

# Nefropatii ereditare

*Sef de lucrari Dr. Zaharie Sorin Ioan*  
UMF Craiova



# Risk factors for CKD

## Non-modifiable

Age

Gender

Ethnicity

Family history

## Modifiable

Diabetes

Hypertension

Cigarette smoking

Inflammation

Anaemia

# Cadru nosologic

- Nefropatiile ereditare ocupă un loc important în practica medicală (10-15% din cauzele BCR).
- Numeroase nefropatii cronice primitive sau secundare au la bază, cu o pondere mai mult sau mai puțin importantă, factori genetici.

# Clasificare

- Glomerulopatii ereditare
- Nefropatii interstițiale ereditare
- Nefropatii tubulare ereditare
- Boli renale chistice ereditare
- Boli metabolice renale ereditare
- Afectări renale foarte rare, cu leziuni diverse (glomerulare, interstițiale, displazice, tumori în sindroame plurimalformative)

# 1. Glomerulopatii ereditare

- *Sindromul nefrotic congenital*
- *Sindromul Alport*
- *Boala Fabry*

# ***Sindromul nefrotic congenital***

## ■ **Clasificare:**

### ➤ **Sindromul nefrotic congenital primar:**

- Sindromul nefrotic finlandez (denumit după teritoriul cu cele mai numeroase cazuri)
- Scleroza mezangială difuză
- Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS)

# ***Sindromul nefrotic congenital-continuare***

## ➤ **Sindromul nefrotic congenital secundar:**

- Nefropatia cu pseudohermafroditism (Drash)
- Sindromul unghie-rotulă
  - Sifilis congenital
  - Toxoplasmoze congenitale
  - Boala congenitală cu citomegalovirus1
  - Sindromul hemolitic-uremic
  - Disgenezie gonadală

# Caracteristici genetice SN congenital

## ■ Transmiterea poate fi:

- autozomal dominantă (GSFS)
- autozomal recesivă (sindromul nefrotic finlandez)



# Manifestări clinice

- Debut SN
  - SN congenital din primele trei luni de viață
  - Sindromul nefrotic infantil apare în primul an de viață
- Clinic – edem nefrotic
- Biologic - proteinurie  $>3,5$  g/24 ore
- se asociază frecvent cu afectarea altor organe, evoluând cu:
  - pseudohermafroditism (sindromul Drash),
  - microcefalie,
  - anomalii de dezvoltare somatică.

# Evoluție

- ❑ BCR apare precoce în primii ani de viață ; deces în lipsa tratamentului dialitic ( ex: sindromul nefrotic finlandez)
- ❑ BCR apare tardiv din decada a- 2 -a sau a-3-a de viața -în cazul glomerulosclerozei focale și segmentare.

# Tratament

## □ Corticoterapie - 2 tipuri de raspuns la terapie:

- SN corticosensibil (scade proteinuria/24 ore sub 0,5 g, clinic fara edem) are un prognostic bun, cu evoluție lentă spre BCR,
- SN corticorezistent (proteinurie  $> 0,5$  g/24 ore) evoluează rapid spre BCR stadiul 5

# *Sindromul Alport*

- Grup heterogen de nefropatii familiale caracterizate prin: hematurie microscopică și leziuni predominant glomerulare, cu afectare a membranei bazale glomerulare
- Triada clasică clinică este reprezentată de
  - hematurie,
  - surditate și
  - anomalii oculare,
- aceasta nefiind prezentă la toții pacienții

# Epidemiologia AS

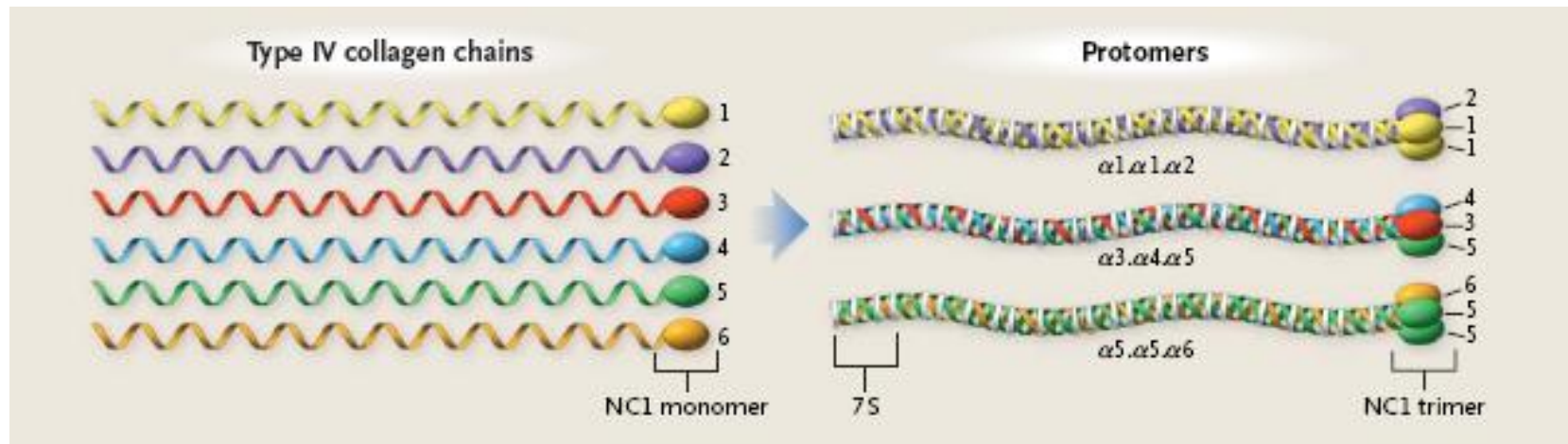
- Incidenta AS: 1 la 5000 nasteri.
- In SUA:
  - 3% din copii si
  - 0.2% adulti cu BCR terminala (BCRT).
- In Europa, incidenta AS este mai ridicata 0.6% din pacientii cu BCRT.

# Fiziopatologia AS

- AS este o boala primara a MBG care apare ca urmare a mutatiilor genelor care codeaza cateva familii de collagen de tip IV.
- Membranele bazale sunt asamblate prin intermediul tipului IV de collagen cu laminine si proteoglicani sulfatati.
- 6 gene, *COL4A1*, *COL4A2*, *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* and *COL4A6* codifica 6 lanturi de collagen IV,  $\alpha 1(\text{IV})$  pana la  $\alpha 6(\text{IV})$ .

# Fiziopatologie

- Fiecare lant de collagen IV are 3 domenii :
  - Domeniul 7S scurt la capatul N
  - Un domeniu lung de collagen care ocupa portiunea mijlocie a moleculei
  - Domeniul necolagenic (NC1) pozitionat la capatul C
- In ciuda multiplelor permutarii potentiale cele 6 lanturi de collagen IV formeaza doar 3 seturi de molecule triple helicale denumite protomeri:  $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2(\text{IV})$ ,  $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5(\text{IV})$  si  $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6(\text{IV})$ .



# 3 forme genetice de AS

- **XLAS**, rezulta din mutatii ale genei COL4**A5** (80-85%).
- **ARAS**, rezulta din mutatii ale genei COL4**A3** sau COL4**A4** (10-15% din cazuri).
- Rar **ADAS**, rezulta din mutatii ale genei COL4**A3** sau COL4**A4**.



# XLAS

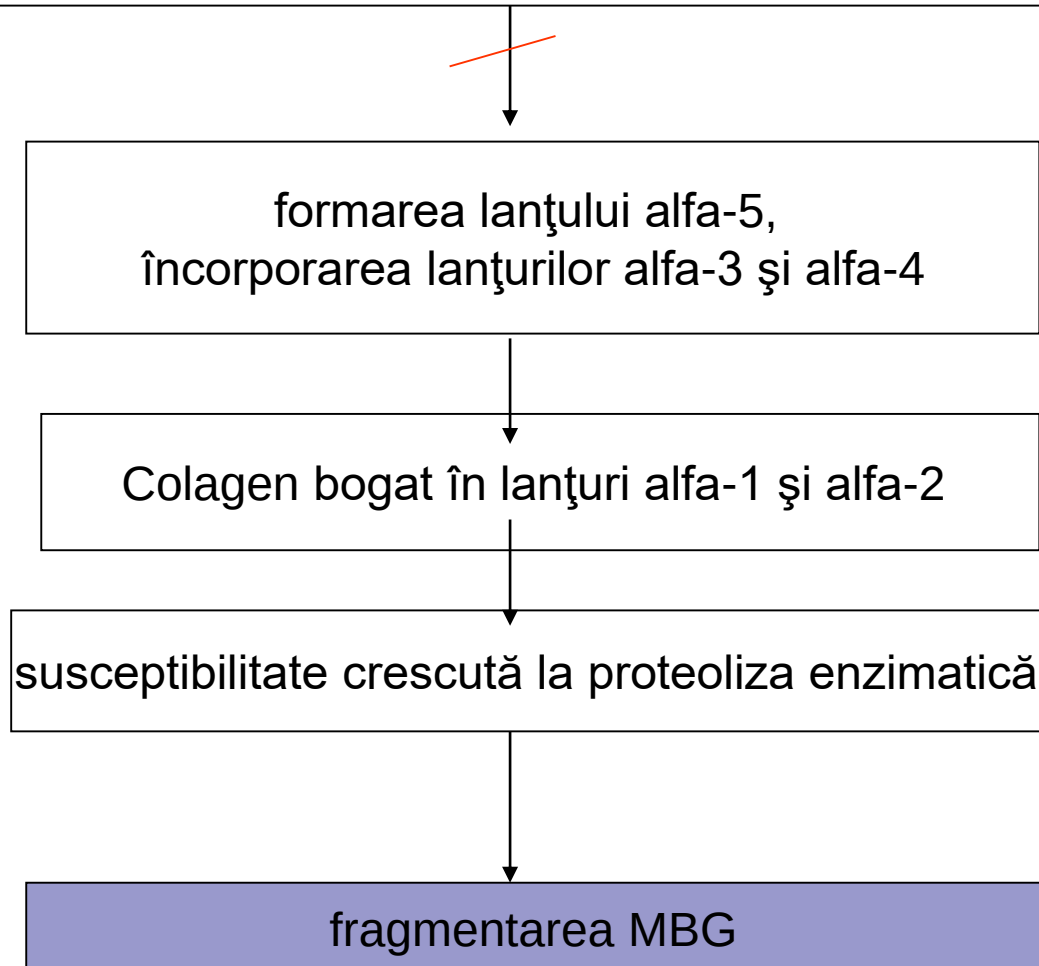
- În 85% din cazuri transmiterea este autozomal *dominantă, X-linkată*
- Boala afectează copii de sex masculin
- Gena anormală este moștenită de la mamă
- Femeile purtătoare pot fi asimptomatice sau prezintă doar hematurie izolată fără a dezvolta BCR.

# ARAS

- Mai rar transmiterea este *autozomal recesivă*
- Sunt afectați în mod egal copii de ambele sexe
- Gena poate fi moștenită de la oricare din părinți

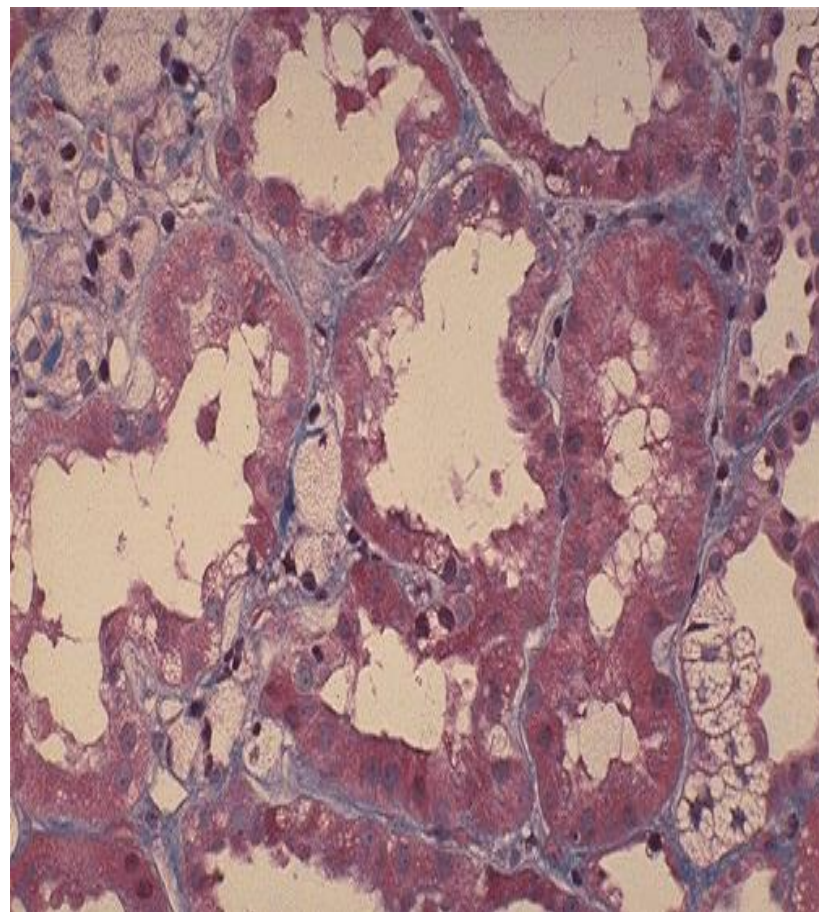
# Sindromul Alport X-linkat

## COL4 A5(gena mutantă)



# Histologie

- **MO:** initial, hipercelularitate mesangiala ulterior glomeruloscleroza focala asociata cu infiltrate interstitiale.
- **ME:** Inițial, **subțierea uniformă a MBG**, în stadiile mai avansate apare **fragmentarea longitudinală a MBG**, ce capătă un aspect laminat,
- **IF:** este negativa sau nespecifica



Aspect în ME în sindromul Alport (subțierea MBG și prezența zonelor clare la nivelul MBG și tubulare)

# Tablou Clinic

- La pacientii cu XLAS, boala este severa la barbati, iar femeile purtatoare sunt in general oligo-simptomatice
- La pacientii cu ARAS, boala are un tablou clinic similar la barbati si la femeile homozigote, cu evolutie similara cu XLAS.
- In ADAS, manifestarile renale sunt de obicei usoare si apar tardiv fata de XLAS sau ARAS.

# Manifestarile renale

- **hematuria microscopica/episoade de hematurie macroscopica**
  - hematuria microscopica este observata de obicei in primii ani de viata la toti copii de sex masculin si 95% de sex feminin.
  - Hematuria este de obicei persistenta la sexul masculin si poate fi intermitenta la fete
  - Similar nefropatiei cu Ig A, 60-70% din pacienti prezinta episoade de hematurie macroscopica, precipitate de obicei de infectii respiratorii superioare in primele 2 decade de viata.
  - Se asociaza hematii dismorfice si cilindrii hematici
- **Proteinuria** se dezvolta progresiv :
  - Este de obicei absenta in copilărie
  - De obicei se agraveaza (creste) cu varsta, ajunge de rang nefrotic la 30% din pacienti.

# Manifestari renale – BCRT

- Riscul de progresie al BCR spre BCRT este cel mai mare la barbatii cu XLAS si la ambele sexe cu ARAS.
- Se ajunge la BCRT virtual la toti barbatii cu XLAS, de obicei intre 16 si 35 de ani.
- Aproximativ 90% din pacienti dezvoltă BCRT pana la 40 de ani.

# Tulburarile auditive

## □ Surditatea

- este cel mai frecvent simptom extrarenal,
- este progresiva si poate deveni completa
- nu este niciodata prezenta de la nastere.
- De obicei surditatea precede instalarea BCR.
- Exista si familii cu AS cu nefropatie severa dar fara surditate.

## □ Leziunile afecteaza in principal stria vascularis si organul lui Corti



# Tulburarile auditive

## □ XLAS

- 50% din barbatii cu XLAS prezinta surditate pana la 25 de ani,
  - 90% pana la 40 de ani
- 
- Totii copii cu istoric familial pozitiv de sindrom Alport trebuie sa faca audiometrie

# Anomalii oculare

## ■ Lenticon anterior:

- protruzia suprafetei anteriare a lentilei globului ocular, datorita laxitatii colagenului de tip IV
- Apare la 15-20% din pacientii cu AS
- Nu este prezent la nastere, dar apare si progreseaza cu varsta determinand o deteriorare lenta si progresiva a acuitatii vizuale.
- Nu se insoteste de dureri oculare, ochi rosu, imposibilitatea vederii nocturne sau defecte ale vederii cromatice.
- Se poate complica cu cataracta.

# Anomalii oculare – Retinopatia Dot si Fleck

- Incidenta:
  - 70% din barbatii cu XLAS
  - 10% din femeile purtatoare.
- De obicei asimptomatica
- La examen fund de ochi:
  - Mici granulatii galbene sau albe risipite in jurul maculei sau la periferia retinei.
  - Rar observate in copilarie, sunt prezente la debutul disfunctiei renale (BCR)



# Alte semne clinice in AS

## ■ HTA

- Apare de obicei in a-2-a decada de viata

## ■ Edem

- Edem nefrotic la 30 -40% din adulti tineri

# Diagnosticul de AS

- **Hematurie macroscopica la mai multi membrii ai unei familii,**
- De obicei asociata cu **istoric de BCR la rude de sex masculin**
- **Surditatea** este necesară dar nu suficientă pentru diagnostic
- **Biopsia tisulara** releva anomalii structurale si confirma diagnosticul
- **Teste moleculare genetice** sunt indicate:
  - ☐ in cazurile neclare histologic
  - ☐ la pacientii la care biopsia este contraindicata
  - ☐ pentru testare prenatala.

# Diagnosticul de AS

## ■ Biopsia tisulara

- Biopsia renala arata ME – fragmentare longitudinala a MBG
- Biopsia cutanata:
  - este mai putin invaziva decat cea renala si trebuie facuta prima.
  - absenta lanturilor  $\alpha 5(IV)$  in membrana bazala epidermala este diagnostica pentru XLAS.

# Tratamentul AS

- ❑ Metode de incetinire a progresiei BCR spre BCRT
  - Blocada angiotensinei (IECA sau SARTAN) reduce proteinuria
  - Dieta saraca in proteine
- ❑ BCRT – hemodializa / dializa peritoneala
- ❑ Transplant renal:
  - ❑ AS este curabila prin Tx R, daca donorul nu are si el AS.
  - ❑ Boala (AS) nu reapare pe grea renala
  - ❑ Tx R se poate rar complica cu GNRP cu anticorpi anti MBG in primul an posttransplant.

# Boala Fabry

- ❑ Eroare innascuta a metabolismului glicosfingolipidelor datorata reducerii activitatii unei enzime lisosomale (alfa-galactozidază)
- ❑ determină acumulare de glicosfingolipide neutre în:
  - ❑ celulele endoteliale,
  - ❑ podocitele renale și
  - ❑ celulele miocardice.
- ❑ **Afecțiune X-linkată**. Bărbații purtători ai mutației fac boala, femeile pot fi asimptomatice sau prezintă câteva semne ale bolii.



**Anderson Fabry 1898**





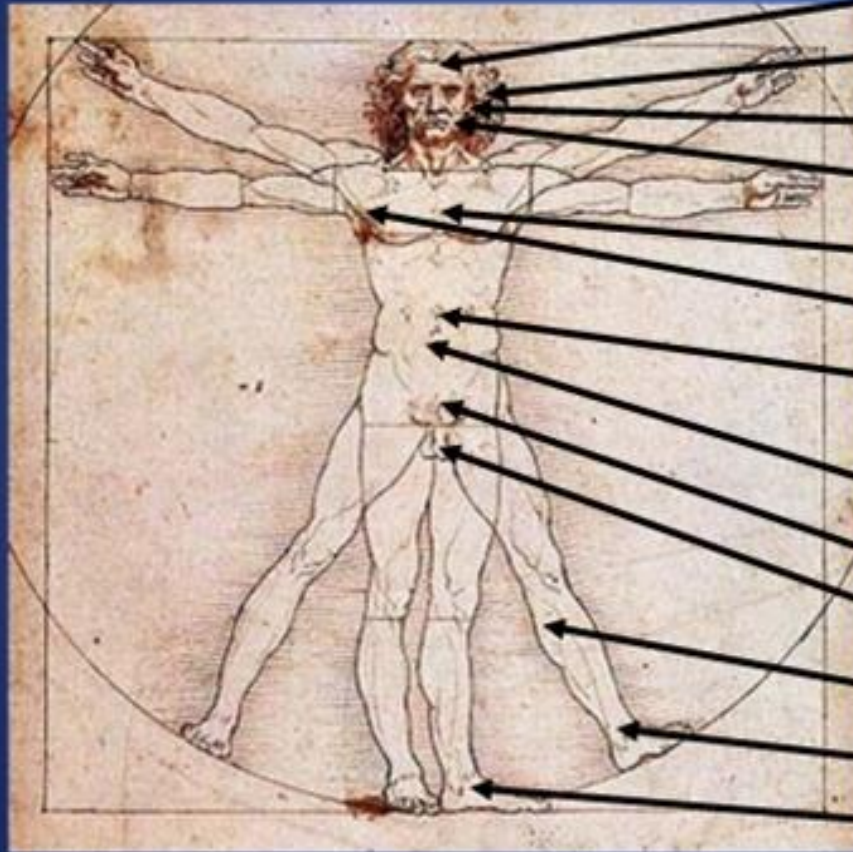
# Epidemiologia bolii Fabry

- Fara diferente etnice
- 1/ 100,000 nascuti vii
- screening la nou nascut 1/1,600 in Taiwan

# Histologic

- La nivelul rinichilor glicolipidele se acumulează în vasele de sânge, în glomeruli și în celulele mușchiului neted vascular și în măsură mai mică, în epiteliul tubular.
- **M.O:** depunerea lipidică în endoteliul vascular și în celulele epiteliale viscerale glomerulare. Ulterior se produce nefroscleroză.
- **M.E:** Incluzii lipidice grupate, dense în celulele glomerulare, vasculare, tubulare.

# Clinical features



After Leonardo DaVinci

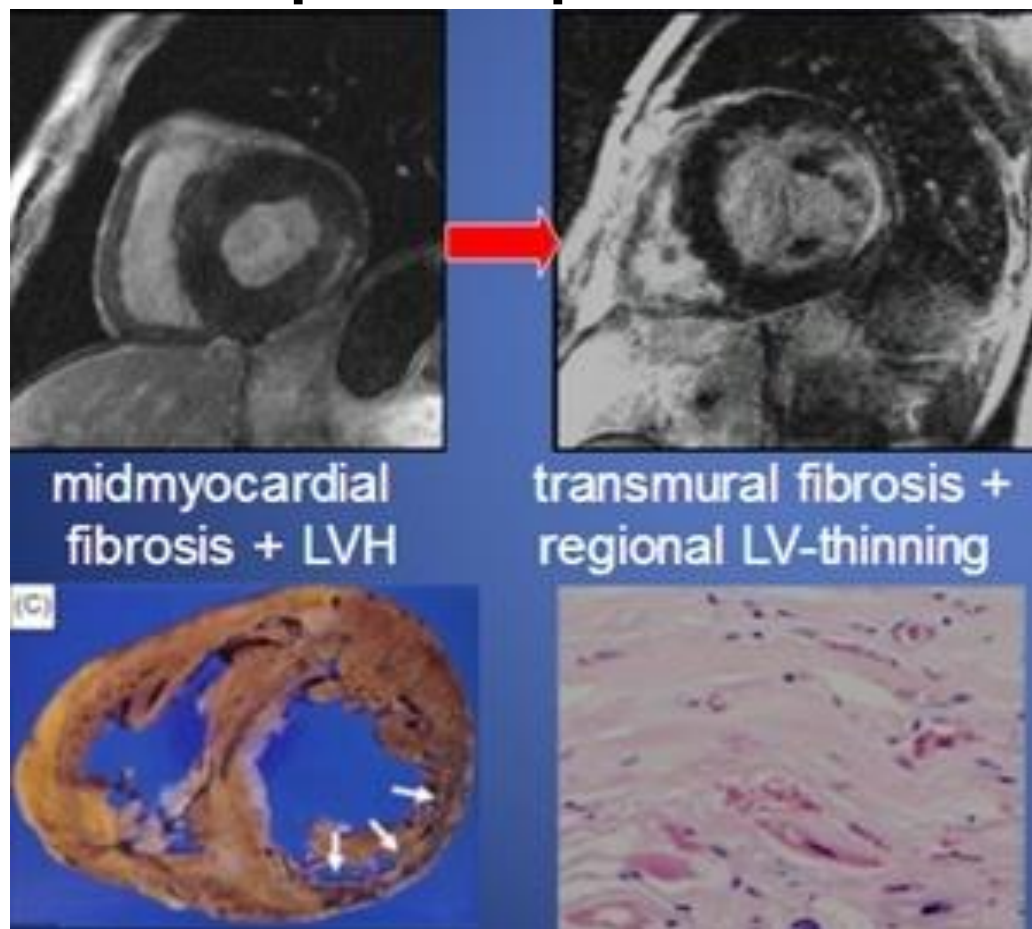
stroke, TIA, autonomic neuropathy  
hearing loss, tinnitus  
psychiatric, eye disease  
dysmorphic facies  
cardiomyopathy, conduction  
defects  
dyspnea, cough  
abdominal pain, cramps, diarrhea,  
weight loss, nausea  
angiokeratomas  
renal failure  
infertility  
arthralgias, myalgias, osteopenia  
acroparesthesia  
lymphedema, edema,  
pseudoclubbing

# Phenotypes in Fabry disease

|                   | Type I Classic            |                | Type II Variant                      |
|-------------------|---------------------------|----------------|--------------------------------------|
|                   | Male X*Y                  | Female X*X     |                                      |
| Onset             | Early-childhood           |                | Late-middle aged adult               |
| Severity          | Moderate to severe        | Mild to severe | Mild to moderate                     |
| Organ involvement | All systems               |                | Cardiac, renal; other organs limited |
| Mutations         | Majority e.g. A143P       |                | Select few e.g. N215S                |
| A-gal activity    | <5%                       | 5-100%         | 5-30%                                |
| Gb3 deposits      | Extensive, all cell types |                | Limited, cardiomyocytes, podocytes   |

# Cardiomiopatia din boala Fabry

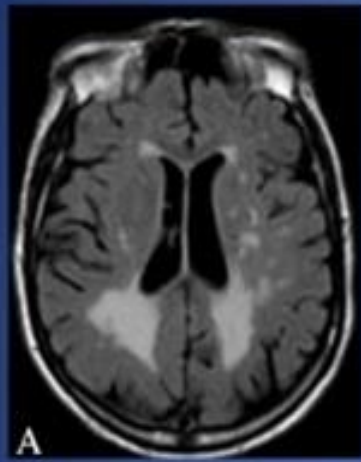
50% din pacienti prezinta fibroza la RMN cardiac



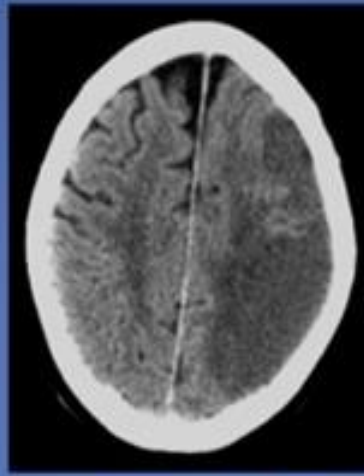
- Scaderea variabilitatii frecventei cardiace
- Aritmii SV, V, Tachi, Bradi, WPW
- Moarte subita cardiaca
- IC diastolica
- Hipertensiune arteriala
- Anomalii functionale ale microcirculatiei coronariene



# Afectarea neurologica din B. Fabry



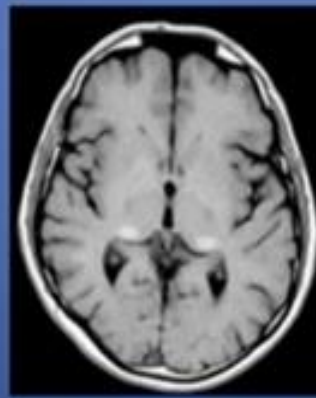
A  
White matter lesions



Stroke < 55 yrs



C  
Dolichoectasia

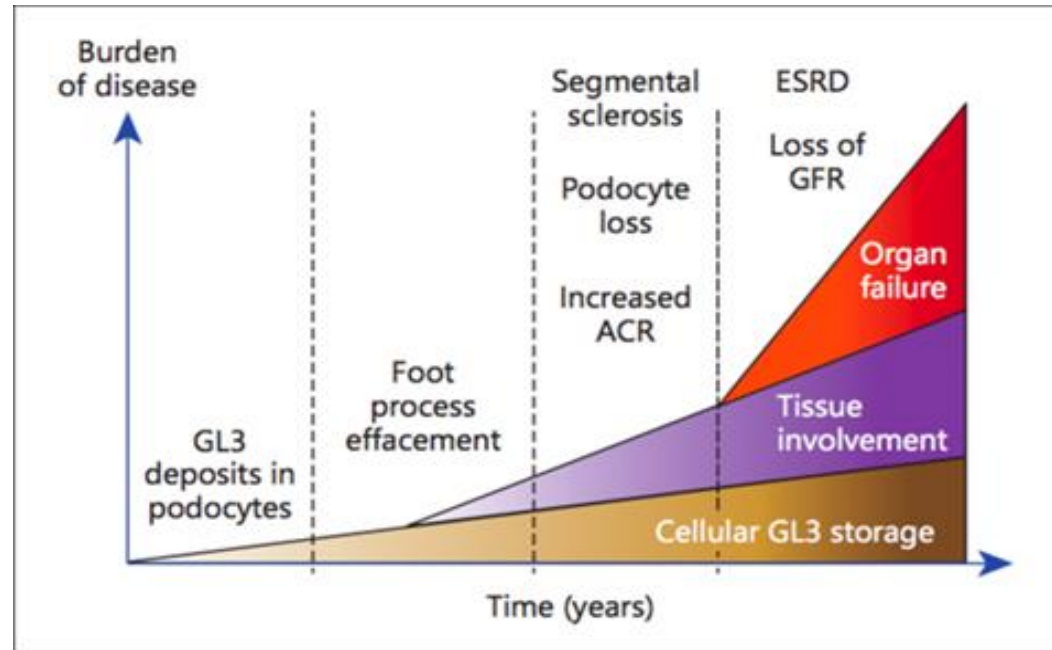


Pulvinar sign

- Neuropatie periferica senzitiva
- surditate, tinnitus
- Vertij
- Neuropatie Autonoma cu hipo / hiperhidroza
- Miopatie distala ischemica
- Disfunctie cognitiva

# Afectarea renala in boala Fabry

- poliurie (defect de concentrare a urinii in tubi ) prin disfunctie tubulara ( sindrom Fanconi, Diabet insipid)
- proteinurie,
- lipidurie,
- hematurie
- BCR in decada 3, BCRT in decada 4
- HTA apare tarziu dupa instalarea BCR
- chiste peripelvice



# Ne gandim la B. Fabry cand...

- BCR de etiologie incerta
- Lipidurie in absenta proteinuriei
- HVS, aritmii
- Durere precordiala cu coronarografie normala
- Stroke / AIT sub 55 ani
- Intestin iritabil
- Neuropatie periferica senzitiva
- angiokeratoame



# Diagnosticul de boala Fabry

- activitate a-galactozidaza < 5% la barbat
- Femeie a-gal scazut / normal, analiza ADN
- + Istoric famiial
- Biopsie renala sau cardiaca
- Creste Gb 3 in plasma / urina (substrat enzima)
- Creste lysoGb 3 in plasma / urina (metabolit)

# Medicamente care mimeaza Fabry

- Droguri care interfereaza cu functia lisosomala:
  - Amiodarona
  - Hidroxi cloroquina
- acumularea GSL in celulele cu corpi lamelari, cornea verticillata, rinichi
- Pot mima Fabry la biopsie, cu activitate enzima  $\alpha$ -galactozidaza redusa si manifestari clinice
- **Nu sunt mutatii ale genei GLA la analiza ADN**

# Cand se face screeningul pentru Fabry ?

- Screening la nastere - controversat
- **screening familial in cascada**
- Screening in grupe de populatie cu risc inalt:
  - Cardiomiopatie hipertrofica
  - BCR
  - BCRT
  - stroke prematur

# Cum facem screening pentru Fabry?

- **Dozarea Alfa galactozidaza in plasma**
  - Femeile pot avea valori normale ale a- gal in 30% cazuri
- Analiza ADN (mutatii GLA )
- Biomarkeri:
  - Gb3 urina / plasma
  - Lyso Gb 3 urina / plasma

# Tratament

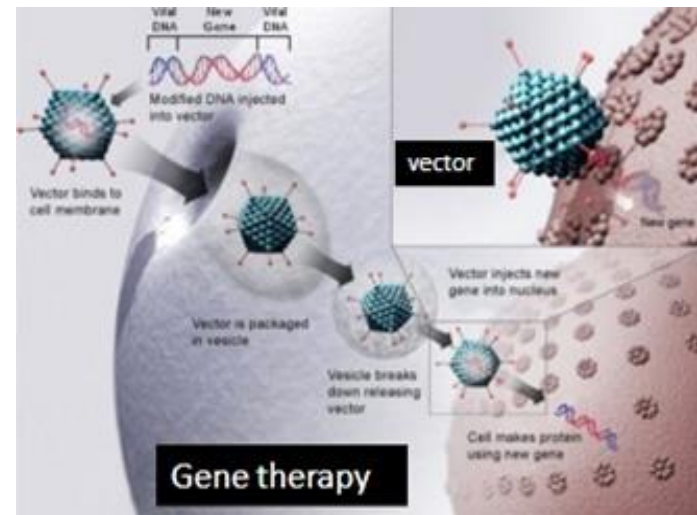
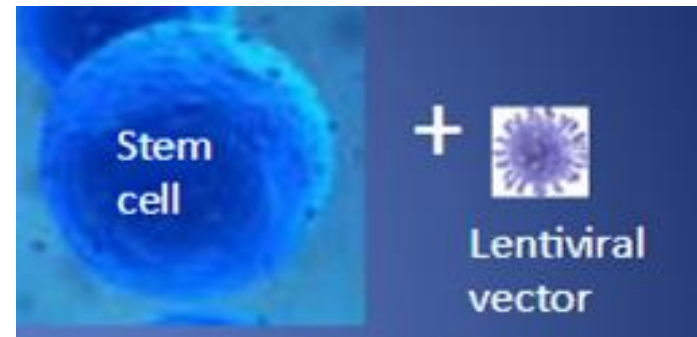
- Dieta hiposodata in HTA
- Control al factorilor de risc cv (dislipidemia, fumat, HTA) cand sunt prezenti
- Profilaxia Stroke (ASA, Clopidogrel)
- Reduce proteinuria – inhibitia RAS (IECA / sartan)
- terapia de substitutie enzimatica precoce inainte de leziuni organice ireversibile
- Dialza vs. Transplant renal in BCRT
- transplant cardiac (pentru CMH cu insuficienta cardiaca refractara)

# Tratament de substituție enzimatică

- induce o reducere a depozitelor tisulare de glicolipide, o încetinire a progresiei BCR sau chiar ameliorare a funcției renale și a hipertrofiei miocardice.
- Există două preparate de **alfa-galactozidază recombinată umană**: Fabrazyme și Replagal, care se administrează în doze de 1mg/kg, și respectiv 0,2 mg/kg, o dată la două săptămâni.

# Terapia genica in boala Fabry

- Celule Stem de la pacient transferate *in vitro* printr-un vector lentiviral care transporta gena GLA
- Celule Stem infuzate inapoi la pacient
- Celule stem circulante elibereaza enzima  $\alpha$ -gal in organism



# Bolile renale chistice

- Chisturile renale apar prin dilatația unei porțiuni din nefron cu formarea unei cavități acoperite cu epiteliu, pline cu lichid sau material semisolid.
- În formarea chisturilor pot interveni:
  - leziuni ale matricei extracelulare înconjurătoare,
  - secreție continuă de lichid,
  - hiperplazia epiteliului din peretele chistic.



# Clasificare

## 1. *Boli ereditare*

### ■ **Afectare cortico-medulară**

#### ➤ **Transmitere autozomal dominantă:**

- Boala polichistică renală autozomal dominantă
- Scleroza tuberoasă
- Boala von Hippel-Lindau
- Boala glomerulochistică

#### ➤ **Transmitere autozomal recesivă:**

- Boala polichistică renală autozomal recesivă

### ■ **Afectare medulară**

- Boala chistică a medulei

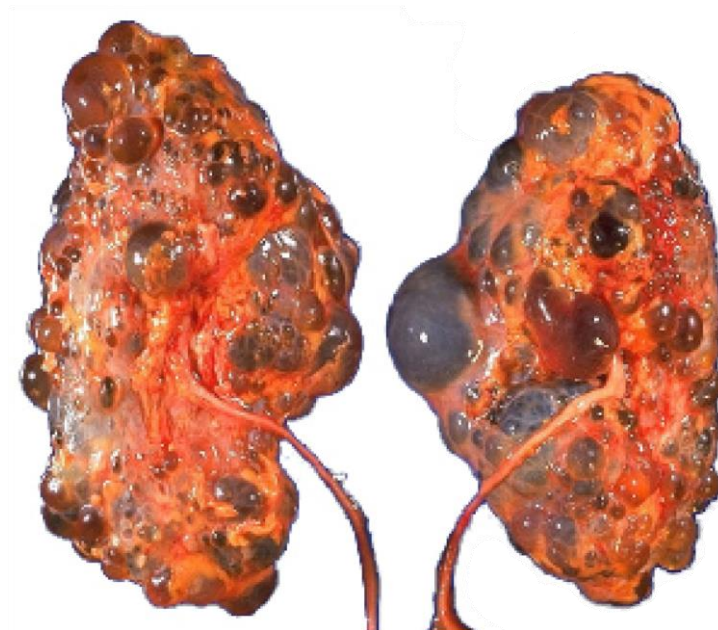
# Clasificare

## ***2. Boli non-ereditare:***

- Boala chistică hipokaliemica
- Chisturi simple
- Boala chistică renală dobândită
- Rinichiul spongios medular
- Rinichiul multichistic congenital

# ***Boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD)***

- Este cea mai frecventă nefropatie ereditară
- Este caracterizată prin prezența de chisturi distribuite difuz în ambii rinichi.
- Clinic, cele 2 forme sunt diferite:
  - ADPKD tipul 1 debutează mai precoce, iar HTA și BCR apar mai devreme decât în ADPKD tipul 2.
- Boala afectează ambele sexe în aceeași măsură, manifestându-se în decadele 3-4.



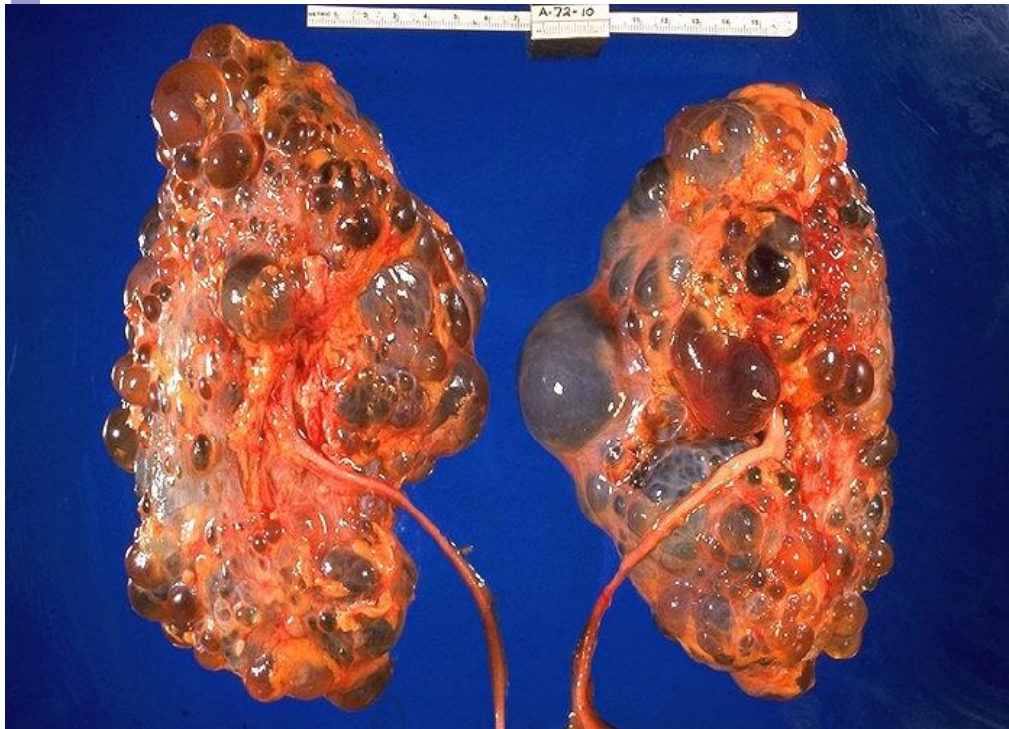
# Epidemiologie: ADPKD este cea mai frecventa boala monogenica

- Prevalenta la nastere: 1:400 la 1:1000
- Afecteaza 30,000-60,000 persoane in Canada
- Este responsabila de 5 la 10% din BCRT

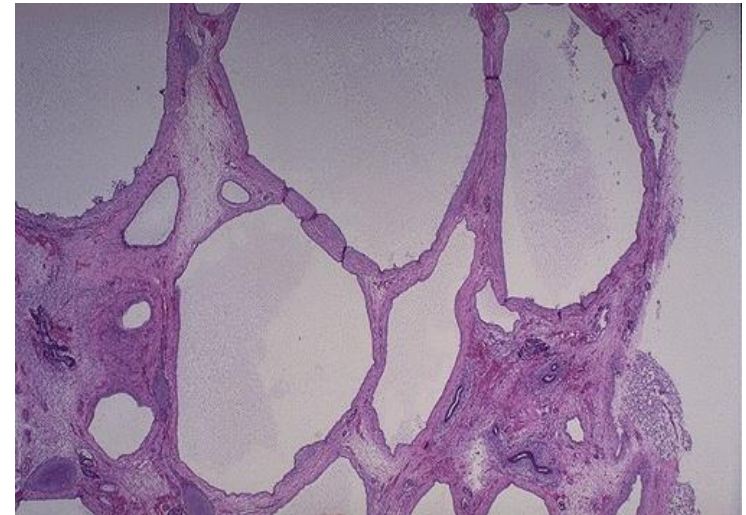


# Anatomie patologică

- **Macroscopic:** rinichii pot atinge dimensiuni foarte mari (până la 40 cm lungime și 8 kg greutate), având multiple chisturi pline cu lichid limpede sau sangvinolent.
- **M.O.** evidențiază chisturile ca diverticuli în capsula Bowman, tubul proximal, ansa Henle și tubul distal.
- **M.E.** a demonstrat că, pe măsură ce cresc, chisturile nu comunică cu tubii de origine.



Aspect macroscopic și microscopic  
(Hematoxilina-eozina) în boala  
polichistică hepato-renală autozomal dominantă



# Genotype-Phenotype Correlations in ADPKD

## **PKD1 mutations ~75% of cases**

### **Phenotype:**

- More cysts than PKD2
- Median age at ESRD ~55 years and more severe disease associated with truncating mutations
- Mild disease similar to PKD2 with most non-truncating mutations

## **PKD2 mutations ~25% of cases**

### **Phenotype:**

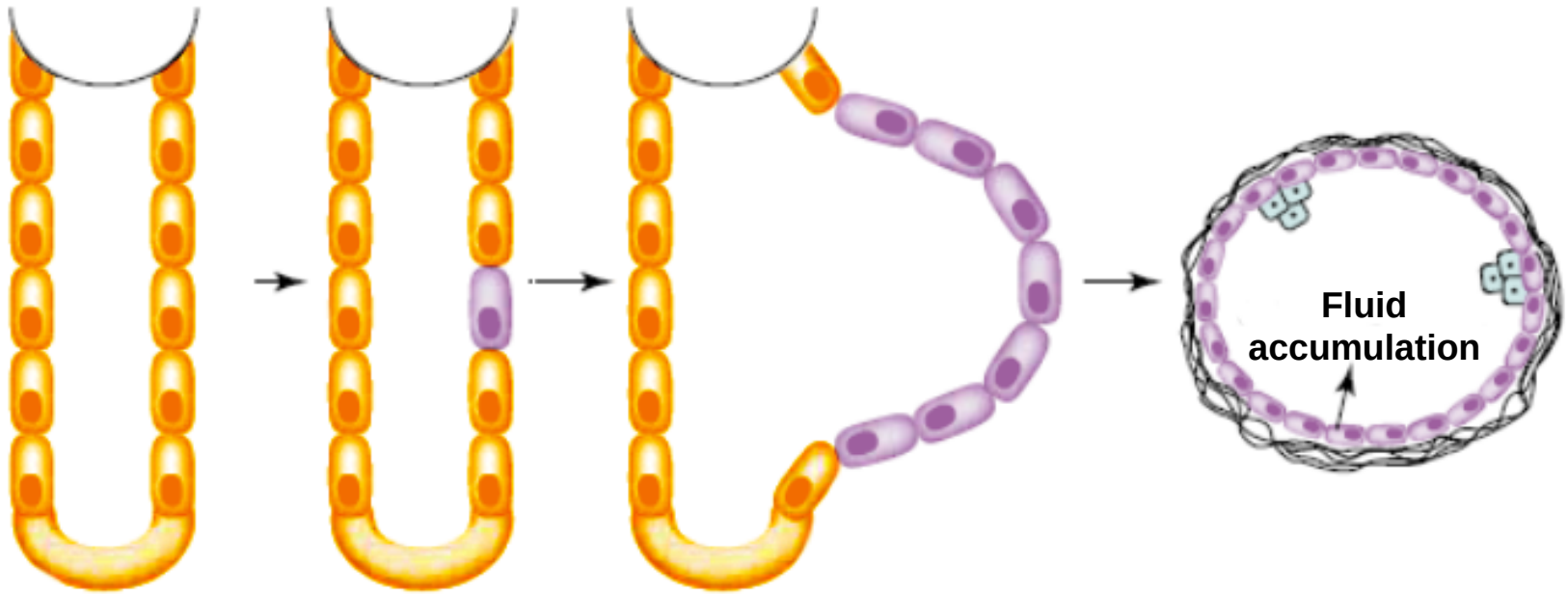
- Fewer cysts than PKD1
- Median age at ESRD ~75 years
- Associated with less renal and extrarenal complications than PKD1

# Patogeneza

- Mutatii ale genei
  - PKD 1 localizata pe cromozom 16 (ADPKD tip 1) sau
  - PKD 2 pe cromozom 4 (ADPKD tip 2)
- Resulta sinteza deficitara de polyclstin 1 respectiv 2.
- Polyclstin 1 respectiv 2
  - este un receptor membranar de semnalizare localizat in cilii celulelor epiteliale ale tubilor renali colector.
  - regleaza proliferarea, adeziunea si maturarea celulara
- Deficitul de polyclstin determina:
  - o proliferarea necontrolata a celulelor tubulare,
  - formarea de chiste care se inchid rapid si cresc in dimensiuni in timp.



# Two-Hit Model: A Common Mechanism of Cystogenesis

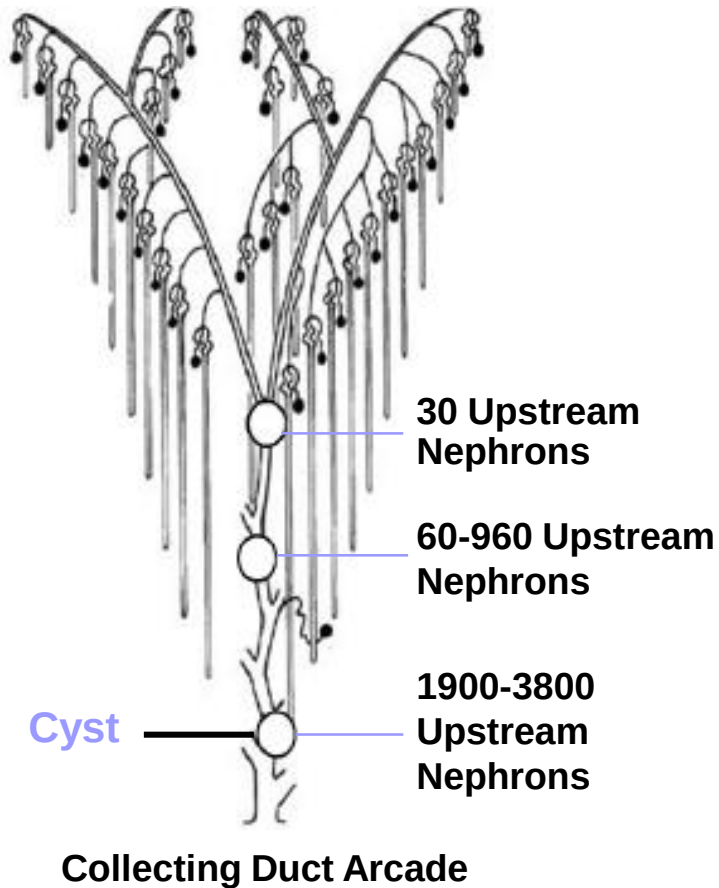


All the epithelial cells in a renal tubule contain the same germline PKD mutation.

Somatic mutation of the PKD allele from the unaffected parent within an individual epithelial cell.

Clonal proliferation of this epithelial cell results in tubular dilatation and cyst formation.

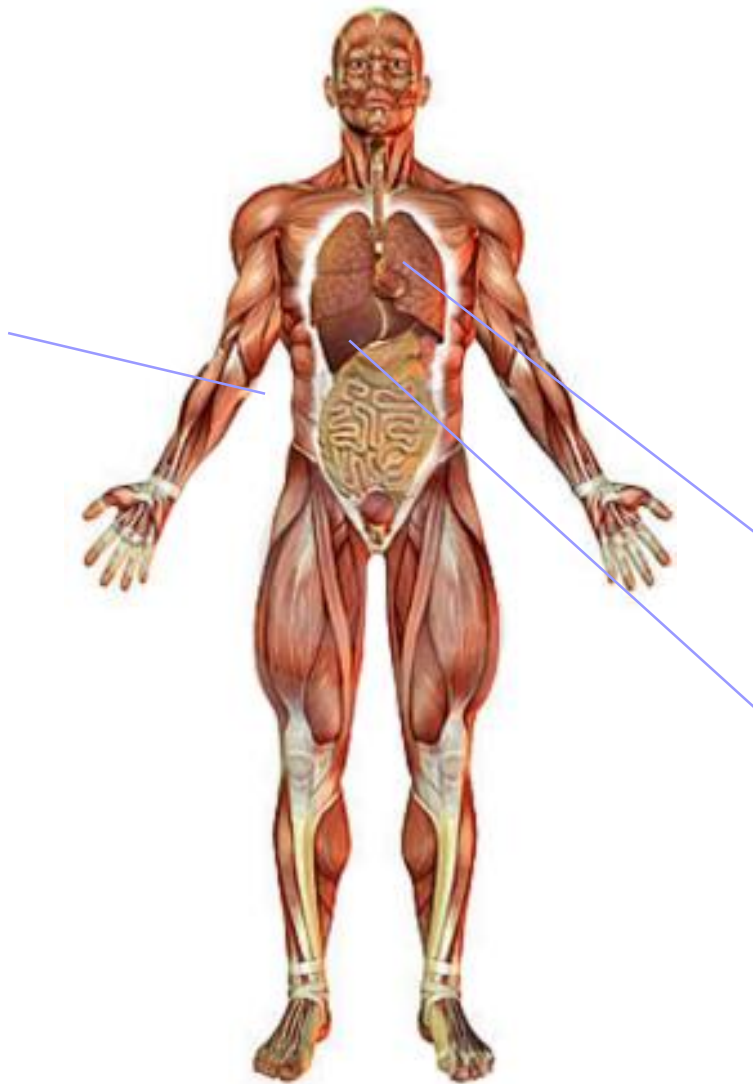
# Chistele medulare determina leziuni mai importante ale nefronului decat cele corticale



- Cysts are present in <1% of all nephrons in ADPKD
- Cysts can arise from any segment of the nephron
- The more distally a cyst is located the more nephrons it can block
- Each papillary collecting duct drains up to 4000 nephrons
- Medullary cysts can render functionless a larger number of nephrons than cortical (also termed exophytic) cysts

# Manifestari clinice renale

- Durere
- Litiaza renala
- Hemoragie intrachistica
- Infectie chistica
- BCR
- HTA



# Clinic

## Manifestări renale

### ■ *Durerea abdominală*

- ☐ este simptomul cel mai frecvent .
- ☐ Prin întinderea capsulei și tracțiunea pediculului renal datorita nefromegaliei bilaterale ( cronic) sau
- ☐ prin ruptura unui chist, litiază sau neoplasm (acut).

### ■ *Poliuria* apare în fazele avansate ale bolii.

### ■ *HTA* apare, însă, precoce la mare parte din pacienți, fiind determinată de mărirea chisturilor și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

- **Hematuria** poate fi o modalitate de debut frecvent întâlnită și cauzată fie de ruptura chisturilor, fie de nefrolitiază și infecție.
- **Litiază renală** – se poate complica cu infecție intrachistică (piochist) sau cu pielonefrită..
- **Pielonefrită** evoluează cu piurie, cilindrii leucocitari, uroculturi pozitive.

# Manifestari extrarenale ale ADPKD

## Manifestari frecvente

Anevrisme Intracraniene

Cardiovasculare  
(e.g., valvulopatii ,  
pericardita, HTA)

Chiste hepatice

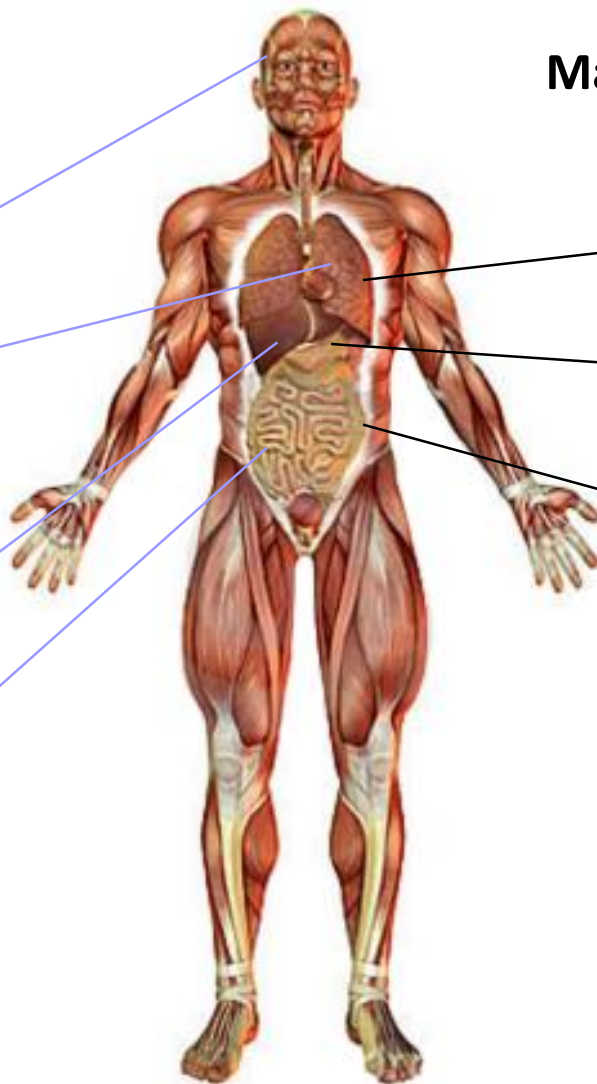
Diverticuloza colonica

## Manifestari rare

Bronsiectazii

Chiste pancreatice

Hernii



# Manifestări extrarenale

- **Chisturile hepatice** nu afectează funcția hepatică, dar compresiunea la nivelul parenchimului hepatic poate necesita intervenție chirurgicală.
- **Chisturile pancreatice** sunt întâlnite la aproximativ 10% din pacienți și 5% din pacienți au **chisturi splenice**.
- **Diverticuliile colonici** apar cel mai frecvent la pacienții hemodializați.
- **Afectare cardiacă:** prolaps de valvă mitrală, insuficiență aortică, HVS secundară HTA.
- **Anevrismele intracraniene** (1-40%) au risc de ruptură mai mare decât în populația generală.

# Teste imagistice: Ultrasonografia

- Efectuata de la 20 de ani, valoare predictiva buna daca este negativa (nu sunt chiste bilaterale nu este ADPKD)
- Ecografic - Ambii rinichi de dimensiuni crescute ( $> 20$  cm) cu multiple imagini chistice



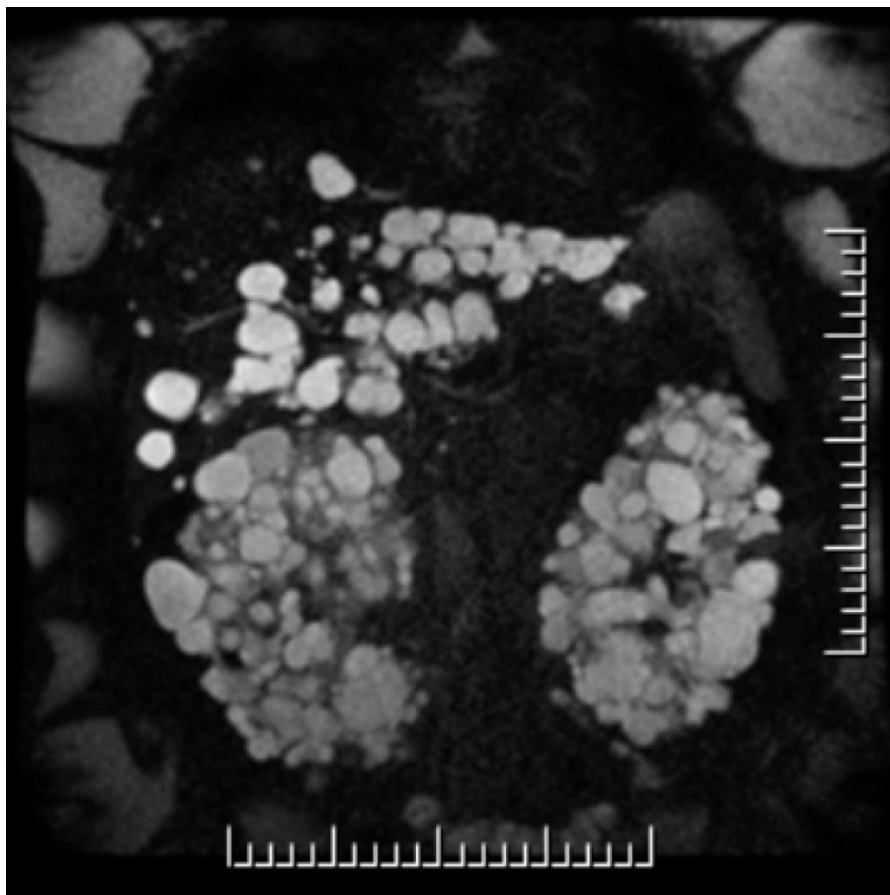


# Teste imagistice: Ultrasonografia

## ■ **Criteriile Ravine** (pentru ADPKD 1)

| Age           | Positive family history  | Negative family history  |
|---------------|--------------------------|--------------------------|
| < 30 years    | 2 cysts in either kidney | 5 cysts in either kidney |
| 30 – 60 years | 4 cysts in either kidney | 5 cysts in either kidney |
| > 60 years    | 8 cysts in either kidney | 8 cysts in either kidney |

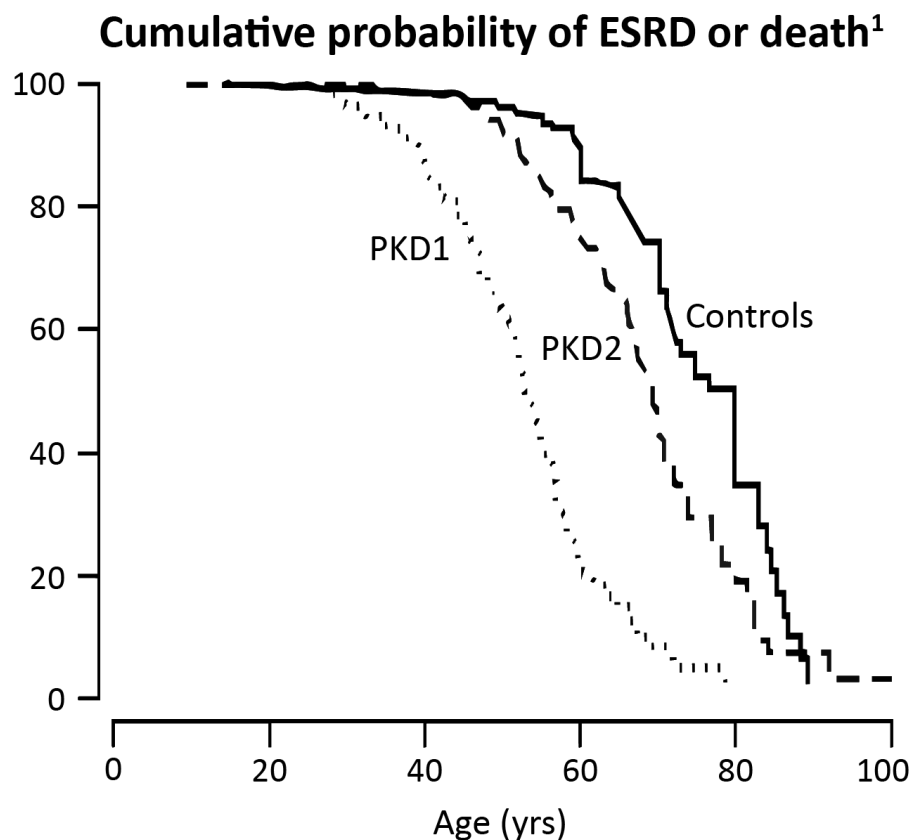
# Teste imagistice: Rezonanta magnetica



41 ani cu  
mutatie PKD1 (TKV: 3.0  
L)

- Multiple chiste hepatice
- RFG = 86 mL/min
  - Volum renal total (TKV) - 3 Litri

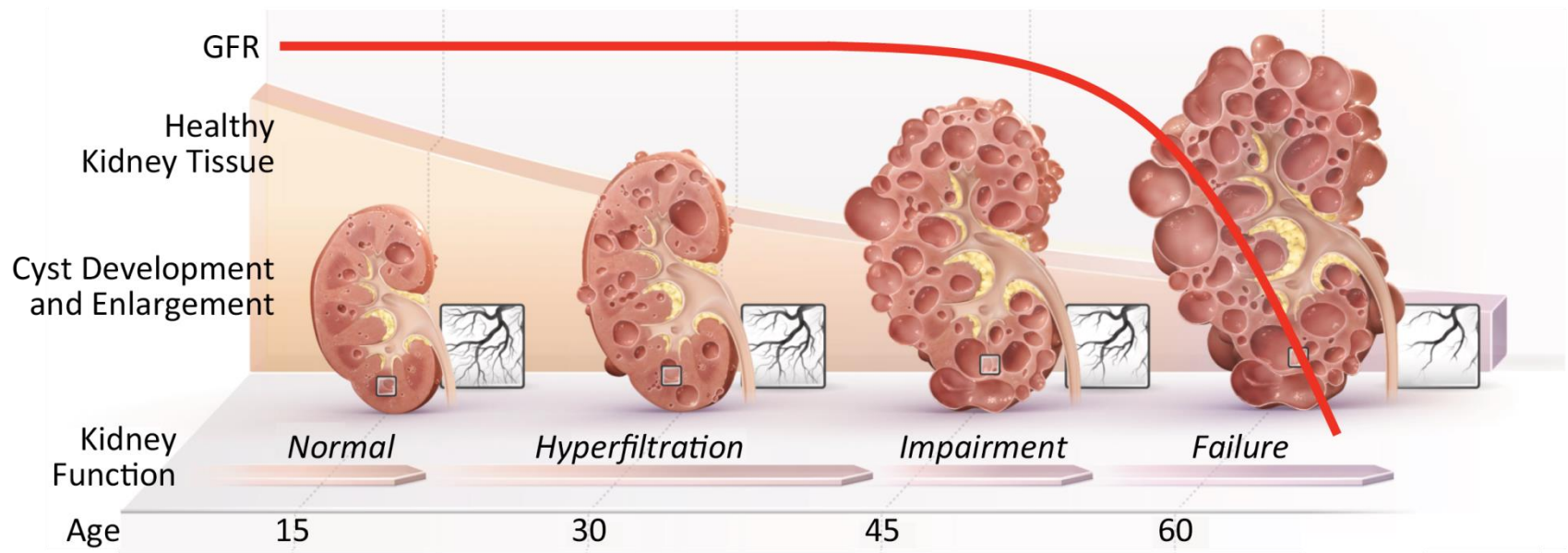
# Evolutie – Mutatii truncate determina o evolutie mai severa in PKD1 decat PKD2



Varsta medie la care se ajunge la BCRT

- cu 20 ani mai rapid la PKD1 (55 ani) fata de
- PKD2 (75 ani)

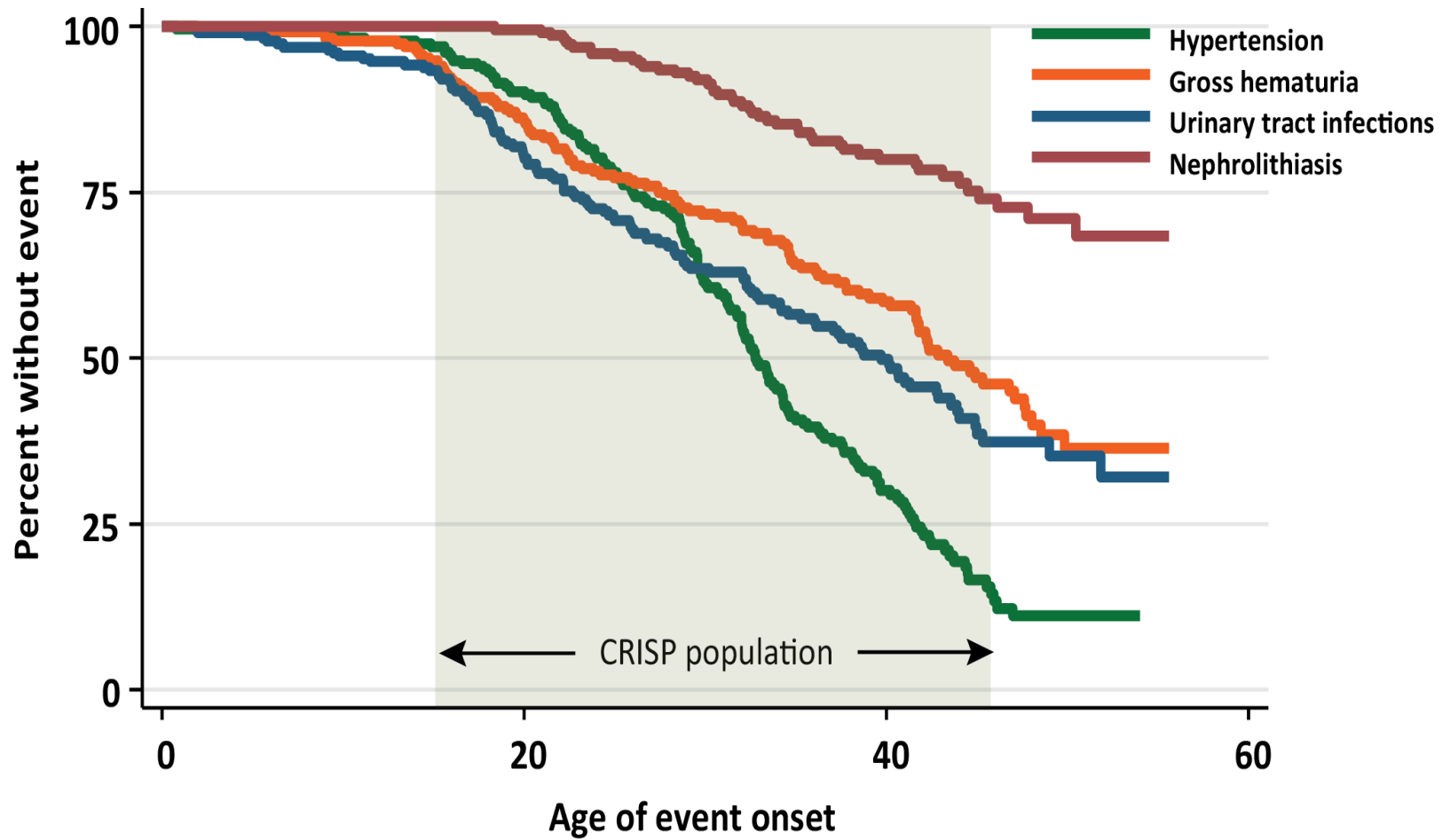
# Evolution - Timeline of Cyst Burden and Kidney Function in ADPKD



# Complicatii ale APKD

- HTA apare precoce (activare sist RAA)
- BCR
- Hemoragie chistica (colica renala ±hematuria)
- Infectiie chistica (febra, durere lombara, urocultura si hemocultura pozitive)
- Litiaza renala (in 20% din pacienti; de preferat diagnostic CT)

# Complicatiile renale apar inaintea BCR



*By age 30, over 50% have at least one renal complication.*

# Evoluție. Prognostic

- Caracteristic: discrepanța dintre gradul anemiei (ușoară) și nivelul crescut al creatininemiei.
- Peste jumătate din pacienți evoluează spre **BCR**
- În cazuri cu infecții severe, recurente, **hematurie severă**, recurentă sau în cazul suspiciunii unui **carcinom renal** poate fi necesară nefrectomia.
- Chisturile hepatice evoluează de cele mai multe ori benign

# Tratament

- *Durerea*: analgezicele pot fi utilizate.
- Pentru *chisturile gigante* se poate realiza drenajul percutan, scleroză cu etanol sau tratament chirurgical (aspirarea fluidului și îndepărtarea chirurgicală a peretului chistic).
- *Pielonefrita* - antibiotice lipofile. Lipsa de răspuns la terapie după 3-4 zile sugerează prezența de piochist.
- *Anevrismele intracraniene*: peste 1 cm se poate lua în discuție sancțiunea chirurgicală.
- *Hematuria*: necesită spitalizare; în absența infecției este suficient repausul la pat minimum 48 ore, tratamentul HTA și asigurarea unei diureze peste 2000 ml/zi.



# Tratament în BCRT

- Pacienții cu ADPKD:
  - ☐ tolerează bine **hemodializa**,
  - ☐ dar există un risc crescut al complicațiilor trombotice,
  - ☐ necesitatea unei ședințe de hemodializă mai lungi.
- **Dializa peritoneală** este formal contraindicată la pacienții cu dimensiuni foarte mari ale chisturilor

# ***Boala polichistică renală autozomal recesivă (RDPKD)***

- Afecțiunea se caracterizează prin:
  - prezența de chisturi renale bilaterale fără displazie,
  - Fibroză hepatică.
- Boala se transmite autozomal recesiv
- Gena responsabilă este localizată pe cromozomul 6.
- Este evidentă la naștere și frecvent letală în primul an de viață.

# Anatomie patologică

## ■ Macroscopic:

- La naștere rinichi sunt măriți de volum, dimensiunile sunt maxime între 1 și 2 ani, începând să scadă până la 4-5 ani.
- Chisturile se dezvoltă din porțiunea terminală a tubilor colector



## ■ Histologic - Ectazia ductelor medulare este patognomonică

# Tablou clinic

- Nou-născuții pot avea facies Potter:
  - ☐ fante oculare adânci,
  - ☐ nas aplatizat,
  - ☐ micrognație,
  - ☐ urechi mari.
- Majoritatea decedează prin sindrom de detresă respiratorie, determinată de hipoplazie pulmonară, sau prin pneumotorax.
- Cei diagnosticați după primul an de viață prezintă:
  - ☐ greață, vărsături,
  - ☐ dureri abdominale
  - ☐ hepatosplenomegalie.

# Diagnostic pozitiv

- Se stabilește pe baza:
  - istoricului familial,
  - examenului ecografic al tuturor membrilor familiei,
  - biopsiei renale
- Ecografia renala efectuată intrauterin sau neonatal evidențiază mase renale mărite cu margini imprecis delimitate

# Tratament

- Tratamentul este simptomatic (antialgic, antiemetic)
- Dialitic in BCRT In cazul instituirii HD se recomandă un aport proteic de 1,5-2 g/kg/zi.
- HD nu este contraindicată, dar având în vedere existența fibrozei hepatice progresive este recomandat dublu transplant hepatic și renal.

# ***Tumora Wilms (Nefroblastomul)***

- Neoplasm trifazic embrionar,
- reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă a aparatului genito-urinar la copil.

## ■ **Clinic**

Cele mai frecvente semne ale tumorii sunt:

- formațiune tumorală abdominală
- febră
- durere abdominală

La acestea se mai pot adauga hematurie, HTA, ascită, semne determinate de prezența metastazelor.

# Examenе paraclinice

- **Hemograma** relevă prezența anemiei.
- Biochimic pot exista creșteri ale ureei și creatininei serice (BCR)
- **Dozarea acidului vanilmandelic**, pentru a exclude neuroblastomul.
- **Ecografia abdominală** descrie întinderea tumorii și aspectul rinichiului contralateral.
- **Urografia (UIV)** arăta funcționalitatea rinichiului.
- **Radiografia pulmonară și TC** ajută în evaluarea metastazelor.



# Tratament

- **Chimioterapia preoperatorie**
- **Chirurgical – nefrectomie**
  - incizia largă, pentru a examina întreaga cavitate abdominală
  - examenul rinichiului contralateral, intraoperator
  - disecarea cu atenție a vaselor și ureterului și eliberarea lor
  - excizia tumorii fără a produce ruptura și contaminarea cavității abdominale.
- **Contraindicații chirurgicale majore:**
  - tumora bilaterală
  - tumoră mare fixată
  - invazie hepatică