



Διάγνωση Γενετικών Νεφρικών Νόσων

Παντελήμων Κωνσταντουλάκης, PhD
Μοριακός Βιολόγος – Γενετιστής
Αρ. Απόφασης ΚΕ.Σ.Υ: 1620/3-12-24
Επιστημονικός Διευθυντής

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
There is no conflict of interest

Clinical Genetic Testing in Nephrology: Core Curriculum 2024



Abraham W. Aron and Neera K. Dahl

Implementation of clinical genetic testing into the routine diagnostic workup of patients with kidney disorders can improve care when employed with proper patient selection. Due to advances in technology, testing with curated gene panels associated with kidney diseases are commercially available, are relatively inexpensive, and have quick turnaround time. While this may reduce barrier to entry, their adoption into routine nephrology care may be hindered when practitioners do not have comfort and experience ordering or interpreting these tests. Identifying patients who may have a monogenic etiology of their kidney disease will increase the diagnostic yield of testing, avoid unnecessary use of resources, and reduce anxiety around unclear or secondary findings. Genetic testing can end one's diagnostic odyssey and help identify other family members at risk. Additionally, obtaining a genetic result can aid diagnostic precision, enhance understanding of disease, and may allow for alterations in treatment plans and screening for extrarenal manifestations of disease as well as clarify prognosis and aid in family planning. In this Core Curriculum, using a case-based approach, we highlight these and other topics in clinical genetic testing to enhance utilization in the general nephrology patient population.

Complete author and article information provided at end of article.

*Correspondence to
A.W. Aron (Abraham.aron@medstar.net)*

*Am J Kidney Dis.
84(5):632-645. Published
online September 26, 2024.*

*doi: [10.1053/
j.ajkd.2024.05.011](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.05.011)*

*© 2024 by the National
Kidney Foundation, Inc.*

Διαγνωστικές τεχνικές

➤ Πάνελ νεφρικών

➤ Αλληλοδιαγνώμη εμπλέκων

➤ Αλληλοδιαγνώμη είναι ίδιων εκφραζόμενων

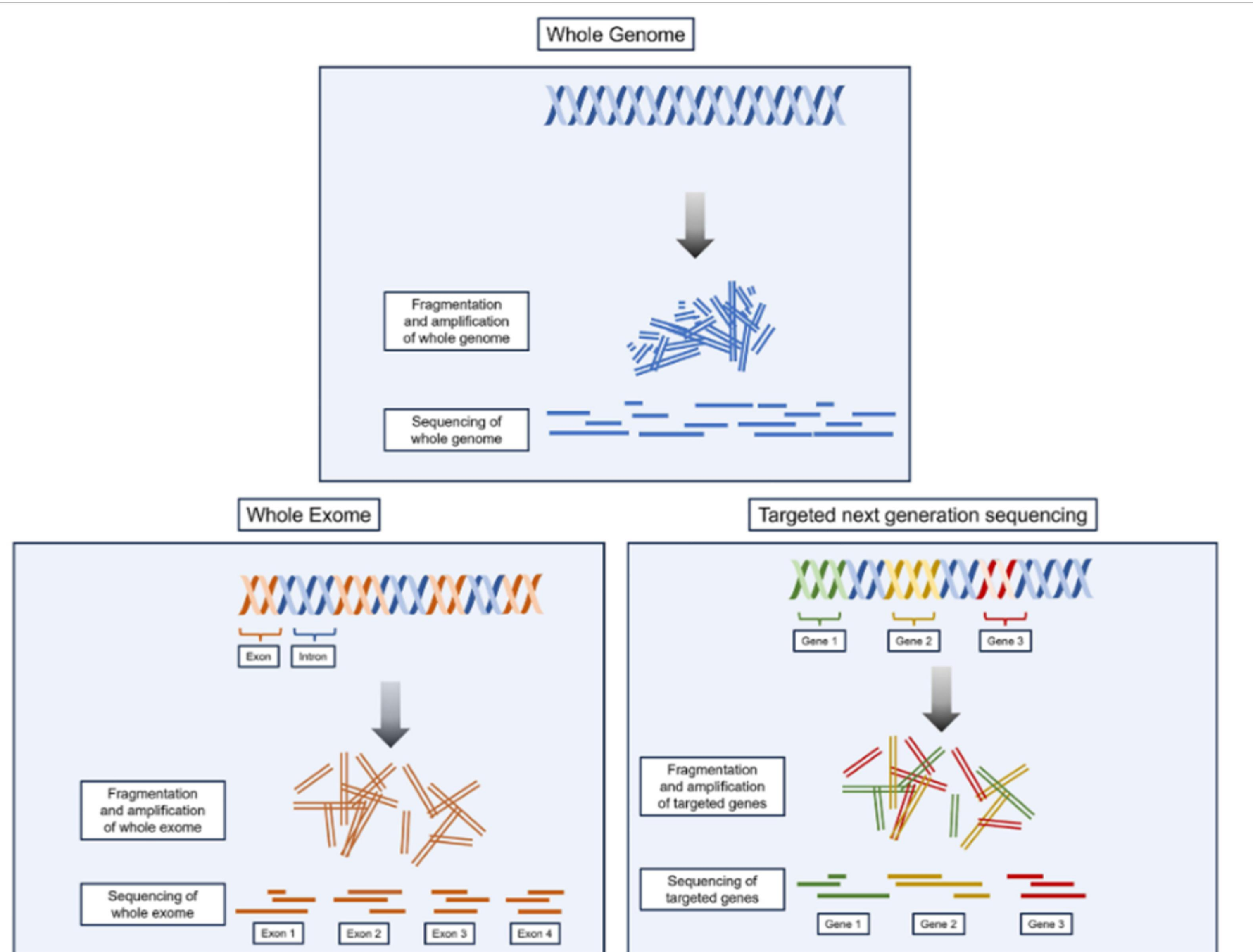
➤ Χρωμοσώματα

ε συγκεκριμένες

ο και κυρίως όταν ιδίων που

τοτελεσμάτων κάξεις εκτός των

η) ή αναδιατάξεις.



Κλινική χρησιμότητα

- **Εξατομικευμένη διαχείριση:** Προσαρμόζεται η θεραπεία με βάση τη συγκεκριμένη γενετική παραλλαγή.
- **Αποφυγή λανθασμένης διάγνωσης:** Διακρίνει μεταξύ παρόμοιων συνδρόμων (π.χ. διαφοροποίηση άτυπης ADPKD από άλλες κυστικές νόσους).
- **Αποφυγή κινδύνου απόρριψης μοσχεύματος:** Σε περίπτωση οικογενούς παθογόνου μετάλλαξης στο δότη του μοσχεύματος.
- **Οικογενειακός προγραμματισμός / εκτίμηση κινδύνου:** Εντοπίζει μέλη της οικογένειας που ενδέχεται να επηρεάζονται και παρέχει ακριβέστερη πρόγνωση.

Διαγνωστική ακρίβεια Γενετικών Ελέγχων

Χαρακτηριστικά ασθενών που αυξάνουν τη διαγνωστική απόδοση του γενετικού ελέγχου:

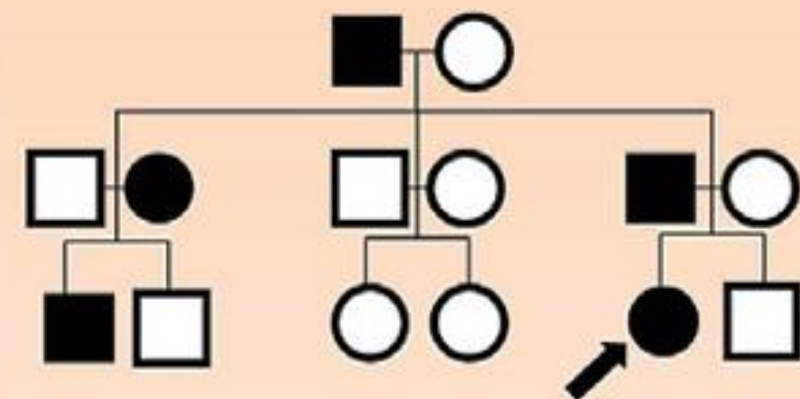
Young age of onset



Examples:

- Nephrotic syndrome
- Microscopic hematuria
- CKD
- HTN/electrolyte abnormalities

Strong family history



Examples:

- ADPKD
- Alport syndrome
- Young onset of ESKD

Cystic/anatomic abnormalities



Examples:

- Multiple renal/hepatic cysts
- CAKUT

CKD of unclear etiology



Examples:

- No diagnosis despite thorough work up
- Tubulointerstitial disease of unclear cause (ADTKD)

Extrarenal manifestations



Examples:

- Liver cysts
- Developmental delay
- Skeletal abnormalities
- Vision/hearing loss

Παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν την παραγγελία γενετικού ελέγχου

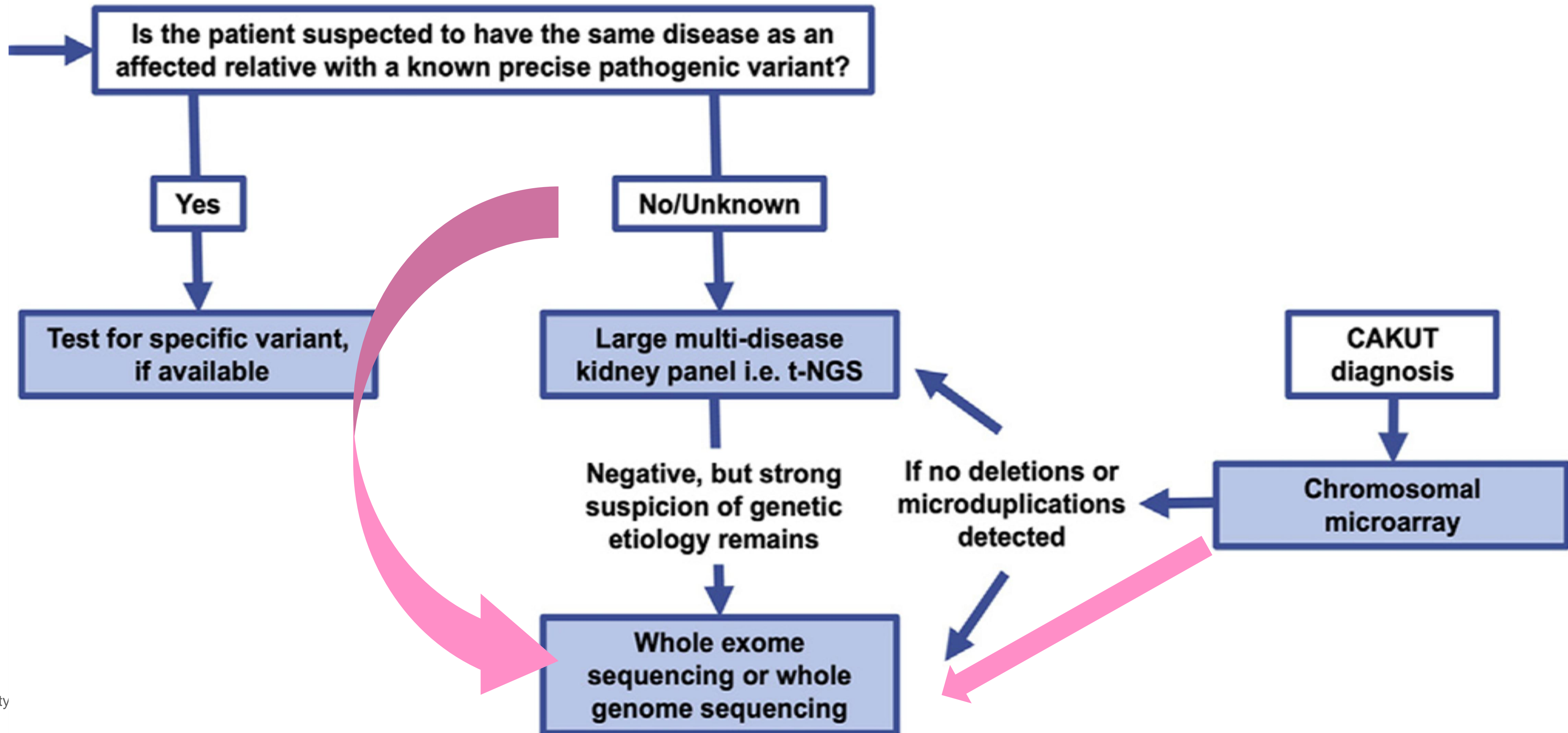
Παράγοντες που αφορούν τον κλινικό ιατρό

- Εκτίμηση της εγκυρότητας του Κέντρου Γενετικής Ανάλυσης
- Έλεγχος των γονιδίων που περιλαμβάνονται στο πάνελ (σε περίπτωση NGS)
- Διαθεσιμότητα γενετικής συμβουλευτικής, εφόσον απαιτείται
- Θα αναφέρονται παραλλαγές αβέβαιης σημασίας (VUS) ή δευτερογενή ευρήματα;
- Απαιτείται ενημερωμένη συγκατάθεση (informed consent);

Παράγοντες που αφορούν τον ασθενή

- Η εξέταση ενδέχεται να μην προσφέρει οριστική διάγνωση ή τα αποτελέσματα να είναι ασαφή
- Τα αποτελέσματα μπορεί να απαιτούν επιπλέον έλεγχο για άλλες παθήσεις
- Πιθανή ανίχνευση απροσδόκητων ή δευτερογενών ευρημάτων
- Τα θετικά αποτελέσματα μπορεί να έχουν επιπτώσεις και για άλλα μέλη της οικογένειας
- Τα θετικά αποτελέσματα ενδέχεται να επηρεάσουν την ασφαλιστική κάλυψη (εξαιρείται η ασφάλιση υγείας)

Αλγόριθμος Γενετικού Ελέγχου για Νεφρικές Νόσους



Προκλήσεις και Παράγοντες προς Διερεύνηση

- **Ερμηνεία & Εκπαίδευση:** Οι νεφρολόγοι ενδέχεται να αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην ερμηνεία σύνθετων γενετικών αποτελεσμάτων και να χρειάζονται εκπαίδευση για την κατανόηση της ταξινόμησης των παραλλαγών (παθογόνες έναντι παραλλαγών αβέβαιης σημασίας – VUS).
- **Κόστος και Πρόσβαση:** Παρόλο που το κόστος μειώνεται, η κάλυψη από ασφαλιστικούς φορείς είναι ανύπαρκτη στη χώρα μας, ωστόσο, πολλά εργαστήρια προσφέρουν οικονομικές διευκολύνσεις.
- **Ψυχοκοινωνικοί Παράγοντες:** Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να προκαλέσει άγχος, αναδεικνύοντας την ανάγκη για γενετική συμβουλευτική.

Συχνά Κληρονομικά Νοσήματα Νεφρού

- **Αυτοσωμική Επικρατής Πολυκυστική Νόσος Νεφρών (ADPKD):** Το συχνότερο κληρονομικό νόσημα των νεφρών, που συνήθως εκδηλώνεται στην ενήλικη ζωή.
- **Σύνδρομο Alport:** Μια συχνή γενετική αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου (CKD).
- **Νόσος Fabry:** Η διάγνωση και διαχείριση βασίζονται στον γενετικό έλεγχο.
- **Πρωτοπαθής Υπεροξαλουρία (PH1) :** Η διάγνωση και διαχείριση βασίζονται στον γενετικό έλεγχο.
- **Άπω Νεφρική Σωληναριακή Οξέωση (dRTA):** Η διάγνωση και διαχείριση βασίζονται στον γενετικό έλεγχο.

Ας κάνουμε μερικές ερωτήσεις...

1. Αναγνώριση ασθενούς κατάλληλου για Γενετικό Έλεγχο

Μια 20χρονη γυναίκα προσέρχεται για αξιολόγηση πρωτεϊνουρίας. Η κρεατινίνη ορού της είναι 1,1 mg/dL και ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) είναι 50 mL/min/1,73 m². Η ανάλυση ούρων και η εξέταση ιζημάτων ούρων έχει μέτρια ευρήματα. Η πρωτεΐνη ούρων 24ώρου είναι 2,5 g/24 ώρες. Το οικογενειακό της ιστορικό είναι σημαντικό με τελικού σταδίου νεφρική νόσο στη μητέρα της πριν τα 35 έτη και χρόνια νεφρική νόσο (CKD) στο μεγαλύτερο αδελφό (άγνωστης αιτιολογίας). Το υπερηχογράφημα νεφρών της δείχνει νεφρά φυσιολογικού μεγέθους αμφοτερόπλευρα χωρίς κύστεις ή ανατομικές ανωμαλίες.

Ερώτηση:

Ποια στοιχεία της κλινικής εικόνας αυξάνουν την πιθανότητα θετικού αποτελέσματος του γενετικού ελέγχου;

- α. Νεαρή ηλικία έναρξης
- β. Ισχυρό οικογενειακό ιστορικό
- γ. ΧNN αγνώστου αιτιολογίας
- δ. Πιθανή πρωτοπαθής σπειραματική νόσος
- ε. Όλα τα αναφερόμενα στοιχεία ενισχύουν την πιθανότητα γενετικής αιτιολογίας

Ας κάνουμε μερικές ερωτήσεις...

2. Είδος Γενετικής Εξέτασης

Ένας 28χρονος άνδρας με ιστορικό παχυσαρκίας, ΣΔ τύπου 2, υπέρταση και φλεβική θρόμβωση μετά από χειρουργική επέμβαση μηνίσκου προ μηνός, υπό arixaban, προσέρχεται για αξιολόγηση της ΧΝΝ που διαπιστώθηκε σε περιεγχειρητικές εξετάσεις. Η κρεατινίνη του είναι 1,3 mg/dL με eGFR 49 mL/min/1,73 m². Η ανάλυση ούρων δείχνει μικροσκοπική αιματουρία με 8-10 ερυθρά αιμοσφαίρια ανά πεδίο. Ο λόγος λευκωματίνης-κρεατινίνης ούρων είναι 1.050 mg/g. Στο οικογενειακό του ιστορικό αναφέρει τελικού σταδίου νεφρική νόσο λόγω συνδρόμου Alport, που διαγνώστηκε με βιοψία στον πατέρα του και στον θείο του από την πλευρά του πατέρα του.

Ερώτηση: Ποιες εξετάσεις θα συστήνατε σε αυτόν τον ασθενή;

- (α) Βιοψία νεφρού
- (β) Αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος (WGS)
- (γ) Αλληλούχιση όλων των εξωνίων (WES) με ανάλυση κυρίως των *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*.
- (δ) Καρυοτυπική ανάλυση για δομικές διαταραχές (ελλείψεις, αναδιατάξεις)

Ας κάνουμε μερικές ερωτήσεις...

3. Ερμηνεία Αποτελεσμάτων Γενετικών Εξετάσεων

Μια 40χρονη γυναίκα χωρίς προηγούμενο ιατρικό ιστορικό προσήλθε για αξιολόγηση πρωτεϊνουρίας σε συνήθη έλεγχο. Η συλλογή πρωτεΐνης ούρων 24 ωρών επιβεβαίωσε 3,9 g/24 ώρες με φυσιολογική κρεατινίνη, αλβουμίνη και eGFR. Λόγω της πρωτεϊνουρίας, υποβλήθηκε σε νεφρική βιοψία που έδειξε FSGS. Δεν είχε βελτίωση στη συγκέντρωση κρεατινίνης της παρά τη θεραπεία με πρεδνιζόνη. Λόγω της έλλειψης ανταπόκρισης στα κορτικοστεροειδή, η ασθενής υποβλήθηκε σε γενετικό έλεγχο με NGS.

Τα αποτελέσματα είναι τα εξής:

Gene	COL4A3
Associated disease(s)	COL4A3-related Alport syndrome
Inheritance	AD and AR
Variant	Missense, c.88G>C (p.Gly30Arg)
Zygoty	Heterozygous
Classification	Likely pathogenic

Ερώτηση: Πώς ερμηνεύετε αυτά τα ευρήματα;

- (α) Τυχαία ευρήματα
- (β) Ο ασθενής έχει κλασικό σύνδρομο Alport
- (γ) Ο ασθενής μπορεί να έχει μια μορφή γενετικής FSGS.
- (δ) Ο ασθενής χρειάζεται εντατικοποίηση της ανοσοκαταστολής της

Ας κάνουμε μερικές ερωτήσεις...

4. Ερμηνεία Αποτελεσμάτων Γενετικών Εξετάσεων

Άνδρας 50 ετών με υπέρταση και ΣΔ τύπου 2 προσέρχεται για εκτίμηση χρόνιας νεφρικής νόσου και πρωτεϊνουρίας. Η κρεατινίνη ορού είναι 1,4 mg/dL, eGFR 45 mL/min/1,73 m² και ο λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων 800 mg/g. Το υπερηχογράφημα νεφρών δείχνει μία μικρή απλή κύστη στον άνω πόλο του δεξιού νεφρού και μία στον κάτω πόλο του αριστερού. Ο πατέρας και ο θείος του ανέπτυξαν τελικού σταδίου νεφρική νόσο στα τέλη της έκτης και στις αρχές της έβδομης δεκαετίας της ζωής τους αντίστοιχα, με ιστορικό κακώς ρυθμισμένης υπέρτασης και διαβήτη, ενώ ήταν και βαρείς καπνιστές.

Λόγω του οικογενειακού ιστορικού, ζητάει να γίνει γενετικός έλεγχος με μικρό NGS πάνελ γονιδίων για νεφρικές παθήσεις, το οποίο ανέδειξε τα εξής:

Gene: PKD1

Associated Disease(s): ADPKD

Inheritance: AD

Variant: Missense, c.12905G>A (p.Ser4302Asn)

Zygoty: Heterozygous

Classification: Uncertain (VUS)

Πώς ερμηνεύετε αυτά τα ευρήματα;

- (α) Ο ασθενής έχει ADPKD
- (β) Ο ασθενής δεν έχει ADPKD.
- (γ) Ο ασθενής έχει FSCS

Τι θα προτείνατε στη συνέχεια?

Ας κάνουμε μερικές ερωτήσεις...

5. Προμεταμοσχευτικός Γενετικός Έλεγχος

Άνδρας 30 ετών με ADPKD, υπέρταση, νεφρούς κατηγορίας Mayo Imaging Class 1D και παθογόνο μετάλλαξη στο *PKD1*, προσέρχεται για τακτική παρακολούθηση. Αναφέρει ότι επιθυμεί να ξεκινήσει οικογένεια σύντομα. Πολλά μέλη της οικογένειάς του ανέπτυξαν τελικού σταδίου νεφρική νόσο στην πέμπτη δεκαετία της ζωής τους λόγω ADPKD, και ανησυχεί για το ενδεχόμενο τα παιδιά του να κληρονομήσουν τη νόσο.

Ποια από τις ακόλουθες δηλώσεις είναι αληθής;

- (α) Δυστυχώς, δεν μπορεί να γίνει τίποτα. Υπάρχει κίνδυνος 25% οι απόγονοί του να έχουν μια παραλλαγή *PKD1*.
- (β) Μπορεί να χρησιμοποιηθεί προεμφυτευτική επιλογή για να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης μιας παθογόνου παραλλαγής στους απογόνους του.
- (γ) Ο κίνδυνος οι απόγονοί του να αναπτύξουν ADPKD είναι χαμηλός.



National Comprehensive
Cancer Network®

Detection, Prevention, and Risk Reduction

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) are posted with the latest update date and version number.

Breast Cancer Risk Reduction

Version: 1.2026

Breast Cancer Screening and Diagnosis

Version: 1.2026

Colorectal Cancer Screening

Version: 2.2025

Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate

Version: 3.2026

Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric

Version: 1.2025

Lung Cancer Screening

Version: 1.2026

Prostate Cancer Early Detection

Version: 2.2026

Και δύο λόγια για τον καρκίνο!

Case Reports

Impact of Hereditary Cancer Susceptibility in Solid-Organ Transplant Recipients

Nicholas Khuu, BS¹; Marie Jeanjean, MS²; Talia Donenberg, MS²; Rachel Silva Smith, MS²; Daniel Sussman, MD³;

Here, we provide an initial characterization of cancer risk in a cohort of solid-organ transplant recipients with diverse, incompletely penetrant HCS. **The 5-year post-transplant malignancy incidence of 15% exceeds the previously ascertained rate of 4.4% across all solid-organ transplant patients**, yet there was a similarly high rate of pretransplant cancers among our cohort. Moreover, the

tumor suppressor gene. HCS underlies approximately 5%–10% of all cancers and is characterized by an increased lifetime risk of specific tumors, often with an earlier age of onset. For solid-organ transplantation patients with HCS, however, the impact of chronic immunosuppression on cancer risk remains unclear, as the current literature is limited to single case reports with highly disparate outcomes. In addition, analyses of small patient cohorts with rare, completely penetrant genetic syndromes, such as tuberous sclerosis complex, Von Hippel-Lindau, and familial adenomatous polyposis, have suggested that appropriately selected patients can have acceptable graft survival and overall mortality.^{4–6}

Όμως ποιά και πόσα γονίδια πρέπει να περιλαμβάνει το panel?



**Whole Exome Sequencing (>20.000 γονίδια) και virtual Pan Cancer panel analysis!
Σήμερα 110 γονίδια...αύριο?**

2024: 24 γονίδια
2025 : 32 γονίδια

.....

2024: 22 γονίδια
2025: 28 γονίδια

.....

Η εφαρμογή πολυγονιδιακού ελέγχου (WES) στον κληρονομούμενο καρκίνο έχει:

Πλεονεκτήματα:

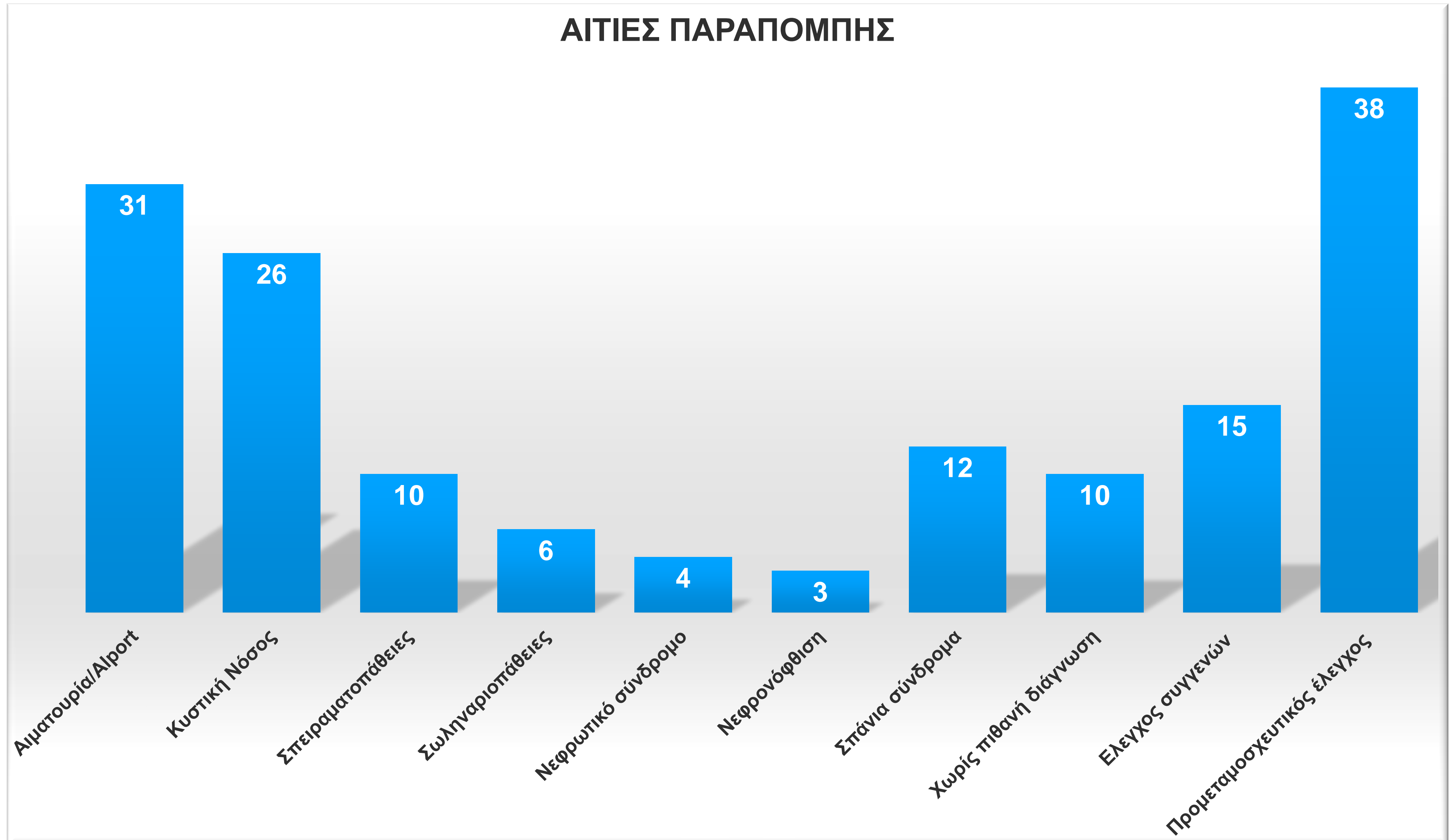
- Έλεγχος περισσότερων γονιδίων προδιάθεσης για τον συγκεκριμένο τύπο (π.χ. non-BRCA)
- Συμπερίληψη γονιδίων που διέφυγαν από τη συσχέτιση του οικογενειακού ιστορικού

**Όμως τα πιθανά μειονεκτήματα μπορούν να υπερκεραστούν
όταν οι έλεγχοι γίνονται από ειδικούς ή παραπέμπονται σε
αυτούς για συμβουλευτική**

- Συμπερίληψη γονιδίων με περιορισμένη ή αβέβαιη κλινική συσχέτιση
- Αυξημένη πιθανότητα ανίχνευσης μεταλλάξεων VUS
- Αύξηση του άγχους λόγω ευρημάτων αβέβαιης συσχέτισης
- Αυξημένη πιθανότητα ανίχνευσης μεταλλάξεων CHIP (**C**lonal **H**ematopoiesis of **I**ndeterminate **P**otential)
- Υπερεκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου και λήψη αχρείαστων μέτρων πρόληψης

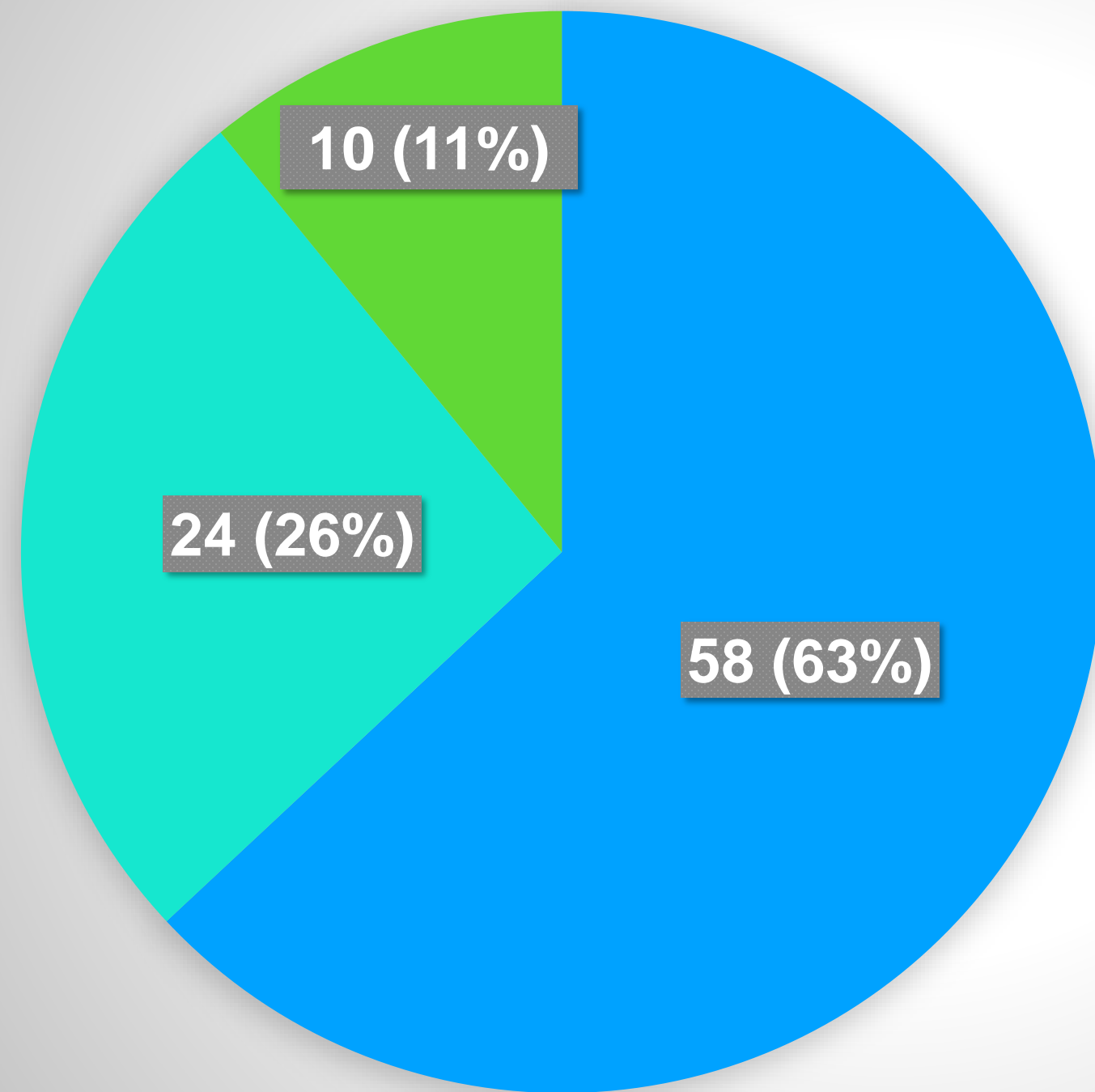
Από την εμπειρία μας (2025-σήμερα)

ΑΙΤΙΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗΣ



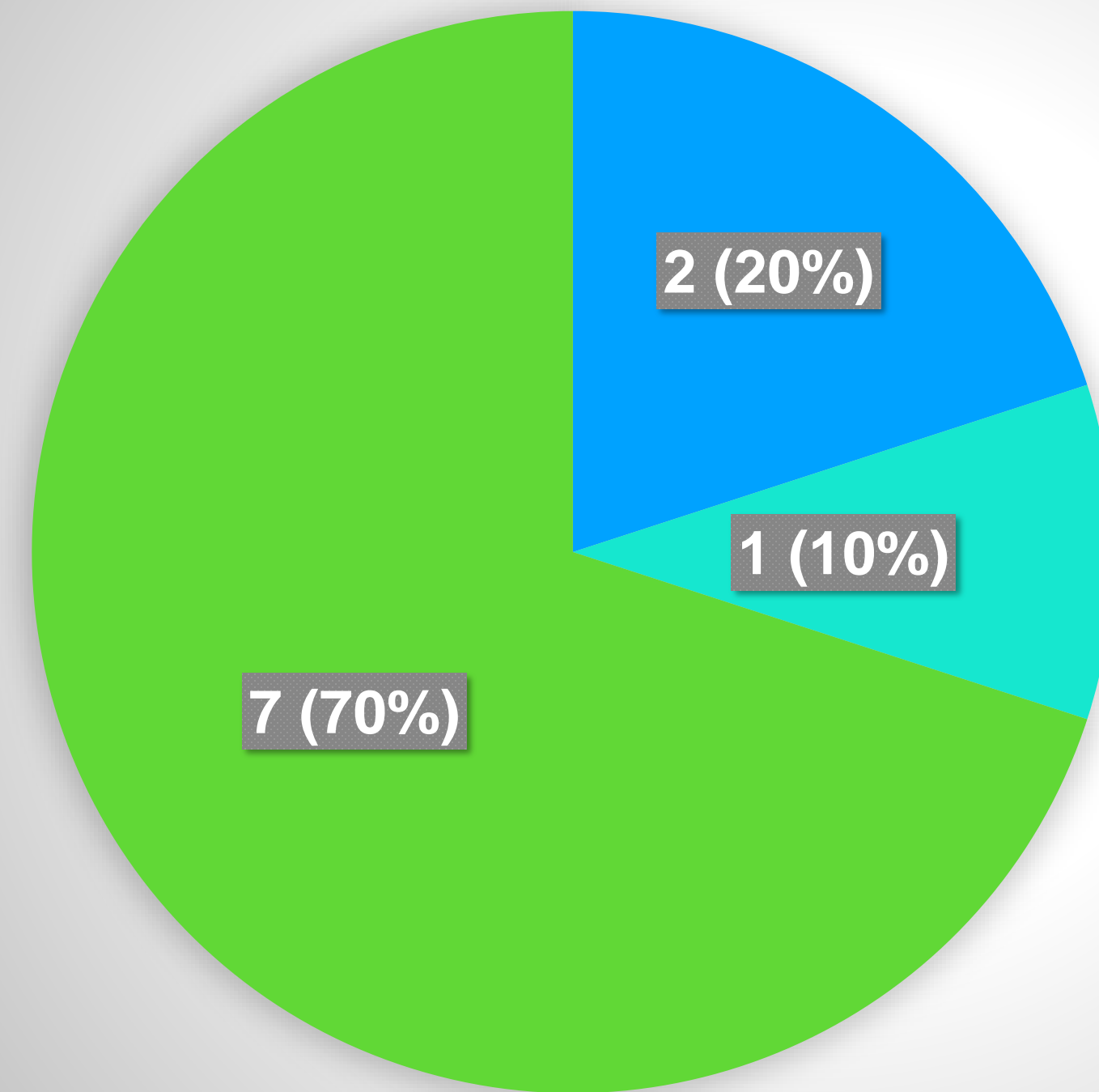
Από την εμπειρία μας

Με πιθανή διάγνωση



- Παθогόνες/Πιθανά Παθогόνες (P/LP)
- Αβέβαιης Κλινικής Σημασίας (VUS)
- Αρνητικά (Negative)

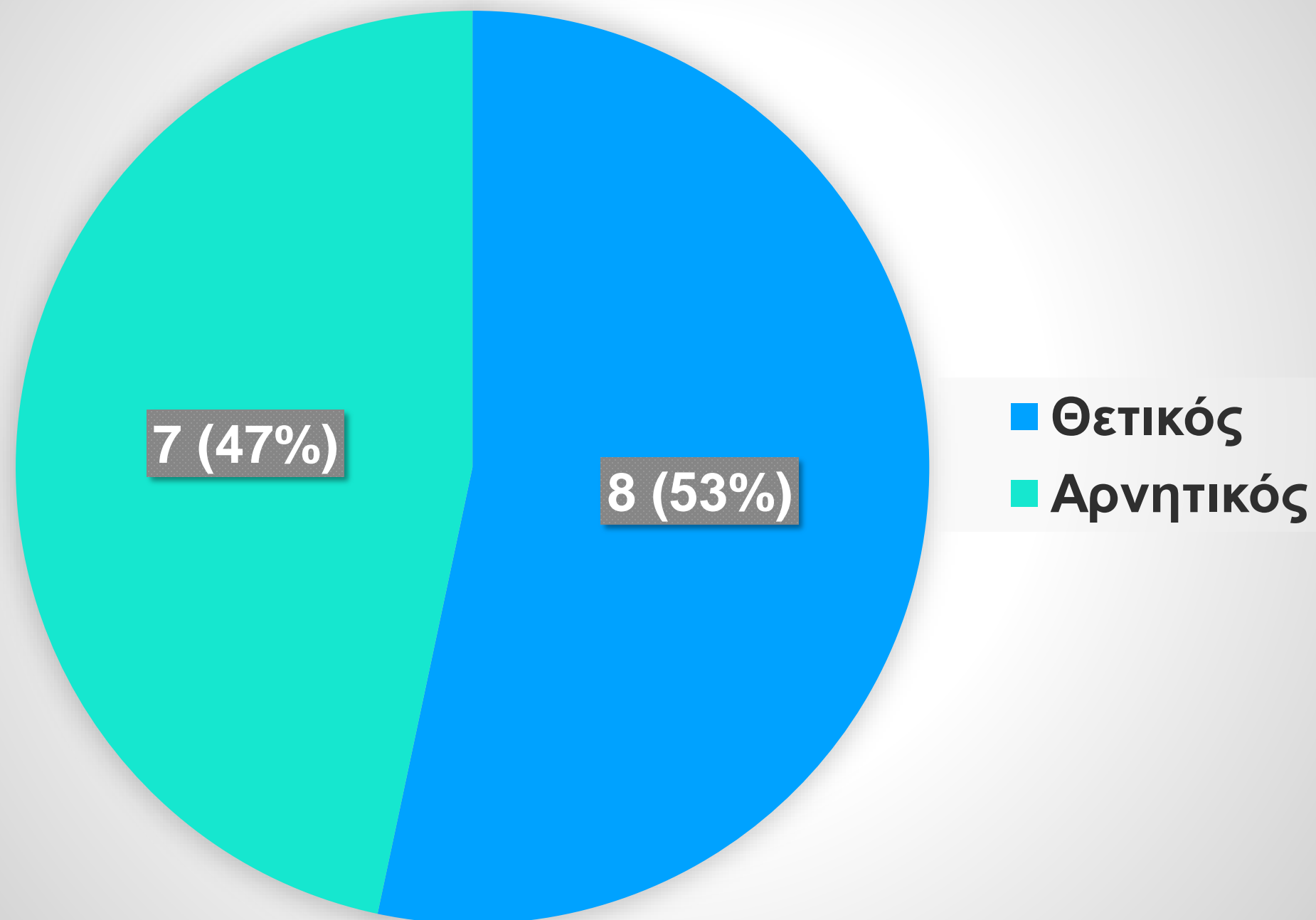
Χωρίς πιθανή διάγνωση



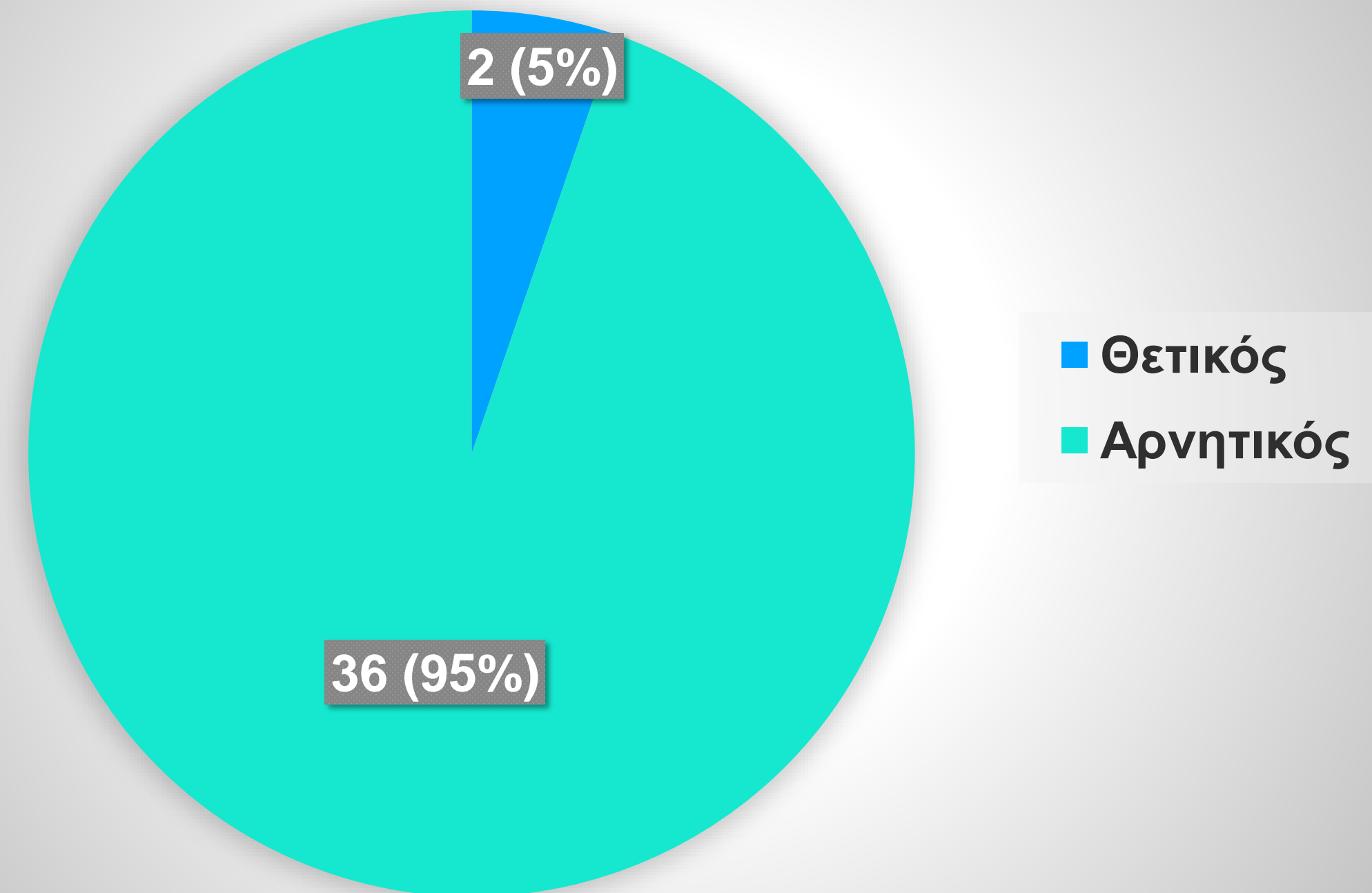
- Παθогόνες/Πιθανά Παθогόνες (P/LP)
- Αβέβαιης Κλινικής Σημασίας (VUS)
- Αρνητικά (Negative)

Από την εμπειρία μας

Έλεγχος Συγγενών



Προμεταμοσχευτικός Έλεγχος



Συνοψίζοντας...



- Ο γενετικός έλεγχος καθίσταται ολοένα και πιο σημαντικός στη νεφρολογία για τη διάγνωση κληρονομικών νεφρικών νοσημάτων — όπως η ADPKD, το σύνδρομο Alport και οι σπειραματοπάθειες — τερματίζοντας τις «διαγνωστικές οδύσσειες» και καθοδηγώντας την εξατομικευμένη θεραπεία.
- Είναι γνωστό και έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης νεοπλασιών στους ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση και άρα θεωρείται απαραίτητος ο γενετικός έλεγχος για προδιάθεση σε καρκίνο στους ασθενείς αυτούς.
- Είναι σημαντικό επίσης να γίνεται γενετικός έλεγχος στους δότες μοσχευμάτων, ιδιαίτερα για περιπτώσεις υποβόσκουσας νεφρικής νόσου σε συγγενικά προς τους νεφροπαθείς άτομα-δότες.
- Οι συνήθεις τεχνικές περιλαμβάνουν πάνελ γονιδίων, αλληλούχηση όλων των εξωνίων (WES) και αλληλούχηση ολόκληρου του γονιδιώματος (WGS), με υψηλά ποσοστά διαγνωστικής ακρίβειας, ιδιαίτερα σε παιδιατρικές περιπτώσεις και άτυπες παρουσιάσεις, αλλά κυρίως όταν υπάρχει **συνεργασία του Κλινικού με τον Γενετιστή**.
- Οι γενετικές πληροφορίες συμβάλλουν στη διαχείριση του κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας και εμφάνισης νεοπλασιών, καθώς και στον προσδιορισμό του οικογενειακού κινδύνου.



Ευχαριστώ για την πρόσκληση και
για την προσοχή σας!

Παντελεήμων Κωνσταντουλάκης, PhD
Μοριακός Βιολόγος - Γενετιστής
Επιστημονικός Διευθυντής

p.constantoulakis@genotypos.gr

+30 6949 204 534