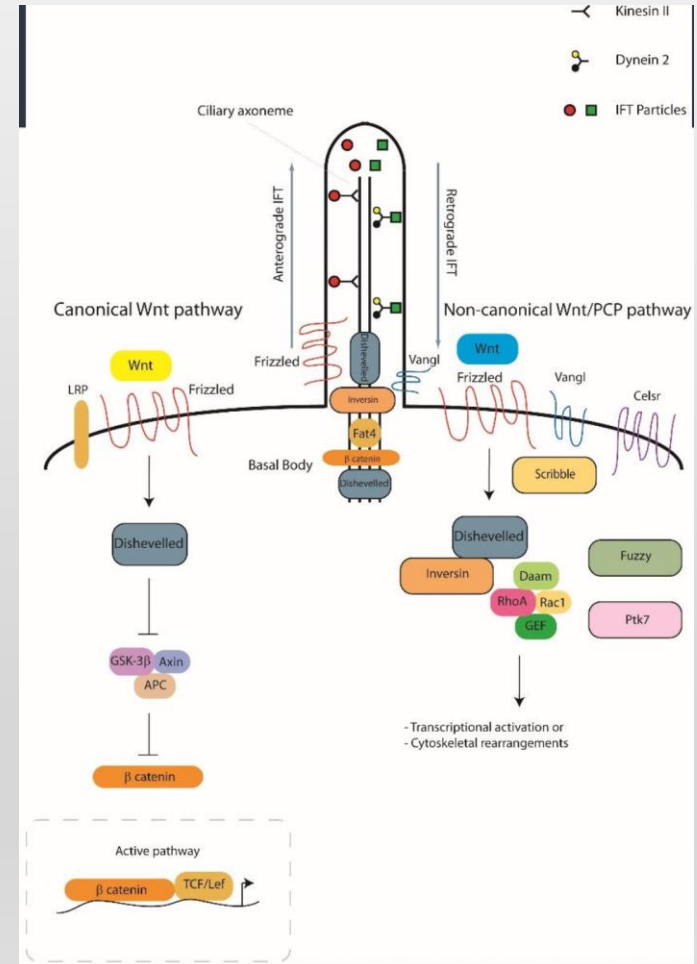
Μεταλλάξεις PKD 1 και 2

διαταραχή των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών πολυκυστίνης 1 και 2

αποδιαφοροποίηση και υπερπλασία του σωληναριακού επιθηλίου

υπερπλασία των κυττάρων, δημιουργία, αύξηση μεγέθους των κύστεων

προοδευτικά ίνωση και εξέλιξη σε ΤΣΧΝΝ



# ADPKD

- Οι ασθενείς παρουσιάζουν οικογενειακό ιστορικό σε μεγάλο ποσοστό 75-90%
- Μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια, ακόμη και μέσα στην ίδια οικογένεια
- Σε ασθενείς με ADPKD η βαρύτητα στη νεφρική επιβίωση είναι χειρότερη σε μετάλλαξη αποκοπής (truncating) PKD1 > μετάλλαξη μη-αποκοπής PKD1 > μετάλλαξη PKD2 > μετάλλαξη όχι PKD1 ή PKD2.

# ADPKD

Συμπτώματα μπορεί να ποικίλουν και οφείλονται σε

- διαταραχή συμπυκνωτικής ικανότητας ούρων,
- λοίμωξη,
- αιματουρία,
- λιθίαση,
- νεφρική νόσο

Συχνά συνυπάρχουν

- αρτηριακή υπέρταση,
- πολλαπλές ηπατικές κύστες,
- ανευρίσματα στον εγκέφαλο,
- βαλβιδοπάθειες,
- εκκολπωμάτωση παχέος εντέρου.

# ADPKD - Διάγνωση

- Η διάγνωση συνήθως ξεκινάει από το θετικό οικογενειακό ιστορικό,
  - ανάδειξη κύστεων σε τυχαία εξέταση
  - σπανιότερα σε μη ειδική συμπτωματολογία
- απεικονιστικές εξετάσεις
  - US
  - CT
  - MRI
- Γενετικός έλεγχος είναι το βασικό διαγνωστικό κριτήριο αλλά συνήθως πραγματοποιείται στα
  - πλαίσια έρευνας και
  - ασθενών χωρίς οικογενειακό ιστορικό χωρίς ξεκάθαρη διάγνωση (υψηλό κόστος)

# ADPKD - διαγνωστικά κριτήρια

Το 1994 οι Ravine et al πρότειναν διαγνωστικά κριτήρια (στόχευαν ασθενείς με PKD1)

Criteria	PPV, NPV (%) at age:					
	20	30	40	50	60	70
≥ 1 cyst	100, 96.6	97.7, 100	96.9, 100	77.2, 100	73.8, 100	45.5, 100
≥ 2 cysts*	100, 96.6	99.2, 100	98.9, 100	95.6, 100	94.7, 100	61.2, 100
≥ 2 cysts in one kidney, ≥ 1 cyst in the other	100, 90.5	99.2, 100	98.9, 100	98.2, 100	97.9, 100	85.2, 100
≥ 2 cysts in each kidney	100, 87.7,	100, 100	100, 100	100, 100	100, 100	90.7, 100
≥ 4 cysts in each kidney	100, 85.1	100, 89.9	100, 100	100, 100	100, 100	96.9, 100

\*Unilateral or bilateral.

Table 5: **Positive (PPV) and negative (NPV) predictive values of various ultrasound diagnostic criteria**

# Diagnosis

# Exclusion

Diagnostic Purpose	Age (years)	Imaging Findings	Family History of PKD1	Family History of PKD2	Family History with Unknown ADPKD Gene Type
<b>Confirmation</b>					
	15 to 29	Total of $\geq 3$ cysts*	PPV: 100% Sensitivity: 94.3%	PPV: 100% Sensitivity: 69.5%	PPV: 100% Sensitivity: 81.7%
	30 to 39	Total of $\geq 3$ cysts*	PPV: 100% Sensitivity: 96.6%	PPV: 100% Sensitivity: 94.9%	PPV: 100% Sensitivity: 95.5%
	40 to 59	$\geq 2$ cysts in each kidney	PPV: 100% Sensitivity: 92.6%	PPV: 100% Sensitivity: 88.8%	PPV: 100% Sensitivity: 90.0%

Diagnostic Purpose	Age (years)	Imaging Findings	Family History of PKD1	Family History of PKD2	Family History with Unknown ADPKD Gene Type
<b>Exclusion</b>					
	15 to 29	Total of $\geq 1$ cyst*	NPV: 99.1% Specificity: 97.6%	NPV: 83.5% Specificity: 96.6%	NPV: 90.8% Specificity: 97.1%
	30 to 39	Total of $\geq 1$ cyst*	NPV: 100% Specificity: 96.0%	NPV: 96.8% Specificity: 93.8%	NPV: 98.3% Specificity: 94.8%
	40 to 59	Total of $\geq 1$ cyst*	NPV: 100% Specificity: 93.9%	NPV: 100% Specificity: 93.7%	NPV: 100% Specificity: 93.9%

Adapted, with permission, from Pei et al. All values presented are mean estimates. PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value

\*unilateral or bilateral

- Ηλικία >60 έτη και οικογενειακό ιστορικό: παρουσία πάνω από 4 κύστεων σε κάθε νεφρό αρκετή για διάγνωση
- Ηλικία <15 έτη και οικογενειακό ιστορικό: χωρίς ξεκάθαρα κριτήρια για US διάγνωση ADPKD
  - Κάτω των 5 ετών, μέχρι 38% ψευδώς αρνητικά και 25% ψευδώς θετικά
- Χωρίς οικογενειακό ιστορικό: διάγνωση μπορεί να γίνει με την παρουσία πάνω από 10 κύστεων ( $\geq 5$  mm) σε κάθε νεφρό και η πιθανότητα άλλης κυστικής νόσου να αποκλεισθεί

# ADPKD Diagnosis: MRI

- Τα US κριτήρια λειτουργούν καλά για ηλικίες >40 ετών.
- Σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας η ακρίβεια είναι περιορισμένη
- Οι Ravine et al προτείνουν διαγνωστικά κριτήρια με βάση MRI
- Οι Pei et al σύγκριναν τα διαγνωστικά κριτήρια MRI και US για ασθενείς μικρότερους από 40 έτη
  - Toronto Radiological Imaging Study of Polycystic Kidney Disease (TRISP)
  - Συμπέραναν ότι η παρουσία πάνω από 10 κύστεων σαν κριτήριο έχει ειδικότητα και ευαισθησία 100% σε ασθενείς 16-40
  - Ενώ η παρουσία κάτω από 10 κύστες μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κριτήριο αποκλεισμού (>5 ως δότης νεφρού)

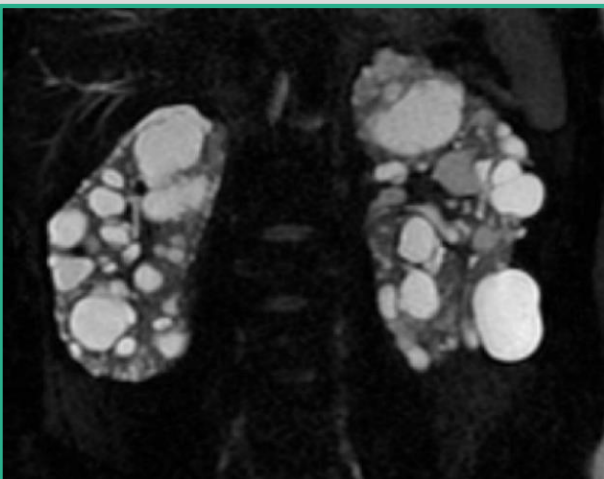
## Τροποποιημένα MRI κριτήρια του Ravine σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό

Age (years)	Number of cysts in both kidneys
<30	5 or more
30-44	6 or more
45-59 (women)	>6
45-59 (men)	>9

## Νεότερα MRI κριτήρια Pei et al

Age (years)	Number of cysts in both kidneys
16-40	>10

Pei et al, J Am Soc Nephrol, 2015  
Kistler et al, Praxis, 2018



Age 16-40 years  
Total >10 cysts  
Sens and Spec 100%

## *Επίκτητα Κυστικά Νεφρικά νοσήματα*

1. Πολλαπλές απλές νεφρικές κύστεις
2. Επίκτητη κυστική νεφρική νόσος (ACKD)
3. Πολυκυστικό νέφρωμα
4. Ετερόπλευρη κυστική νεφρική νόσος (URCD)

## *Διαταραχές ανάπτυξης του νεφρού*

1. Μυελώδης σπογγώδης νεφρός
2. Πολυκυστικός δυσπλαστικός νεφρός (MCDK)

## *Επίκτητα Κυστικά Νεφρικά νοσήματα*

1. Πολλαπλές απλές νεφρικές κύστεις
2. Επίκτητη κυστική νεφρική νόσος (ACKD)
3. Πολυκυστικό νέφρωμα
4. Ετερόπλευρη κυστική νεφρική νόσος (URCD)

## *Διαταραχές ανάπτυξης του νεφρού*

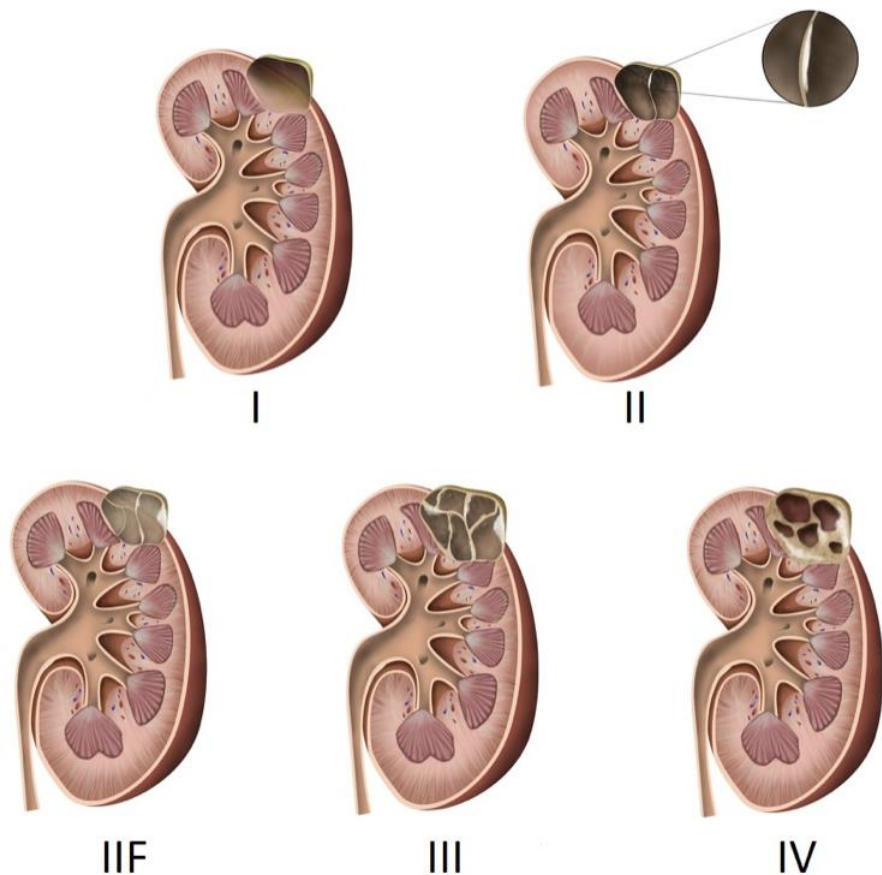
1. Μυελώδης σπογγώδης νεφρός
2. Πολυκυστικός δυσπλαστικός νεφρός (MCDK)

# Πολλαπλές απλές νεφρικές κύστεις

- Οι απλές νεφρικές κύστεις **σπάνια** παρατηρούνται σε νεαρή ηλικία **κάτω των 30**.
- Μελέτες αναφέρουν ότι **>50% ατόμων >50 έτη** παρουσία τουλάχιστον **μίας κύστης**.
- Ο επιπολασμός σχετίζονται με ηλικία φύλο εθνικότητα.
- Αιτιολογία για το σχηματισμό νεφρικών κύστεων πιθανά η ανώμαλη απόκριση λόγω ισχαιμίας ή απόφραξης, με ανάπτυξη κύστεων και αντισταθμιστική υπερδιήθηση που οδηγεί σε απώλεια νεφρώνων.
- Οι απλές νεφρικές κύστεις είναι συνήθως **ασυμπτωματικές** (εκτός αν είναι εξαιρετικά μεγάλες) και έχουν μικρή επίδραση στη νεφρική λειτουργία.
- Συνήθως **αυξάνονται αργά ή παραμένουν αμετάβλητες** με την πάροδο του χρόνου.
- Η ταξινόμηση κατά Bosniak είναι χρήσιμη για τη διαφοροποίηση των κακοήθων κύστεων.

# Πολλαπλές απλές νεφρικές κύστεις Multiple Simple Renal Cysts

## Ταξινόμηση νεφρικών κύστεων κατά **BOSNIAK**



Κατηγορία	Χαρακτηριστικά	Χαρακτηρισμός
<b>I</b>	Απλή, λεπτοτοιχωματική κύστη με απουσία διαφραγματίων, αποτιτανώσεων ή συμπαγών στοιχείων. Πυκνότητα ύδατος και μη ενίσχυση.	Καλοήθης κύστη
<b>II</b>	Απλή κύστη με λίγα λεπτά διαφραγμάτια και ελάχιστες, λεπτές αποτιτανώσεις. Ομοιογενείς, υψηλής πυκνότητας βλάβες <3cm χωρίς ενίσχυση.	Καλοήθης κύστη
<b>IIF</b>	Περισσότερα λεπτά διαφραγμάτια και περισσότερες αποτιτανώσεις. Μικρή πάχυνση του τοιχώματος ή των διαφραγματίων και μικρή ενίσχυσή τους. Απουσία συμπαγών στοιχείων που να ενισχύονται. Ενδονεφρικές, μη ενισχυόμενες, υψηλής πυκνότητας βλάβες >3cm.	Παρακολούθηση. Μικρή πιθανότητα κακοήθειας
<b>III</b>	Κύστεις με παχύ και ανώμαλο τοίχωμα και διαφραγμάτια με ενίσχυση.	Χειρουργική εξαίρεση ή παρακολούθηση. Πιθανότητα κακοήθειας >50%
<b>IV</b>	Κακοήθεις κυστικές αλλοιώσεις με συμπαγή στοιχεία που ενισχύονται με τη χορήγηση σκιαγραφικού.	Χειρουργική εξαίρεση. Μεγάλη πιθανότητα κακοήθειας

## *Επίκτητα Κυστικά Νεφρικά νοσήματα*

1. Πολλαπλές απλές νεφρικές κύστεις
2. **Επίκτητη κυστική νεφρική νόσος Acquired cystic kidney disease (ACKD)**
3. Πολυκυστικό νέφρωμα
4. Ετερόπλευρη κυστική νεφρική νόσος (URCD)

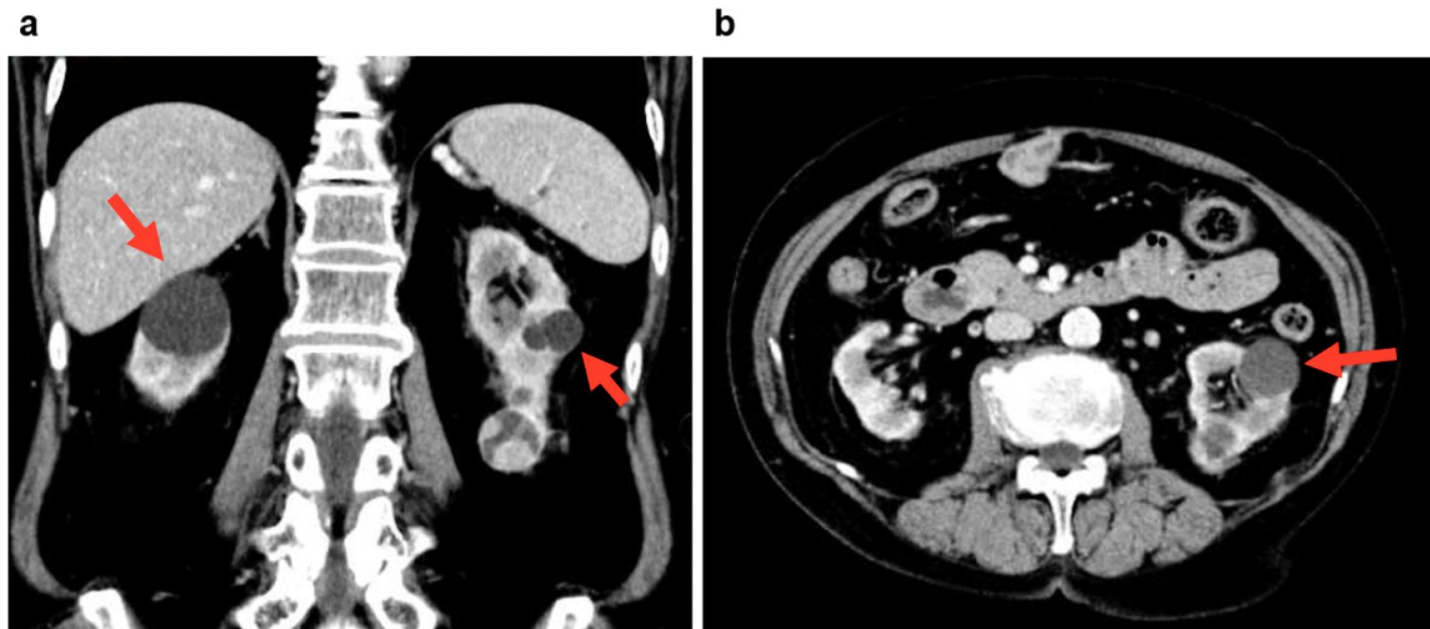
## *Διαταραχές ανάπτυξης του νεφρού*

1. Μυελώδης σπογγώδης νεφρός
2. Πολυκυστικός δυσπλαστικός νεφρός (MCDK)

# Επίκτητη κυστική νεφρική νόσος (ACKD)

- Σε ασθενείς με μακροχρόνια **αιμοκάθαρση**, το νεφρικό παρέγχυμα παρουσιάζει ατροφία και πολλαπλασιασμό των μικροκυστών.
- Η κατάσταση αυτή είναι γνωστή ως επίκτητη κυστική νεφροπάθεια και ο **καρκίνος** μπορεί να αναπτυχθεί από αυτά τα **τοιχώματα των κύστεων**.
- **50% των ασθενών σε TN.**
  - 8-13% προ ένταξης, 13% στα 2 έτη,
  - 50% στα 6 έτη, 87% στα 9 και
  - 100% σε ασθενείς με πάνω από 10 ετη σε TN
- Οι κύστες ACKD συρρικνώνονται σε μέγεθος μετά από Tx νεφρού ο κίνδυνος νεφρικού καρκίνου παραμένει

# Acquired cystic kidney disease (ACKD)



**Figure 2.** Acquired cystic kidney disease (ACKD): 70s, female, history of hemodialysis 3 years (primary disease: diabetic nephropathy), Bosniak class IV (image provided by Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital). (a) Contrast CT image (coronal section): Several low-density cysts (arrow) in both kidneys and a densely stained solid area of cystic lesions is visible on the inferior pole of the left kidney. (b) Contrast CT image (horizontal section): Several low-density cysts (arrow) in both kidneys and a densely stained solid area of cystic lesions is visible on the inferior pole of the left kidney.

## *Επίκτητα Κυστικά Νεφρικά νοσήματα*

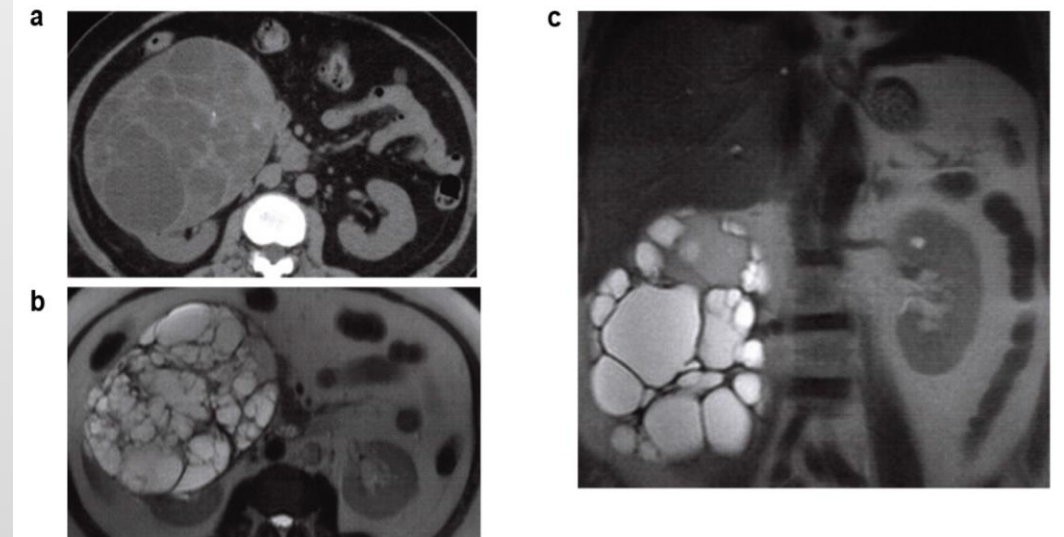
1. Πολλαπλές απλές νεφρικές κύστεις
2. Επίκτητη κυστική νεφρική νόσος
3. Πολυκυστικό νέφρωμα (πολύχωρο κυστικό νέφρωμα, πολύχωρη νεφρική κύστη) Polycystic Nephroma (multilocular renal cyst, multilocular cystic nephroma)
4. Ετερόπλευρη κυστική νεφρική νόσος (URCD)

## *Διαταραχές ανάπτυξης του νεφρού*

1. Μυελώδης σπογγώδης νεφρός
2. Πολυκυστικός δυσπλαστικός νεφρός (MCDK)

# Πολυκυστικό νέφρωμα (πολύχωρο κυστικό νέφρωμα, πολύχωρη νεφρική κύστη)

- Σπάνια μορφή καλοήθους κυστικής νεφρικής νόσου
- Ηλικιακή κατανομή
  - μεταξύ 2 έως 4 ετών (αναλογία ανδρών προς γυναίκες είναι 3:1) και
  - μεταξύ 40-60 (αναλογία ανδρών προς γυναίκες αυτή είναι 1:9)
- Η αιτιολογία παραμένει ασαφής.
- Ο νεφρικός ιστός είναι φυσιολογικός στις περιοχές όπου δεν υπάρχουν βλάβες.



**Figure 3.** Multilocular renal cyst, multilocular cystic nephroma, polycystic nephroma: 60s, female, no family history of polycystic kidney disease or end-stage kidney disease, no history of hepatic cysts, cerebral aneurysm, or heart valve disease, kidney function eGFR 82.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (image provided by Toranomom Hospital). (a) Non-contrast CT image (horizontal section): well-defined multilocular mass is visible on the right kidney. (b) MRI T2-weighted image (horizontal section): hyperintense polycystic mass (hypointense septum) is visible on the right kidney. (c) MRI T2-weighted image (coronal section): hyperintense polycystic mass (hypointense septum) is visible on the right kidney.

## *Επίκτητα Κυστικά Νεφρικά νοσήματα*

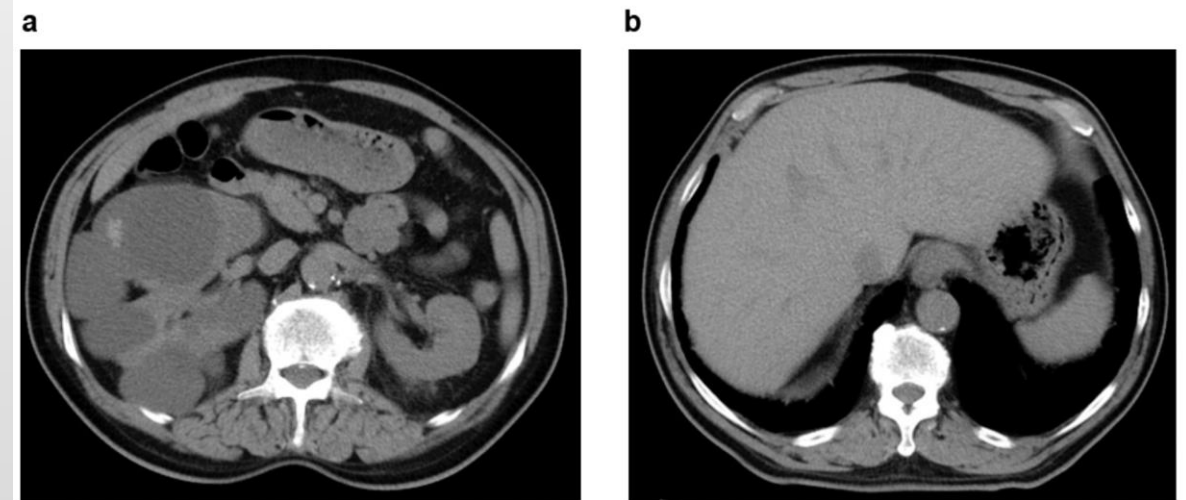
1. Πολλαπλές απλές νεφρικές κύστεις
2. Επίκτητη κυστική νεφρική νόσος (ACKD)
3. Πολυκυστικό νέφρωμα
4. **Ετερόπλευρη κυστική νεφρική νόσος - Unilateral renal cystic disease (URCD)**

## *Διαταραχές ανάπτυξης του νεφρού*

1. Μυελώδης σπογγώδης νεφρός
2. Πολυκυστικός δυσπλαστικός νεφρός (MCDK)

# Ετερόπλευρη κυστική νεφρική νόσος (URCD)

- Πρωτοαναφέρθηκε από τον Levine το 1989 που προσομοιάζει την ADPKD σε απεικονιστικά και ιστολογικά ευρήματα.
- Δεν παρουσιάζεται όμως οικογενειακό ιστορικό, και ΤΣΧΝΝ
- Η URCD δεν έχει εξωνεφρικές εκδηλώσεις
- Προσοχή σε ΔΔ ασθενείς ADPKD με PKD1 μετάλλαξη και απλαστικό ή υποπλαστικό νεφρο



**Figure 5.** Unilateral renal cystic disease: 70s, male, no family history of polycystic kidney disease or end-stage kidney disease, no hepatic cysts, cerebral aneurysm, or history of heart valve disease, kidney function eGFR 82.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (image provide by Kurume University). (a) Non-contrast CT image (horizontal section): the right kidney shows multiple variously sized cysts, while bilateral renal volume is 1401 mL. (b) Non-contrast CT image (horizontal section): no hepatic cysts.

## *Επίκτητα Κυστικά Νεφρικά νοσήματα*

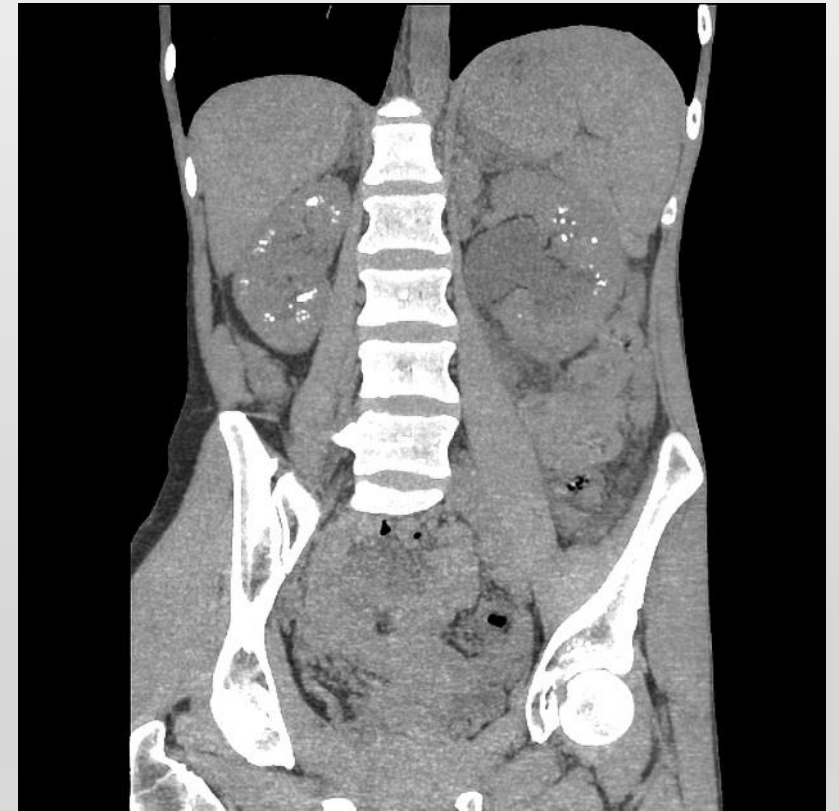
1. Πολλαπλές απλές νεφρικές κύστεις
2. Επίκτητη κυστική νεφρική νόσος (ACKD)
3. Πολυκυστικό νέφρωμα
4. Ετερόπλευρη κυστική νεφρική νόσος (URCD)

## *Διαταραχές ανάπτυξης του νεφρού*

1. **Μυελώδης σπογγώδης νεφρός**
2. Πολυκυστικός δυσπλαστικός νεφρός (MCDK)

# Μυελώδης σπογγώδης νεφρός

- Χαρακτηρίζεται από διάταση του αθροιστικού σωληναρίου στις πυραμίδες.
- Πολυάριθμες μικρές κύστεις  $\delta=1-8\text{mm}$  και δίνουν στο νεφρό, την όψη σφουγγαριού,
- Συνήθως αμφοτερόπλευρος 70%
- Περίπου 1/5000 γεννήσεις.
- Στις περισσότερες περιπτώσεις αναπτύσσεται νεφρασβέστωση.
- Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει αναφερθεί αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα.



## *Επίκτητα Κυστικά Νεφρικά νοσήματα*

1. Πολλαπλές απλές νεφρικές κύστεις
2. Επίκτητη κυστική νεφρική νόσος (ACKD)
3. Πολυκυστικό νέφρωμα
4. Ετερόπλευρη κυστική νεφρική νόσος (URCD)

## *Διαταραχές ανάπτυξης του νεφρού*

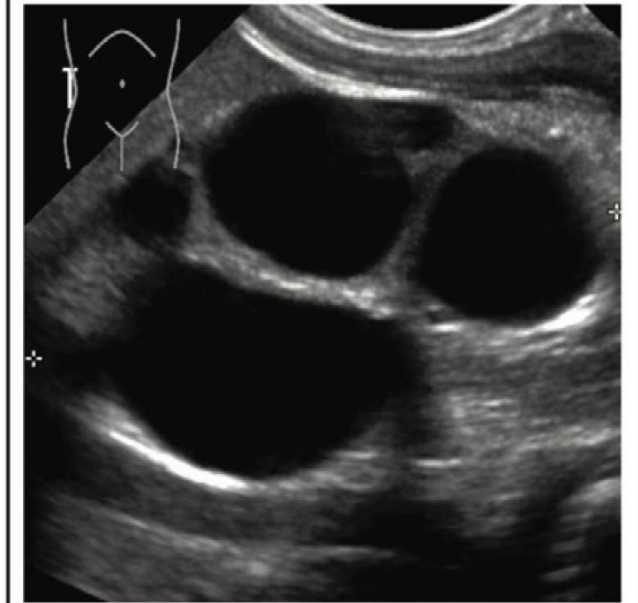
1. Μυελώδης σπογγώδης νεφρός
2. Πολυκυστικός δυσπλαστικός νεφρός - Multicystic kidney / Multicystic dysplastic kidney (MCDK)

# Πολυκυστικός δυσπλαστικός νεφρός (MCDK)

- Εκδηλώνεται κατά το εμβρυϊκό στάδιο ανάπτυξης ως
  - αποτέλεσμα του ανεπιτυχούς σχηματισμού των νεφρών και των αθροιστικών σωληναρίων
- Συχνότητα εμφάνισης 1/1000-4300 γεννήσεις
- 70% των περιπτώσεων είναι ετεροπλευρες
- Οι περισσότερες περιπτώσεις διάγνωση μέσω εμβρυϊκής US απεικόνισης
- Αυτόματη υποστροφή
  - σε 24% περιπτώσεων έως ηλικία των 5 ετών
  - σε <50% των περιπτώσεων έως ηλικία των 10 ετών

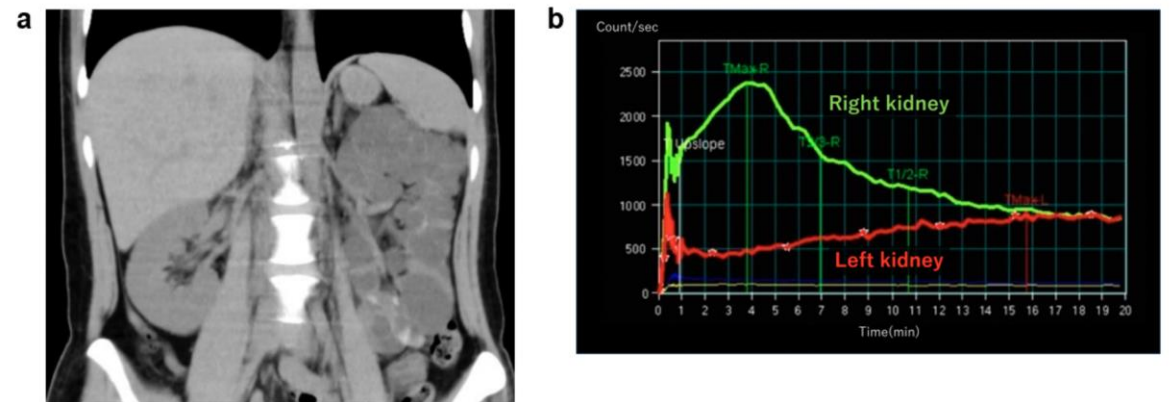
## Multicystic Dysplastic Kidney (MCDK)

- Multiple, disorganized cysts
- No normal parenchyma



# Πολυκυστικός δυσπλαστικός νεφρός (MCDK)

- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας εμφανίζεται σε άμφω περιπτώσεις MCDK
- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες και σύνδρομα είναι παρόντα σε περίπου 7-14% των κυήσεων με υποψία MCDK
- Η MCDK θεωρούνταν ότι είναι μια μη κληρονομική νεφρική νόσος, αλλά
  - μια μετάλλαξη του γονιδίου HNF1B εμφανίζεται σε 1 στους 10 ασθενείς με ετερόπλευρη MCDK



**Figure 4.** Multicystic kidney/multicystic dysplastic kidney (MCDK): 30s, female, no family history of polycystic kidney disease or end-stage kidney disease, hepatic lesions, cerebral aneurysm, or heart valve disease, kidney function eGFR 70.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (images provided by Kurume University). (a) Non-contrast CT image (coronal section), unilateral (left side) several renal cysts were observed. Cyst's density varied from low to high absorption. High density in hemorrhagic cysts, isodense areas suggest obsolete hemorrhage. Kidney volume was 222 mL for the right kidney, and 692 mL for the left kidney. (b) Renal dynamic scintigraphy: blood flow phase/functional phase/excretion phase of the right kidney (green line) remain good, indicating normal function. The 3 phases of the left kidney (red line) are deteriorating, indicating hypofunction.

# Κληρονομικά Κυστικά Νεφρικά νοσήματα που πρέπει να αποκλειστούν για τη διάγνωση ADPKD

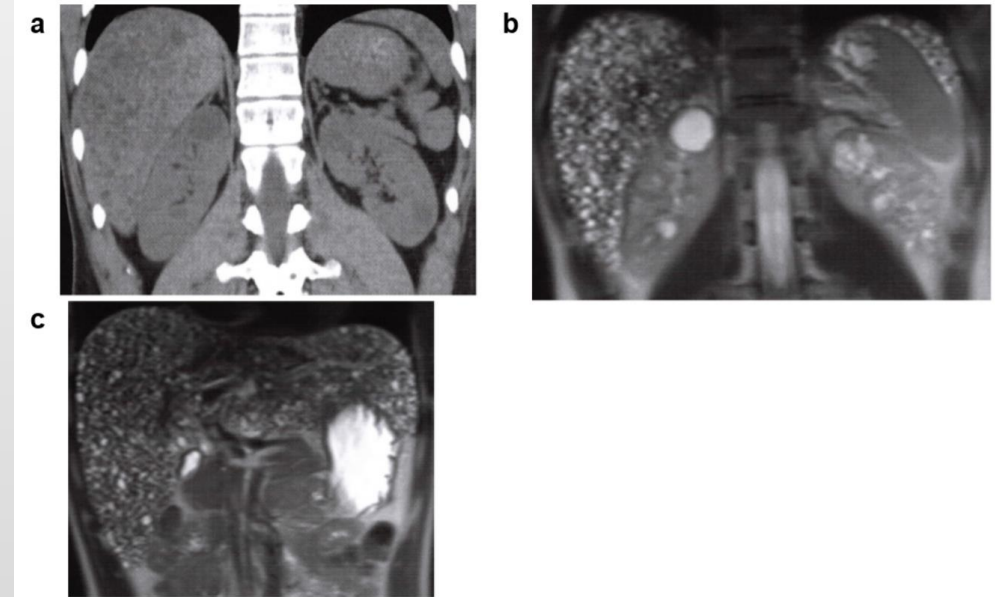
1. Αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νεφροπάθεια (ARPKD)
2. Αυτοσωμική επικρατούσα σωληναριοδιάμεση νεφρική νόσος (ADTKD)
3. Νεφρονόφθιση (NPH)
4. Πολλαπλές ανωμαλίες που συνοδεύουν την κυστική νεφρική νόσο (OFD1, NPHP/SLS, JSRD, MKS, BBS, OFDS)
5. Oral-Facial-Digital Syndrome (OFD) Type 1
6. Νεοπλασματικά κυστικά νεφρικά νοσήματα (οζώδης σκλήρυνση, σύνδρομο Von Hippel-Lindau)

# Κληρονομικά Κυστικά Νεφρικά νοσήματα που πρέπει να αποκλειστούν για τη διάγνωση ADPKD

1. Αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νεφροπάθεια (ARPKD)
2. Αυτοσωμική επικρατούσα σωληναριοδιάμεση νεφρική νόσος (ADTKD)
3. Νεφρονόφθιση (NPH)
4. Πολλαπλές ανωμαλίες που συνοδεύουν την κυστική νεφρική νόσο (OFD1, NPHP/SLS, JSRD, MKS, BBS, OFDS)
5. Oral-Facial-Digital Syndrome (OFD) Type 1
6. Νεοπλασματικά κυστικά νεφρικά νοσήματα (οζώδης σκλήρυνση, σύνδρομο Von Hippel-Lindau)

# Αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νεφρική νόσος (ARPKD)

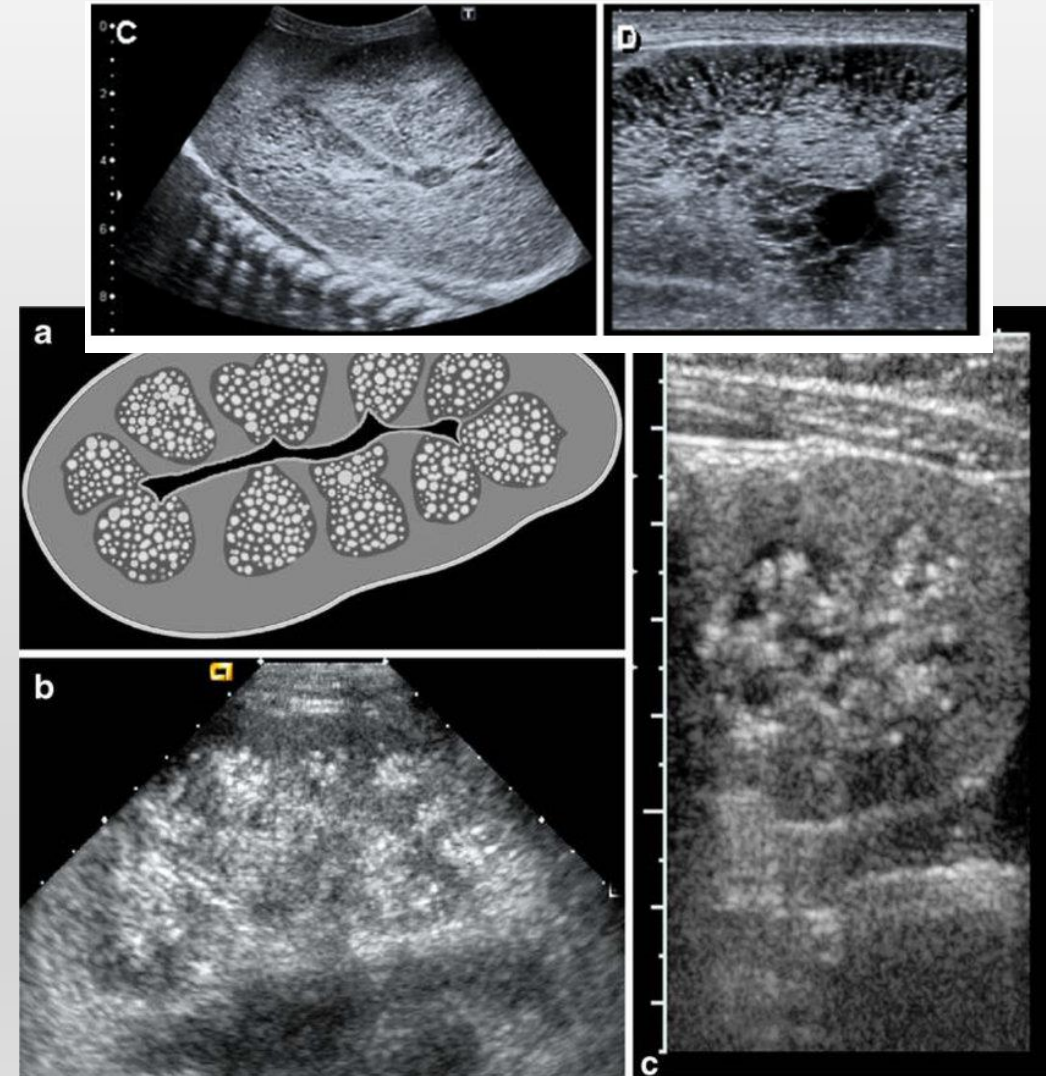
- Κυστικές αλλοιώσεις που αντανακλούν τη διεύρυνση του αθροιστικού σωληναρίου με συνοδό έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας
- Συγγενή ηπατική ίνωση, χαρακτηρίζεται από
  - δυσπλασία των χοληφόρων και
  - ενδοηπατική περιπυλαία ίνωση.
- Η σοβαρότητα των ηπατικών και νεφρικών αλλοιώσεων ποικίλλει
- Εμφανίζεται σε 1/8.000-40.000 άτομα



**Figure 6.** Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): 30s, male, *PKHD1* gene complex heterozygous mutation (compound heterozygous mutation), older brother had polycystic kidney disease (PKD) with end-stage kidney disease, no other family history (including parents) of PKD or end-stage kidney disease, no history of cerebral aneurysm or heart valve disease, kidney function eGFR 25.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (image provided by Toranomom Hospital). (a) Non-contrast CT image (coronal section): hepatomegaly with many microcysts of low density found on the liver. Multiple low-density cysts with a diameter of 1–3 cm are seen on the corticomedullary junction of both kidneys. (b) MRI T2-weighted image (coronal section): multiple hyperintense cysts with a diameter of 1–3 cm are seen near the corticomedullary junction of both kidneys. (c) MRI T2-weighted image (coronal section): multiple hyperintense microscopic hepatic cyst-like lesions are seen on the liver.

# Αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νεφρική νόσος (ARPKD)

- Μετάλλαξη σε γονίδιο PKHD1 κωδικοποιεί την πρωτεΐνη του συμπλέγματος φιμπροκυστίνης/πολυδοκτίνης
- Αν και πολλές βλάβες εμφανίζονται σε νεογνική ή παιδική ηλικία, μπορούν να εκδηλωθούν σε οποιαδήποτε ηλικία, συμπεριλαμβανομένης και της ενήλικης ζωής. (διάμεση ηλικία 19,9 έτη-μέση ηλικία 21,4 έτη).
- Η πλειονότητα αυτών των ασθενών εμφάνιζει πολλαπλές αμφοτερόπλευρες κύστεις

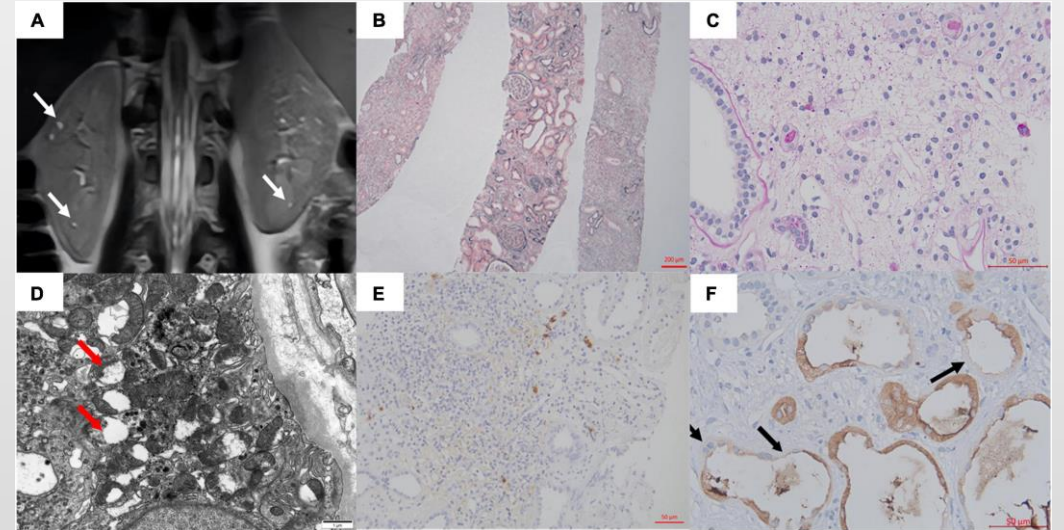


# Κληρονομικά Κυστικά Νεφρικά νοσήματα που πρέπει να αποκλειστούν για τη διάγνωση ADPKD

1. Αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νεφροπάθεια (ARPKD)
2. Αυτοσωμική επικρατούσα σωληναριοδιάμεση νεφρική νόσος (ADTKD)
3. Νεφρονόφθιση (NPH)
4. Πολλαπλές ανωμαλίες που συνοδεύουν την κυστική νεφρική νόσο (OFD1, NPHP/SLS, JSRD, MKS, BBS, OFDS)
5. Oral-Facial-Digital Syndrome (OFD) Type 1
6. Νεοπλασματικά κυστικά νεφρικά νοσήματα (οζώδης σκλήρυνση, σύνδρομο Von Hippel-Lindau)

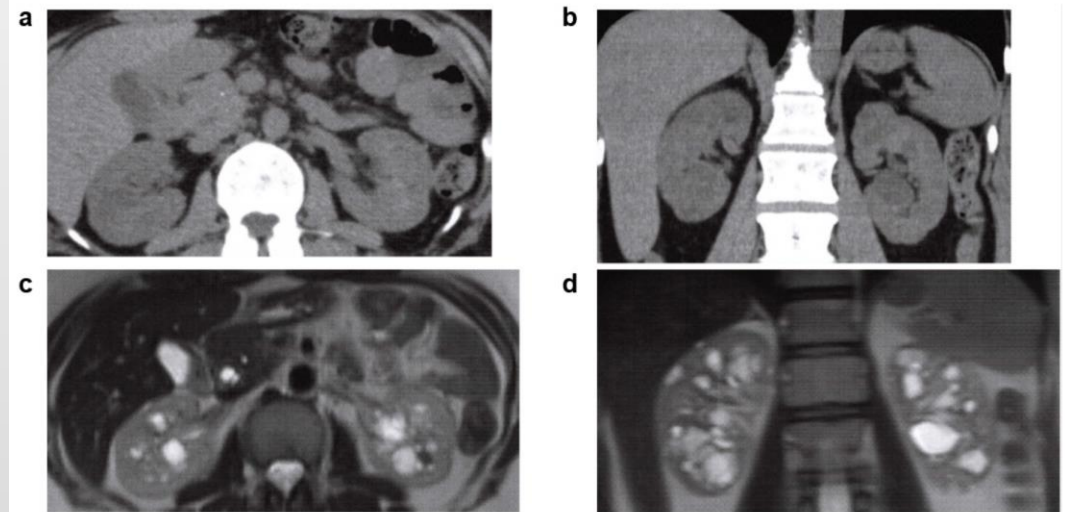
# Αυτοσωμική επικρατούσα σωληναριοδιάμεση νεφρική νόσος (ADTKD)

- Είναι γενικός όρος για μια ομάδα νοσημάτων
  - κληρονομούνται με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο
  - χαρακτηρίζονται από σωληναριοδιάμεση ίνωση
  - προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.
- Γονιδιακές μεταλλάξεις UMOD, REN, MUC1, HNF1B, SEC61A και DNAJB11.
- Παλαιότερα αναφερόταν με διάφορους όρους,
  - οικογενής νεανική υπερουριχαιμική νεφρική νόσος
  - μυελώδης κυστική νεφρική νόσος,



# Αυτοσωμική επικρατούσα σωληναριοδιάμεση νεφρική νόσος (ADTKD)

- Ασθενείς ADTKD
  - με νεφρική ανεπάρκεια (από την εφηβεία έως την τρίτη ηλικία),
  - με οικογενειακό ιστορικό νεφρικής δυσλειτουργίας,
  - λίγα ευρήματα στην εξέταση ούρων
  - παρουσιάζουν αργή μείωση της νεφρικής λειτουργίας
- Συχνά συγχέεται με νεφροσκλήρυνση ή άλλες νεφρικές παθήσεις
- Τα συμπτώματα της ADTKD είναι μη ειδικά, απαιτείται γενετικός έλεγχος για ακριβή διάγνωση.



**Figure 8.** ADTKD: 40s: female, *HNFB1B* gene heterozygous mutation, no family history of polycystic kidney disease or end-stage kidney disease, no history of cerebral aneurysm or heart valve disease, kidney function eGFR 39.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (image provided by Toranomom Hospital). (a) Non-contrast CT image (horizontal section): multiple cysts in both kidneys, but there is no kidney enlargement. (b) Non-contrast CT image (coronal section): multiple cysts in both kidneys, but there is no kidney enlargement. (c) MRI T2-weighted image (horizontal section): multiple hyperintense cysts of various sizes are noted near the corticomedullary junction on both kidneys, but there is no kidney enlargement. (d) MRI T2-weighted image (coronal section): multiple hyperintense cysts of various sizes are noted near the corticomedullary junction on both kidneys, but there is no kidney enlargement.

# Κληρονομικά Κυστικά Νεφρικά νοσήματα που πρέπει να αποκλειστούν για τη διάγνωση ADPKD

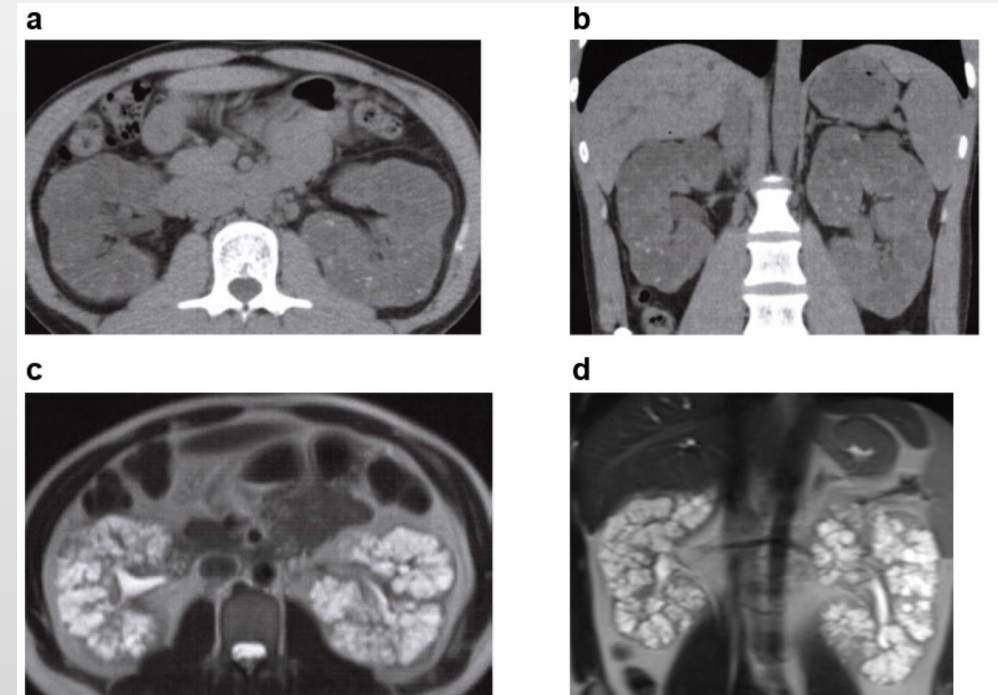
1. Αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νεφροπάθεια (ARPKD)
2. Αυτοσωμική επικρατούσα σωληναριοδιάμεση νεφρική νόσος (ADTKD)
3. **Νεφρονόφθιση (NPH)**
4. Πολλαπλές ανωμαλίες που συνοδεύουν την κυστική νεφρική νόσο (OFD1, NPHP/SLS, JSRD, MKS, BBS, OFDS)
5. Oral-Facial-Digital Syndrome (OFD) Type 1
6. Νεοπλασματικά κυστικά νεφρικά νοσήματα (οζώδης σκλήρυνση, σύνδρομο Von Hippel-Lindau)

# Νεφρονόφθιση (NPH)

- Η νεφρονόφθιση (NPH) χαρακτηρίζεται από
  - μειωμένη ικανότητα συμπύκνωσης ούρων,
  - χρόνια σωληνο-διάμεση νεφρίτιδα,
  - νεφρικές κυστικές αλλοιώσεις και συνοδό
  - έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και εξελίσσεται σε ΤΣΧΝΝ μέχρι την ηλικία των 30 ετών
- Αναφέρεται 15% των ασθενών ΤΣΧΝΝ ηλικίας <30 ετών, εμφανίζεται σε 1-2/100.000 άτομα.
- Η νόσος αυτή είναι αυτοσωματική υπολειπόμενη με 25 γνωστά αιτιολογικά γονίδια:
  - NRHP1, NRHP2/INVS, NRHP3, NRHP4, NRHP5/QCB1, NRHP6/CEP290, NRHP7/GLIS2, NRHP8/RPGRIP1L/MKS5, NRHP9/NEK8, NRHP10/SDCCAG8/SLSN7, NRHP11/TMEM67/MKS3, NRHP12/TTC21B/JBTS11, NRHP13/WDR19, NRHP14/ZNF423, NRHP15/CEP164, NRHP16/ANKS6, NRHP17/IFT172, NRHP18/CEP83, NRHP19/DCDC2, NRHP20/MARKBP1, NRHP1L/XPNPEP3, NRHP2L/SLC41A1, TRAF3IP1, AH11/JBTS3, CC2D2A/MKS6.
- Κλινικά, υπάρχουν τρεις υπότυποι ανάλογα με τη μέση ηλικία ΤΣΧΝΝ :
  - η βρεφική NPH (μέση ηλικία 1 έτους),
  - η νεανική NPH (μέση ηλικία 13 ετών) και
  - η εφηβική/ενήλικη NPH (μέση ηλικία 19 ετών), ενώ αναφέρεται ότι οι ασθενείς επιτυγχάνουν ΤΣΧΝΝ μεταξύ 20 και 60 ετών.

# Νεφρονόφθιση (NPH)

- Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν
  - πολυουρία και πολυδιψία που υποδηλώνουν διαταραχή της συγκέντρωσης των ούρων,
  - υπονατριάμια που συνοδεύεται από μειωμένη απορρόφηση νατρίου και
  - συμπτώματα που χαρακτηρίζουν την εξέλιξη της διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας
  - η αρτηριακή πίεση είναι φυσιολογική.
- Απεικονιστικά ευρήματα, όπως
  - φυσιολογικός έως ελαφρώς μικρότερου μεγέθους νεφροί και
  - κύστες της φλοιομυελική συμβολή, καθώς και
  - εξαφάνιση της φλοιομυελικής διαφοροποίησης.
- Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν επίσης αύξηση του μεγέθους των νεφρών που μοιάζει με εκείνη της ARPKD.



**Figure 9.** Nephronophthisis (NPH): 20s, male, *NPHP4* gene compound heterozygous mutation, no family history of polycystic kidney disease or end-stage kidney disease, no history of cerebral aneurysm or heart valve disease, kidney function eGFR 29.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (image provided by Toranomon Hospital). (a) Non-contrast CT image (horizontal section): multiple low-density regions in both kidneys. (b) Non-contrast CT image (coronal section): multiple low-absorbance regions in both kidneys. (c) MRI T2-weighted image (horizontal section): multiple hyperintense cyst-like lesions in both kidneys. (d) MRI T2-weighted image (coronal section): multiple hyperintense cyst-like lesions in both kidneys.

# Κληρονομικά Κυστικά Νεφρικά νοσήματα που πρέπει να αποκλειστούν για τη διάγνωση ADPKD

1. Αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νεφροπάθεια (ARPKD)
2. Αυτοσωμική επικρατούσα σωληναριοδιάμεση νεφρική νόσος (ADTKD)
3. Νεφρονόφθιση (NPH)
4. Πολλαπλές ανωμαλίες που συνοδεύουν την κυστική νεφρική νόσο (OFD1, NPHP/SLS, JSRD, MKS, BBS, OFDS)
5. Oral-Facial-Digital Syndrome (OFD) Type 1
6. Νεοπλασματικά κυστικά νεφρικά νοσήματα (οζώδης σκλήρυνση, σύνδρομο Von Hippel-Lindau)

## Σπανιότερα σύνδρομα (NPHP/SLS, JSRD, MKS, BBS)

- Οι κυστικές νεφροπάθειες που συνοδεύονται από πολλαπλές ανωμαλίες περιλαμβάνουν
  - το σύνδρομο Senior-Loken (SLS),
  - το σύνδρομο Joubert και τις συναφείς νόσους (JSRD),
  - το σύνδρομο Meckel (MKS),
  - το σύνδρομο Bardet-Biedl (BBS)

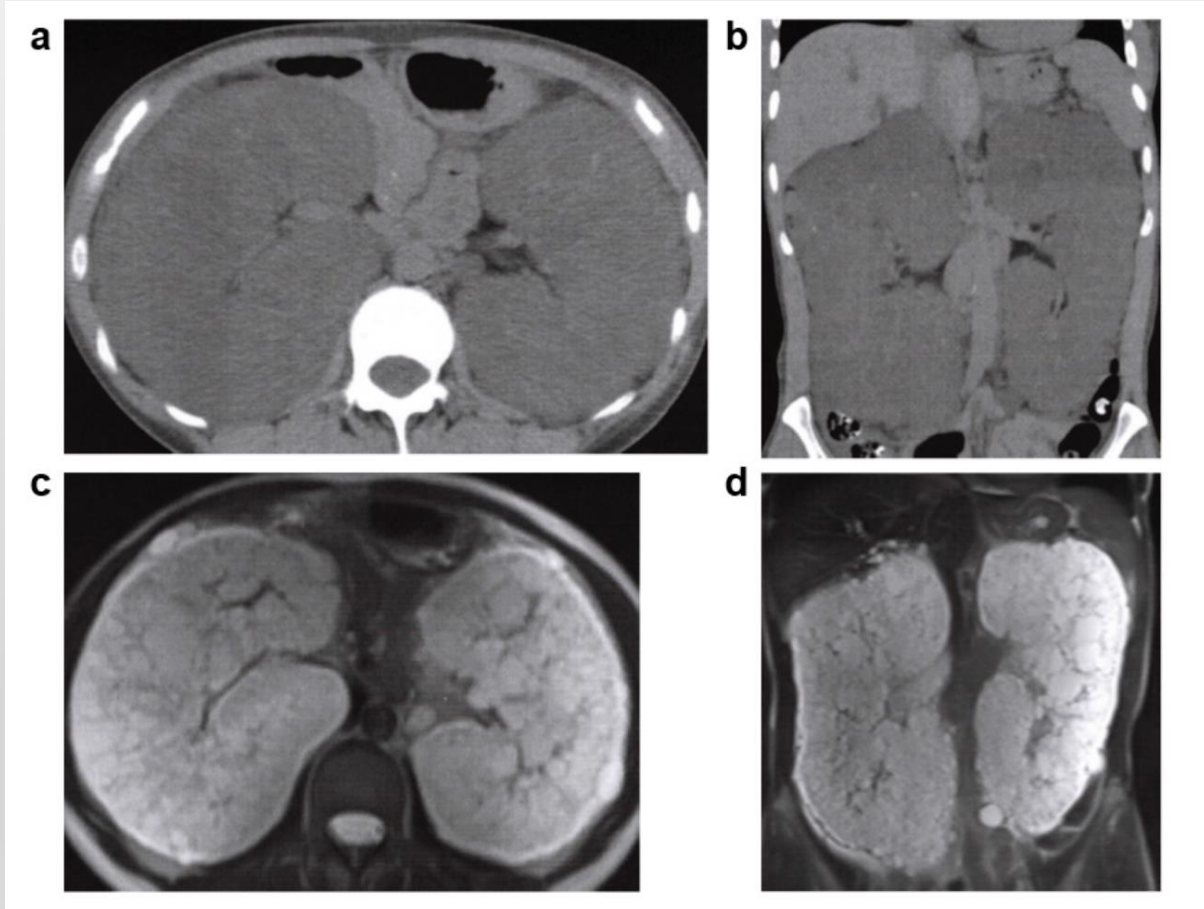
# Oral-facial-digital syndrome (OFD)

- Το Oral-facial-digital syndrome (OFD) είναι μια κληρονομική κυστική νεφροπάθεια που ενσωματώνει μια ποικιλία μορφολογικών ανωμαλιών στις περιοχές του στόματος, του προσώπου, των δακτύλων και των ποδιών. Αναγνωρίζονται δεκατρείς τύποι του συνδρόμου OFD:
  - Τύπος 1, σύνδρομο Papillon-League-Psaume, τύπος 2, σύνδρομο Mohr,
  - τύπος 3, σύνδρομο Sugarman, τύπος 4, σύνδρομο Baraiter-Burn,
  - τύπος 5, σύνδρομο Thurston, τύπος 6, σύνδρομο Varadi-Papp,
  - τύπος 7, σύνδρομο Whelan, τύπος 8, σύνδρομο Edwards,
  - τύπος 9, σύνδρομο Gurrier, τύπος 10, σύνδρομο Figuera,
  - τύπος 11, σύνδρομο Gabrielli, τύπος 12, σύνδρομο Moran-Barroso
  - τύπος 13, σύνδρομο Degner

# Oral-facial-digital syndrome (OFD)

- Το συχνότερο, το σύνδρομο OFD τύπου 1,
  - έχει κληρονομική μορφή που συνδέεται με το χρωμόσωμα X και, καθώς
  - έχει ανδρική θνησιμότητα,
  - ο φαινότυπος απαντάται μόνο σε γυναίκες.
  - Η νόσος αυτή εμφανίζεται σε 1 σε 50.000-250.000 γεννήσεις και 75% των περιπτώσεων είναι σποραδικές
- Προκαλείται από μετάλλαξη στο OFD1 γονίδιο στο X χρωμόσωμα Xp22.
- Απεικονιστικά σαν πολυκυστικοί νεφροί, εμφανίζονται συνήθως σε ενήλικη ζωή (20-30 ετών).
- οι περισσότερες κύστες είναι σπειραματικής προέλευσης.
- Οι απεικονίσεις με αξονική και μαγνητική τομογραφία δείχνουν ότι το μέγεθος του νεφρού είναι φυσιολογικό έως ελαφρώς μεγάλο, χωρίς αλλαγή στην εμφάνιση λόγω των κύστεων.

# Oral-facial-digital syndrome (OFD)



# Κληρονομικά Κυστικά Νεφρικά νοσήματα που πρέπει να αποκλειστούν για τη διάγνωση ADPKD

1. Αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νεφροπάθεια (ARPKD)
2. Αυτοσωμική επικρατούσα σωληναριοδιάμεση νεφρική νόσος (ADTKD)
3. Νεφρονόφθιση (NPH)
4. Πολλαπλές ανωμαλίες που συνοδεύουν την κυστική νεφρική νόσο (OFD1, NPHP/SLS, JSRD, MKS, BBS, OFDS)
5. Oral-Facial-Digital Syndrome (OFD) Type 1
6. Νεοπλασματικά κυστικά νεφρικά νοσήματα (οζώδης σκλήρυνση, σύνδρομο Von Hippel-Lindau)

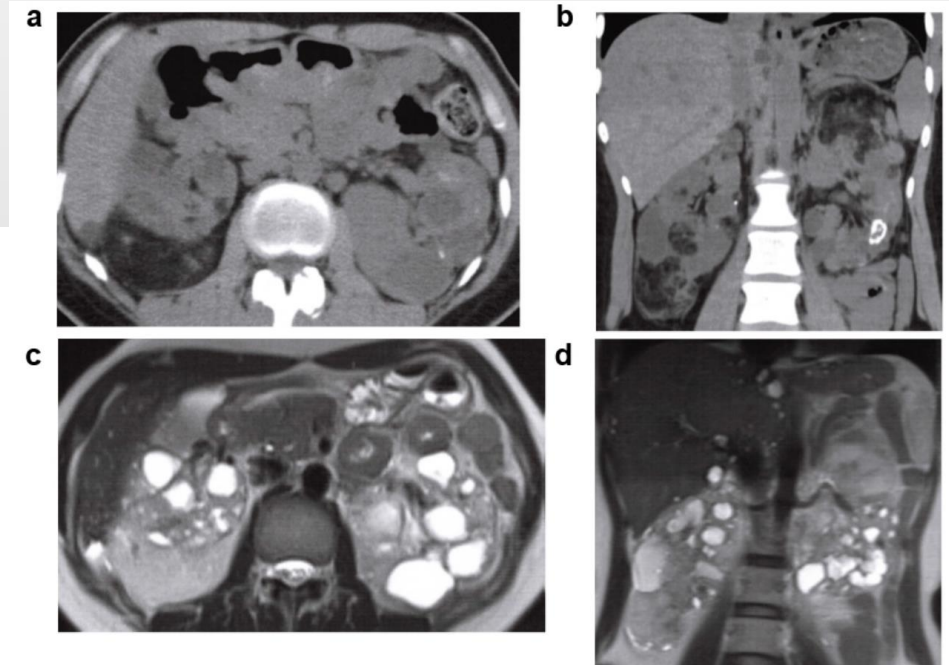
# Νεοπλασματικά κυστικά νεφρικά νοσήματα

- Οζώδης σκλήρυνση Tuberous Sclerosis (TSC)
  - Η (TSC) είναι μια κληρονομική συστηματική νόσος που χαρακτηρίζεται από παρουσία όγκων (αμάρτωματων)
  - τα γονίδια TSC1 και TSC2 να έχουν ταυτοποιηθεί ως υπεύθυνα για την κατάσταση αυτή.
  - εμπλέκεται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω της αναστολής του mTOR, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό αμαρτωμάτων στο δέρμα, το νευρικό σύστημα, τους νεφρούς, τους πνεύμονες, τα οστά και αλλού,
  - Η νόσος κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο και εμφανίζεται σε 1/10.000 γεννήσεις

# Οζώδης σκλήρυνση (TSC)

**Table 3.** Diagnostic criteria for tuberous sclerosis [105].

Major Features	Minor Features
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hypomelanotic macules (<math>\geq 3</math>, at least 5-mm diameter)</li> <li>2. Angiofibromas (<math>\geq 3</math>) or fibrous cephalic plaque</li> <li>3. Ungual fibromas (<math>\geq 2</math>)</li> <li>4. Shagreen patch</li> <li>5. Multiple retinal hamartomas</li> <li>6. Cortical dysplasias</li> <li>7. Subependymal nodules</li> <li>8. Subependymal giant cell astrocytoma</li> <li>9. Cardiac rhabdomyoma</li> <li>10. Lymphangiomyomatosis (LAM)</li> <li>11. Angiomyolipomas (AML) (<math>\geq 2</math>)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. “Confetti” skin lesions</li> <li>2. Dental enamel pits (<math>\geq 3</math>)</li> <li>3. Intraoral fibromas (<math>\geq 2</math>)</li> <li>4. Retinal achromic patch</li> <li>5. Multiple renal cysts</li> <li>6. Nonrenal hamartomas</li> </ol>
<p>Definitive diagnosis: 2 major features or 1 major feature with 2 minor features. Alternatively, the identification of either a <i>TSC1</i> or <i>TSC2</i> pathogenic mutation.</p>	
<p>Possible diagnosis: Either 1 major feature or <math>\geq 2</math> minor features</p>	



**Figure 11.** Tuberous sclerosis: 30s, female, wide-ranging loss of heterozygosity noted on the *TSC2* gene, no family history of kidney disease, positive for hypopigmented macule/facial angiofibroma/pulmonary lymphangiomyomatosis, positive for epilepsy history, kidney function eGFR 55.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (image provided by Toranomom Hospital). (a) Non-contrast CT image (horizontal section): multiple lipomas and low-density cysts in both kidneys. (b) Non-contrast CT image (coronal section): multiple lipomas and low-density cysts in both kidneys. (c) MRI T2-weighted image (horizontal section): multiple hyperintense cysts of varying sizes in both kidneys. (d) MRI T2-weighted image (coronal section): multiple hyperintense cysts of varying sizes in both kidneys.

# Το σύνδρομο Von Hippel-Lindau (VHL)

- μια κληρονομική συστηματική με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο και εμφανίζεται σε 1/50.000 γεννήσεις.
- Το γονίδιο VHL είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3p25-26
- Το 25-45% των ασθενών με σύνδρομο VHL που έχουν αυτή τη γονιδιακή μετάλλαξη μπορεί επίσης να παρουσιάζουν
  - νεφροκυτταρικό καρκίνωμα,
  - κύστεις παγκρέατος,
  - αιμαγγειοβλάστωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος και του αμφιβληστροειδούς και
  - φαιοχρωμοκύττωμα

# Το σύνδρομο Von Hippel-Lindau (VHL)

**Table 4.** Diagnostic criteria for Von Hippel Lindau syndrome [116].

---

(1) With a positive family history of VHL syndrome

---

Retinal angiomas, Spinal or cerebellar hemangioblastomas, Endolymphatic sac tumors, Renal cell carcinoma, Pheochromocytoma, Pancreatic lesions (Pancreatic cysts, Pancreatic neuroendocrine tumors), Epididymal cystadenomas, etc.

---

(2) With no clear family history of VHL syndrome

---

1. Spinal or cerebellar hemangioblastomas or Retinal angiomas ( $\geq 2$ )

2. Spinal or cerebellar hemangioblastomas or Retinal angiomas ( $\geq 1$ ) along with 1 of the following:

a. Renal cell carcinoma, b. pheochromocytoma, c. Pancreatic cyst or Pancreatic neuroendocrine tumors,

d. Epididymal cystadenomas, e. Endolymphatic sac tumors

3. 1 of the above clinical features with identification of a heterozygous germline pathogenic mutations in *VHL* on molecular genetic testing

---

Νόσημα	Γονίδιο	Κληρονομικότητα	Επιπολασμός
ADPKD	PKD1, PKD2	AD	1/1000
Πολλαπλές απλές νεφρικές κύστεις			συχνό
ACKD			συχνό
MCDK			1/1000–1/4300
ARPKD	PKHD1, DZIP1L	AR	1/8000–1/40,000
ADTKD	UMOD, MUC1, REN, HNF1B, SEC61A, DNAJB11	AD	άγνωστο
NPH	NPHP1-20, NPHP1L, NPHP2L, TRAF31P1, AH11, CC2D2A	AR	1/50,000– 1/100,000
OFD type1	OFD1	X-linked	1/50,000– 1/250,000
TSC	TSC1, TSC2	AD	1/10,000
VHL	VHL	AD	1/50,000

- Η ADPKD είναι μια συχνή νόσος με σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και την επιβίωση πολλών ασθενών σε όλο τον κόσμο
- Αντιπροσωπεύει το 6-10% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης
- Η διαφορική διάγνωση είναι απαραίτητη για όλους τους ασθενείς με υποψία ADPKD, κυρίως όταν δεν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό.
- Τα οφέλη που απορρέουν από τον έλεγχο περιλαμβάνουν
  - τη γνώση σχετικά με τη διάγνωση,
  - τον κατάλληλο οικογενειακό προγραμματισμό,
  - τη δυνατότητα ανίχνευσης, αντιμετώπισης των επιπλοκών που σχετίζονται με τη νόσο.



Ευχαριστώ