

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ / ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

&

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΦΟΥ

ΚΥΣΤΙΚΗ ΜΥΕΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ  
ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΣΤΑΥΡΟΥ  
ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2003

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ / ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Δ/ντής: Καθηγητής Ν. Τσαπάρας

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΦΟΥ  
ΤΜΗΜΑ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΚΥΣΤΙΚΗ ΜΥΕΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ  
ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΣΤΑΥΡΟΥ  
ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2003

## ***ΑΦΙΕΡΩΝΕΤΑΙ***

*Στους γονείς και τους δασκάλους μου*

- *Στην οικογένειά μου*
- *Στη μνήμη του καθηγητή Δ.Σ. Εμμανουήλ*

**Επιβλέπων Καθηγητής**

Νικόλαος Τσαπάρας, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας

### **Συμβουλευτική επιτροπή**

Νικόλαος Τσαπάρας, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας

Πλούταρχος Αννεζίνης, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας

Ηλίας Κουρούμαλης, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

### **Εξεταστική επιτροπή**

Νικόλαος Τσαπάρας, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας

Πλούταρχος Αννεζίνης, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας

Ηλίας Κουρούμαλης, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

Εμμανουήλ Γανωτάκης, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Δημήτριος Δελακάς, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας

Γεώργιος Ηλιόπουλος, Καθηγητής Αιματολογίας

Δημήτριος Μπούμπας, Καθηγητής Παθολογίας

## Ευχαριστίες

Η διατριβή αυτή άρχισε να εκπονείται το 1998, μετά από έγκριση του τότε καθηγητή Νεφρολογίας στο Πανεπιστήμιο Κρήτης, αείμνηστου καθηγητή ΔΣ Εμμανουήλ, ο οποίος χάθηκε άδικα σε τροχαίο ατύχημα στο Πήλιο στις 29 του Γενάρη του 2000, μετά το πέρας του πολύ πετυχημένου 2<sup>ου</sup> Πανελλήνιου Συμπόσιου για τις κληρονομικές παθήσεις των νεφρών. Η προσφορά του στην Ιατρική Επιστήμη γενικότερα αλλά και στη Νεφρολογία ειδικότερα ήταν αξιόλογη, ένα δε από τα πιο πρόσφατά του ενδιαφέροντα ήταν η μελέτη των διαύλων του νερού, θέμα που μας ανέπτυξε με μεγάλη σαφήνεια στο συμπόσιο αυτό. Θα ήθελα λοιπόν να εκφράσω την εκτίμηση και το σεβασμό μου στη μνήμη του μεγάλου αυτού ανθρώπου, δα-σκάλου και επιστήμονα που με ζωηρό ενδιαφέρον μου εμπιστεύτηκε την εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης τον καθηγητή κο Νικόλαο Τσαπάρρα, ο οποίος πρόθυμα δέχτηκε να αναπληρώσει το κενό από το χαμό του καθηγητή ΔΣ Εμμανουήλ, και να αναλάβει την παραπέρα επίβλεψη αυτής της διατριβής, ως επιβλέπων καθηγητής, ώστε να μπορέσει να διεκπεραιωθεί στον προβλεπόμενο χρόνο.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στο Δρ. Άλκη Πιερίδη, διευθυντή του τμήματος Νεφρολογίας του Υπουργείου Υγείας Κύπρου, γιατί ήταν πάντοτε ένας πραγματικός δάσκαλος, φίλος και συνεργάτης. Οι σοφές του υποδείξεις, ο επιστημονικός ενθουσιασμός του, η ενθάρρυνση και συμπαράστασή του ήταν σημαντικά εφόδια για να γίνει αυτή η μελέτη πραγματικότητα. Το σημαντικότερο όμως γνώρισμά του είναι η ολοκλήρωση του χαρακτήρα και της προσωπικότητάς του, που δημιουργεί ένα πρότυπο τόσο σπάνιο και χρήσιμο στην εποχή μας. Για όλα αυτά τον ευχαριστώ.

Αυτή η μελέτη σίγουρα δε θα ήταν ποτέ δυνατή χωρίς τη βοήθεια των τμημάτων Ακτινολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Πάφου και του Ιστοπαθολογικού τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας. Στους συναδέλφους ακτινολόγους, κο Χρίστο Τομπάζο και κα Λία Ψαρά, όπως και στη συνάδελφο Ιστοπαθολόγο καν Ιωάννα Ζουβάνη, σίγουρα αξίζει κάτι παραπάνω από ένα μεγάλο ευχαριστώ, τόσο για την επιστημονική τους βοήθεια, όσο και για την προθυμία που επέδειξαν κατά τη διάρκεια της μελέτης αυτής.

Η μελέτη μιας κληρονομικής νόσου δε θα ήταν ποτέ ολοκληρωμένη αλλά ούτε και δυνατή χωρίς την εμπλοκή ενός καταξιωμένου γενετιστή. Για τούτο η βοήθεια του φίλου και συνεργάτη Δρ. Κωνσταντίνου Κ Δέλτα, διευθυντή του τμήματος Γενετικής, του Ινστιτούτου Γενετικής και Νευρολογίας Κύπρου, είναι ιδιαίτερα σημαντική. Χωρίς τις δικές του γνώσεις και βοήθεια, η μελέτη αυτή θα ήταν ελλιπής. Τον ευχαριστώ θερμά, όπως και όλους τους συνεργάτες του και ιδιαίτερα τον κο Μιχάλη Κοπτίδη. Εκτός της γενετικής βοήθειας, το Ινστιτούτο Γενετικής και Νευρολογίας Κύπρου, μας έχει προσφέρει τις πολύτιμες του υπηρεσίες στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, τόσο χρήσιμο και απαραίτητο κατά τη μελέτη κάθε κληρονομικής νεφροπάθειας. Στο Δρ. Κυριάκο Κυριάκου, υπεύθυνο του τμήματος ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, οφείλω την προσεκτική μελέτη του υλικού και τα αξιόλογα ευρήματα στις βασικές μεμβράνες των ουροφόρων σωληναρίων.

Θα ήταν σημαντική παράλειψη αν ξεχνούσα να ευχαριστήσω έναν αληθινό φίλο, τον συνάδελφο χειρουργό κο Δημήτρη Χαραλαμπίδη, ο οποίος παρ'όλες τις πολλές του ασχολίες, θυσίασε πολύ από τον πολύτιμο και λιγοστό του ελεύθερο χρόνο για να ξεπεραστούν αρκετά τεχνικά προβλήματα του ηλεκτρονικού υπολογιστή, όπως και για την καλύτερη δυνατή παρουσίαση της μελέτης.

Ιδιαίτερα συγκινητική ήταν η συμμετοχή τόσο των ασθενών όσο και των οικογενειών τους σ'όλην αυτήν την προσπάθεια. Οι άνθρωποι αυτοί, φορτισμένοι από αγωνία και αβεβαιότητα για το μέλλον τους, αλλά ιδίως για τα παιδιά τους, είδαν με μεγάλη ανακούφιση το ενδιαφέρον γύρω από το πρόβλημά τους. Ανάμεικτα συναισθήματα ελπίδας και φόβου ήταν πολύ συχνά. Τους ευχαριστώ όλους για την εμπιστοσύνη που μας έδειξαν και εύχομαι να μην τους απογοητεύσουμε γιατί όχι μόνο δεν έχουμε αυτό το δικαίωμα αλλά και γιατί αξίζουν σίγουρα το καλύτερο. Αυτό το καλύτερο, προσπαθούμε μέσα από αυτή τη μελέτη.

Ευχαριστώ επίσης τους κ.κ Πλούταρχο Ανεζίνη, Επίκουρο Καθηγητή Ουρολογίας και Ηλία Κουρούμαλη, Καθηγητή Γαστρεντερολογίας, οι οποίοι μαζί με τον επιβλέποντα καθηγητή κο Ν.Τσαπάρια, συμμετείχαν ως μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, παρέχοντας χρήσιμες συμβουλές.

Τέλος, αλλά όχι λιγότερο, οφείλω να ευχαριστήσω το Υπουργείο Υγείας Κύπρου, για τη στοργή με την οποία αγκαλιάζει τους νεφροπαθείς και την απλοχεριά του στα διάφορά τους προβλήματα. Χωρίς αυτή την απλοχεριά δε θα ήταν δυνατές όλες οι εξετάσεις που βοήθησαν σ'αυτή τη μελέτη και οι ασθενείς θα είχαν επωμιστεί το σημαντικό οικονομικό κόστος που συνεπάγονται.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	1
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ .....	4
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ .....	8
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ και ΕΙΚΟΝΩΝ .....	9
ΠΙΝΑΚΑΣ ΓΡΑΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΩΝ και ΠΙΝΑΚΩΝ .....	13
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ .....	17
 <u>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ</u>	
Βιογραφικό σημείωμα .....	18
Δημοσιεύσεις σε αναγνωρισμένα επιστημονικά περιοδικά .....	20
Δημοσιεύσεις σε Ιατρικά βιβλία .....	22
Διαλέξεις και ανακοινώσεις σε επιστημονικά συνέδρια.....	23
Ανακοινώσεις σε ημερίδες και σεμινάρια .....	25
Παρακολούθηση συνεδρίων και επιστημονικών ερευνητικών προγραμμάτων..	27
 ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	 30
 <u>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u>	
1.1 Νεφρικές κύστεις – Ορισμός και Ταξινόμηση των κυστικών παθήσεων των νεφρών .....	33



2. <u>ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ</u>	
2.1 Ιστορική Ανασκόπηση .....	40
3. <u>Η ΝΟΣΟΣ (Ανασκόπηση της Διεθνούς Βιβλιογραφίας)</u>	
3.1 Ορισμός .....	44
3.2 Κλινική εικόνα .....	44
3.3 Διερεύνηση των νεφρικών κύστεων .....	46
3.4 Ιστοπαθολογία .....	47
3.5 Γενετική .....	51
3.6 Παθογένεια .....	53
3.7 Διάγνωση .....	55
3.8 Διαφορική Διάγνωση .....	56
3.9 Θεραπεία – Αντιμετώπιση	
3.9.1 Ενημέρωση .....	59
3.9.2 Πρόληψη .....	60
3.9.3 Αντιμετώπιση πριν από το τελικό στάδιο .....	60
3.9.4 Αντιμετώπιση μετά το τελικό στάδιο .....	63
3.9.4.1 Αιμοκάθαρση-Περιτοναϊκή κάθαρση .....	63
3.9.4.2 Νεφρική Μεταμόσχευση .....	63
4. <u>ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ</u> .....	65
5. <u>ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</u>	
5.1 Γενεαλογικά δένδρα .....	67
5.2 Ασθενείς .....	76
5.3 Ιστορικό .....	76

5.4 Κλινική εξέταση .....	78
5.5 Παρακλινικές εξετάσεις .....	79
5.5.1 Υπερηχογράφημα νεφρών και άνω κοιλίας .....	79
5.5.2 Ακτινογραφία θώρακα – Τηλεκαρδία .....	79
5.5.3 Ηλεκτροκαρδιογράφημα .....	79
5.5.4 Αξονική Τομογραφία νεφρών .....	79
5.5.5 Βιοψία νεφρού .....	79
5.6 Εργαστηριακές εξετάσεις .....	80
5.6.1 Αναλύσεις αίματος .....	80
5.6.2 Αναλύσεις ούρων .....	80
5.7 Διαγνωστικά κριτήρια	
5.7.1 Απαραίτητα .....	86
5.7.2 Μη – απαραίτητα .....	86
5.8 Γενετικές αναλύσεις .....	87
5.9 Ανάλυση αποτελεσμάτων .....	87
6. <u>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</u>	
6.1 Το μέγεθος του προβλήματος στην επαρχία της Πάφου .....	90
6.2 Συχνότητα φορέων .....	91
6.3 Ηλικία επέλευσης ΤΣΧΝΑ και νεφρική λειτουργία των φορέων .....	92
6.4 Υπέρταση .....	96
6.5 Κλασματική αποβολή νατρίου (FENa) .....	99
6.6 Υπερουριχαιμία .....	101
6.7 Κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας (ποδάγρα) .....	107
6.8 Ευρήματα από τα ούρα .....	107
6.9 Νεφρικές κύστες .....	110
6.10 Ιστοπαθολογία .....	123

6.10.1 Φωτονικό μικροσκόπιο .....	124
6.10.2 Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο .....	127
6.10.3 Ανοσοφθορισμός .....	130
6.11 Αποτελέσματα νεφρικής μεταμόσχευσης .....	133
7. <u>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</u> .....	
7.1 Γενικά .....	139
7.2 Νεφρικές κύστες .....	145
7.3 Ιστοπαθολογία .....	148
7.4 Γενετική της νόσου .....	148
8. <u>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u> .....	152
9. <u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u> .....	153
10. <u>SUMMARY</u> .....	156
Βιβλιογραφία .....	159

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΥΜΗΣΕΩΝ

BSA:	Body Surface Area = Εμβαδόν Επιφανείας Σώματος.
ENE:	Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία.
ERA – EDTA :	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association.
FENa:	Fractional Excretion of Sodium = Κλασματική Αποβολή Νατρίου.
FEurate:	Fractional Excretion of Uric Acid = Κλασματική Αποβολή Ουρικού Οξέος.
ΙΚΑ:	Ίδρυμα Κοινωνικών Ασφαλίσεων.
KMN :	Κυστική Μυελική Νόσος.
Κρεατ. Ορού :	Κρεατινίνη ορού.
ΜΟ :	Μέσος όρος.
ΝΙΕΕ :	Νοσηλευτικό Ίδρυμα Εκκλησίας Ελλάδος.
ΠΣΦΝ:	Παγκύπριος Σύνδεσμος Φίλων Νεφροπαθών.
PKD:	Πολυκυστική νόσος των νεφρών.
ΤΣΧΝΑ:	Τελικό Στάδιο Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας.
ΧΝΑ:	Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια.
Χσ :	Χωρίς στοιχεία.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΩΝ

<b>Εικόνα 1.</b> Κυστική μυελική νόσος των νεφρών σε ενήλικα, με διάσπαρτες μυελικές κύστεις. .....	48
<b>Εικόνα 2.</b> Γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας 4901 (Α) με ΚΜΝ. .....	69
<b>Εικόνα 3.</b> Γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας 4901 (Β) με ΚΜΝ. .....	70
<b>Εικόνα 4.</b> Γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας 4902 με ΚΜΝ. .....	71
<b>Εικόνα 5.</b> Γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας 4903 με ΚΜΝ. .....	72
<b>Εικόνα 6.</b> Γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας 4904 με ΚΜΝ. .....	73
<b>Εικόνα 7.</b> Γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας 4905 με ΚΜΝ. .....	74
<b>Εικόνα 8.</b> Γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας 4906 με ΚΜΝ .....	75
<b>Εικόνα 9.</b> Γεωγραφικός χάρτης της Κύπρου με τα τρία χωριά στα οποία εντοπίστηκαν τα περισσότερα περιστατικά της ΚΜΝ. .....	77
<b>Εικόνα 10.</b> Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε φορέα της κυστικής μυελικής νόσου, με φυσιολογικό μέγεθος νεφρών, χωρίς διαταραχή στην ηχογένεια και χωρίς νεφρικές κύστεις. Παρόμοια εικόνα έχει εντοπιστεί στο 47% των φορέων που έχουν διερευνηθεί. .....	114

**Εικόνα 11.** Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε φορέα της KMN με μικρότερο του αναμενόμενου μέγεθος νεφρών, αυξημένη ηχογένεια, χωρίς νεφρικές κύστες. Η εικόνα αυτή παρατηρήθηκε στο 13.6% των εξετασθέντων φορέων της νόσου.

..... 115

**Εικόνα 12.** Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε ασθενή με KMN με μονήρη φλοιο-μυελική κύστη στον αριστερό νεφρό. Παρόμοια εικόνα με μονόπλευρη μονήρη φλοιο - μυελική ή φλοιϊκή κύστη έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό 7.6 % των εξετασθέντων φορέων της νόσου.

..... 116

**Εικόνα 13.** Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε φορέα της KMN, όπου παρατηρούνται αμφοτερόπλευρες φλοιο - μυελικές κύστες. Παρατηρείται επίσης αυξημένη ηχογένεια του φλοιού. Ο ασθενής εμφανίζει αρχόμενο στάδιο ΧΝΑ. Παρόμοια εικόνα με 2-5 κύστες έχει παρατηρηθεί στο 15.1% των εξετασθέντων φορέων της νόσου

..... 117

**Εικόνα 14.** Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε ασθενή – φορέα της KMN σε αρχόμενο στάδιο ΧΝΑ, όπου παρατηρούνται πολλαπλές και ευμεγέθεις φλοιο -μυελικές κύστες στον αριστερό νεφρό. Παρατηρείται επίσης αυξημένη ηχογένεια του φλοιού. Παρόμοια εικόνα με μονόπλευρη εντόπιση πολλαπλών κύστεων έχει παρατηρηθεί σε ένα μικρό ποσοστό (3%) των εξετασθέντων φορέων της νόσου.

..... 118

**Εικόνα 15.** Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε ασθενή-φορέα της KMN. Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 68 ετών σε τελικό στάδιο ΧΝΑ που υποβάλλεται σε περιοδική αιμοκάθαρση. Η ασθενής παραπέμφθηκε στο τμήμα μας με την πιθανή διάγνωση της Πολυκυστικής νόσου των νεφρών. Παρόμοια εικόνα με πολλαπλές

αμφοτερόπλευρες κύστεις έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό 6.1% των εξετασθέντων ασθενών, σε άτομα συγγενικά κυρίως με την ασθενή.

..... 119

**Εικόνα 16 (α).**Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε φορέα της KMN σε πολύ αρχόμενο στάδιο ΧΝΑ. Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 40 ετών που απετέλεσε την ασθενή-δείκτη. Η παρουσία μικροσκοπικών κύστεων αμφοτερόπλευρα έθεσε αρχικά την διάγνωση του σπογγοειδούς νεφρού.

..... 120

**Εικόνα 16 (β).**Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών της ίδιας ασθενούς πέντε χρόνια αργότερα με ελαφρά επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν παρατηρούνται αξιόλογες διαφορές στην υπερηχογραφία. Παρόμοια εικόνα με αμφοτερόπλευρες μικροσκοπικές κύστεις και περιοχές αυξημένης ηχογένειας έχουν παρατηρηθεί σε ποσοστό 7.6 % των εξετασθέντων φορέων της νόσου.

..... 120

**Εικόνα 17.** Αυτοψία νεφρού από αποβιώσαντα άρρενα ασθενή της οικογένειας 4903, 67 ετών, με KMN, σε αιμοκάθαρση. Διακρίνεται ευμεγέθους φλοιϊκή κύστη.

..... 123

**Εικόνα 18.** Βιοψία νεφρού σε ασθενή με KMN, στο φωτονικό μικροσκόπιο με ατροφία των ουροφόρων σωληναρίων, περισπειραματική ίνωση και πάχυνση της σωληναριακής βασικής μεμβράνης.

..... 125

**Εικόνα 19.** Ιστολογική εικόνα από ασθενή με KMN στο φωτονικό μικροσκόπιο, με έντονη ατροφία των ουροφόρων σωληναρίων.

..... 126

<b>Εικόνα 20:</b> Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο η οποία εμφανίζει πάχυνση της βασικής μεμβράνης του ουροφόρου σωληναρίου (TBM). .....	128
<b>Εικόνα 21:</b> Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο η οποία εμφανίζει απότομη λέπτυνση της βασικής μεμβράνης του ουροφόρου σωληναρίου .....	129
<b>Εικόνα 22:</b> Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο στην οποία εμφανίζεται η πεταλλιώδης διάσπαση της βασικής μεμβράνης του ουροφόρου σωληναρίου. .....	130



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΓΡΑΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>Πίνακας 1.</b> Ταξινόμηση των νεφρικών κύστεων και των κυστικών όγκων σύμφωνα με τον Bosniac. .....	34
<b>Πίνακας 2.</b> Ταξινόμηση των Κυστικών Νεφρικών Παθήσεων .....	36
<b>Πίνακας 3.</b> Πίνακας υπολογισμού του Εμβαδού Επιφανείας Σώματος (BSA) με βάση το σωματικό βάρος και το ύψος. .....	85
<b>Πίνακας 4.</b> Αιτίες ΤΣΧΝΑ στο Γενικό Νοσοκομείο Πάφου, μεταξύ των ετών 1984 – 1998. .....	90
<b>Πίνακας 5.</b> Αποτελέσματα ανάλυσης-σύνδεσης του DNA ανάμεσα σε 197 εξετασθέντα μέλη των οικογενειών με ΚΜΝ. .....	91
<b>Πίνακας 6.</b> Κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και ηλικία σε 77 φορείς της ΚΜΝ. .....	92
<b>Πίνακας 7.</b> Κατανομή του φύλου ανάμεσα σε 77 φορείς της ΚΜΝ, σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία. .....	93
<b>Πίνακας 8.</b> Ηλικία επέλευσης ΤΣΧΝΑ ανάμεσα στους φορείς της ΚΜΝ σε σχέση με το φύλο. .....	94
<b>Πίνακας 9.</b> Μέσος όρος ηλικίας επέλευσης ΤΣΧΝΑ στις διάφορες Κυπριακές οικογένειες με ΚΜΝ. .....	95

<b>Πίνακας 10.</b> Μέσος όρος ηλικίας επέλευσης ΤΣΧΝΑ, κατά γενεά, στις διάφορες οικογένειες. .....	95
<b>Πίνακας 11.</b> Συχνότητα της υπέρτασης ανάμεσα στους φορείς και τους μη-φορείς της ΚΜΝ. .....	96
<b>Πίνακας 12.</b> Συχνότητα της υπέρτασης σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία, ανάμεσα σε 72 φορείς της ΚΜΝ. .....	97
<b>Πίνακας 13.</b> Συσχετισμός της αρτηριακής υπέρτασης και της κλασματικής αποβολής νατρίου (FENa) ανάμεσα σε 48 φορείς της ΚΜΝ. .....	98
<b>Πίνακας 14.</b> Κλασματική αποβολή νατρίου (FENa) ανάμεσα σε 51 φορείς και σε 54 μη-φορείς της ΚΜΝ. .....	99
<b>Πίνακας 15.</b> Συσχετισμός της κλασματικής αποβολής νατρίου (FENa) και της κάθαρσης κρεατινίνης ανάμεσα σε 51 φορείς της ΚΜΝ. .....	100
<b>Πίνακας 16.</b> Κατανομή της υπερουριχαιμίας μεταξύ 69 φορέων και 60 μη-φορέων της ΚΜΝ σε σχέση με το φύλο και τη νεφρική λειτουργία. .....	101
<b>Πίνακας 17.</b> Συγκεντρωτικά αποτελέσματα της κλασματικής αποβολής του ουρικού οξέος ( FEurate ) σε φορείς και μη-φορείς της ΚΜΝ. .....	105
<b>Πίνακας 18.</b> Αποτελέσματα της κλασματικής αποβολής του ουρικού οξέος σε φορείς και μη-φορείς της ΚΜΝ με Υπερουριχαιμία. .....	105

<b>Πίνακας 19.</b> Σύγκριση της κλασματικής αποβολής του ουρικού οξέος μεταξύ φορέων και μη-φορέων της KMN με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. .....	106
<b>Πίνακας 20.</b> Ευρήματα από τα ούρα σε 64 ασθενείς-φορείς με KMN. .....	107
<b>Πίνακας 21.</b> Αποτελέσματα του δείκτη Πρωτεΐνης / Κρεατινίνης σε 54 δείγματα ούρων από ασθενείς – φορείς της KMN και σε 54 μη-φορείς. .....	108
<b>Πίνακας 22.</b> Υπερηχογραφικά ευρήματα ανάμεσα στους φορείς της KMN, τους μη-φορείς και τους δύο συγκριτικούς πληθυσμούς. .....	110
<b>Πίνακας 23.</b> Συχνότητα των νεφρικών κύστεων στους φορείς και τους μη-φορείς της KMN σε σχέση με το φύλο. .....	111
<b>Πίνακας 24.</b> Συχνότητα των κύστεων στους φορείς της KMN σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία και την ηλικία τους. .....	112
<b>Πίνακας 25.</b> Εντόπιση των κύστεων στους ασθενείς – φορείς με KMN. .....	113
<b>Πίνακας 26.</b> Ανάλυση των νεφρικών κύστεων στους μη-φορείς της KMN. .....	121
<b>Πίνακας 27.</b> Αναλυτική παρουσίαση των περιστατικών των μη-φορέων της KMN με πέραν των τριών νεφρικών κύστεων. .....	122
<b>Πίνακας 28.</b> Ιστοπαθολογικά ευρήματα από οκτώ (8) ασθενείς με KMN στο φωτονικό μικροσκόπιο. .....	131

**Πίνακας 29.** Ιστοπαθολογικά ευρήματα σε οκτώ (8) ασθενείς με ΚΜΝ στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

..... 132

**Πίνακας 30.** Αποτελέσματα νεφρικής μεταμόσχευσης σε 19 ασθενείς με ΚΜΝ, από την επαρχία της Πάφου.

..... 135

**Πίνακας 31.** Αποτελέσματα νεφρικής μεταμόσχευσης σε 22 ασθενείς χωρίς ΚΜΝ από την επαρχία της Πάφου.

..... 136

**Πίνακας 32.** Συγκριτικά αποτελέσματα νεφρικής μεταμόσχευσης μεταξύ των 19 ασθενών με ΚΜΝ και των 22 ασθενών με ΤΣΧΝΑ από άλλη αιτία, στην επαρχία της Πάφου.

..... 137

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

<b>Σχεδιάγραμμα 1.</b> Φυσιολογικές (αναμενόμενες) διακυμάνσεις της κλασματικής αποβολής του ουρικού οξέος σε σχέση με την κάθαρση της κρεατινίνης. .....	82
<b>Σχεδιάγραμμα 2.</b> Κλασματική αποβολή του ουρικού οξέος στους μελετηθέντες φορείς της κυστικής μυελικής νόσου σε σχέση με την κάθαρση της κρεατινίνης (GFR). .....	103
<b>Σχεδιάγραμμα 3.</b> Κλασματική αποβολή του ουρικού οξέος στους μελετηθέντες μη-φορείς της κυστικής μυελικής νόσου σε σχέση με τη κάθαρση της κρεατινίνης. .....	104
<b>Σχεδιάγραμμα 4.</b> Ειδικό βάρος ούρων σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς-φορείς της κυστικής μυελικής νόσου. .....	109

## Βιογραφικό σημείωμα συγγραφέα

Γεννήθηκε στη Κύπρο, στις 28 Ιουνίου του 1954, σ' ένα κατεχόμενο σήμερα χωριό, τον Άγιο Σέργιο της επαρχίας Αμμοχώστου. Εδώ έμαθε τα πρώτα γράμματα. Τελείωσε το Δημοτικό, το 1966, με βαθμό “Άριστα”. Τη Μέση Εκπαίδευση παρακολούθησε στο Α΄ Γυμνάσιο Αρρένων Αμμοχώστου, όπου αποφοίτησε το 1972, με βαθμό “Λίαν Καλώς” και αφού του απονεμήθηκε το βραβείο “Ήθους και Διαγωγής”.

Τον Ιούλιο του 1972, κατόπιν προεισαγωγικών εξετάσεων, εξασφαλίζει θέση στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, όπου εγγράφεται το 1974, μετά τη θητεία του στην Εθνική Φρουρά (1972 – 1974) και τα τραγικά γεγονότα της τούρκικης εισβολής και κατοχής του βόρειου τμήματος του νησιού. Πήρε μέρος στην αντίσταση κατά των εισβολέων.

Το 1974 αρχίζει τις σπουδές του στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, τις οποίες αποπερατώνει με επιτυχία το 1980, με βαθμό “Λίαν Καλώς”. Μεταξύ των ετών 1981 – 1982, υπηρετεί σαν αγροτικός ιατρός στην κοινότητα Αραχναίου, στο νομό Αργολίδας, ενώ από το 1982 – 1983 εργάζεται σαν εσωτερικός βοηθός στη Γενική Χειρουργική του Ε΄ Θεραπευτηρίου ΙΚΑ και από το 1983 – 1984 στην Ουρολογική κλινική του νοσοκομείου ΝΙΕΕ.

Τον Απρίλιο του 1984 μεταβαίνει στη Νότιο Αφρική και ειδικεύεται στη Νεφρολογία, όπου είναι και τα πραγματικά του επιστημονικά ενδιαφέροντα. Σαν εσωτερικός βοηθός στα τμήματα Παθολογίας και Νεφρολογίας του νοσοκομείου “Baragwanath” του Πανεπιστημίου “Witwatersrand” απέκτησε πολύτιμες εμπειρίες. Το 1991 πήρε τον τίτλο στην ειδικότητα της Νεφρολογίας.

Από τον Αύγουστο του 1992 μέχρι και τον Οκτώβριο του 2000 υπηρέτησε στο Γενικό Νοσοκομείο Πάφου, σαν υπεύθυνος του νεφρολογικού τμήματος.

Είναι μέλος του ERA-EDTA από το 1992 και της ENE από το 1996. Από το 1995 διατελεί πρόεδρος της επαρχιακής επιτροπής Πάφου, του Παγκύπριου Συνδέσμου Φίλων Νεφροπαθών (ΠΣΦΝ), και έχει να παρουσιάσει ένα πλούσιο κοινωνικό έργο, με κέντρο τον Κύπριο νεφροπαθή και στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και θεραπείας του.

Έχει λάβει ενεργό μέρος σε τοπικά και διεθνή επιστημονικά συνέδρια και έχει συγγράψει με άλλους συνεργάτες αριθμό επιστημονικών εργασιών. Δύο εργασίες έχουν επιλεγεί και βραβευτεί.

## Δημοσιεύσεις σε αναγνωρισμένα επιστημονικά περιοδικά

1. **Stavrou C**, Pierides A, Zouvani I, Kyriacou K, Antignac C, Neophytou P, Christodoulou K and Deltas CC. Medullary Cystic Kidney Disease with Hyperuricemia and Gout in a large Cypriot Family: No Allelism with Nephronophthisis Type 1. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 77: 149-154
2. Christodoulou K, Tsingis M, **Stavrou C**, Eleftheriou A, Papapavlou P, Patsalis PC, Ioannou P, Pierides A and Deltas CC. Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease (ADMCKD). *Human Molecular Genetics*, 1998, 7 (5): 905-911
3. Fuchshuber A, Deltas CC, Berthold S, **Stavrou C**, Volliner M, Burton C, Feest T, Krieter D, Gal A, Brandis M, Pierides A, Hildebrandt F; Autosomal Dominant Medullary Cystic Kidney Disease: evidence of gene locus heterogeneity. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1955-1957
4. Πιερίδης AM, Ζουβάνη I, Πατσιάς X, Ζαβρός M, Κάτσιο K, **Σταύρου X**. Ιδιοπαθές Νεφρωσικό Σύνδρομο σε παιδιά στην Κύπρο 1980-1997. *Ιατρική Κύπρος* 1998, Τόμος 16, Τεύχη 3&4 σελ. 13-18
5. Heidet L, Arrondel C, Forestier L, Cohen-Solal L, Mollet G, Gutierrez B, **Stavrou C**, Gubler MC and Antignac C. Structure of the Human Type IV Collagen Gene COL4A3 and Mutations in Autosomal Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 97-106
6. Koptides M, Mean R, **Stavrou C**, Pierides A, Demetriou K, Nakayama T, Hildebrandt F, Fuchshuber A, Deltas CC. Novel NPR1 Polymorphic variants and its exclusion as a candidate gene for medullary cystic kidney disease (ADMCKD) type 1. *Mol Cell Probes* 2001; 15(6): 357-61
7. **Χριστόφορος Σταύρου**. Κυστική Μυελική Νόσος των Νεφρών. Γενετική, διάγνωση και Αντιμετώπιση. Σύγχρονες αντιλήψεις. *Ελληνική Νεφρολογία*, 2001; 62: 1385-94
8. **Stavrou C**, Koptides M, Tombazos C, Psara E, Patsias C, Zouvani I, Kyriacou K, Hildebrandt F, Pierides A, Deltas CC. Autosomal Dominant



Medullary Cystic kidney Disease Type 1. Clinical and Molecular findings in six large Cypriot families. *Kidney Int* 2002; 62:1385-94

9. **Stavrou C**, Pierides A, Deltas CC. The Outcome of Kidney Transplantation in Autosomal Dominant Medullary Cystic Kidney Disease-Type 1 (ADMCKD 1) in Cyprus (accepted for publication, March 2003, by *Nephrol Dial Transplant*).

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΑ ΒΙΒΛΙΑ

1. **Χριστόφορος Σταύρου.** “ Κλινική εικόνα του συνδρόμου Alport ”, στο βιβλίο: ΠΝ. Ζηρογιάννης, Αθ. Αγραφιώτης « Κληρονομικές Παθήσεις των Νεφρών » Αθήνα 2000. (2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο για τις Κληρονομικές νεφροπάθειες, Βόλος 27-29 Ιανουαρίου 2000), σελ. 402-423
2. **Χριστόφορος Σταύρου.** “ Κυστική Μυελική Νόσος των Νεφρών ”, στο βιβλίο: ΠΝ. Ζηρογιάννης, Αθ. Αγραφιώτης « Κληρονομικές Παθήσεις των Νεφρών » Αθήνα 2000. (2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο για τις Κληρονομικές νεφροπάθειες, Βόλος 27-29 Ιανουαρίου 2000), σελ. 232-251

## ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **Stavrou C**, Khasho K, Patsias C, Zavros M, Potamitis C, Lazarou A, Pierides A. “Hereditary Nephritis of Non-Cystic type, leading to renal failure, in Cyprus”. International Seminar on Inherited Kidney diseases, January 1995, Limassol, Cyprus, Poster presentation.
2. **Σταύρου Χ**, Ζάουρα Μ, Χαραλαμπίδης Δ. “Δερματική Λεισμανίαση σε ασθενή με νεφρική μεταμόσχευση”. Επιστημονικό Ιατρικό Συνέδριο για την Υγεία, ξενοδοχείο Φιλοξένεια, 27-28 Ιανουαρίου 1996, Λευκωσία, Κύπρος, (προφορική παρουσίαση).
3. **Stavrou C**, Zaoura M, Charalambides D; Cutaneous Leishmaniasis in a kidney transplant patient”. Abstract in the XXXI 11rd Congress of the ERA-EDTA, Amsterdam, June 18-21, (Abstract book p 385), 1996.
4. Δέλτας ΚΚ, **Σταύρου Χρ**, Χριστοδούλου Κ, Τσίγγης Μ, Νεοφύτου Π, Ελευθερίου Α, Κοπτίδης Μ, Πατσάλης Π, Ιωάννου Π και Πιερίδης Α. Χαρτογράφηση ενός γονιδίου για την αυτόσωμη επικρατούσα μορφή της Κυστικής Μυελικής Νόσου των νεφρών. 13<sup>ο</sup> Ετήσιο Ιατρικό συνέδριο του Ιατρικού Συλλόγου “Ιπποκράτης”, 4-5 Απριλίου 1998, Λευκωσία , Κύπρος (προφορική παρουσίαση, 1<sup>ο</sup> βραβείο).
5. **Σταύρου Χ**, Δέλτας Κ, Πιερίδης Α. “Οικογενειακή νεφροπάθεια στην Κύπρο, ομοιάζουσα με την κυστική νόσο της μυελώδους μοίρας των νεφρών”. 10ον Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Καβάλα, 24-27 Μαΐου 1998, (προφορική παρουσίαση).
6. **Stavrou C**, Tombazos C, Psara E, Zouvani I, Deltas CC, Pierides A; Autosomal Dominant Medullary Cystic Kidney Disease (ADMCKD). A much commoner disease than previously thought? XXXVth Congress of the ERA-EDTA, Rimini, Italy, June 6-9, 1998, Poster presentation.
7. Chistodoulou K, **Stavrou C**, Patsalis P, Ioannou P, Pierides A., and Deltas CC. Chromosomal Localization of a Gene for Autosomal Dominant Medullary Cystic Disease. XXXVth Congress of the ERA/EDTA European Renal Association, June 6-9, 1998, Rimini, Italy Oral Presentation. **Awarded by the Congress.**

8. Deltas CC, Christodoulou K, Tsingis M, **Stavrou C**, Koptides M, and Pierides A (1998). Chromosomal I Localization of a Gene for Autosomal Dominant Medullary Cystic Disease. 9<sup>th</sup> International Clinical Genetics Seminar, 4-9 July 1998, Limassol, Cyprus. Oral Presentation.
9. Deltas CC, Christodoulou K, **Stavrou C**, Tsingis M, Eleftheriou A, Papapavlou P, Patsalis PC, Ioannou P, and Pierides A. Chromosome I Localization of a Gene for Autosomal Dominant Medullary Cystic Kidney Disease (ADMCKD) 3<sup>rd</sup> Balkan Meeting on Human Genetics, August 26-30, 1998, Thessaloniki, Greece. Oral Presentation.
10. **Stavrou C**, Tombazos C, Psara E, Koptides M, Deltas CC, Pierides A; Autosomal Dominant Medullary Cystic Kidney Disease (ADMCKD). Clinical, Sonographic and Molecular Findings in five large families. ISN Congress, 1998. Poster presentation.
11. **Χριστόφορος Σταύρου**. Σύνδρομο Alport. 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συμπόσιο "Κληρονομικές Παθήσεις των Νεφρών", Βόλος 27-29 Ιανουαρίου 2000.
12. **Χριστόφορος Σταύρου**. Κυστική Μυελική Νόσος των Νεφρών. 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συμπόσιο "Κληρονομικές Παθήσεις των Νεφρών", Βόλος 27-29 Ιανουαρίου 2000.
13. **Χριστόφορος Σταύρου**. Η γενετική στη μελέτη των κληρονομικών παθήσεων "Σύνδρομο Alport". 11<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Χανιά, 1-3 Νοεμβρίου 2002.
14. **Χριστόφορος Σταύρου**. Η γενετική στη μελέτη των κληρονομικών παθήσεων "Κυστική Μυελική Νόσος των Νεφρών". 11<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Χανιά, 1-3 Νοεμβρίου 2002.

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΗΜΕΡΙΔΕΣ ΚΑΙ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

1. **Χρ.Σταύρου.** *“Επαρκής Αιμοκάθαρση. Πού στοχεύουμε;”* 7ον Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νοσηλευτικής Νεφρολογίας, 1η Δεκεμβρίου 1992, Queen’s bay hotel, Πάφος, Κύπρος.
2. **Χρ.Σταύρου.** *“Αμυλοείδωση από β2-μικροσφαιρίνη. Μια νέα επιπλοκή στη Χρόνια αιμοκάθαρση.”* 8ον Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νοσηλευτικής Νεφρολογίας, 10 Οκτωβρίου 1993, ξενοδοχείο Princess, Λάρνακα, Κύπρος.
3. **Χρ.Σταύρου.** *“Σύνδρομο Alport.”* 9ον Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νοσηλευτικής Νεφρολογίας, 27 Νοεμβρίου 1994, Λεμεσός, Κύπρος.
4. Κυρ. Αντωνίου, **Χρ. Σταύρου.** *“Μεταβολή του ξηρού βάρους των ασθενών στην αιμοκάθαρση. Αιτίες και αντιμετώπισή τους.”* 9ον Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νοσηλευτικής Νεφρολογίας, 27 Νοεμβρίου 1994, Λεμεσός, Κύπρος.
5. **Χρ.Σταύρου.** *“Έγκαιρη Διάγνωση και σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας. Σκοπός για την Εγκατασταθείσα Αναλγητική Νεφροπάθεια.”* 10ον Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νοσηλευτικής Νεφρολογίας, 15 Οκτωβρίου 1995, ξενοδοχείο Hilton, Λευκωσία, Κύπρος.
6. Α. Ζυμπουλάκη, **Χρ.Σταύρου.** *“Ουραιμική Περικαρδίτιδα.”* 11ον Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νοσηλευτικής Νεφρολογίας, ξενοδοχείο Queen’s bay, 1η Δεκεμβρίου, 1996, Πάφος, Κύπρος.
7. **Χρ.Σταύρου**, Χρ.Ιωάννου. *“Επάρκεια στην Περιτοναϊκή κάθαρση των ασθενών του νοσοκομείου Πάφου.”* 12ον Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νοσηλευτικής Νεφρο-λογίας, Δεκέμβριος 1997, ξενοδοχείο Ajax, Λεμεσός, Κύπρος.
8. Γ.Μιχαήλ, **Χρ.Σταύρου.** *“Ενδοδερμικός εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στον ενδομυϊκό εμβολιασμό.”* 17 Ιανουαρίου 1999, Λάρνακα, Κύπρος.
9. **Χρ. Σταύρου**, Κ. Κωνσταντίνου Δέλτας, Α. Πιερίδης. *“Κυστική Μυελική Νόσος των Νεφρών, κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα.”* Ημερίδα που οργανώθηκε από το Πανεπιστήμιο Κρήτης, το Νεφρολογικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας και το Περιφερικό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών “Γ. Γεννηματάς,” Αθήνα, 11 Φεβρουαρίου 1999.

10. Α. Πιερίδης, **Χρ. Σταύρου**, Κ. Κωνσταντίνου Δέλτας. *'' Πολυκυστική νόσος των νεφρών σε ενήλικες. Ανάλυση κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων σε οικογένειες τύπου I και II της νόσου. ''* Ημερίδα που οργανώθηκε από το Πανεπιστήμιο Κρήτης, το Νεφρολογικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας και το Περιφερικό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών *''Γ. Γεννηματάς''*, Αθήνα, 11 Φεβρουαρίου 1999.
11. Κ.Κωνσταντίνου Δέλτας, **Χρ. Σταύρου**, Α. Πιερίδης. *'' Η μοριακή γενετική της πολυκυστικής νόσου των νεφρών σε ενήλικες και της κυστικής μυελικής νόσου των νεφρών. ''* Ημερίδα που οργανώθηκε από το Πανεπιστήμιο Κρήτης, το Νεφρολογικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας και το Περιφερικό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών *''Γ. Γεννηματάς''*, Αθήνα, 11 Φεβρουαρίου 1999.
12. **Χριστόφορος Σταύρου**. Η σημασία της εξέτασης των ούρων στη Νεφρολογία. Εκπαιδευτικό εργαστήριο *'' Η ποιότητα στην Κλινική Χημεία''*, 7-11 Οκτωβρίου 2002, Λεμεσός, Κύπρος.

**Παρακολούθηση Συνεδρίων και Επιστημονικών (Ερευνητικών)  
Προγραμμάτων.**

1. **8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας**, Κέρκυρα, 11-13 Μαΐου 1994.
2. Επιστημονικό Συνέδριο “*Ορθή Διατροφή ασθενών με χρόνια νεφρική Ανεπάρκεια σε αιμοκάθαρση ή Περιτοναϊκή κάθαρση και μετά από επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού.*” Λευκωσία, 28 Μαΐου 1994.
3. Department of Medicine (RIE), Medical Renal Unit, The University of Edinburgh, Royal Infirmary; “*EEC Concerted Action Programme on Polycystic Kidney Disease (PKD)*”, 20<sup>th</sup> June - 8<sup>th</sup> July 1994.
4. **Third International Workshop on Alport Syndrome**, University of Erlangen – Nurnberg, Germany, 11<sup>th</sup>-13<sup>th</sup> September 1994.
5. “**Seminar on Inherited Kidney Diseases: Polycystic Kidneys-Alport’s-Cystinuria**” Limassol, Cyprus, 27-29 January 1995.
6. **9ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Μεταμοσχεύσεων**, Λεμεσός, Κύπρος, 8-11 Νοεμβρίου 1995.
7. **Επιστημονικό Ιατρικό Συνέδριο για την Υγεία**, Λευκωσία, Κύπρος, 27-28 Ιανουαρίου 1996.
8. **XXX111rd EDTA-ERA Congress**, Amsterdam, 18<sup>th</sup>-21<sup>st</sup> June 1996.

9. **“Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale”** *Hopital Necker- Enfants- Malades*, Paris, 14<sup>th</sup>-17<sup>th</sup> October 1996, για συνεργασία στην μελέτη του συνδρόμου Alport, από γενετικής σκοπιάς.
10. **“The Middle East Society for Organ Transplantation (MESOT Congress)**, 20-24 October 1996, Limassol, Cyprus.
11. **“Sixth International Course on Peritoneal Dialysis.”** 20-23 May 1997, Vicenza, Italy.
12. **XXXIV Congress of the EDTA-ERA**, 21<sup>st</sup>-24<sup>th</sup> September 1997, Geneva, Switzerland.
13. **10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας**, 24-27 Μαΐου 1998, Καβάλα.
14. **“Κληρονομικές Παθήσεις των Νεφρών,”** ημερίδα που οργανώθηκε από το Πανεπιστήμιο Κρήτης, το Νεφρολογικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας και του Περιφερικού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, **“Γ. Γεννηματάς”**, Αθήνα, 11 Φεβρουαρίου 1999.
15. **“The 4<sup>th</sup> International Congress on Alport Syndrome”**, Salt Lake City, U.S.A, April 1999.
16. **XXXVI Congress of the EDTA-ERA**, 5-8 September 1999, Madrid, Spain.
17. **2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συμπόσιο « Κληρονομικές Παθήσεις των Νεφρών»**, Βόλος 27-29 Ιανουαρίου 2000.



18. **XXXVII Congress of the ERA – EDTA - EKRA**, 17th – 21st September 2000, Nice, France.
19. **XXXVIII Congress of the ERA – EDTA**, 23 –27 June 2001, Vienna, Austria.
20. **11<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο**, 1-3 Νοεμβρίου 2002, Χανιά, Κρήτη.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η συγγραφή μιας διατριβής είναι έργο επίπονο και χρονοβόρο, πού όμως πάντοτε ανταμοίβει τον δημιουργό της, έτσι όπως θα έλεγε και ο ποιητής *“ Η Ίθάκη σ’έδωσε τ’ωραίο ταξείδι ”*. Το δυσκολότερο ίσως σημείο της, όπως και κάθε ερευνητικής εργασίας, είναι η *“ σύλληψη ”* του θέματος και ο στόχος ή οι σκοποί της. Η *“ σύλληψη ”* του θέματος μπορεί να είναι αποτέλεσμα μακρόχρονης αναζήτησης του συγγραφέα, ανάγκη επίλυσης κάποιου προβλήματος που τον απασχολεί ή και αποτέλεσμα *“ τυχαίων ”* γεγονότων.

Η διατριβή αυτή είναι αποτέλεσμα τόσο της προσωπικής ευαισθησίας του συγγραφέα σε θέματα κληρονομικής νεφροπάθειας, όσο και της αναγκαιότητας για διερεύνηση μιας πάθησης που παρατήρησε να είναι η συχνότερη αιτία τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΤΣΧΝΑ) στην περιοχή όπου προσφέρει τις υπηρεσίες του. Η διατριβή στοχεύει στη μελέτη αυτής της πάθησης, ώστε αυτή να γίνει καλύτερα κατανοητή τόσο σε κλινικό, όσο και σε μοριακό επίπεδο. Είναι γνωστό και σύνηθες μια έρευνα, στην προσπάθειά της να διασαφηνίσει κάποια θέματα, να εγείρει και άλλα. Πολύ πιθανόν η διατριβή αυτή να έχει την ίδια κατάληξη δίνοντας την ευκαιρία, σε άλλους μετέπειτα ερευνητές, για περαιτέρω έρευνα, ώστε τόσο η παθογένεια της νόσου να γίνει κάποτε γνωστή, όσο και η θεραπευτική της αντιμετώπιση.

Η λεπτομερέστερη περιγραφή της κλινικής εικόνας της νόσου όπως και η προηγηθείσα εντόπιση του υπεύθυνου γονιδίου είναι ίσως το σημαντικότερο αποτέλεσμα αυτής της μελέτης. Επιπρόσθετα η φύση του θέματος υποχρέωσε το συγγραφέα να αναπτύξει πολύ στενές σχέσεις τόσο με τους συναδέλφους με τους οποίους συνεργάστηκε, όσο και με τους ανθρώπους που συμμετείχαν στην έρευνα, υποβαλλόμε-

νοι στις σχετικές εξετάσεις. Η συχνή και στενή επαφή με τους τελευταίους έδωσε στο συγγραφέα τη δυνατότητα να γίνει κοινωνός των ανησυχιών και προσδοκιών τους. Οι εμπειρίες ήταν μοναδικές , ώστε *''τ' ωραίο ταξίδι''* να είναι πια γεγονός.

# **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

## 1.1 Νεφρικές κύστεις – Ορισμός και Ταξινόμηση των κυστικών παθήσεων των νεφρών.

Αναφερόμενοι σε νεφρικές κύστεις εννοούμεν εκείνους τους ογκόμορφους σχηματισμούς στο νεφρικό παρέγχυμα, οι οποίοι έχουν υγρό περιεχόμενο και το οποίο περιβάλλεται από μια μεμβράνη, το τοίχωμα της κύστης. Οι κύστεις δεν είναι μοναδικό εύρημα των νεφρών. Ανευρίσκονται και σε πολλά άλλα όργανα του σώματος, όπως το ήπαρ, το πάγκρεας, ο σπλήνας, οι ωοθήκες, οι πνεύμονες, ο εγκέφαλος, τα επινεφρίδια, ο θυρεοειδής κ.ά.

Οι κύστεις των νεφρών μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του τοιχώματος και του περιεχομένου τους σε απλές ή περιπλεγμένες. Οι κύστεις χαρακτηρίζονται απλές αν παρουσιάζουν σχήμα στρογγυλό ή ωοειδές, με ομαλό λεπτό τοίχωμα, χωρίς ασβεστώσεις και άνηχο περιεχόμενο. Τέτοιες απλές κύστεις παρατηρούνται σε όλες τις ηλικίες, με συχνότητα που συμβαδίζει με την αύξησή της. Η ακριβής συχνότητα αυτών των κύστεων δεν είναι απόλυτα γνωστή, διάφορες δε στατιστικές μελέτες δίνουν διαφορετικές συχνότητες. Κάποιοι υπολογίζουν την συχνότητα των απλών κύστεων μέχρι και 50% για την ηλικία των 50 ετών και άνω [1]. Περιπλεγμένες θεωρούνται οι κύστεις που παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα από τα πιο κάτω χαρακτηριστικά : ανώμαλο σχήμα, πάχυνση του τοιχώματός τους, πυκνό περιεχόμενο, διαφραγμάτια και περιοχές αυξημένης ηχογένειας μέσα στη κύστη. Οι περιπλεγμένες κύστεις χρειάζονται περισσότερο έλεγχο για αποκλεισμό κακοήθειας ή άλλης καλοήθους κατάστασης όπως αιμορραγίας, λοίμωξης, εισόδου σκιαγραφικού υλικού, ή αυξημένης ποσότητας πρωτεϊνών [1]. Η ύπαρξη ασβεστώσεων στο τοίχωμα και διαφραγματίων στο εσωτερικό της κύστης αποτελούν στοιχεία ύποπτα χωρίς κατ' ανάγκη να σημαίνουν κακοήθεια. Στις περιπτώσεις αυτές η αξονική και η μαγνητική τομογραφία θα βοηθήσουν στη

διαφοροδιάγνωση. Ο Morton A. Bosniac επιχείρησε την ακόλουθη ταξινόμηση των κύστεων, λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις παραμέτρους [2] (πίνακας 1).

**Πίνακας 1. Ταξινόμηση των Νεφρικών Κύστεων και των Κυστικών Όγκων σύμφωνα με τον Bosniac.**

Κατηγορία	Χαρακτηριστικά
I	Απλές κύστεις
II	Ελαφρώς περιπλεγμένες, αλλά καθαρά καλοήθεις κύστεις
III	Περισσότερο περιπλεγμένες κύστεις που χρειάζονται ιστολογική διερεύνηση
IV	Κυστικά νεοπλάσματα

Ανάλογα με την ανατομική τους θέση στο νεφρικό παρέγχυμα, οι κύστεις χαρακτηρίζονται σαν φλοιϊκές ή φλοιώδεις, φλοιο-μυελικές, μυελικές ή παραμυελικές. Οι φλοιϊκές κύστεις δυνατό να αποκτήσουν μεγάλο μέγεθος και σπανίως να πιέζουν παρακείμενα όργανα, όπως τον ουρητήρα στην περίπτωση των φλοιϊκών κύστεων του κάτω πόλου. Στην περίπτωση αυτή δυνατό να χρειαστεί αντιμετώπιση με σκληρυντικές ενέσεις ή χειρουργική αφαίρεση. Επίσης οι παραμυελικές κύστεις δυνατό να προκαλούν πίεση στο αποχετευτικό σύστημα του νεφρού. Στις πλείστες όμως των περιπτώσεων οι κύστεις δε παρουσιάζουν προβλήματα, γι' αυτό και απλά παρακολουθούνται.

Το μέγεθός τους μπορεί να κυμαίνεται από 0.5 χιλιοστά μέχρι και αρκετά εκατοστά. Όπως αναφέρθηκε ήδη, τούτο εξαρτάται τόσο από την ανατομική τους θέση, όσο και από την καλοήθη ή κακοήθη τους υφή. Οι φλοιϊκές (περιφερικές) κύστεις

έχουν την τάση να καταλαμβάνουν μεγαλύτερο όγκο, ενώ οι μυελικές (κεντρικές), κυμαίνονται από 0.5 χιλιοστά μέχρι δύο συνήθως εκατοστά [3].

Δύο άλλες παράμετροι στην περιγραφή των νεφρικών κύστεων είναι τόσο ο αριθμός, όσο και η κατανομή τους στον έναν ή και τους δύο νεφρούς. Έτσι οι κύστεις δυνατό να περιγράφονται ως μονήρεις ή πολλαπλές, μονόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες.

Η διάγνωση των νεφρικών κύστεων αρχικά στηρίχτηκε αποκλειστικά στην αυτοψία των νεφρών και γινόταν συνήθως μετά το θάνατο του ασθενή [4,5]. Αργότερα στηρίχτηκε στην ενδοφλέβια ή ανιούσα πυελογραφία και την αγγειογραφία, που ήταν βασικά έμμεσοι τρόποι και μη εφαρμόσιμοι σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων, ιδίως στη νεφρική ανεπάρκεια [6,7,8]. Σήμερα η διάγνωση έγινε πιο γρήγορη, ευκολότερη και πιο ασφαλής, με τη βοήθεια των υπερήχων, της αξονικής και της μαγνητικής τομογραφίας. Οι υπέρηχοι παρέχουν μοναδική δυνατότητα στη διάγνωση των νεφρικών κύστεων, λόγω των μεγάλων τους πλεονεκτημάτων, που είναι η ασφάλεια της μεθόδου, η εύκολη πρόσβαση, η επαναληψιμότητα και το χαμηλό σχετικά κόστος. Σε σχέση όμως με τις άλλες δύο μεθόδους, την αξονική και την μαγνητική τομογραφία, υστερεί σε ευαισθησία. Η αξονική με σκιαγραφικό και η μαγνητική τομογραφία μπορούν να διαγνώσουν με περισσότερη ακρίβεια κύστεις μικρότερες των 5 χιλιοστών. Η χρήση όμως σκιαγραφικού δεν είναι συνήθως επιθυμητή σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, όπου προτιμάται η μαγνητική. Οι τελευταίες αυτές μέθοδοι συνιστώνται συνήθως σε περιπλεγμένες κύστεις, ή σε περιπτώσεις που πιθανολογείται μια κυστική νεφρική νόσος και η νεφρική υπερηχογραφία απέτυχε να εντοπίσει κύστεις, πιθανότατα λόγω του μικρού τους μεγέθους (π.χ νεφρωνόφθιση, κυστική μυελική νόσος) [3].

Πολλές προσπάθειες έχουν γίνει, κατά καιρούς, για την ταξινόμηση των ασθενειών που χαρακτηρίζονται από νεφρικές κύστες, και παρά το ότι καμιά δεν φάνηκε να εξυπηρετεί πλήρως τους σκοπούς της, όλες έχουν συμβάλει σε μικρό ή μεγάλο βαθμό, στην καλύτερη μελέτη αυτών των ασθενειών και στην αύξηση της γνώσης μας. Οποιαδήποτε προσπάθεια ταξινόμησης πρέπει να λαμβάνει υπ' όψη διάφορους παράγοντες και πληροφορίες (ακτινολογικές, κλινικές, λειτουργικές και γενετικές). Οι τελευταίες ανακοινώσεις για το δεύτερο γονίδιο της πολυκυστικής νόσου των νεφρών στο χρωματόσωμα 4 [9], η διαπίστωση της ύπαρξης και τρίτου τουλάχιστο γονιδίου για την ίδια πάθηση [10-13], η χαρτογράφηση και κλωνοποίηση του πρώτου γονιδίου για τη νεανική νεφρωνόφθιση (*NPHP1*) [14,15], καθώς και δύο άλλων (*NPHP2* και *NPHP3*) [16,17], όπως και η χαρτογράφηση δύο γονιδίων για την κυστική μυελική νόσο (*MCKD1* και *MCKD2*) [18,19] και τέλος η διαπίστωση για την ετερογένεια της δεύτερης [20,21], έχουν σίγουρα βοηθήσει τη γνώση μας και συνάμα επιβάλλουν συνεχή τροποποίηση ή συμπλήρωση των προηγούμενων ταξινομήσεων.

Κατά τον J.Bernstein [22] οι νεφρικές κυστικές παθήσεις αποτελούν μια μεικτή ομάδα παθήσεων, που οφείλεται σε κληρονομικούς, γενετικούς και αναπτυξιακούς λόγους. Η ταξινόμηση που εισηγείται λαμβάνει υπ' όψη όλους τους παράγοντες που έχουμε ήδη αναφέρει. Την παρουσιάζουμε με ελάχιστες τροποποιήσεις, κυρίως με βάση τα τελευταία γενετικά ευρήματα [15-21].

## **Πίνακας 2. Ταξινόμηση των κυστικών νεφρικών παθήσεων.**

### ***I. Πολυκυστική νόσος των νεφρών***

#### **A. Αυτόσωμη υπολειπόμενη πολυκυστική νόσος των νεφρών.**

- (1). Πολυκυστική νόσος των νεογέννητων και μικρών παιδιών.



(2). Πολυκυστική νόσος των μεγαλύτερων παιδιών και ενηλίκων.

(α) Μυελική κυστική εκτασία.

(β) Συγγενής ηπατική ίνωση.

(γ) Σύνδρομο Caroli.

B. Αυτόσωμη επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών.

(1) Σπειραματο-κυστική νόσος του νεογέννητου (μερικώς).

(2) Κλασική πολυκυστική νόσος σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες.

(α) Πολυκυστική νόσος των νεφρών τύπου I (PKD- I).

(β) Πολυκυστική νόσος των νεφρών τύπου 2 (PKD-2).

(γ) Πολυκυστική νόσος των νεφρών άλλου τύπου.

## II. *Νεφρικές κύστες σε κληρονομικά δυσμορφικά σύνδρομα.*

A. Οζώδης σκλήρυνση.

B. Σύνδρομο von Hippel-Lindau.

Γ. Zellweger εγκεφαλο-ηπατονεφρικό σύνδρομο.

Δ. Ασφυξιακή θωρακική δυσπλασία του Jeune.

E. Orofaciodigital syndrome I.

ΣΤ. Brachymesomelia-renal syndrome.

## III. *Σπειραματοκυστική νεφρική νόσος.*

A. Επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών στα νήπια.

B. Συνδρομική σπειραματική κυστική νόσος.

Γ. Μη-συνδρομικές σπειραματικές κύστες.

## IV. *Εντετοπισμένες, τμηματικές και μονόπλευρες νεφρικές κύστες.*

A. Απλές νεφρικές κύστες, μονήρεις και πολλαπλές.

B. Εντετοπισμένη κυστική νόσος.

**V. Επίκτητη κυστική νεφρική νόσος.**

**VI. Νεφρικές μυελικές κύστεις.**

- A. Σπογγώδης ή σπογγοειδής νεφρός.
- B. Κληρονομική διαμεσο-σωληναριακή νεφρίτιδα.
  - (1) Οικογενειακή νεανική νεφρωνόφθιση τύπου I (χρωμ. 2)
  - (2) Οικογενειακή νεανική νεφρωνόφθιση τύπου 2 (χρωμ. 9)
  - (3) Οικογενειακή νεανική νεφρωνόφθιση τύπου 3 (χρωμ. 3)
  - (4) Αυτόσωμη επικρατούσα κυστική μυελική νόσος τύπου I (χρωμ. 1)
  - (5) Αυτόσωμη επικρατούσα κυστική μυελική νόσος τύπου 2 (χρωμ. 16)
  - (6) Αυτόσωμη επικρατούσα κυστική μυελική νόσος άλλου τύπου.
  - (7) Νεφρικο-οφθαλμικό δυσπλαστικό σύμπλεγμα.

**VII. Νεφρική κυστική δυσπλασία.**

- A. Πολλαπλές Νεφρικές Κύστεις (Multicystic kidney).
- B. Κυστική δυσπλασία συνοδευόμενη με απόφραξη του κατώτερου ουροποιητικού.
- Γ. Διάχυτη κυστική δυσπλασία, συνδρομική και μη-συνδρομική.

**VIII. Εξωπαρεγχυματικές νεφρικές κύστεις.**

- A. Πυελογενής κύστη (πυελοκαλυκτικό εκκόλπωμα).
- B. Παραπυελική λεμφαγγειεκτασία.
- Γ. Περινεφρική κύστη.

## **ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

## 2.1 Ιστορική Ανασκόπηση

Άγνωστη για πάρα πολλά χρόνια, η κυστική μυελική νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1944, από τον George Thorn και τους συνεργάτες του, σε μια δημοσίευση με τον τίτλο “Renal Failure Simulating Adrenocortical Insufficiency”. Σε αυτή περιέγραψε δύο ασθενείς, χωρίς προηγούμενο ιστορικό νεφρικής νόσου, που εισήχθησαν σε κατάσταση καταπληξίας. Αντιμετωπίστηκαν σαν οξεία επινεφριδιακή ανεπάρκεια, ενώ από τις αναλύσεις που έγιναν, διαπιστώθηκε προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια. Τα ούρα δεν παρουσίαζαν παθολογικά ευρήματα. Η νεκροψία που ακολούθησε, έδειξε νεφρικές κύστες και ιστολογικές βλάβες διαμέσου νεφρίτιδας [4].

Τον επόμενο χρόνο (1945) οι Smith και Graham, χωρίς να αναφέρονται στην δημοσίευση του G.Thorn, περιέγραψαν την περίπτωση ενός νεαρού κοριτσιού με μια “συγγενή νεφροπάθεια” και σοβαρή αναιμία. Κατά τη νεκροψία διαγνώστηκε διάμεση νεφρίτιδα με μυελικές κύστες [5].

Και ενώ οι ανακοινώσεις αυτές, από την Βόρειο Αμερική, τόνιζαν την ύπαρξη των κύστεων, χωρίς καμιά αναφορά σε κληρονομικότητα, δημοσιεύτηκε η πρώτη Ευρωπαϊκή ανακοίνωση από το Fanconi και τους συνεργάτες του το 1951. Πρώτοι περιέγραψαν την Οικογενή Νεανική Νεφρονόφθιση (Familial Juvenile Nephrophtthisis), παρουσιάζοντας δύο περιπτώσεις παιδιών, μη συγγενών, με εξελικτική κληρονομική διάμεση νεφρίτιδα, χωρίς αναφορά σε νεφρικές κύστες [23]. Η νόσος αυτή, με αρκετές ομοιότητες αλλά και κάποιες διαφορές με την κυστική μυελική νόσο, έμελλε να είναι η αιτία και το επίκεντρο αρκετών αμφισβητήσεων για τη σχέση των δύο.

Ο Maurice B. Strauss, το 1962, ανασκόπησε τη διεθνή βιβλιογραφία της εποχής και μαζί με τους προσωπικούς του φακέλους, έκανε ανάλυση 18 περιστατικών και ανακοίνωσε τα αποτελέσματα, σε μια αναφορά με τίτλο “Cystic disease of the renal medulla”. Τα κύρια σημεία της αναφοράς του ήταν η ύπαρξη μιας διάμεσης νεφρίτιδας με φλοιο-μυελικές κύστεις. Καμιά αναφορά δε γίνεται για κληρονομικότητα [24].

Και ενώ η διεθνής βιβλιογραφία άρχισε να εμπλουτίζεται με ανακοινώσεις και αναφορές για την κλινική εικόνα της νόσου, ο Goldman και οι συνεργάτες του, το 1966, πρώτοι ανακοίνωσαν την ύπαρξη κληρονομικότητας στην κυστική μυελική νόσο. Παρουσίασαν μια μεγάλη οικογένεια, με επέκταση σε πέντε γενεές, πολλά μέλη της οποίας παρουσίασαν νεφρική ανεπάρκεια, με κληρονομικότητα κατά τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα. Μικροσκοπική εξέταση των νεφρών που έγινε σε δύο αδέρφια που πέθαναν από τη νόσο, εντόπισε κύστεις στη μυελική μοίρα των νεφρών [25].

Η σύγχυση για τη σχέση της κυστικής μυελικής νόσου με τη νεφρωνόφθιση ήταν εμφανής στη βιβλιογραφία, αφού και οι δύο παρουσίαζαν σχεδόν πανομοιότυπα κλινικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα. Διέφεραν βασικά στον τρόπο κληρονομικότητας και στην ηλικία που έκαναν την εμφάνισή τους ή που οδηγούσαν σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Την άποψη ότι επρόκειτο για μία νόσο με δύο μορφές υιοθέτησε και ο Gardner (1976), ο οποίος εισηγήθηκε τον όρο “σύμπλεγμα νεανικής νεφρωνόφθισης – κυστικής μυελικής νόσου ” ή όπως είναι διεθνώς γνωστό “FJN-MCD complex ”[26]. Έτσι, εμφανίστηκαν δύο στρατόπεδα στη διεθνή βιβλιογραφία, εκ των οποίων το ένα τόνιζε τις ομοιότητες και συμφωνούσε με την άποψη του Gardner, ενώ το άλλο τόνιζε τις διαφορές τους και πίστευε ότι πρόκειται για δύο εντελώς διαφορετικές νόσους [27-29]. Ακόμα και ο ίδιος ο

Gardner το 1971 [30], αναθεώρησε την άποψή του και ασπάστηκε την άποψη για δύο ξεχωριστές νόσους.

Οι πρόσφατες ανακοινώσεις, για την ύπαρξη τριών τουλάχιστο γονιδίων για τη νεανική νεφρονόφθιση και τουλάχιστο άλλων τριών για την κυστική μυελική νόσο, δεν ενίσχυσαν καθόλου την τελευταία άποψη. Πιστεύεται λοιπόν σήμερα ότι πρόκειται για μια νόσο με μεγάλη κλινική και γενετική ετερογένεια [31,32].

Με τις ανακοινώσεις αυτών των γονιδίων μπαίνουμε ουσιαστικά σε μια νέα εποχή μελέτης της νόσου, που θα μας επιτρέψει να κατανοήσουμε καλύτερα τη μεγάλη κλινική ετερογένεια και παθογένειά της, όπως και την πιθανή της σχέση με την οικογενή υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα [33-35] και τη σπαστική παραπληγία [36]. Η εντόπιση των γονιδίων αυτών θα επιτρέψει επίσης την καλύτερη μελέτη και άλλων διάμεσων νεφροπαθειών, που αναφέρονται στη βιβλιογραφία με διάφορους τίτλους, κυρίως όμως σαν “Οικογενειακή Διάμεση Νεφροπάθεια” [37-40].

# Η ΝΟΣΟΣ

( ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΕΘΝΟΥΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ )

### 3.1 Ορισμός

Πρόκειται για μια χρόνια διαμεσο-σωληναριακή νεφροπάθεια που συνήθως παρουσιάζεται στους ενήλικες με αυτόσωμη επικρατούσα κληρονομικότητα, με ή χωρίς μυελικές κύστες, κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο. Η ίδια ή ανάλογη νόσος παρατηρείται σε παιδιά, κληρονομείται με αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα και αποτελεί την οικογενή νεανική νεφρωνόφθιση. Σποραδικές περιπτώσεις παρατηρούνται και στις δύο νόσους [41,42].

### 3.2 Κλινική Εικόνα

Η νόσος είναι συνήθως αθόρυβη, ήπια και εξελικτική. Η απουσία συμπτωμάτων και σημείων στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι από τα βασικά χαρακτηριστικά της, όπως και η μεγάλη φαινοτυπική της ετερογένεια [42]. Η νόσος προσβάλλει άτομα στην ενήλικη φάση της ζωής, με ένα τεράστιο φάσμα ηλικιών που εκτείνεται από την 3<sup>η</sup> μέχρι την 7<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής [42]. Παρουσιάζει πολλά κοινά, αλλά και διαφορές, με την οικογενή νεανική νεφρωνόφθιση, γι' αυτό στη διεθνή βιβλιογραφία οι δύο αυτές νόσοι περιγράφονται από κοινού με το γενικότερο τίτλο “ Σύμπλεγμα κυστικής μυελικής νόσου – οικογενούς νεανικής νεφρωνόφθισης ”, όπως προτάθηκε από τον Kenneth Gardner το 1976 [26].

Το μοναδικό πρόβλημα σε αρκετούς ασθενείς είναι συνήθως μια αυξημένη κρεατινίνη ορού χωρίς άλλα προβλήματα, που διαπιστώθηκε τυχαία κατά το γενικό έλεγχο ή με την ευκαιρία άλλου προβλήματος, είτε γιατί ζήτησαν έλεγχο λόγω ύπαρξης κάποιου συγγενή νεφροπαθή.

Οι πλείστοι των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί σε αντίθεση με τη νεφρωνόφθιση, όπου παρουσιάζουν πολουρία και πολυδιψία αρκετά νωρίς, σαν συνέπεια απώλειας της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών [43,44]. Όταν τα συμπτώματα



αυτά αναφέρονται, συνήθως παρατηρούνται σε μεγαλύτερη ηλικία και σε ηπιότερο βαθμό [29]. Έχουν όμως αναφερθεί περιπτώσεις με έντονα συμπτώματα σε μερικούς ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, στους οποίους παρατηρήθηκε σοβαρή αφυδάτωση, υπόταση και υπονατριαιμία, λόγω σημαντικής απώλειας νατρίου στα ούρα [30].

Οι πλείστες δημοσιεύσεις αναφέρουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση, τουλάχιστο στα αρχικά στάδια της νόσου. Υπέρταση παρατηρείται σε αριθμό ασθενών σε διαφορετική συχνότητα στις διάφορες αναφορές. Στις περιπτώσεις σοβαρής νατριούρησης έχει αναφερθεί μετατροπή της υπέρτασης σε υπόταση, η οποία επιβάλλει διακοπή όλων των αντιυπερτασικών φαρμάκων και χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων άλατος ενδοφλεβίως και από του στόματος [30].

Η κυστική μυελική νόσος σε αντίθεση με τη νεφρωνόφθιση δεν παρουσιάζει πολλές εξωνεφρικές εκδηλώσεις, όπως μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια και ηπατική ίνωση [43,45]. Έχουν όμως αναφερθεί περιπτώσεις με κόκκινα και ξανθά μαλλιά [46], σπαστική τετραπληγία [36] και αρκετά συχνά σύνδεση με διαταραχές του ουρικού οξέος ( υπερουριχαιμία, κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας ) [38].

Τα ούρα είναι σχεδόν χωρίς ευρήματα, χαρακτηριζόμενα ως καλοήθη. Τόσο η λευκωματουρία όσο και η μικροσκοπική αιματουρία είναι σπάνια. Η πρώτη όταν παρατηρείται είναι ήπιου βαθμού, η δε ποσότητα στο 24ωρο ποτέ δεν ξεπερνά το ένα γραμμάριο. Υπάρχει μόνο μια αναφορά για μαζική πρωτεϊνουρία σε μια περίπτωση νεφρωνόφθισης [47]. Οι διαταραχές στη συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών δεν είναι τόσο έντονες όπως στη νεφρωνόφθιση, αναφέρονται όμως με διαφορετική συχνότητα και έμφαση στις διάφορες αναφορές.

### 3.3 Διερεύνηση των νεφρικών κύστεων.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η διερεύνηση των νεφρικών κύστεων στηρίζεται σήμερα σε τρεις μεθόδους, την υπερηχογραφία, την αξονική τομογραφία και τη μαγνητική τομογραφία, αφού πέρασε από διάφορα στάδια και μεθόδους, όπως την αυτοψία των νεφρών, την ενδοφλέβια και ανιούσα πυελογραφία, και την αγγειογραφία [4-8, 48-50].

Η υπερηχογραφία, παρόλο που παρουσιάζει μικρότερη ευαισθησία έναντι της αξονικής και της μαγνητικής τομογραφίας, παραμένει μέχρι σήμερα η μέθοδος εκλογής στην αρχική διερεύνηση των νεφρικών κύστεων και η μοναδική στην πλειοψηφία των περιπτώσεων [3]. Η ασφάλεια και το ακίνδυνο της μεθόδου (αποφυγή ακτινοβολίας), η ευκολότερη πρόσβαση, το χαμηλότερο κόστος, οι αξιόλογες πληροφορίες σε έμπειρα χέρια και η επαναληψιμότητα, εύλογα της έχουν δώσει την πρώτη θέση στη διαγνωστική των κυστικών παθήσεων του νεφρού και όχι μόνον. Βασικό της μειονέκτημα είναι η μικρή ευαισθησία της στον εντοπισμό κύστεων μεγέθους μικρότερου των 0.5 cm, εξαρτώμενη σημαντικά από την ικανότητα του εξεταστή. Σε πολύ έμπειρα χέρια μπορεί να εντοπίσει κύστεις μέχρι και 2-3 χιλιοστά [3, 51-53].

Η αξονική τομογραφία με τη βοήθεια σκιαγραφικού παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία στον εντοπισμό κύστεων μεγέθους μικρότερου των 0.5 cm. Με την εφαρμογή τομών 1-2 mm η διαγνωστική της ικανότητα αυξάνεται σημαντικά, γεγονός που βοηθά σημαντικά στην κυστική μυελική νόσο, όπου δυνατό να υπάρχουν κύστεις μέχρι και 0.5 mm και οι οποίες διαφεύγουν των υπερήχων [3]. Βασικά μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η έκθεση του ασθενή σε μεγάλη σχετικά ακτινοβολία, ο περιορισμός στην επαναληψιμότητα, το ψηλότερο κόστος και η χρήση σκιαγραφικού που αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, η

μέθοδος συνιστάται και χρησιμοποιείται κυρίως σε περιπλεγμένες κύστεις ή σε περιπτώσεις όπου αναζητούνται κύστεις, για διαγνωστικούς κυρίως λόγους και η υπερηχογραφία απέβη αρνητική.

Σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, όπου η υπερηχογραφία είναι αρνητική ενώ ο γιατρός έθεσε την κλινική διάγνωση νεφρωνόφθισης-κυστικής μυελικής νόσου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μαγνητική τομογραφία.

Οι νεφρικές κύστεις παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία ως προς τον αριθμό, το μέγεθος και τη συχνότητά τους, παράμετροι που εξαρτώνται από το στάδιο της νόσου. Παρατηρούνται σε μεγαλύτερη συχνότητα στο τελικό στάδιο [53-54] και το μέγεθός τους αυξάνει όσο περιφερικότερα εντοπίζονται στο νεφρό. Είναι μονόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες, μεγέθους από 0.5 mm έως και 2-3 cm συνήθως, με διαυγές περιεχόμενο, χωρίς επιπλοκές στις πλείστες των περιπτώσεων. Εντοπίζονται, κατά κύριο λόγο, στα όρια φλοιού – μυελού ή είναι διάσπαρτες στη μυελώδη μοίρα. Σπανιότερα εντοπίζονται στην φλοιώδη μοίρα. Η παρουσία κύστεων δε θεωρείται απαραίτητη για τη διάγνωση της νόσου [30,42].

### **3.4 Ιστοπαθολογία**

Κατά την μακροσκοπική εξέταση των νεφρών, από ασθενείς που απεβίωσαν σε τελικό στάδιο της νόσου, οι νεφροί παρουσιάζουν μικρό μέγεθος (περίπου το μισό του αρχικού), σκληρή σύσταση και ανώμαλη εξωτερική επιφάνεια με μικροηβώσεις όπως σε μια χρόνια πυελονεφρίτιδα [41, 53-55]. Κατά την εγκάρσια διατομή παρατηρείται σμίκρυνση του πάχους τόσο της φλοιώδους όσο και της μυελώδους μοίρας και σε προχωρημένες καταστάσεις οι δύο αυτές ζώνες δεν ξεχωρίζουν. Στο 75 % των περιπτώσεων διακρίνονται μικρές κύστεις, μεγέθους 2-3 χιλιοστών, διά-

σπαρτες στη μυελώδη μοίρα και των δύο νεφρών, από 5-50 σε αριθμό, με συχνότερη εντόπιση στα όρια φλοιού-μυελού και σπανιότερα στο φλοιό. Ακόμα πιο σπάνια οι κύστες μπορεί να εντοπίζονται βαθύτερα στη μυελώδη μοίρα μέχρι και τις νεφρικές θηλές [52, 54]. Σε μερικές περιπτώσεις το μέγεθός τους μπορεί να φτάνει αρκετά εκατοστά. Οι κύστες έχουν διαυγές περιεχόμενο (ούρα) και σφαιρικό σχήμα με λεπτό τοίχωμα. Ο Hildebrandt αναφέρει εντόπιση κύστεων στο 70 % των περιπτώσεων [55] χωρίς να αναφέρει τη μέθοδο αναζήτησής τους ούτε το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας. Στην εικόνα 1 φαίνονται οι μακροσκοπικές κύστες κατά την εγκάρσια διατομή των νεφρών σε ασθενή με τη νόσο [49].



Εικόνα 1. Κυστική Μυελική Νόσος των νεφρών σε ενήλικα, με διάσπαρτες μυελικές κύστες (Courtesy of Larry Welling, M.D, Ph.D., Kansas City, MO.) [49]

Οι βλάβες στο φωτονικό μικροσκόπιο μπορεί να είναι σοβαρές αλλά καθόλου παθολογικές για τη νόσο. Τα σπειράματα δυνατό να παρουσιάζονται φυσιολογικά στην αρχή, με τμηματική σκλήρυνση αργότερα σε κάποια, ή με ολική σκλήρυνση σε πιο προχωρημένα στάδια. Χαρακτηριστική είναι η περισπειραματική ίνωση, που παρατηρείται σε ποικίλο βαθμό στα διάφορα σπειράματα και που μάλλον ευθύνεται για την καταστροφή τους. Η κάψα του Bowman παρουσιάζει πάχυνση κυρίως στα σπειράματα με ολική σκλήρυνση. Το μεσάγγειο παρουσιάζεται φυσιολογικό, όπως και οι σπειραματικές βασικές μεμβράνες [54].

Η ατροφία των ουροφόρων σωληναρίων αποτελεί κυρίαρχο στοιχείο με διάταξη κατά περιοχές, που λαμβάνουν τη μορφή σωληναριακών εκκολπωμάτων. Οι βλάβες αυτές είναι εμφανέστερες στην αγκύλη του Henle, το άπω εσπειραμένο και το αθροιστικό σωληνάριο. Μεταξύ των διατάσεων παραμένουν φυσιολογικά τμήματα. Στα τελικά τμήματα η ατροφία είναι πιο έκδηλη, οι δε βασικές μεμβράνες παρουσιάζουν πάχυνση [42, 54-57]. Στον διάμεσο χώρο παρατηρείται συνήθως μια ήπια, χρόνια φλεγμονώδης διήθηση από μη ειδικά φλεγμονώδη κύτταρα, η οποία κάποτε παίρνει οζώδη μορφή.

Τα αγγεία συνήθως δεν παρουσιάζουν βλάβες, εκτός εάν η νόσος συνοδεύεται από σοβαρή και μακροχρόνια υπέρταση οπότε θα παρατηρηθούν οι αντίστοιχες βλάβες. Σε αρκετές περιπτώσεις έχει αναφερθεί υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής [42, 56-57].

Οι βλάβες στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εστιάζονται κυρίως στη βασική μεμβράνη των ουροφόρων σωληναρίων. Παρατηρείται πάχυνση διακοπτόμενη από λεπτύνσεις και συνοδευόμενη από διαχωρισμό κατά στρώματα (πεταλιώδης εμφάνιση) [42, 54, 56-57]. Η πάχυνση είναι εντονότερη στα τελικά τμήματα του σωληναρίου,

παρατηρείται δε και σε άλλες παθήσεις, όπως το σακχαρώδη διαβήτη και την οικογενή νεανική υπερουριχαιμική νεφροπάθεια (FJHN) [58]. Σε καταστάσεις απουσίας σακχαρώδους διαβήτη, η διαπίστωση της πάχυνσης παρέχει μεγάλη διαγνωστική αξία. Οι βλάβες αυτές μοιάζουν με τις βλάβες της σπειραματικής βασικής μεμβράνης στο σύνδρομο Alport, ενώ στην πάθηση αυτή οι σπειραματικές βασικές μεμβράνες είναι απόλυτα φυσιολογικές [59]. Οι κύστεις στο HM φαίνεται να καλύπτονται εσωτερικά από ένα μονόστιβο επιθήλιο, τα κύτταρα του οποίου ποικίλουν από κυβοειδή μέχρι επιθηλιακά, ομοιάζοντα με αυτά της αγκύλης του Henle.

Οι μελέτες με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους είναι πολύ περιορισμένες και αφορούν εξολοκλήρου περιπτώσεις νεφρωνόφθισης. Τόσο η Marie Gubler [56] όσο και ο Arthur Cohen [57], δε διαπίστωσαν αξιόλογη εναπόθεση ανοσοσφαιρινών (IgA, IgM, IgG) ή στοιχεία του συμπληρώματος C3 / C4. Μελετώντας κυρίως τις βασικές μεμβράνες των ουροφόρων σωληναρίων και οι δύο ερευνητές παρατήρησαν συχνά, απουσία αντίδρασης με αντισώματα κατά της σωληναριακής βασικής μεμβράνης (anti-TBM ab's), φαινόμενο ανάλογο με την απουσία αντίδρασης της σπειραματικής βασικής μεμβράνης του συνδρόμου Alport, στο αντίσωμα Goodpasture. Έτσι και οι δύο ερευνητές συμπεραίνουν ότι κάποιο σημαντικό αντιγόνο απουσιάζει από τις βασικές μεμβράνες των ουροφόρων σωληναρίων των ασθενών με νεφρωνόφθιση. Ενώ όμως η Marie Gubler διαπίστωσε μειωμένη αντίδραση των σωληναρίων με αντισώματα κατά της λαμίνινης και του κολλαγόνου τύπου IV [54], ο Arthur Cohen [57] δε διαπίστωσε αυτές τις διαταραχές.

### 3.5 Γενετική

Μετά από δεκαετίες αμφιβολιών και συζητήσεων στη διεθνή βιβλιογραφία για τη σχέση ανάμεσα στη νεφρωνόφθιση και τη κυστική μυελική νόσο, το 1993 η Corrine Antignac ανακοίνωσε τη χαρτογράφηση του πρώτου γονιδίου για τη Νεφρωνόφθιση στο χρωμόσωμα 2p [14]. Ακολούθως το 1998 ο Hildebrandt [15] ανακοίνωσε την ταυτοποίηση του γονιδίου, δίνοντας πλέον τη δυνατότητα ακριβέστερης γενετικής διάγνωσης της νόσου.

Την ίδια χρονιά έγινε η ανακοίνωση με την πρώτη Κυπριακή οικογένεια που απέκλειε οποιαδήποτε σχέση της κυστικής μυελικής νόσου με το ανακοινωθέν γονίδιο της νεφρωνόφθισης NPH1 [33], ενώ ακολούθησε μια άλλη ανακοίνωση σε μια Ιταλική οικογένεια [60].

Την ίδια χρονιά επίσης ανακοινώθηκε η εντόπιση του πρώτου γονιδίου για την Κυστική μυελική νόσο από την Κύπρο, στο χρωματόσωμα 1 (MCKD1) [18] και σε λίγο ακολούθησε μια άλλη ανακοίνωση από την Ιταλία για τον εντοπισμό ενός δεύτερου γονιδίου για την κυστική μυελική νόσο στο χρωματόσωμα 16 [19]. Ακολούθησαν ο Haider και οι συνεργάτες του με την χαρτογράφηση του δεύτερου γονιδίου για τη νεφρωνόφθιση στο χρωματόσωμα 9 [16], ενώ μόλις πρόσφατα ο Omran και οι συνεργάτες του ανακοίνωσαν τη χαρτογράφηση του τρίτου γονιδίου για τη νεφρωνόφθιση στο χρωματόσωμα 3 [17]. Συνεπώς η μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια της νόσου, που γίνεται εύκολα αντιληπτή μελετώντας τη διεθνή βιβλιογραφία, υποδηλώνει και μια γενετική ετερογένεια [20,28,37,39,40].

Ενδιαφέρον προκάλεσε μια πρόσφατη αναφορά του Daniel H. Cohn [61] για τον εντοπισμό του γονιδίου μιας νεφροπάθειας που κληρονομείται με τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα, όπως και η κυστική μυελική νόσος, συνοδευόμενη από

υπέρταση, αλλά χωρίς μυελικές κύστες και χωρίς ευρήματα από τα ούρα, στο χρωματόσωμα 1q21, το οποίο παρουσιάζει κοινή περιοχή με την περιοχή όπου έχει εντοπιστεί το γονίδιο MCKD1. Πρόκειται μάλλον για το ίδιο γονίδιο και την ίδια πάθηση. Αυτή η αναφορά όπως και η πιο πρόσφατη δημοσίευση από τη Φιλανδία για σύνδεση της περιοχής 1q21 σε πέντε από τις έξι οικογένειες με KMN που μελέτησαν, ενισχύουν την ύπαρξη του γονιδίου MCKD1, όπως επίσης και την ύπαρξη ενός τρίτου τουλάχιστο γονιδίου [62]. Η τελευταία αυτή ανακοίνωση έχει επίσης βοηθήσει στη σμίκρυνση σε λιγότερο από 5cM της περιοχής εντοπισμού του γονιδίου MCKD1. Το ενδιαφέρον γίνεται ακόμη μεγαλύτερο γιατί και το γονίδιο που ελέγχει τον υποδοχέα 1 του νατριουρητικού πεπτιδίου των κόλπων (NPR1) εντοπίζεται στην περιοχή 1q21 – q22. Ποια μπορεί να είναι η σχέση ανάμεσα στις τρεις αυτές καταστάσεις, είναι θέμα προς διερεύνηση. Σε πρόσφατη εργασία, οι Μ. Κοπτίδης και συνεργάτες [63] εξέτασαν με γενετικές μεθόδους τη σχέση του γονιδίου NPR1 με το γονίδιο της κυστικής μυελικής νόσου MCKD1 και κατέληξαν στο συμπέρασμα πως πρόκειται για δύο διαφορετικά γονίδια.

Γνωρίζουμε επομένως σήμερα ότι η κυστική μυελική νόσος κληρονομείται με τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα και ότι έχουν χαρτογραφηθεί τα πρώτα δύο γονίδια, ένα στο χρωματόσωμα 1q21 όπου ανήκουν όλες οι οικογένειες αυτής της μελέτης και ένα στο χρωματόσωμα 16p12, ενώ υπάρχουν αναφορές για την ύπαρξη τουλάχιστον και τρίτου γονιδίου. Επομένως κάθε απόγονος ατόμου με τη νόσο παρουσιάζει 50 % πιθανότητα να κληρονομήσει το υπεύθυνο γονίδιο και να εκδηλώσει τη νόσο. Η ταυτοποίηση των γονιδίων αυτών, μέχρι τη στιγμή αυτή της συγγραφής, δεν έγινε ακόμα κατορθωτή και ως εκ τούτου είναι ακόμα δύσκολη τόσο η γενετική διάγνωση της νόσου, όσο και ο προγεννητικός έλεγχος. Με την ταυτοποίηση αυτών των γονιδίων, πιθανό δε και άλλων, όπως και τον εντοπισμό



μεταλλάξεων, πιστεύεται ότι θα διασαφηνιστεί περισσότερο το θέμα της μεγάλης φαινοτυπικής ετερογένειας της νόσου.

### 3.6 Παθογένεια

Οι πρόσφατες ανακοινώσεις για τη διαπίστωση υπεύθυνων γονιδίων έχουν καταρρίψει παλαιότερες αντιλήψεις για την παθογένεια της νόσου και οι οποίες είχαν εισηγηθεί κάποιο άγνωστο μικροβιακό ή φλεγμονώδη παράγοντα [26]. Έδαφος φαίνεται να χάνει και η θεωρία για κάποια τοξική ουσία, θεωρία που βασίστηκε στην κλινική ομοιότητα της νόσου με τη νεφροπάθεια των Βαλκανίων και στις αναφορές για την ύπαρξη 20 περίπου ουσιών που προκαλούν κύστεις [44,64]. Η μη επανεμφάνιση όμως της νόσου στο νεφρικό μόσχευμα δεν στηρίζει ούτε συνηγορεί σε αυτή την υπόθεση [65].

Η επικρατούσα σήμερα θεωρία υποστηρίζει ότι το πρόβλημα, τουλάχιστο για τη νεανική νεφρωνόφθιση, εντοπίζεται στο νεφρικό σωληνάριο. Η θεωρία αυτή στηρίζεται στις πιο κάτω παρατηρούμενες διαταραχές της νεφροσωληναριακής λειτουργίας:

- Την πρώιμη ελάττωση της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών και τη σημαντική νατριούρηση.
- Την πρώιμη εμφάνιση σωληναριακής οξέωσης σε μερικές περιπτώσεις νεανικής νεφρωνόφθισης.
- Τη σπανιότητα της λευκωματουρίας και
- Τη διαταραχή στη διασωληναριακή μεταφορά του PAH και την πρώιμη εμφάνιση αμινοξυουρίας [55].

Η παραπάνω άποψη ενισχύεται περαιτέρω και από το γεγονός ότι οι πιο έντονες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις παρατηρούνται στο νεφρικό σωληνάριο. Οι μελέτες των Marie Gubler [56] και Arthur Cohen [57] πάνω στη σωληναριακή βασική μεμβράνη είναι επίσης πολύ ενισχυτικές αυτής της άποψης. Όπως προαναφέρθηκε οι Cohen και Hoyer παρατήρησαν, σε έμμεσο ανοσοφθορισμό, ελαττωμένη αντίδραση μεταξύ της σωληναριακής βασικής μεμβράνης ασθενών με νεφρωνόφθιση και αντισωμάτων κατά της φυσιολογικής σωληναριακής μεμβράνης, αποδεικνύοντας έτσι την απουσία κάποιου φυσιολογικού αντιγόνου από τη σωληναριακή βασική μεμβράνη των ασθενών με νεφρωνόφθιση. Η διαταραχή αυτή είναι δυνατό να οδηγεί σε μειονεκτική δομή και αντοχή του σωληναριακού τοιχώματος, με τελική συνέπεια την κυστική διάταση.

Με την ταυτοποίηση του γονιδίου *NPHP1* κατέστη δυνατή και η μελέτη της παραγωγού του πρωτεΐνης “νεφροκυστίνης”, μιας καινούριας πρωτεΐνης της οποίας η λειτουργία παραμένει άγνωστη. Η βιοχημική μελέτη του μορίου της διαπίστωσε την ύπαρξη της αλληλουχίας Src (SH3), η οποία είναι συχνή σε πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μεταφορά μνημάτων, κατά τη διαδικασία δημιουργίας εστιακών κυτταρικών συμφύσεων. Περαιτέρω μελέτες έδειξαν επίσης ότι η νεφροκυστίνη αντιδρά και με την πρωτεΐνη p130<sup>cas</sup>, η οποία αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα στη διαδικασία μεταφοράς μνημάτων και για τη δημιουργία εστιακών συμφύσεων. Έτσι πιστεύεται πως η παραγωγή νεφροκυστίνης συμμετέχει στην μεταφορά μνημάτων, πυροδοτώντας τη διαδικασία παραγωγής εστιακών κυτταρικών συμφύσεων, τόσο στα σημεία επαφής των ιδίων των κυττάρων μεταξύ τους, όσο και στα σημεία επαφής κυττάρων και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [31,32].

### 3.7 Διάγνωση

Η απουσία σαφών κλινικών, ιστοπαθολογικών και άλλων παρακλινικών ευρημάτων, συνέβαλε ώστε η διάγνωση της νόσου να παρουσιάζει μέχρι σήμερα αρκετά προβλήματα. Το γεγονός αυτό έχει αναμφίβολα συμβάλει ώστε η νόσος να είναι υποδιαγνωσμένη σε μεγάλο βαθμό διεθνώς [66].

Η διάγνωση της νόσου μπορεί να συζητηθεί σε μοριακό ή κλινικό επίπεδο. Όσον αφορά το πρώτο σκέλος, τη μοριακή ή γενετική διάγνωση, αυτή είναι μια υποσχόμενη μέθοδος, που σε αρκετές γενετικές παθήσεις έχει σημαντική θέση, κυρίως σαν μέθοδος προγεννητικής ή πριν την εμφύτευση διάγνωσης [67-69], με σκοπό πάντα την πρόληψη της νόσου. Η όλο διογκούμενη γενετική ετερογένεια της νόσου [20-21], ενώ θα δώσει αρκετές απαντήσεις στη μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια, αναμένεται ότι θα περιπλέξει το θέμα της γενετικής διάγνωσης, καθιστώντας την πλέον χρονοβόρα και με ψηλότερο οικονομικό κόστος.

Σε κλινικό επίπεδο η διάγνωση βασίζεται στις επισημάνσεις του Gardner, όπως:

1. Η διαπίστωση μιας κληρονομικής νεφροπάθειας ανάμεσα στους συγγενείς, η οποία μεταβιβάζεται στους απογόνους με τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα.
2. Η βέβαιη διάγνωση σε ένα τουλάχιστον μέλος της οικογένειας όταν στον ασθενή η πάθησή του είναι συμβατή με KMN.
3. Η διαπίστωση των «σημαντικών αρνητικών της νόσου», όπως τα αποκάλυψε ο Gardner και τα οποία είναι:
  - η απουσία κύστεων σε άλλα όργανα
  - η απουσία εγκεφαλικών ανευρυσμάτων

- η απουσία αιματουρίας ή σημαντικής πρωτεϊνουρίας και
  - η απουσία ουρολοιμώξεων.
4. Η διαπίστωση νεφρικών φλοιο-μυελικών ή μυελικών κύστεων σε νεφρούς φυσιολογικού ή μικρού μεγέθους, επί νεφρικής ανεπάρκειας.
5. Η διαπίστωση της σημαντικής τριάδας ιστολογικών ευρημάτων στη βιοψία του νεφρού, δηλαδή:
- Διαταραχή στην ακεραιότητα και εμφάνιση της ΣΒΜ
  - Έντονη ατροφία νεφρικών σωληναρίων με κυστική διάταξη
  - Κυτταρική διήθηση και στοιχεία ίνωσης στο διάμεσο χώρο.

Ο εντοπισμός νεφρικών κύστεων με τη βοήθεια των υπερήχων ή της αξονικής τομογραφίας παρά του ότι αυτές δε θεωρούνται αναγκαίες, θα βοηθήσει στη διάγνωση. Η απουσία κύστεων, στα αρχικά κυρίως στάδια, δεν αποκλείει τη νόσο.

### **3.8 Διαφορική Διάγνωση**

Πολλές φορές παρουσιάζεται ανάγκη διαφοροδιάγνωσης της νόσου από άλλες παρόμοιες καταστάσεις. Στις περιπτώσεις όπου η νόσος εκδηλώνεται σαν μια κληρονομική - κυστική πάθηση, τίθεται θέμα διαφοροδιάγνωσης από την πολυκυστική νόσο των νεφρών, ερώτημα που δεν είναι πάντοτε εύκολο να απαντηθεί σε κλινικό επίπεδο, εξαρτώμενο από το στάδιο της νεφρικής βλάβης και την παρουσία ή όχι κάποιων σημείων. Οι νεφροί, στην πολυκυστική νόσο επί νεφρικής ανεπάρκειας, παρουσιάζουν πολλαπλές κύστεις αμφοτερόπλευρα και είναι αυξημένου μεγέθους. Στη νόσο αυτή επίσης δυνατό να παρατηρηθούν κύστεις σε άλλα όργανα, ανευρύσματα στον εγκέφαλο, και ιστορικό ουρολοιμώξεων ή και νεφρολιθίασης.

Αντίθετα, στην κυστική μυελική νόσο, με νεφρική ανεπάρκεια, οι νεφροί είναι φυσιολογικού ή μικροτέρου μεγέθους, οι δε κύστες είναι συνήθως λιγότερες και εμφανίζονται συνήθως στην φλοιο-μυελική περιοχή. Κύστες σε άλλα όργανα δεν έχουν αναφερθεί. Επίσης απουσιάζει το ιστορικό ουρολοιμώξεων ή νεφρολιθίασης [67].

Η διαφοροδιάγνωση της νόσου από το σπογγοειδή νεφρό είναι σχετικά εύκολη όταν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου ή νεφρικής ανεπάρκειας, γιατί μολονότι οι δύο αυτές παθήσεις του νεφρού δυνατό να παρουσιάσουν την ίδια υπερηχογραφική εικόνα (αμφοτερόπλευρες, διάσπαρτες φλοιομυελικές ή μυελικές, μικροσκοπικές κύστες), εν τούτοις ο σπογγοειδής νεφρός αφ' ενός δεν παρουσιάζει κληρονομικότητα και αφ' ετέρου δεν οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια. Η παρουσία νεφρασβέστωσης ή νεφρολιθίασης συνηγορεί για σπογγοειδή νεφρό, αφού τέτοιες επιπλοκές δεν έχουν αναφερθεί στην κυστική μυελική νόσο [70, 71].

Η συνύπαρξη διαταραχών του ουρικού οξέος, που έχει παρατηρηθεί σε αρκετές περιπτώσεις της κυστικής μυελικής νόσου, οι οποίες έχουν επισημανθεί τόσο από τον Kenneth Gardner [41] όσο και άλλους, έχουν διαπιστωθεί και στις Κυπριακές οικογένειες (υπερουριχαιμία, κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας) και θέτουν εύλογα το ερώτημα διαφοροδιάγνωσης της νόσου από μια νεφροπάθεια ουρικού οξέος. Παρά την πλούσια βιβλιογραφία εξακολουθεί να υπάρχει ασάφεια ακόμα και για την ύπαρξη τέτοιας νοσολογικής οντότητας. Οι πλείστοι πάντως ερευνητές συμφωνούν ότι και αν ακόμα υπάρχει, είναι σπάνια, αν αναλογιστεί κανείς τη συχνότητα των διαταραχών του ουρικού οξέος. Η κληρονομικότητα, όπως αυτή εκδηλώνεται στη KMN δεν είναι συχνή στη νεφροπάθεια ουρικού οξέος, μολονότι έχει αναφερθεί. Είναι πεποίθηση πολλών επιστημόνων πως η μεμονωμένη υπερουριχαιμία δεν είναι ικανή να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, απαιτείται δε η συνύπαρξη και

άλλων παραγόντων όπως υπέρτασης, αγγειακής βλάβης κ.ά. Σημαντικό στοιχείο, που βοηθά στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ των δύο καταστάσεων, είναι το γεγονός ότι δεν είναι δυνατή η ύπαρξη νεφροπάθειας ουρικού οξέος χωρίς να προηγηθεί υπερουριχαιμία. Στη διαφοροδιάγνωση μπορεί επίσης να βοηθήσει και η βιοψία του νεφρού, όπου στη νεφροπάθεια ουρικού οξέος, εκτός από την εικόνα μιας χρόνιας διάμεσης νεφρίτιδας, αναμένει κανείς στοιχεία αγγειακής βλάβης και τους χαρακτηριστικούς ουρικούς κρυστάλλους [26, 72-75].

Η κατάσταση περιπλέκεται κάπως στη περίπτωση της οικογενούς νεανικής υπερουριχαιμικής νεφροπάθειας (FJHN), η οποία κληρονομείται κατά τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα και παρουσιάζει ιστολογικές βλάβες παρόμοιες με τη νεφρονόφθιση και τη KMN, όπως την πάχυνση της σωληναριακής βασικής μεμβράνης (ΣΒΜ). Η πάθηση αυτή κάποτε παρουσιάζει και μυελικές κύστεις περιπλέκοντας περαιτέρω τη διαφοροδιάγνωση. Οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια σε νεαρότερες ηλικίες, ενώ είναι χαρακτηριστική η παρουσία κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας και υπερουριχαιμίας. Η σχέση της νόσου αυτής με τη KMN παραμένει ακόμα αδιευκρίνηστη. Πρόσφατες αναφορές εντοπίζουν το γονίδιο της πάθησης αυτής στην περιοχή του δεύτερου γονιδίου της κυστικής μυελικής νόσου (KMN -2). Η περιοχή 16p12 χαρακτηρίζεται περιοχή εξειδικευμένη χρωματοσωμιακά, αφού σε αυτήν εντοπίζονται αρκετά γνωστά γονίδια , όπως της πολυκυστικής νόσου των νεφρών τύπου-1 (ADPKD1), της KMN-2 (ADMCKD2), της οικογενούς νεανικής υπερουριχαιμικής νεφροπάθειας (FJHN), του γονιδίου που ρυθμίζει την παραγωγή της πρωτεΐνης Tamm-Horsfall (UMOD), του γονιδίου SAH το οποίο πιθανό να σχετίζεται με την ιδιοπαθή υπέρταση κ.ά [58,76,77,78].

Η νεφροπάθεια από δηλητηρίαση με μόλυβδο μπορεί να παρουσιάσει παρόμοια κλινική εικόνα τόσο με την KMN, όσο και με τη νεφροπάθεια του ουρικού οξέος,

αφού εκδηλώνει νεφρική ανεπάρκεια, υπέρταση, υπερουριχαιμία και σχεδόν φυσιολογική ανάλυση ούρων [79, 80]. Απουσιάζει όμως το κληρονομικό ιστορικό, ενώ είναι δυνατό να υπάρχει ιστορικό έκθεσης του ασθενή σε μόλυβδο (εργοστάσιο κατασκευής μπαταριών, διαμονή κοντά σε πολυσύχναστους αυτοκινητόδρομους κ.ά).

Τέλος, σε μερικές περιπτώσεις θα πρέπει να αποκλειστεί η αναληθική νεφροπάθεια, στις οποίες όμως και πάλι απουσιάζει το οικογενειακό ιστορικό [81, 82].

### **3.9 Θεραπεία – Αντιμετώπιση.**

Αποτελεσματική θεραπεία της νόσου δεν προσφέρεται δυστυχώς μέχρι σήμερα. Η αντιμετώπιση του πάσχοντα με κυστική μυελική νόσο μπορεί να διακριθεί στην ενημέρωση, πρόληψη, αντιμετώπιση της ΧΝΑ και των επιπλοκών προ του τελικού σταδίου και μετά το τελικό στάδιο.

#### **3.9.1 Ενημέρωση**

Η ορθή ενημέρωση αποτελεί ένα βασικό αλλά ίσως παραμελημένο στοιχείο της αντιμετώπισης ενός ασθενή, ιδίως όταν πρόκειται για μια χρόνια κληρονομική νεφροπάθεια. Η διάγνωση μιας καινούριας νόσου σε άτομα με άγνοια γύρω από αυτή, συνήθως σημαίνει την απαρχή μιας αγχώδους και αγωνιώδους κατάστασης. Αλλά και σε άτομα που είναι κατά κάποιο βαθμό γνώστες της νόσου, λόγω κάποιων συγγενικών τους ατόμων που έπασχαν ή πάσχουν από τη νόσο, είναι ίσως πηγή μεγαλύτερου άγχους και αγωνίας, ιδίως αν ο ασθενής τους υπέφερε ή είχε δυσμενή κατάληξη. Είναι λοιπόν πολύ ουσιώδες για το νέο ασθενή και τους οικείους του, να έχουν τη δυνατότητα μιας ολοκληρωμένης εικόνας της νόσου, τις δυνατότητες πρόληψης, τον τρόπο επιβράδυνσης της εξέλιξης και τις θεραπευτικές επιλογές κατά το τελικό στάδιο. Πρέπει να εξηγηθεί στους ενδιαφερόμενους πως η πρόγνωση

ση έχει βελτιωθεί σημαντικά, οποιαδήποτε δε σύγκριση με παλαιότερες εποχές δεν εκφράζει τη σημερινή πραγματικότητα.

### **3.9.2 Πρόληψη**

Η πρόληψη της νόσου δεν έγινε ακόμα κατορθωτή. Προσπάθειες γίνονται ώστε αυτή να καταστεί δυνατή τόσο σε μοριακό-γενετικό επίπεδο, όσο και σε κλινικό. Η εμπειρία και η πρόοδος που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στην πρόληψη άλλων γενετικών παθήσεων, στις οποίες οι υπεύθυνες μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί και αναγνωριστεί (σύνδρομο Alport, β-θαλασσαιμία κ.ά.) [83, 84], μας δίνουν εύλογα το δικαίωμα να ελπίζουμε σε μια μοριακή-γενετική δυνατότητα πρόληψης, μόλις ταυτοποιηθεί το ή τα υπεύθυνα γονίδια και οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις. Ταυτόχρονα όμως γίνονται προσπάθειες για κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου και η δυνατότητα πρακτικής επέμβασης με φαρμακευτική αγωγή, με σκοπό την τροποποίηση της πορείας της. Οι ανακοινώσεις των τελευταίων χρόνων για την επίδραση του φαρμάκου Taxol στην εξέλιξη των κύστεων της πολυκυστικής νόσου των νεφρών σε πειραματόζωα [85], στέλλουν αισιόδοξα μηνύματα για τη πιθανότητα μελλοντικής θετικής παρέμβασης σε κλινικό επίπεδο.

### **3.9.3 Αντιμετώπιση πριν από το τελικό στάδιο**

Κατά την διάγνωση της νόσου σε νέο ασθενή θα πρέπει να γίνει αξιολόγηση τόσο του βαθμού της νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης), όσο και αναζήτηση των συνοδών διαταραχών (υπέρταση, υπερουριχαιμία, κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας, νατριούρηση, νεφρικές κύστεις) ή και άλλων επιβαρυντικών παραγόντων (υπερλιπιδαιμία, κατάχρηση αναλγητικών κ.ά) με σκοπό την τροποποίησή τους.



Βασικό στοιχείο στην αντιμετώπιση της νόσου είναι, όπως και στη νεφρική ανεπάρκεια οποιασδήποτε αιτιολογίας, η εφαρμογή μιας δίαιτας περιορισμένης πρωτεΐνης και με ελεγχόμενο, ορθό αριθμό θερμίδων [86-89]. Στόχος της δίαιτας αυτής είναι, ως γνωστό, η μείωση της σπειραματικής υπερτροφίας [90, 91], ενδοσπειραματικής υπέρτασης και η επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας [92]. Η εφαρμογή του μέτρου αυτού όπως και των υπολοίπων θεωρούνται πιο αποτελεσματικά, αν η εφαρμογή τους αρχίσει έγκαιρα και πριν η κρεατινίνη ορού ξεπεράσει τα 2.0 mg /dl.

Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας στην εξέλιξη κάθε νεφροπάθειας, στις πλείστες δε περιπτώσεις αυτό συμβαίνει γιατί συνυπάρχει και ενδοσπειραματική υπέρταση. Μείωση της αρτηριακής πίεσης οδηγεί σε μείωση της ενδοσπειραματικής υπέρτασης και επιβράδυνση του ρυθμού εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας [93, 94]. Φυσικά δεν έχουν γίνει μελέτες που να αποδεικνύουν ότι αυτά ισχύουν και στην περίπτωση της KMN. Όπως έχει αναφερθεί, πολλοί ασθενείς, υπερτασικοί για αρκετά χρόνια και κάτω από αντιυπερτασική αγωγή, λίγο πριν το τελικό στάδιο της νόσου παρουσιάζουν σοβαρή υπόταση, αφυδάτωση και υπονατρίαemia, λόγω της σημαντικής απώλειας άλατος από τα ούρα.

Οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται άμεση βοήθεια με διακοπή όλων των αντιυπερτασικών φαρμάκων, ενδοφλέβια χορήγηση νατριούχων ορών και πιθανόν χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων άλατος από το στόματος. Η σύνδεση της απώλειας νατρίου με την ανεύρεση υπερτροφίας της παρασπειραματικής συσκευής [42, 55, 95, 96] υποδηλώνει μια σχέση της υπέρτασης με υπερπαραγωγή ρενίνης, η οποία πιθανό να καταστήσει τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης – II, αντιυπερτασικά φάρμακα πρώτης επιλογής για την KMN. Η ευεργετική δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου είναι πλέον αποδεδειγμένη στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου σε διάφορες

καταστάσεις όπως, τις πρωτοπαθείς σπειραματονεφρίτιδες, τη διαβητική νεφροπάθεια, τη νεφρίτιδα του συστηματικού ερυθματώδους λύκου, την υπερτασική νεφροπάθεια, την πολυκυστική νόσο των νεφρών και τη χρόνια πυελονεφρίτιδα [57, 94-97].

Οι απόψεις γύρω από την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας είναι αντικρουόμενες. Αδιευκρίνιστη εξάλλου παραμένει και η πραγματική σχέση της με τη νόσο. Πολλοί συγγραφείς συνιστούν τη ρύθμιση της υπερουριχαιμίας με διαιτητική αγωγή σε ηπιότερες περιπτώσεις και με προσθήκη αλλοπουρινόλης σε σοβαρότερες περιπτώσεις, ιδίως όταν ο ασθενής αναφέρει στο ιστορικό του επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας. Συνιστάται η δέουσα προσοχή για την πιθανή βλαπτική επίδραση του φαρμάκου αυτού στη νεφρική λειτουργία (οξεία διάμεσος νεφρίτιδα), όπως και σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, για την πιθανότητα εκδήλωσης του σπάνιου αλλά σοβαρού συνδρόμου της υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη (ερυθηματώδες αποφολιωτικό δερματικό εξάνθημα, πυρετός, ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας) [98].

Η χορήγηση αναλγητικών, μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών, νεφροτοξικών αντιβιοτικών και διουρητικών φαρμάκων πρέπει να αποφεύγεται όπου είναι δυνατό. Η λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-II, για έλεγχο της υπέρτασης, σε συνδυασμό με τα αναφερθέντα φάρμακα μπορεί να απορρυθμίσει την εύθραυστη αιμοδυναμική ισορροπία, με καταστρεπτικές συνέπειες για την ήδη επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Με τη λήψη των φαρμάκων αυτών πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στη διατήρηση μιας πολύ καλής ενυδάτωσης του ασθενή.

### **3.9.4 Αντιμετώπιση μετά το τελικό στάδιο**

Κατά την επέλευση του τελικού σταδίου ΧΝΑ, ο ασθενής με ΚΜΝ έχει να επιλέξει μεταξύ μεταμόσχευσης (συγγενικής ή πτωματικής), αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης.

#### **3.9.4.1 Αιμοκάθαρση / Περιτοναϊκή Κάθαρση**

Κατά την αιμοκάθαρση ή την περιτοναϊκή δεν παρατηρούνται ιδιαίτερα προβλήματα πέραν των όσων αναφέρονται στις άλλες νεφροπάθειες. Αναφέρεται στη βιβλιογραφία [99] περίπτωση ασθενούς με αντοχή στην αλδοστερόνη και σοβαρή υπερκαλιαιμία, σωληναριακή οξέωση τύπου I και IV και άλλες αιμοδυναμικές διαταραχές (υπόταση, υπονατρία) και ο οποίος ενώ ήταν ανθεκτικός στην θεραπεία πριν την έναρξη περιτοναϊκής κάθαρσης, η κατάσταση βελτιώθηκε μερικώς μετά την έναρξη της μεθόδου αυτής.

#### **3.9.4.2 Νεφρική Μεταμόσχευση.**

Η νεφρική μεταμόσχευση είναι δυνατή και ενδεδειγμένη μέθοδος θεραπείας και αντιμετώπισης του τελικού σταδίου ΧΝΑ λόγω της κυστικής μυελικής νόσου ή της οικογενούς νεανικής νεφρωνόφθισης [100, 101].

Οι αναφορές στη βιβλιογραφία δεν είναι αρκετές για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Οι περισσότερες αφορούν την οικογενή νεανική νεφρωνόφθιση. Έχουν δημοσιευτεί γύρω στα 22 περιστατικά νεφρωνόφθισης με επιτυχή κατάληξη [102-109], ενώ σε μια περίπτωση αναφέρεται η εμφάνιση νεφρωσικού συνδρόμου (μετά τη νεφρική μεταμόσχευση) και η παρουσία γραμμικών εναποθέσεων IgG και C3 κατά μήκος της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων και ουροφόρων σωληναρίων. Το νεφρωσικό σύνδρομο ανταποκρίθηκε πολύ καλά με πλασμαφαίρεση

[106]. Η περίπτωση αυτή θυμίζει αυτό που συμβαίνει σε ένα ποσοστό 3% των ασθενών με σύνδρομο Alport, όπου μερικοί ασθενείς οδηγούνται σε απώλεια του μοςχεύματος από ανάπτυξη αντισωμάτων κατά της βασικής μεμβράνης του νεφρικού σπειράματος [110]. Αν το φαινόμενο αυτό αποδειχτεί και σε άλλους ασθενείς με κυστική μυελική νόσο ή νεφρωνόφθιση πιθανό να σημαίνει και μια ανάλογη βλάβη.

Για την κυστική μυελική νόσο οι αναφορές για νεφρική μεταμόσχευση είναι πολύ λιγότερες. Από τον έλεγχο της βιβλιογραφίας έχουμε εντοπίσει μόνο 4 περιστατικά που έτυχαν νεφρικής μεταμόσχευσης και τα οποία είχαν καλή κατάληξη [111-114]. Επιπλέον σε δύο περιπτώσεις [101,113] αναφέρεται ότι μετά τη νεφρική μεταμόσχευση διορθώθηκαν οι μεταβολικές και αιμοδυναμικές διαταραχές (σημαντική απώλεια νατρίου, νεφρική σωληναριακή οξέωση τύπου I και IV, σημαντική αντοχή στην αλδοστερόνη, υπερκαλιαιμία δυσανάλογη του βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας) που παρουσίαζαν οι ασθενείς πριν, και οι οποίες στη μια περίπτωση [113] δεν μπορούσαν να ελεχτούν με χορήγηση αλατοκορτικοειδών, καπτοπρίλης και ενδοφλέβιων υγρών, στην δε άλλη περίπτωση είχαν ελεχτεί μερικώς με περιτοναϊκή κάθαρση [101]. Η Barbara Chamberlin [43] αναφέρει πως δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανεμφάνισης κύστεων στο μόσχευμα τέτοιων ασθενών.

#### 4. Ερευνητικός Στόχος

Ο ερευνητικός στόχος της παρούσας μελέτης είναι:

A. Ο ακριβέστερος προσδιορισμός της συχνότητας της νόσου ανάμεσα στον Κυπριακό πληθυσμό και η μελέτη του μεγαλύτερου δυνατού αριθμού οικογενειών με τη νόσο.

B. Η κλινική μελέτη και παρουσίαση της νόσου, όπως:

- Ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων.
- Ηλικία επέλευσης τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας.
- Διερεύνηση για ύπαρξη τυχόν πρώιμων σημείων.
- Μελέτη της υπέρτασης σε σχέση με τη νόσο.
- Μελέτη απώλειας νατρίου σε σχέση με τη νόσο.
- Διερεύνηση της σχέσης της νόσου με την υπερουριχαιμία και την ουρική αρθρίτιδα.
- Συχνότητα και χαρακτηριστικά των νεφρικών κύστεων.
- Περιγραφή των ιστοπαθολογικών ευρημάτων της νόσου.
- Διερεύνηση για τυχόν ύπαρξη του φαινομένου της επίσπευσης (anticipation).
- Αναζήτηση παραγόντων που τυχόν επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου.
- Διερεύνηση για τυχόν ύπαρξη φορέων της νόσου που δεν οδηγούνται σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας και
- Προσπάθεια καθορισμού πιο αποτελεσματικών διαγνωστικών κριτηρίων.

Τα αποτελέσματα της μελέτης πιστεύουμε ότι θα επιτρέψουν να κατανοήσουμε καλύτερα τη νόσο, όπως τουλάχιστον παρουσιάζεται ανάμεσα στον Κυπριακό πληθυσμό, καθώς επίσης να διευρύνουμε τη διεθνή εμπειρία σ' αυτό το σχετικά αδιερεύνητο θέμα της Κυστικής Μυελικής Νόσου των Νεφρών.

## **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

## 5. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 5.1 Γενεαλογικά Δέντρα

Ακρογωνιαίος λίθος κάθε μελέτης που αφορά μια κληρονομική πάθηση είναι ασφαλώς η δημιουργία σωστών γενεαλογικών δέντρων. Με την διαπίστωση ότι αντιμετωπίζαμε μια κληρονομική νεφροπάθεια, αρχίσαμε τη δημιουργία αυτών των δέντρων. Με κέντρο τον ασθενή, προχωρούσαμε οριζόντια και κάθετα, προσπαθώντας να δημιουργήσουμε τα πλέον εκτεταμένα γενεαλογικά δέντρα, κατά το δυνατό. Οι πληροφορίες τύχαιναν διασταύρωσης από τουλάχιστον δύο μέλη της κάθε οικογένειας, σε μερικές μάλιστα περιπτώσεις και από περισσότερα, ιδίως όταν επρόκειτο για άτομα που είχαν από μακρού αποβιώσει. Οι συνεντεύξεις έγιναν είτε στο γραφείο του γιατρού, είτε στο σπίτι του ασθενή ή κάποιου στενού του συγγενή. Πριν από κάθε συνέντευξη δινόταν λεπτομερής εξήγηση στον ασθενή και τους συγγενείς του για τους σκοπούς της μελέτης, ζητώντας ακολούθως τη συγκατάθεσή τους. Η συνέντευξη γινόταν αυστηρά χωρίς την παρουσία ξένων ή ανήλικων παιδιών. Κατά τη συνέντευξη προσπαθήσαμε να συγκεντρώσουμε στοιχεία που αφορούσαν:

1. *ονοματεπώνυμο*
2. *ημερομηνία γέννησης-ηλικία*
3. *τόπο γέννησης και καταγωγής*
4. *ηλικία και χρονολογία θανάτου*
5. *αιτία θανάτου*
6. *ιστορικό νεφρικής νόσου στους ίδιους, άμεσους ή απομακρυσμένους συγγενείς, στην Κύπρο ή το εξωτερικό*
7. *ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας, ιδίως ποδάγρας και*
8. *άλλες πιθανές εξωνεφρικές εκδηλώσεις.*

Καταλήξαμε στη δημιουργία επτά γενεαλογικών δέντρων 4901A, 4901B, 4902, 4903, 4904, 4905 και 4906 (εικόνες 2-8). Μερικά από αυτά είναι πολύ μεγάλα

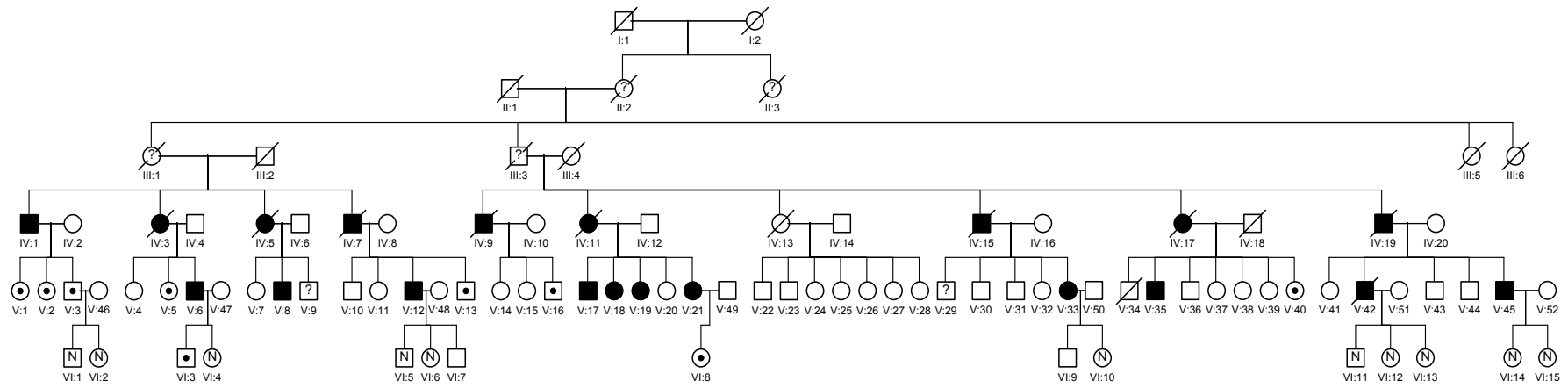
(4901A, 4901B, 4905). Πολύ πρόσφατα μπορέσαμε να συνδέσουμε τα πρώτα δύο (4901A και 4901B) μεταξύ τους, γεγονός που ενήργησε θετικά στην γενετική μελέτη της νόσου. Σε μερικές περιπτώσεις τα δέντρα έφθαναν μέχρι έξι γενεές, γεγονός πολύ σημαντικό για την παρακολούθηση της εξάπλωσης της νόσου, την καλύτερη γενετική μελέτη και τέλος για την ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Για τους σκοπούς της μεθόδου ανάλυσης-σύνδεσης του DNA, με βάση τα γενεαλογικά δέντρα, εντοπίστηκαν 386 άτομα, εκ των οποίων 53 ήταν ασθενείς σε ΧΝΑ εν ζωή, 24 ήταν θανόντες ασθενείς σε ΧΝΑ, 27 ήταν θανόντες υποχρεωτικά ασθενείς, 174 ήταν άτομα που είχαν συγγενή πρώτου βαθμού με τη νόσο (50% πιθανότητα να νοσήσουν) και τέλος 108 άτομα είχαν συγγενή με τη νόσο, δευτέρου ή μεγαλύτερου βαθμού, με πιθανότητα να νοσήσουν 0-25%. Από αυτούς ανταποκρίθηκαν θετικά, προσφέροντας αίμα για την γενετική μελέτη, 213 άτομα ή ποσοστό 62.3% (106 άνδρες και 107 γυναίκες).

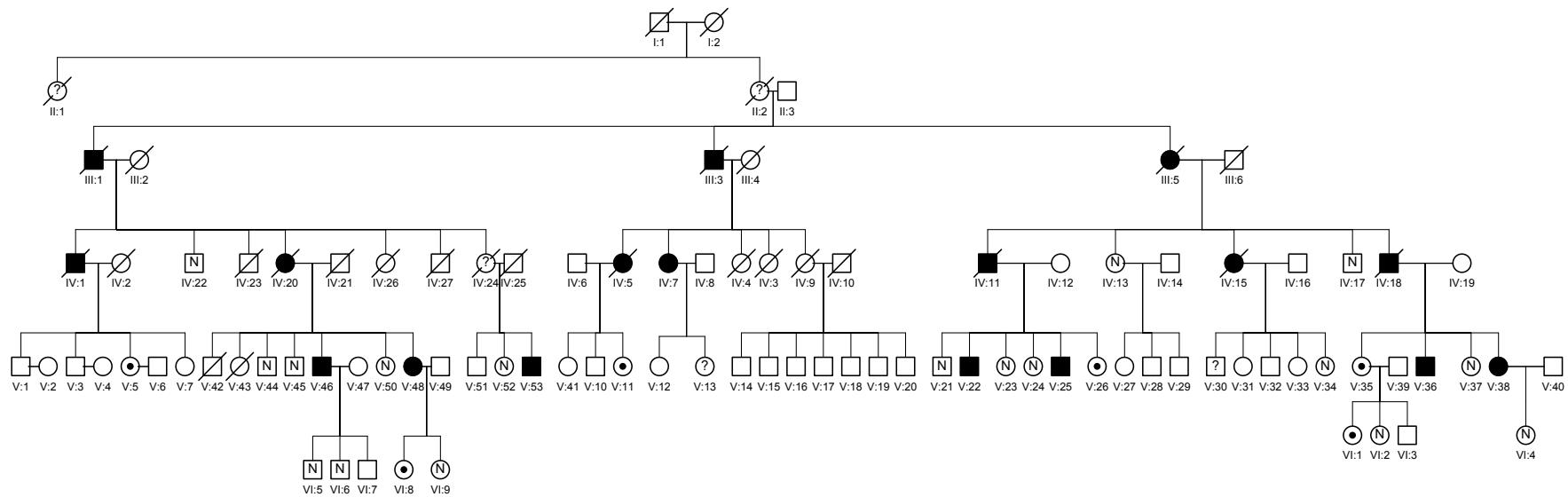
Για τον κλινικό, παρακλινικό και εργαστηριακό έλεγχο, η ανταπόκριση ήταν μικρότερη. Ανάμεσα στα 213 άτομα, στα οποία έγινε η δοκιμασία σύνδεσης – ανάλυσης του DNA, πλήρης κλινικός, παρακλινικός και εργαστηριακός έλεγχος έγινε κατορθωτός σε 86 άτομα (46 άνδρες, 40 γυναίκες), σχεδόν πλήρης σε 81 άτομα (38 άνδρες, 43 γυναίκες), ενώ 46 άτομα (22 άνδρες, 24 γυναίκες) δεν προσήλθαν καθόλου για έλεγχο.

Για 27 άτομα προηγούμενων γενεών, όπως έχει ήδη αναφερθεί, υπήρχαν διασταυρούμενες πληροφορίες ότι υπέφεραν και απεβίωσαν από νεφρική ανεπάρκεια. Η θέση τους στα γενεαλογικά δέντρα ήταν τέτοια ώστε θεωρήθηκαν υποχρεωτικοί φορείς (obligatory carriers). Για 21 από τα άτομα αυτά, ήταν γνωστή η ηλικία θανάτου από νεφρική ανεπάρκεια, η οποία θεωρήθηκε σαν ηλικία ΤΣΧΝΑ και η οποία τελικά χρησιμοποιήθηκε στους αντίστοιχους υπολογισμούς του ΤΣΧΝΑ.



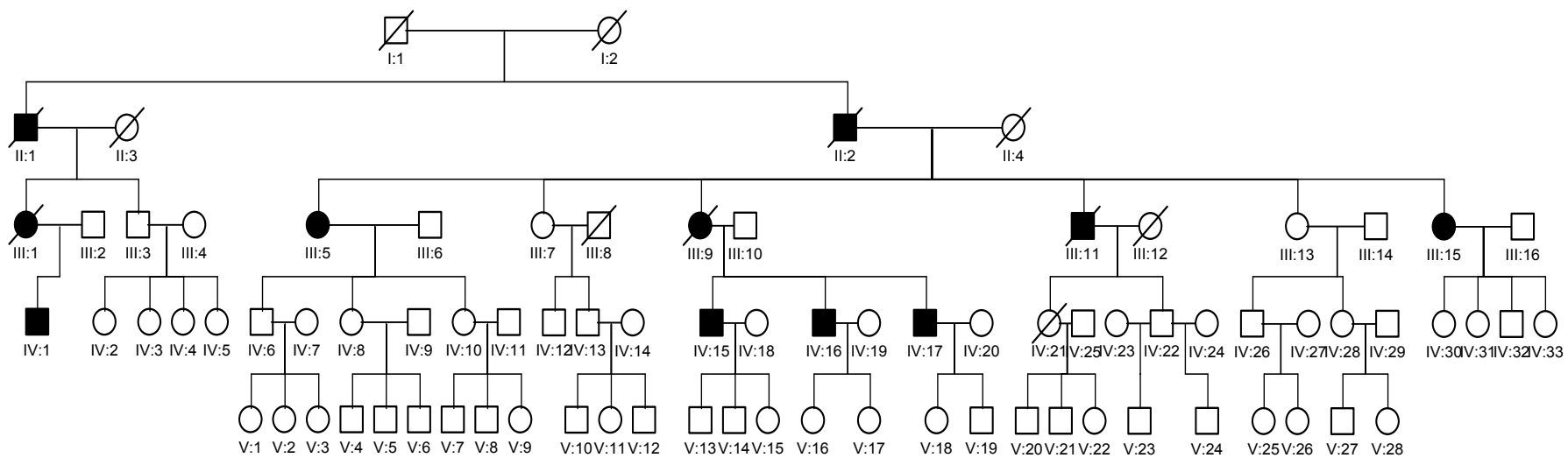


**Εικόνα 2.** Γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας 4901 (A) με KMN.

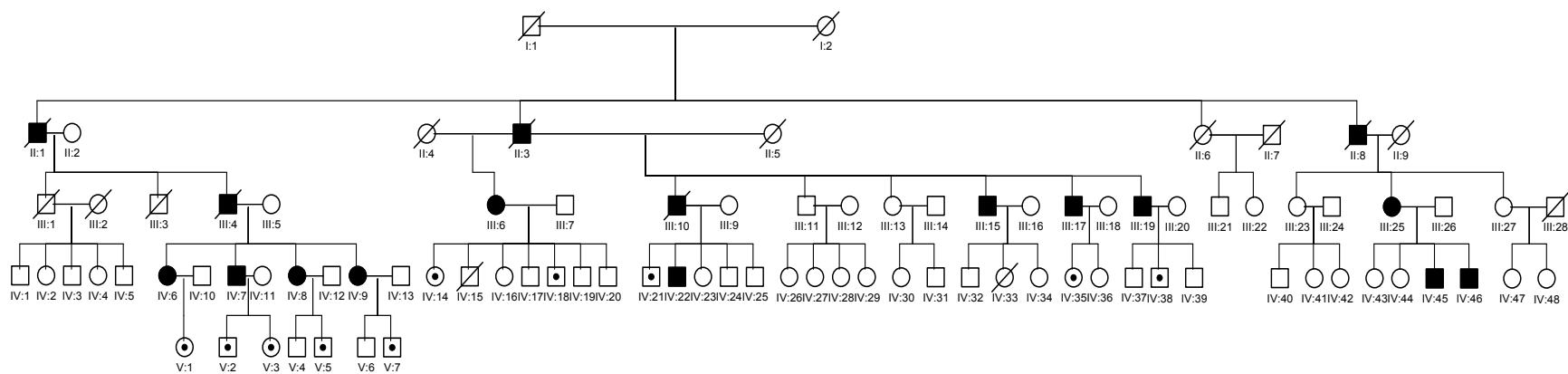


**Εικόνα 3.** Γενεαλογικό δέντρο οικογένειας 4901 (B) με KMN.

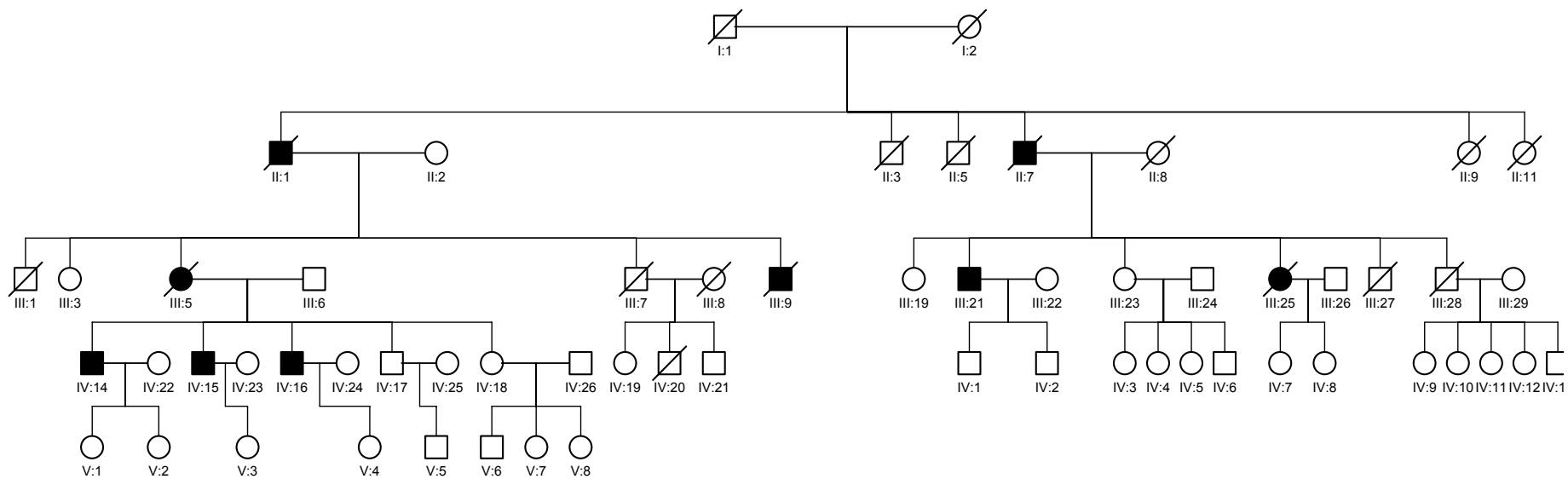
Η οικογένεια αυτή αποδείχτηκε ότι συνδέεται με την προηγούμενη (4901- A) καθότι οι δύο γυναίκες της πρώτης γενεάς και των δύο οικογενειών ήταν αδερφές.



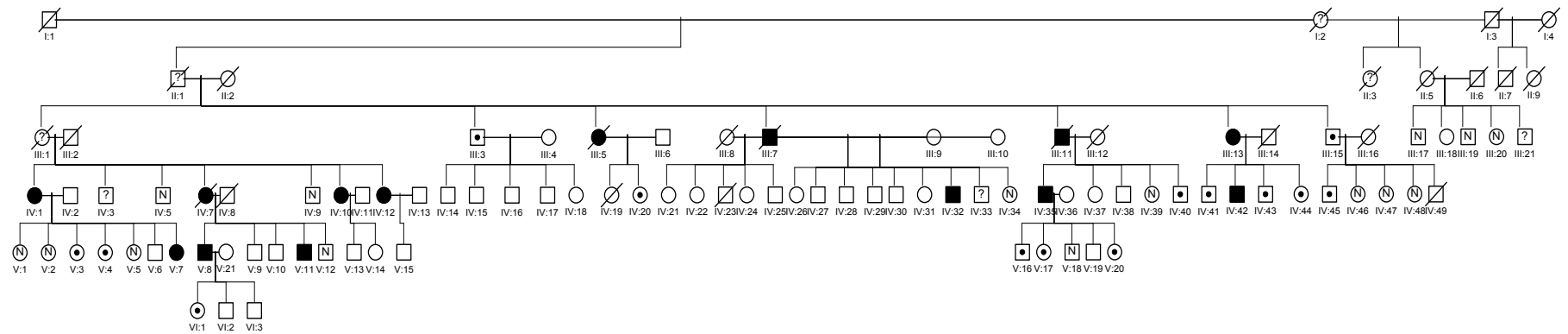
**Εικόνα 4.** Γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας 4902 με KMN.



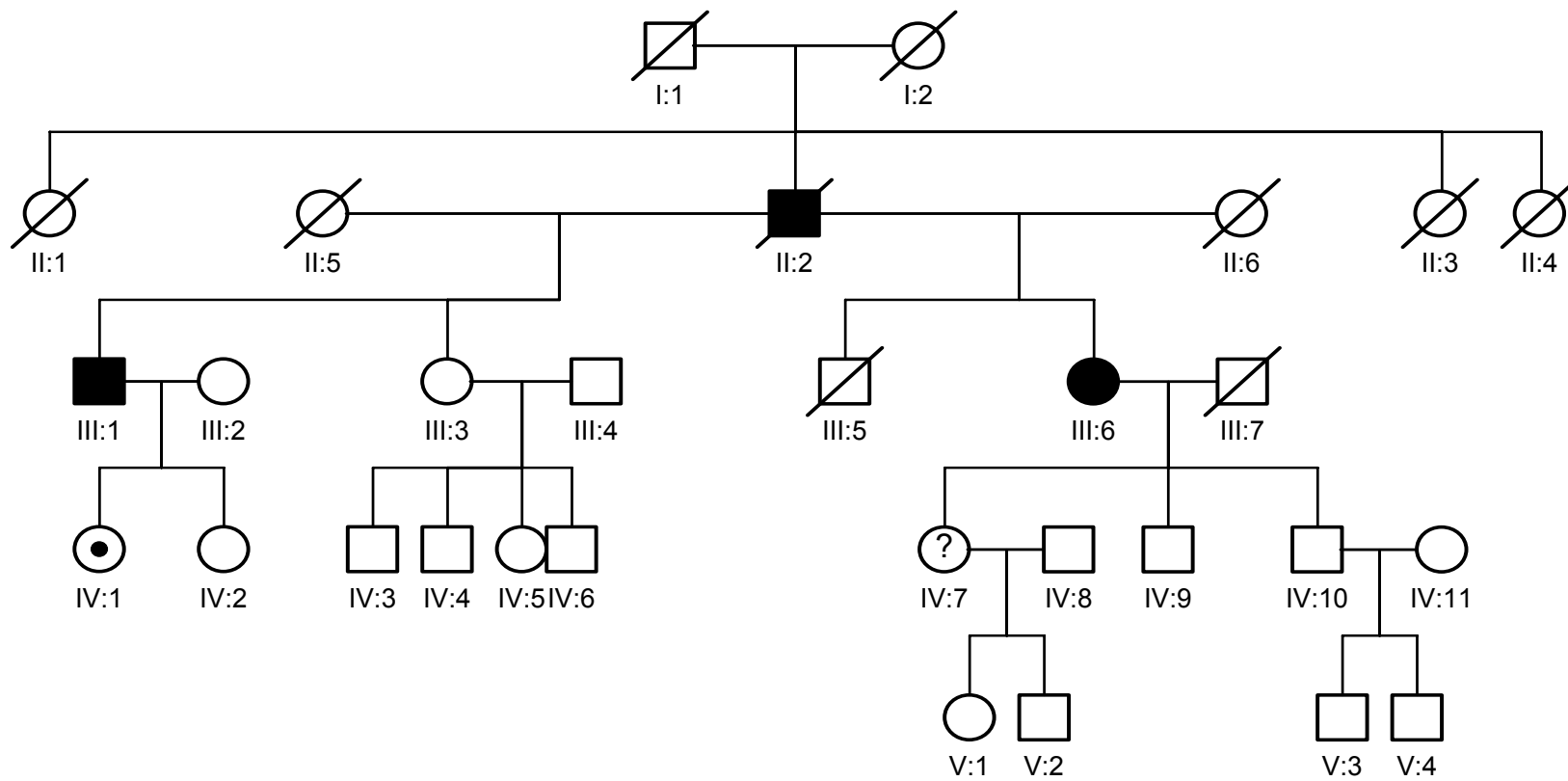
**Εικόνα 5.** Γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας 4903 με ΚΜΝ.



**Εικόνα 6.** Γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας 4904 με ΚΜΝ.



**Εικόνα 7.** Γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας 4905 με ΚΜΝ.



**Εικόνα 8.** Γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας 4906 με KMN

## 5.2 Ασθενείς

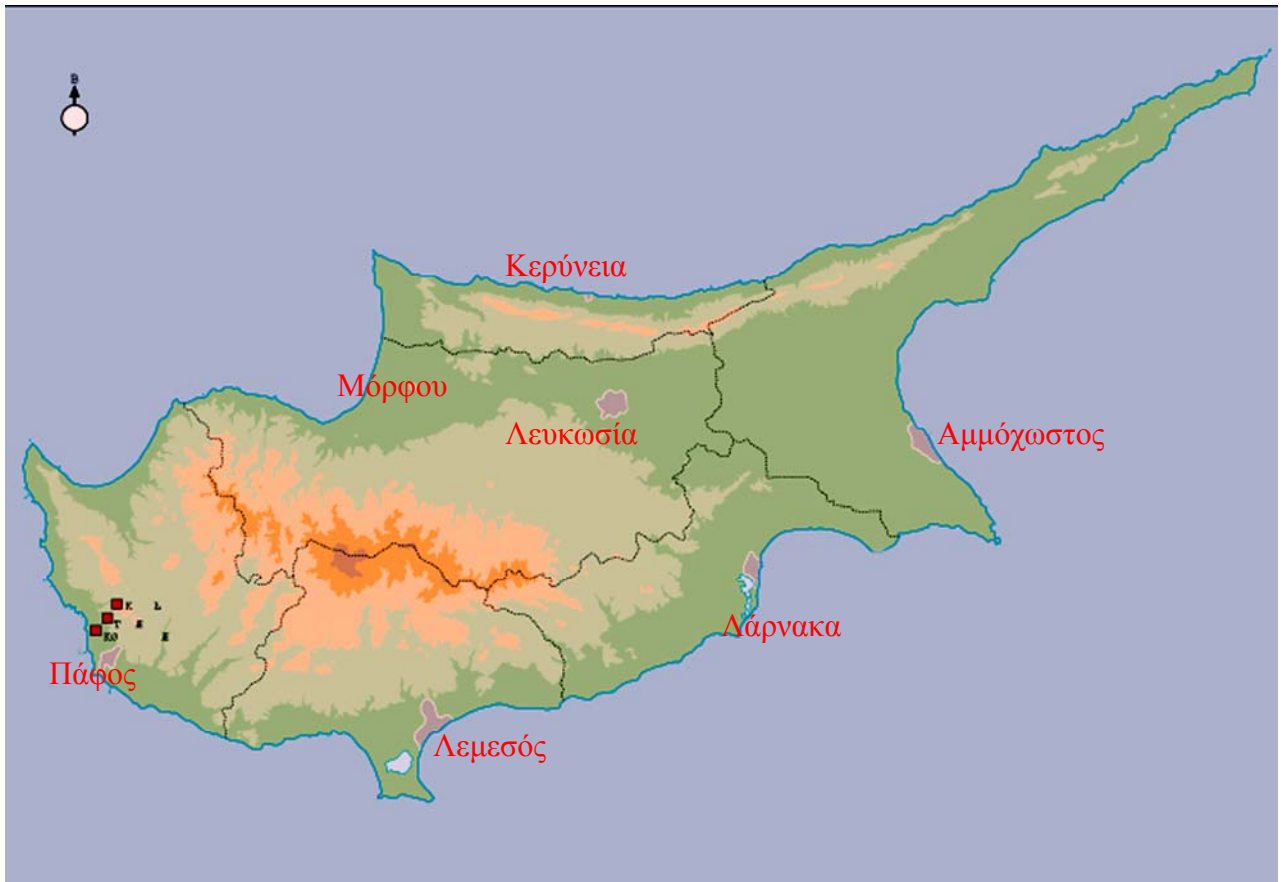
Οι ασθενείς που έχουν περιληφθεί στη μελέτη αυτή ανήκουν σε επτά οικογένειες. Οι περισσότεροι έχουν μελετηθεί και παρακολουθούνται στο νεφρολογικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Πάφου, ενώ ένας πολύ μικρός αριθμός παρακολουθείται στα νεφρολογικά τμήματα των Νοσοκομείων Λευκωσίας και Λεμεσού. Όλοι οι ασθενείς προέρχονται από τρία χωριά της Πάφου (εικόνα 9), τα οποία απέχουν μεταξύ τους 4-5 χιλιόμετρα και όλοι οι εν ζωή ασθενείς έχουν εξεταστεί από το συγγραφέα. Τρεις ασθενείς (III-25, IV-45 και IV-46) που εμφανίζονται στο οικογενειακό δέντρο της οικογένειας 4903, συμπεριλαμβανομένων και των πρώτου βαθμού συγγενών τους (III-25, IV-43, IV-44) κατοικούν στην Αυστραλία και δεν έχουν περιληφθεί στην έρευνα.

Για μερικούς επίσης ασθενείς, που εμφανίζονται στα γενεαλογικά δέντρα, δεν υπάρχουν πλήρη κλινικά και βιοχημικά στοιχεία και ως εκ τούτου δεν έχουν συμπεριληφθεί στις αναλύσεις δεδομένων, εκτός από την ηλικία του τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΤΣΧΝΑ) και το φύλο. Οι πληροφορίες όμως από το ιστορικό ήταν ισχυρές για να θεωρηθούν νεφροπαθείς (θάνατος από ουραιμία, ιστορικό αιμοκάθαρσης).

## 5.3 Ιστορικό

Λεπτομερές ιατρικό ιστορικό ελήφθη από όλους τους ζώντες ασθενείς και συγγενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη, με προσωπική συνέντευξη. Από τους μη ζώντες, γνωστούς νεφροπαθείς, οι πληροφορίες ελήφθησαν είτε από το αρχείο του νεφρολογικού τμήματος, είτε από πληροφορίες των άμεσων συγγενών τους. Όπου δεν υπήρχαν πληροφορίες ή ήταν ανεπαρκείς, ο ασθενής σημειώνεται με τα αρχικά χς (χωρίς στοιχεία) και δε λαμβάνεται υπόψη στην ανάλυση των αποτελεσμάτων.





**Εικόνα 9.** Γεωγραφικός χάρτης της Κύπρου, ο οποίος δεικνύει τις κυριότερες πόλεις του νησιού και τα τρία χωριά της επαρχίας Πάφου (κόκκινα τετράγωνα) στα νοτιοδυτικά, στα οποία η ΚΜΝ παρατηρήθηκε σε μεγάλη συχνότητα.

Κατά τη λήψη του ιστορικού, χωρίς να παραγνωρίζεται κανένα μέρος του, δόθηκε μεγαλύτερη έμφαση στην παρουσία ή απουσία κάποιων συμπτωμάτων ή συνηθειών όπως:

- *Πολυουρία*
- *Πολυδιψία*
- *Ουρική αρθρίτιδα-ποδάγρα*
- *Κατάχρηση αναλγητικών και άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων*
- *Πιθανή δηλητηρίαση με μόλυβδο*
- *Θάνατοι συγγενικών προσώπων και αίτια*
- *Υπαρξη πρώτου βαθμού συγγενούς με νεφρική ανεπάρκεια και*
- *Ιστορικό βαρικοΐας.*

#### **5.4 Κλινική εξέταση**

Η κλινική εξέταση ήταν λεπτομερής και συστηματική, με ιδιαίτερη προσοχή και έμφαση στα πιο κάτω:

- *Σωματομετρικά στοιχεία (ύψος, βάρος, εμβαδό επιφανείας σώματος)*
- *Χρώμα δέρματος και επιπεφυκότων (αναζήτηση τυχόν αναιμίας)*
- *Οφθαλμολογική εξέταση-Βυθοσκόπηση (μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια, περιωχρικές κηλίδες, υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια, πρόσθιος φακόκωνος, καταρράκτης)*
- *Εξέταση κοιλίας (ψηλαφητός νεφρός)*
- *Αναζήτηση πιθανών ουρικών τόφων*
- *Έλεγχος επιγονατίδων και*
- *Έλεγχος αρτηριακής πίεσης.*

## **5.5 Παρακλινικές εξετάσεις**

### **5.5.1 Υπερηχογράφημα νεφρών και άνω κοιλίας.**

Οι περισσότεροι από τους διαγνωσμένους νεφροπαθείς και τους πρώτου βαθμού συγγενείς τους, που συμμετείχαν στην έρευνα, εξετάστηκαν με υπερήχους, με σκοπό την εντόπιση ή τον αποκλεισμό νεφρικών κύστεων, όπως και για την αξιολόγηση της όλης εικόνας των νεφρών με αναφορά στο μέγεθος και την ηχογένειά τους. Επίσης έγινε προσπάθεια αποκλεισμού κύστεων και σε άλλα όργανα όπως το ήπαρ και τον σπλήνα. Η εξέταση των υπερήχων έγινε από τους ακτινολόγους του Γενικού Νοσοκομείου Πάφου, οι οποίοι ανέπτυξαν υψηλό επίπεδο ευαισθησίας για τη μελέτη της νόσου και την αναζήτηση κύστεων.

**5.5.2 Ακτινογραφία θώρακα (Τηλε-καρδιάς).** Αυτή έγινε σε όλους τους υπερτασικούς και μη ασθενείς με σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης της αρτηριακής υπέρτασης επί της καρδιάς.

**5.5.3 Ηλεκτροκαρδιογράφημα.** Και αυτή η εξέταση έγινε σε όλους τους υπερτασικούς και μη ασθενείς.

**5.5.4 Αξονική τομογραφία νεφρών.** Δεν αποτέλεσε εξέταση ρουτίνας και έγινε μόνο σε μια ασθενή η οποία παρουσιάστηκε με αμφοτερόπλευρες μικρές μυελικές κύστες και η οποία τελικά βοήθησε στο να τεθεί η διάγνωση της κυστικής μυελικής νόσου στην οικογένεια 4901A, όπου ανήκει, και στη συνέχεια στις υπόλοιπες οικογένειες.

**5.5.5 Βιοψία νεφρού.** Καταβλήθηκε προσπάθεια όπως γίνει τουλάχιστο μια βιοψία νεφρού σε κάθε οικογένεια. Καταλήξαμε με εννέα βιοψίες από ασθενείς που προέρχονται από τις έξι πρώτες οικογένειες, ενώ για την οικογένεια 4906 τούτο δεν

έγινε κατορθωτό. Όλες οι βιοψίες εξετάστηκαν στο φωτονικό μικροσκόπιο, το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού, από την Ιστοπαθολόγο του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας κα Ιωάννα Ζουβάνη και το Δρ Κυριάκο Κυριάκου, υπεύθυνο του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου στο Ινστιτούτο Γενετικής και Νευρολογίας Κύπρου.

## **5.6 Εργαστηριακές εξετάσεις**

### **5.6.1 Αναλύσεις αίματος.**

Οι αναλύσεις αυτές έγιναν σε όλους όσους συμμετείχαν στην έρευνα και περιελάμβαναν τις πιο κάτω:

- Γενική ανάλυση αίματος
- ΤΚΕ
- Ουρία
- Κρεατινίνη
- Ηλεκτρολύτες (Na, K, Cl)
- Ουρικό οξύ

### **5.6.2 Αναλύσεις ούρων.**

Οι αναλύσεις των ούρων έγιναν ταυτόχρονα με τις αναλύσεις του αίματος, αφού ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να απέχουν από λήψη αλατιού για 48 ώρες και από υγρά για τουλάχιστο 12 ώρες. Τα ούρα ήταν τα δεύτερα της ημέρας και μεσαία σε δύο φιαλίδια ούρων περιεκτικότητας 20 ml το καθένα. Σκοπός της προετοιμασίας αυτής ήταν η δυνατότητα υπολογισμού της μέγιστης πυκνωτικής ικανότητας των ούρων, της κλασματικής απέκκρισης νατρίου (FENa), της κλασματικής απέκκρισης ουρικού οξέος (FEur) και της αποβολής πρωτεΐνης σε σχέση με την κρεατινίνη (Prot / Creat). Συγκεκριμένα ζητήθηκαν οι ακόλουθες αναλύσεις.

- Μικροσκοπική εξέταση
- Ειδικό βάρος
- Νάτριο
- Ουρικό οξύ
- Πρωτεΐνη
- Κρεατινίνη

Με βάση τα αποτελέσματα του αίματος και των ούρων υπολογίστηκαν, όπως ήδη έχουμε αναφέρει:

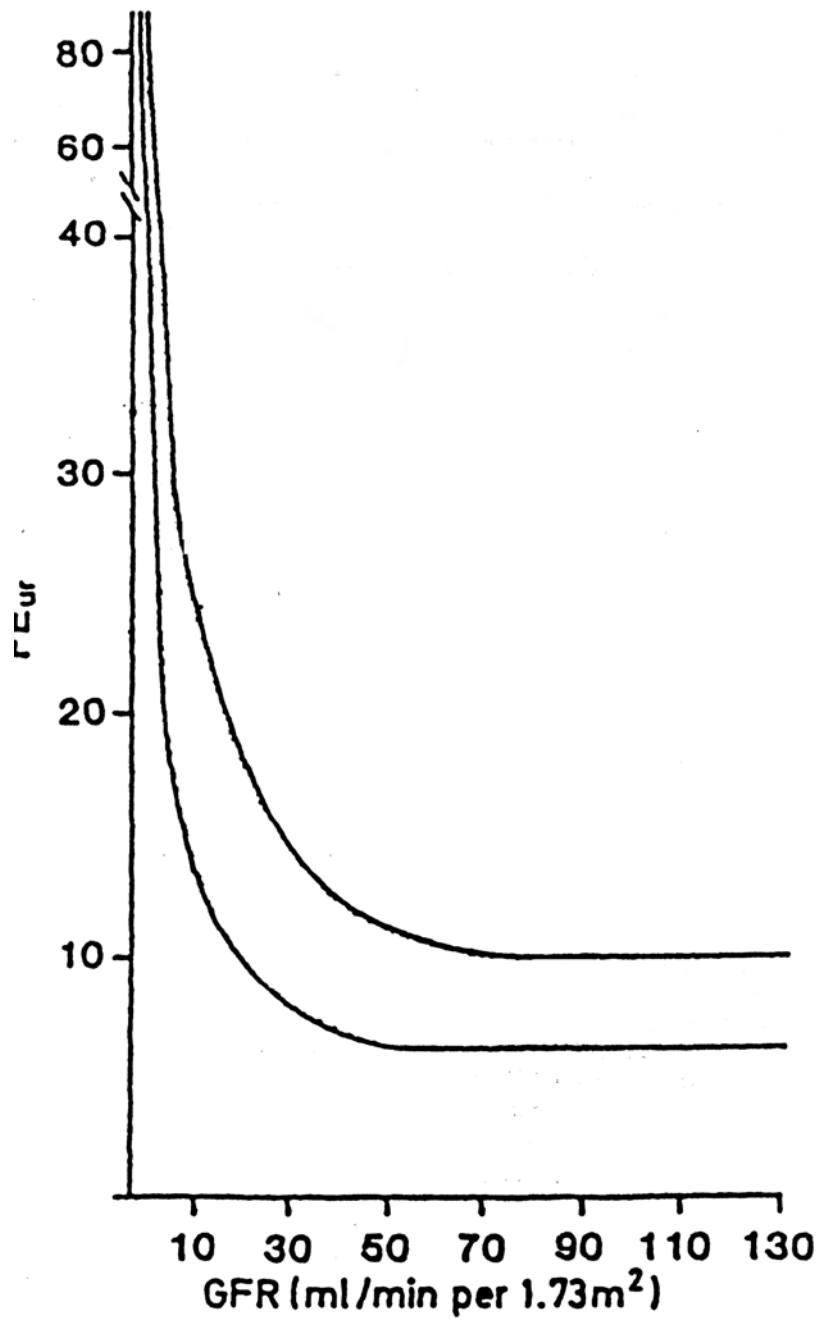
1. Η κλασματική απέκκριση του Νατρίου (FENa) σύμφωνα με τον τύπο:

$$FENa = \frac{\text{Νάτριο ούρων (Na)} \times \text{Κρεατινίνη ορού}}{\text{Νάτριο ορού} \times \text{Κρεατινίνη ούρων}} \times 100$$

2. Η κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος (FEur) υπολογίστηκε με βάση τον τύπο:

$$FEurate = \frac{\text{Ουρικό οξύ ούρων} \times \text{Κρεατινίνη ορού}}{\text{Ουρικό οξύ ορού} \times \text{Κρεατινίνη ούρων}} \times 100$$

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία, βασισμένη στο σχεδιάγραμμα 1 (σελίδα 82), το οποίο δεικνύει τις αναμενόμενες (φυσιολογικές) διακυμάνσεις της κλασματικής αποβολής του ουρικού οξέος σε σχέση με την κάθαρση της κρεατινίνης. Οι τιμές που βρίσκονται ανάμεσα στις δύο καμπύλες γραμμές θεωρούνται φυσιολογικές, ενώ όσες βρίσκονται στο χώρο πάνω από την άνω καμπύλη θεωρούνται αυξημένες και όσες βρίσκονται στο χώρο κάτω από τη χαμηλότερη καμπύλη θεωρούνται μειωμένες [115].



**Σχεδιάγραμμα 1.** Φυσιολογικές (αναμενόμενες) διακυμάνσεις της κλασματικής αποβολής του ουρικού οξέος (FEur) σε σχέση με την κάθαρση της κρεατινίνης (GFR), παρμένο από την εργασία των Cameron JC et al [115].

### 3. Ο Δείκτης Πρωτεΐνης / κρεατινίνης (Protein / Creatinine ratio).

Αντί της 24ωρης συλλογής ούρων, υπολογίσαμε την αποβολή λευκώματος, στηριζόμενοι στη σχέση της με την αποβολή κρεατινίνης. Ο δείκτης αυτός που εκφράζεται με το πηλίκο πρωτεΐνη/κρεατινίνη, είναι πολύ χρήσιμος για τον κατά προσέγγιση υπολογισμό της αποβολής λευκώματος από τα ούρα. Ένας δείκτης μικρότερος του 0.2 σημαίνει φυσιολογικό λεύκωμα ούρων, δείκτης 1.0 αντιστοιχεί σε αποβολή 1gr περίπου το 24ωρο, ενώ δείκτης μεγαλύτερος του 3.5 αντιστοιχεί σε αποβολή λευκώματος σε νεφρωσικά όρια [116,117]. Η μέθοδος αυτή έχει τό πλεονέκτημα της αποφυγής της ταλαιπωρίας του ασθενή, κάτι που θεωρήσαμε ιδιαίτερα σημαντικό για τους σκοπούς της έρευνάς μας. Έχει όμως και τους περιορισμούς της, όπως η αποφυγή νυκτερινών ούρων, ο ψευδώς χαμηλός δείκτης σε υπερβολικά μυώδη άτομα και η διακύμανση της αποβολής σε νεφρωσικό σύνδρομο (κirkάδιος ρυθμός) [118, 119]. Για να ξεπεράσουμε τον πρώτο περιορισμό, ζητήσαμε τα δεύτερα ούρα της ημέρας ενώ δεν αντιμετωπίσαμε άτομο υπερβολικά μυώδες, ούτε με νεφρωσικό σύνδρομο.

### 4. Υπολογισμός της νεφρικής λειτουργίας.

Ο υπολογισμός της νεφρικής λειτουργίας έγινε με τον υπολογισμό της κάθαρσης της κρεατινίνης, σύμφωνα με τον τύπο Cockroft – Gault :

$$\text{Κάθαρση κρεατινίνης} = \frac{(140-\text{ηλικία}) \times \text{Βάρος Σώματος}}{72 \times \text{Κρεατινίνη ορού}} \quad (\text{για άνδρες})$$

$$\text{Κάθαρση κρεατινίνης} = \frac{(140-\text{ηλικία}) \times \text{Βάρος Σώματος}}{72 \times \text{Κρεατινίνη ορού}} \times 85 \% \quad (\text{για γυναίκες})$$

Οι τιμές έχουν διορθωθεί (προσαρμολτεί) για εμβαδό επιφάνειας σώματος (BSA) 1.73 m<sup>2</sup>. Για το εμβαδό επιφάνειας σώματος (BSA), χρησιμοποιήθηκε ο ρετικόσ πίνακας 3, των Dubois D, Dubois EF [120] στη ρελίδα 85.



**BODY SURFACE AREA (m<sup>2</sup>)**

Height (cm)

BW Kg	Height (cm)																
	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200
36	1.06	1.09	1.12	1.15	1.19	1.22	1.25	1.28	1.31	1.33	1.36	1.39	1.42	1.45	1.48	1.51	1.53
38	1.08	1.12	1.15	1.18	1.21	1.24	1.27	1.31	1.34	1.37	1.40	1.43	1.45	1.48	1.51	1.54	1.57
40	1.11	1.14	1.17	1.21	1.24	1.27	1.30	1.33	1.37	1.40	1.43	1.46	1.49	1.52	1.55	1.58	1.61
42	1.13	1.17	1.20	1.23	1.27	1.30	1.33	1.36	1.39	1.43	1.46	1.49	1.52	1.55	1.58	1.61	1.64
44	1.15	1.19	1.22	1.26	1.29	1.32	1.36	1.39	1.42	1.45	1.49	1.52	1.55	1.58	1.61	1.64	1.67
46	1.18	1.21	1.25	1.28	1.32	1.35	1.38	1.42	1.45	1.48	1.51	1.55	1.58	1.61	1.64	1.67	1.70
48	1.20	1.23	1.27	1.30	1.34	1.37	1.41	1.44	1.48	1.51	1.54	1.57	1.61	1.64	1.67	1.70	1.73
50	1.22	1.26	1.29	1.33	1.36	1.40	1.43	1.47	1.50	1.53	1.57	1.60	1.63	1.67	1.70	1.73	1.76
52	1.24	1.28	1.31	1.35	1.39	1.42	1.46	1.49	1.53	1.56	1.59	1.63	1.66	1.70	1.73	1.76	1.79
54	1.26	1.30	1.33	1.37	1.41	1.44	1.48	1.52	1.55	1.59	1.62	1.66	1.69	1.72	1.76	1.79	1.82
56	1.28	1.32	1.36	1.39	1.43	1.47	1.50	1.54	1.58	1.61	1.65	1.68	1.72	1.75	1.78	1.82	1.85
58	1.30	1.34	1.38	1.41	1.45	1.49	1.53	1.56	1.60	1.63	1.67	1.71	1.74	1.78	1.81	1.85	1.88
60	1.32	1.36	1.40	1.43	1.47	1.51	1.55	1.59	1.62	1.66	1.69	1.73	1.77	1.80	1.84	1.87	1.91
62	1.34	1.38	1.41	1.45	1.49	1.53	1.57	1.61	1.64	1.68	1.72	1.76	1.79	1.83	1.86	1.90	1.93
64	1.35	1.39	1.43	1.47	1.51	1.55	1.59	1.63	1.67	1.70	1.74	1.78	1.82	1.85	1.89	1.92	1.96
66	1.37	1.41	1.45	1.49	1.53	1.57	1.61	1.65	1.69	1.73	1.77	1.80	1.84	1.88	1.91	1.95	1.99
68	1.39	1.43	1.47	1.51	1.55	1.59	1.63	1.67	1.71	1.75	1.79	1.83	1.86	1.90	1.94	1.97	2.01
70	1.41	1.45	1.49	1.53	1.57	1.61	1.65	1.69	1.73	1.77	1.81	1.85	1.89	1.92	1.96	2.00	2.04
72	1.42	1.47	1.51	1.55	1.59	1.63	1.67	1.71	1.75	1.79	1.83	1.87	1.91	1.95	1.99	2.02	2.06
74	1.44	1.48	1.53	1.57	1.61	1.65	1.69	1.73	1.77	1.81	1.85	1.89	1.93	1.97	2.01	2.05	2.08
76	1.46	1.50	1.54	1.59	1.63	1.67	1.71	1.75	1.79	1.83	1.87	1.91	1.95	1.99	2.03	2.07	2.11
78	1.47	1.52	1.56	1.60	1.65	1.69	1.73	1.77	1.81	1.85	1.89	1.94	1.98	2.01	2.05	2.09	2.13
80	1.49	1.53	1.58	1.62	1.66	1.71	1.75	1.79	1.83	1.87	1.92	1.96	2.00	2.04	2.08	2.12	2.15
82	1.50	1.55	1.59	1.64	1.68	1.72	1.77	1.81	1.85	1.89	1.94	1.98	2.02	2.06	2.10	2.14	2.18
84	1.52	1.56	1.61	1.65	1.70	1.74	1.79	1.83	1.87	1.91	1.96	2.00	2.04	2.08	2.12	2.16	2.20
86	1.53	1.58	1.63	1.67	1.72	1.76	1.80	1.85	1.89	1.93	1.98	2.02	2.06	2.10	2.14	2.18	2.22
88	1.55	1.60	1.64	1.69	1.73	1.78	1.82	1.87	1.91	1.95	1.99	2.04	2.08	2.12	2.16	2.20	2.24
90	1.56	1.61	1.66	1.70	1.75	1.79	1.84	1.88	1.93	1.97	2.01	2.06	2.10	2.14	2.18	2.22	2.27
92	1.58	1.63	1.67	1.72	1.77	1.81	1.86	1.90	1.95	1.99	2.03	2.08	2.12	2.16	2.20	2.25	2.29
94	1.59	1.64	1.69	1.74	1.78	1.83	1.87	1.92	1.96	2.01	2.05	2.09	2.14	2.18	2.22	2.27	2.31
96	1.61	1.66	1.70	1.75	1.80	1.84	1.89	1.94	1.98	2.03	2.07	2.11	2.16	2.20	2.24	2.29	2.33
98	1.62	1.67	1.72	1.77	1.81	1.86	1.91	1.95	2.00	2.04	2.09	2.13	2.18	2.22	2.26	2.31	2.35
100	1.64	1.69	1.73	1.78	1.83	1.88	1.92	1.97	2.02	2.06	2.11	2.15	2.20	2.24	2.28	2.33	2.37
102	1.65	1.70	1.75	1.80	1.84	1.89	1.94	1.99	2.03	2.08	2.12	2.17	2.21	2.26	2.30	2.35	2.39
104	1.66	1.71	1.76	1.81	1.86	1.91	1.96	2.00	2.05	2.10	2.14	2.19	2.23	2.28	2.32	2.37	2.41
106	1.68	1.73	1.78	1.83	1.88	1.92	1.97	2.02	2.07	2.11	2.16	2.20	2.25	2.30	2.34	2.38	2.43
108	1.69	1.74	1.79	1.84	1.89	1.94	1.99	2.03	2.08	2.13	2.18	2.22	2.27	2.31	2.36	2.40	2.45
110	1.70	1.75	1.81	1.86	1.91	1.95	2.00	2.05	2.10	2.15	2.19	2.24	2.29	2.33	2.38	2.42	2.47
112	1.72	1.77	1.82	1.87	1.92	1.97	2.02	2.07	2.11	2.16	2.21	2.26	2.30	2.35	2.40	2.44	2.49
114	1.73	1.78	1.83	1.88	1.93	1.98	2.03	2.08	2.13	2.18	2.23	2.27	2.32	2.37	2.41	2.46	2.50

**Πίνακας 3.** Ο πίνακας αυτός δεικνύει το εμβαδό επιφανείας σώματος με βάση το ύψος και το σωματικό βάρος, βασίστηκε δε στον παρατειθέμενο τύπο.  $\text{Body Surface Area} = 0.007184 \times (\text{Patient's Height, cm})^{0.725} \times (\text{Patient's Weight, Kg})^{0.425}$  (DuBois D, DuBois EF. A Formulation to estimate the Approximate Surface Area if Height and Weight Be Known. Arch Intern Med 1916; 17: 863-871).

## 5.7 Διαγνωστικά κριτήρια

Η διάγνωση της κυστικής μυελικής νόσου δεν είναι ευχερής. Με βάση τη βιβλιογραφία και για τους σκοπούς της έρευνας, καθορίστηκαν διαγνωστικά κριτήρια. Αυτά έχουν διαιρεθεί σε δύο ομάδες, τα απαραίτητα ή πρωτεύοντα και τα μη απαραίτητα ή δευτερεύοντα.

### 5.7.1 Απαραίτητα

- Επηρασμένη νεφρική λειτουργία και συγκεκριμένα:  
κάθαρση κρεατινίνης  $< 80 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$ .
- Αποκλεισμός άλλης γνωστής νεφρικής νόσου.
- Ύπαρξη 1ου βαθμού συγγενή με βέβαιη διάγνωση Κυστικής Μυελικής Νόσου των νεφρών.
- Αυτόσωμη επικρατούσα κληρονομικότητα.
- Μικροσκοπική εξέταση ούρων συμβατή με τη νόσο (φυσιολογικά ή με ελάχιστα ευρήματα).

### 5.7.2 Μη-απαραίτητα

- Ιστολογική εξέταση (βιοψία νεφρού) συμβατή με τη νόσο, παρουσιάζοντας την χαρακτηριστική τριάδα ευρημάτων: (α) διαταραχές στην ακεραιότητα της σωληναριακής βασικής μεμβράνης, (β) ατροφία των ουροφόρων σωληναρίων με κυστική διάταση και (γ) κυτταρική διήθηση με στοιχεία ίνωσης του διάμεσου ιστού
- Παρουσία νεφρικών κύστεων, κυρίως φλοιο-μυελικών ή μυελικών
- Ήπια λευκωματουρία
- Υπέρταση
- Σημαντική νατριούρηση με υπονατριαιμία και υπόταση
- Μεταβολικές διαταραχές ουρικού οξέος

## 5.8 Γενετικές αναλύσεις

Το γενετικό μέρος έγινε από το Ινστιτούτο Γενετικής και Νευρολογίας Κύπρου, βασισμένο στη μέθοδο σύνδεσης – ανάλυσης του DNA και αφού ελήφθησαν υπόψη κάποιες σημαντικές κλινικές πληροφορίες. Όπως είναι ήδη γνωστό, οι μελέτες αυτές κατέληξαν στη χαρτογράφηση ενός γονιδίου, στο χρωμόσωμα I, ανάμεσα στους δείκτες D15498 και D152125. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων σε επίπεδο ασθενούς, έχουν χρησιμοποιηθεί για συγκριτικές μελέτες μεταξύ των φορέων και μη, του ενοχοποιούμενου απλότυπου.

## 5.9 Ανάλυση αποτελεσμάτων

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη δοκιμασία  $\chi^2$ , ενώ σε μερικές περιπτώσεις όπου ο αριθμός κάποιου κελιού ήταν μικρότερος του 5 χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Fisher exact test δηλαδή η δοκιμασία  $\chi^2$  με την διόρθωση Yates ( $\chi^2$  – test with Yates' correction). Ως επίπεδο σημαντικότητας θεωρήθηκε το 5 %, δηλαδή  $\alpha = 0.05$ . Θεωρήθηκε ως εκ τούτου στατιστικώς σημαντική η σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών όταν η τιμή p ήταν μικρότερη του 0.05 ( $p\text{-value} < 0.05$ ).

Κατά την μελέτη της συχνότητας των νεφρικών κύστεων δημιουργήσαμε τέσσερις ομάδες, τους φορείς, τους μη-φορείς και δύο συγκριτικούς πληθυσμούς. Οι δύο πρώτες ομάδες προέρχονται από άτομα των οικογενειών που έχουν μελετηθεί και στα οποία εντοπίζεται το γονίδιο της KMN-1, ενώ οι ομάδες με τους συγκριτικούς πληθυσμούς προέρχονται από άτομα που δεν ανήκουν στις πιο πάνω οικογένειες, δεν έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με νεφρική νόσο οποιασδήποτε αιτιολογίας και είναι της ίδιας ηλικίας και φύλου με τους φορείς ή τους μη-φορείς αντίστοιχα. Τα άτομα αυτά επιλέγηκαν από το αρχείο του ακτινολογικού τμήματος του Γενικού νοσοκομείου Πάφου, τα οποία έτυχαν υπερηχογραφικού ελέγχου άνω κοιλίας και

νεφρών κατά την τελευταία δεκαετία, για διάφορους λόγους εκτός νεφρολογικών. Με τον τρόπο αυτό ξεπεράσαμε το πρόβλημα της έλλειψης πληροφοριών για την συχνότητα των νεφρικών κύστεων σε διάφορες ηλικίες στον Κυπριακό πληθυσμό.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

## Αποτελέσματα

### 6.1 Το μέγεθος του προβλήματος στην επαρχία της Πάφου.

Ο πίνακας 4, παρουσιάζει τις αιτίες που οδήγησαν τους νεφροπαθείς της επαρχίας Πάφου σε ΤΣΧΝΑ μεταξύ των ετών 1984 – 1998. Η κυστική μυελική νόσος, με θετικό κληρονομικό ιστορικό, παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συχνότητα, 36.9 %.

**Πίνακας 4. Αιτίες ΤΣΧΝΑ στο Γενικό Νοσοκομείο Πάφου, μεταξύ των ετών 1984-1998.**

<b>A/a</b>	<b>Αιτίες</b>	<b>Συχνότητα</b>
1	Κυστική Μυελική νόσος των νεφρών	24 (36.9 %)
2	Άγνωστες	18 (27.7 %)
3	Διαβητική Νεφροπάθεια	5 (7.7 %)
4	Κακοήθης Υπέρταση	3 (4.6 %)
5	Χρόνια Διάμεση Νεφροπάθεια	2 (3.1 %)
6	Χρόνια Σπειραματονεφρίτιδα	2 (3.1 %)
7	Κοκκιωμάτωση Wegener's	2 (3.1 %)
8	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος	2 (3.1 %)
9	Multicystic Kidneys	2 (3.1 %)
10	Αμυλοείδωση	1 (1.5%)
11	Νεφροπάθεια Ουρικού Οξέος	1 (1.5%)
12	Χρόνια Πυελονεφρίτιδα	1 (1.5%)
13	Σύνδρομο Alport	1 (1.5%)
14	Αναλγητική Νεφροπάθεια	1 (1.5%)
	<b>Σύνολο</b>	<b>65 (99.9%)</b>

## 6.2. Συχνότητα φορέων

Στη μελέτη ανάλυσης-σύνδεσης του DNA συμμετείχαν συνολικά 213 άτομα, 106 άνδρες και 107 γυναίκες. Σε 16 άτομα (11 άνδρες, 5 γυναίκες) τα αποτελέσματα είτε ήσαν αμφίβολα, είτε υπήρχε γονιδιακός ανασυνδυασμός. Από τα υπόλοιπα 197 άτομα, 93 βρέθηκαν να είναι φορείς του υπεύθυνου απλότυπου για την KMN τύπου 1 (47.2%), ενώ 104 άτομα (52.8%) δεν έφεραν τον υπεύθυνο απλότυπο (πίνακας 5).

Η συχνότητα των φορέων (47.2%) ήταν στα αναμενόμενα όρια ( $p > 0.10$ ). Διαφορά δεν υπήρξε επίσης και στη συχνότητα του υπεύθυνου απλότυπου μεταξύ ανδρών και γυναικών ( $\chi^2 = 3.609$ ,  $p > 0.05$ ).

**Πίνακας 5. Αποτελέσματα ανάλυσης- σύνδεσης του DNA ανάμεσα σε 197 εξετασθέντα μέλη των οικογενειών με KMN.**

Αποτέλεσμα	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο ατόμων	Ποσοστό %
Θετικό (+)	52	41	93	47.2
Αρνητικό (-)	43	61	104	52.8
Σύνολο	95	102	197	100

### 6.3 Ηλικία επέλευσης ΤΣΧΝΑ, και νεφρική λειτουργία φορέων.

Ικανοποιητικά στοιχεία υπήρχαν σε 77 από τους 93 γενετικά αποδεδειγμένους ασθενείς-φορείς. Ο επόμενος πίνακας 6, παρουσιάζει την κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και το μέσο όρο ηλικίας των φορέων κατά το έτος 1998 ή την ηλικία επέλευσης του τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας (ΤΣΧΝΑ)\*. Τούτο έχει καθοριστεί σαν μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης κάτω των 15 ml/min.

**Πίνακας 6. Κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και ηλικία σε 77 φορείς της ΚΜΝ.**

<b>Κάθαρση κρεατινίνης ml/min.</b>	<b>Αριθμός ατόμων</b>	<b>Ποσοστό %</b>	<b>ΜΟ ηλικίας φορέων κατά το έτος 1998 ή ΜΟ ηλικίας κατά το ΤΣΧΝΑ*</b>
> 80 ml/min	17	22.1	41.6
15-79 ml/min	33	42.8	51.9
ΤΣΧΝΑ < 15 ml/min	27	35.1	53.6*
Σύνολο	77	100	50.3



Ο πίνακας 7 παρουσιάζει την κατανομή του φύλου ανάμεσα στους φορείς της ΚΜΝ, σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία. Η διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών που παρατηρείται στην κατηγορία των ασθενών με ΤΣΧΝΑ δεν είναι στατιστικώς σημαντική ( $\chi^2 = 2.69$ ,  $p > 0.10$ ).

**Πίνακας 7. Κατανομή του φύλου ανάμεσα σε 77 φορείς της ΚΜΝ σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία.**

<b>Κάθαρση κρεατινίνης</b>	<b>Αριθμός ανδρών (%)</b>	<b>Αριθμός γυναικών (%)</b>	<b>Σύνολο ατόμων (%)</b>
> 80 ml/min	8 (17.4)	9 (29)	17 (22.1)
15-79 ml/min	18 (39.1)	15 (48.4)	33 (42.8)
ΤΣΧΝΑ < 15 ml/min	20 (43.5)	7 (22.6)	27 (35.1)
Σύνολο	46 (100)	31 (100)	77 (100)

Η ηλικία επέλευσης του ΤΣΧΝΑ της κυστικής μυελικής νόσου, στις Κυπριακές οικογένειες, δε φαίνεται να επηρεάζεται από το φύλο των ασθενών, όπως φαίνεται στον πίνακα 8, με μέσο όρο τα 57.5 έτη (άνδρες 57.4 έτη, γυναίκες 57.8 έτη), κυμαινόμενη από 36 μέχρι 81. Για τον υπολογισμό του ΜΟ ηλικίας επέλευσης του ΤΣΧΝΑ χρησιμοποιήθηκαν τόσο τα δεδομένα των 27 ασθενών –φορέων του πίνακα 6, όσο και στοιχεία από ασθενείς που απεβίωσαν πιο πριν και για τους οποίους δεν έγινε ανάλυση του DNA. Για τούτο και οι δύο ΜΟ παρουσιάζουν μια διαφορά 3.9 ετών. Ο μέσος όρος του πίνακα 8 είναι πιο αντιπροσωπευτικός, αφού στηρίχτηκε σε περισσότερα δείγματα.

**Πίνακας 8. Ηλικία επέλευσης ΤΣΧΝΑ ανάμεσα στους φορείς της ΚΜΝ σε σχέση με το φύλο.**

<b>Φύλο</b>	<b>Αριθμός ασθενών</b>	<b>ΜΟ ΤΣΧΝΑ (χρόνια)</b>
Άνδρες	32	57.4
Γυναίκες	19	57.8
Σύνολο	51	57.5

Ενδιαφέρον προκάλεσε η σύγκριση του μέσου όρου επέλευσης του ΤΣΧΝΑ μεταξύ των οικογενειών (πίνακας 9) και στις διάφορες γενεές της ίδιας οικογένειας (πίνακας 10). Ο «αριθμός ασθενών» στον πίνακα 9 αναφέρεται στον αριθμό των ασθενών με γνωστή την ηλικία επέλευσης του τελικού σταδίου, στον οποίο βασίστηκαν οι υπολογισμοί. Στον πίνακα 10, εντός των παρενθέσεων, αναφέρεται ο αριθμός των ασθενών βάσει των οποίων υπολογίστηκε ο μέσος όρος του ΤΣΧΝΑ στην κάθε γενεά.

**Πίνακας 9. Μέσος όρος ηλικίας επέλευσης ΤΣΧΝΑ στις διάφορες Κυπριακές οικογένειες με ΚΜΝ**

Οικογένεια	4901-A	4901-B	4902	4903	4904	4905	4906	Σύνολο
Αριθμός ασθενών	11	9	4	8	8	8	3	51
ΜΟ ΤΣΧΝΑ (χρόνια)	62.6	56.5	52	47	55.7	56.8	65.6	57.5

**Πίνακας 10. Μέσος όρος ηλικίας επέλευσης ΤΣΧΝΑ κατά γενεά στις διάφορες οικογένειες.**

Οικογ. Γενεά	4901-A	4901-B	4902	4903	4904	4905	4906
<b>I</b>	-	-	-	-	-	-	-
<b>II</b>	65.7 (8)	-	-	>51(2)	80 (1)	-	70 (1)
<b>III</b>	54.3 (3)	-	55 (3)	61.8 (5)	62 (4)	64.7 (4)	63.5 (2)
<b>IV</b>	-	73.3 (3)	58 (1)	42.3 (3)	40.3 (3)	53.5 (2)	-
<b>V</b>	-	49.6 (6)	-	-	-	44.5 (2)	-

#### 6.4 Υπέρταση

Στοιχεία για την υπέρταση υπήρχαν σε 75 φορείς και 65 μη-φορείς. Υπέρταση (ΑΠ > 140/90 mmHg) παρατηρήθηκε στο 53.3% των φορέων της νόσου και ήταν πιο συχνή στους άνδρες (64.4%) παρά στις γυναίκες (36.6%). Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ( $\chi^2 = 5.58$  / p-value = 0.0182 < 0.05 ). Στους μη-φορείς παρατηρήθηκε σε συχνότητα 26.2% (άνδρες 28.6% , γυναίκες 24.3%), διαφορά που δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $\chi^2 = 0.15$  / p-value = 0.6996 > 0.05 ) (πίνακας 11). Φαίνεται επομένως πως η συχνότητα της υπέρτασης στους φορείς της KMN εξαρτάται από το φύλο ενώ στους μη-φορείς δεν εξαρτάται από το φύλο. Επίσης η συχνότητα της υπέρτασης επηρεάζεται από την εμφάνιση ή όχι της KMN (p-value = 0.0011 < 0.05)

**Πίνακας 11. Συχνότητα της Υπέρτασης ανάμεσα στους φορείς και τους μη-φορείς της KMN.**

Γονιδιακή κατάσταση	Φύλο	Χωρίς στοιχεία	Με πλήρη στοιχεία	Υπέρταση	Φυσιολογική Αρτηρ. Πίεση
Φορείς	Άνδρες	7	45	29 (64.4%)	16
	Γυναίκες	11	30	11 (36.6%)	19
<b>Σύνολο</b>	<b>93</b>	<b>18</b>	<b>75</b>	<b>40 (53.3%)</b>	<b>35</b>
Μη Φορείς	Άνδρες	15	28	8 (28.6%)	20
	Γυναίκες	24	37	9 (24.3%)	28
<b>Σύνολο</b>	<b>104</b>	<b>39</b>	<b>65</b>	<b>17 (26.2%)</b>	<b>48</b>

Ο πίνακας 12 παρουσιάζει τη συχνότητα της αρτηριακής υπέρτασης σε σχέση με την νεφρική λειτουργία, ανάμεσα σε 72 φορείς της νόσου, όπου είναι φανερή η μεγάλη συχνότητα της υπέρτασης στο ΤΣΧΝΑ, αλλά και γενικά η αύξηση της συχνότητάς της με την επιδείνωση της νεφρικής ανεπάρκειας.

**Πίνακας 12. Συχνότητα της Υπέρτασης σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία ανάμεσα σε 72 φορείς της ΚΜΝ.**

<b>Κάθαρση κρεατινίνης ml / min</b>	<b>Σύνολο φορέων</b>	<b>Αριθμός φορέων με φυσ. Αρτηρ. Πίεση</b>	<b>Αριθμός φορέων με Υπέρταση</b>	<b>Συχνότητα της Υπέρτασης %</b>
> 79	15	13	2	13.3%
60-79	14	9	5	35.7%
40-59	12	5	7	58.3%
20-39	5	1	4	80%
< 19	26	5	21	80.8%
Σύνολο	72	33	39	54.2%

Σε 48 φορείς της KMN, εκ των οποίων 21 ήταν υπέρτασικοί, ενώ 27 είχαν φυσιολογική αρτηριακή πίεση και για τους οποίους υπήρχαν μετρήσεις της κλασματικής αποβολής του νατρίου (FENa), έγινε προσπάθεια συσχετισμού της αρτηριακής υπέρτασης με τα αποτελέσματα της κλασματικής αποβολής Νατρίου (FENa). Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στον πίνακα 13. Παρατηρούμε αύξηση της συχνότητας της υπέρτασης σε σχέση με την αύξηση της κλασματικής αποβολής νατρίου. Αυτό πιθανό να εξηγείται από τα ευρήματα του πίνακα 12 και του πίνακα 15 όπου φαίνεται τόσο η αυξημένη συχνότητα υπέρτασης, όσο και η αυξημένη νατριούρηση, σε σχέση με την επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία.

**Πίνακας 13. Συσχετισμός της αρτηριακής υπέρτασης και της κλασματικής αποβολής νατρίου (FENa) ανάμεσα σε 48 φορείς της KMN.**

<b>FENa</b>	<b>Φορείς με Υπέρταση</b>	<b>Φορείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση.</b>	<b>Σύνολο</b>
< 1.0	9 (31%)	20	29
1.0 –2.0	3 (37.5%)	5	8
> 2.0	9 (81.8%)	2	11
Σύνολο	21	27	48

### 6.5 Κλασματική αποβολή Νατρίου (FENa).

Η κλασματική αποβολή του Νατρίου έχει μετρηθεί σε 51 φορείς και 54 μη φορείς της νόσου. Ο πίνακας 14 αναλύει τα σχετικά αποτελέσματα σε σχέση με το φύλο. Στους φορείς παρατηρούνται αυξημένες τιμές κλασματικής αποβολής νατρίου τόσο στους άνδρες (51.9%), όσο και στις γυναίκες (20.8%), με φανερή την υπεροχή στους άνδρες, ενώ ανάμεσα στους μη – φορείς οι τιμές είναι στην πλειοψηφία χαμηλές. Τιμές >1.0 παρατηρήθηκαν σε δύο μόνο περιπτώσεις (1 άνδρας, 1 γυναίκα) δηλαδή ποσοστό 3.8% και 3.6% αντίστοιχα.

**Πίνακας 14. Κλασματική αποβολή νατρίου (FENa) ανάμεσα σε 51 φορείς και σε 54 μη - φορείς της KMN.**

FENa	Φορείς			Μη – φορείς		
	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο
< 1.0	13 (48.1%)	19 (79.2%)	32	25 (96.1%)	27 (96.4%)	52
> 1.0	14 (51.9%)	5 (20.8%)	19	1 (3.8%)	1 (3.6%)	2
Σύνολο	27	24	51	26	28	54

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων του πίνακα 14 έδειξε ότι η κλασματική αποβολή νατρίου:

1. Επηρεάζεται από το αν κάποιος είναι ή όχι φορέας της KMN ( $p < 0.05$ ),
2. Στους φορείς της KMN εξαρτάται από το φύλο ( $p < 0.05$ ),
3. Στους άνδρες επηρεάζεται από το αν κάποιος είναι ή όχι φορέας της KMN ( $p < 0.05$ ), ενώ
4. Στις γυναίκες δεν επηρεάζεται ( $p > 0.05$ ).

Στον πίνακα 15 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του συσχετισμού της κλασματικής αποβολής Νατρίου με τη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης), ανάμεσα σε 51 φορείς. Είναι εμφανής η σημαντική αύξηση της κλασματικής αποβολής Na με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, κάτι που δεν είναι μοναδικό για τη νόσο, αλλά αναφέρεται σε όλες τις μορφές νεφρικής ανεπάρκειας.

**Πίνακας 15. Συσχετισμός της κλασματικής αποβολής νατρίου (FENa) και της κάθαρσης κρεατινίνης ανάμεσα σε 51 φορείς της KMN.**

<b>Κάθαρση κρεατινίνης ml/min.</b>	<b>Αριθμός μελετηθέντων φορέων</b>	<b>FENa Μέση τιμή</b>	<b>Αριθμός φορέων με FENa &gt; 1.0 και ποσοστό %</b>
> 79	14	0.519	1 (7.1)
60-79	14	0.567	2 (14.3)
40-59	13	1.181	6 (46.2)
20-39	4	4.205	4 (100)
< 19	6	6.986	6 (100)
Σύνολο	51	1.751	19 (37.3)



### 6.6 Υπερουριχαιμία.

Η υπερουριχαιμία, οριζόμενη ως τιμή ουρικού οξέος στο πλάσμα μεγαλύτερη των 7.0 mg/dl στους άνδρες ή των 6.0 mg/dl στις γυναίκες [121], ήταν ένα συχνό εύρημα ανάμεσα στους ασθενείς. Ο πίνακας 16 δεικνύει την κατανομή της υπερουριχαιμίας ανάμεσα σε 69 φορείς και 60 μη-φορείς της νόσου, σε σχέση με το φύλο και τη νεφρική λειτουργία. Η υπερουριχαιμία ανευρίσκεται σε μεγάλη συχνότητα μεταξύ των φορέων της νόσου (47.8%) και σε μεγαλύτερο ποσοστό μεταξύ των ασθενών με ΤΣΧΝΑ (19 στους 23 φορείς, ποσοστό 86.4%). Απουσιάζει όμως από έναν αξιόλογο ποσοστό ασθενών (13.6%) - ένα σημαντικό αρνητικό εύρημα - αποκλείοντας έτσι την άμεση αιτιολογική της σχέση με την κυστική μυελική νόσο [115,121,122 ].

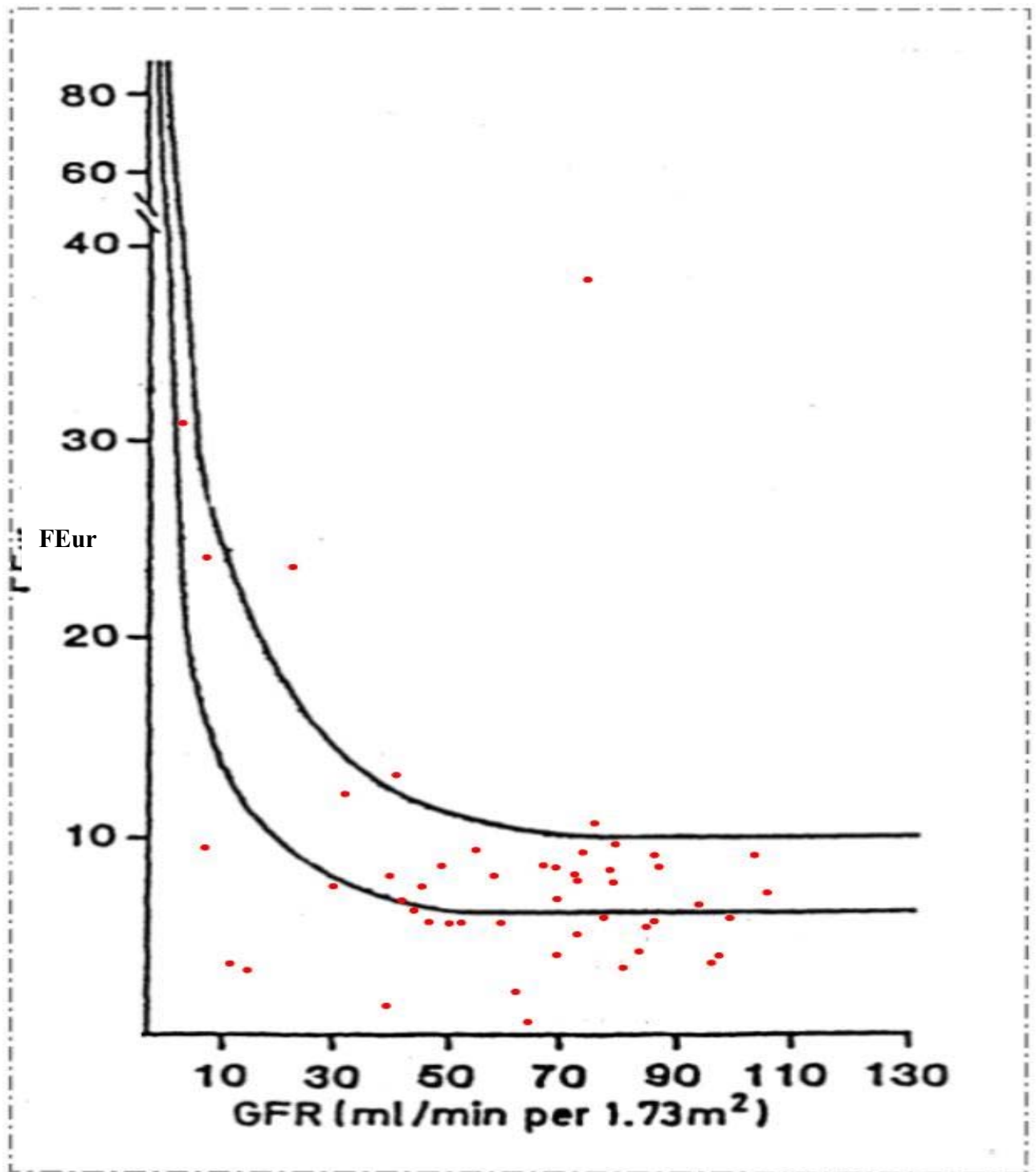
**Πίνακας 16. Κατανομή της υπερουριχαιμίας μεταξύ 69 φορέων και 60 μη-φορέων της ΚΜΝ σε σχέση με το φύλο και τη νεφρική λειτουργία.**

Κάθαρση Κρεατινίνης	Φύλο	Φορείς		Μη-Φορείς	
		Υπερουριχαιμία	Φυσιολ/κό ουρικό οξύ	Υπερουριχαιμία	Φυσιολ/κό ουρικό οξύ
> 80 ml/min	Άνδρες	1	7	0	16
	Γυναίκες	0	9	0	20
< 80 ml/min	Άνδρες	8	8	1	11
	Γυναίκες	5	9	1	11
ΤΣΧΝΑ	Άνδρες	13	2	0	0
	Γυναίκες	6	1	0	0
Σύνολο		33 (47.8%)	36 (52.2%)	2 (3.3%)	58 (96.7%)

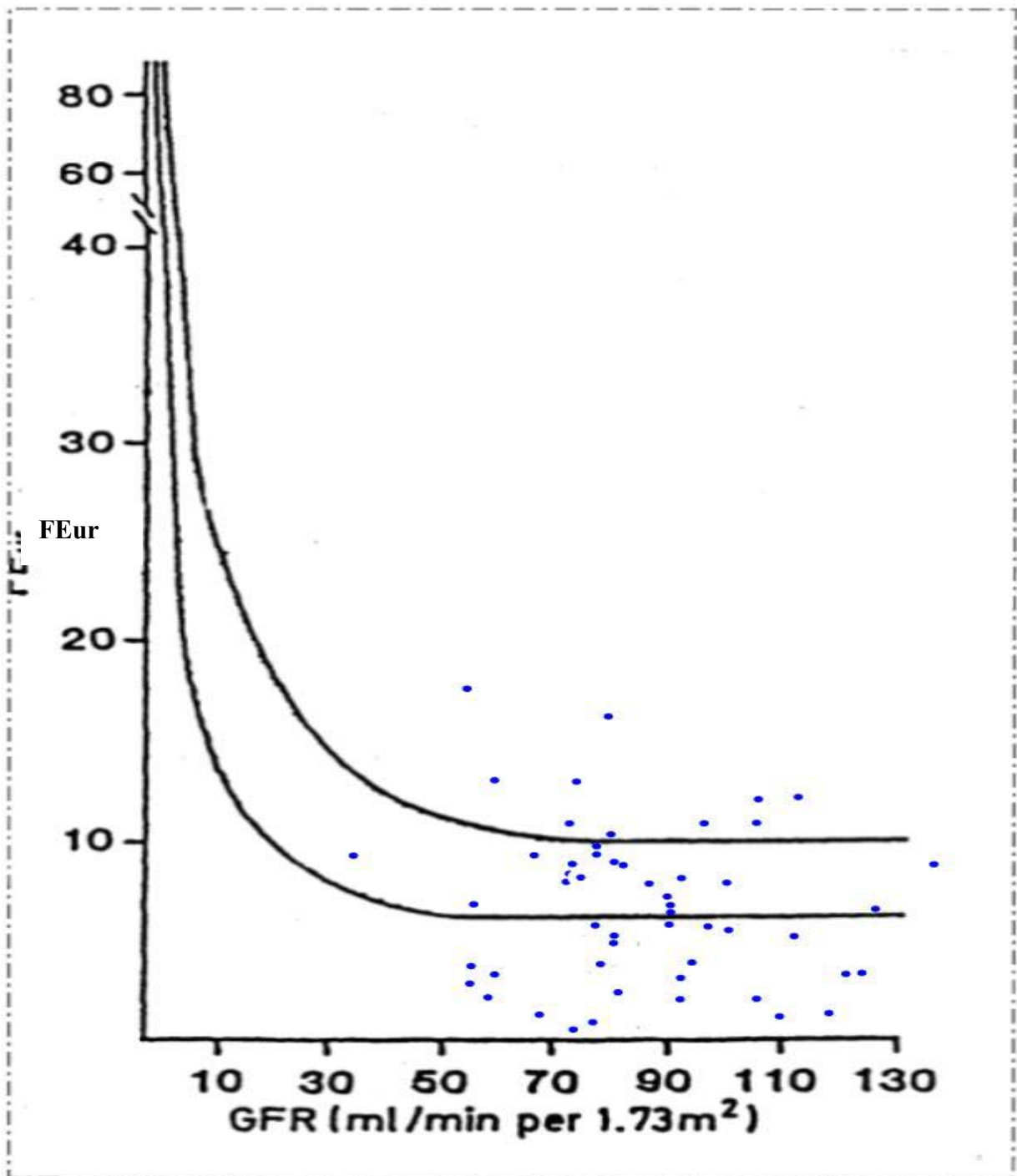
Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα του πίνακα 16, υπερουριχαιμία παρατηρήθηκε σε 33 φορείς της νόσου (47.8%) και μόνο σε 2 μη-φορείς (3.3%). Ανάμεσα στους φορείς με υπερουριχαιμία 22 ήταν άνδρες (66.6%) και 11 ήταν γυναίκες (33.3%). Επιπλέον, ανάμεσα στους φορείς με υπερουριχαιμία μόνο ένας είχε φυσιολογική νεφρική λειτουργία (3%), 13 είχαν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (39.3%), ενώ 19 ήταν σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (57.6%). Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων του πίνακα 16 έδειξε ότι:

1. Η κάθαρση της κρεατινίνης επηρεάζεται από το αν κάποιος είναι ή όχι φορέας της KMN ( $p < 0.05$ ),
2. Η σχέση της υπερουριχαιμίας και της κάθαρσης της κρεατινίνης στους φορείς της KMN παρουσιάζεται στατιστικώς σημαντική ( $p < 0.05$ ) ενώ
3. Η σχέση της υπερουριχαιμίας και της κάθαρσης της κρεατινίνης στους μη φορείς της KMN δεν είναι στατιστικώς σημαντική ( $p > 0.05$ ).

Διερευνήθηκε επίσης η σχέση της υπερουριχαιμίας με το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας, για να αποκλειστεί η περίπτωση δευτεροπαθούς αύξησης του ουρικού οξέος. Για το σκοπό αυτό έγινε συσχετισμός της κλασματικής αποβολής ουρικού οξέος (FEurate) με την κάθαρση κρεατινίνης, τόσο ανάμεσα στους φορείς όσο και ανάμεσα στους μη-φορείς της νόσου. Όπως έχει ήδη αναφερθεί προηγούμενα (υλικό και μέθοδοι), η αξιολόγηση της κλασματικής αποβολής ουρικού οξέος (FEurate) έγινε με βάση το σχεδιάγραμμα 1 [115,123]. Τα σχεδιαγράμματα 2 και 3 παρουσιάζουν αυτά τα αποτελέσματα αναλυτικά, ενώ ο πίνακας 17 παρουσιάζει τα ίδια αποτελέσματα συγκεντρωτικά.



**Σχεδιάγραμμα 2.** Κλασματική αποβολή του ουρικού οξέος (FEur) στους μελετηθέντες φορείς της κυστικής μυελικής νόσου, σε σχέση με τη κάθαρση της κρεατινίνης (GFR).



**Σχεδιάγραμμα 3.** Κλασματική αποβολή του ουρικού οξέος (FEur) στους μελετηθέντες μη-φορείς της κυστικής μυελικής νόσου σε σχέση με την κάθαρση της κρεατινίνης (GFR).

**Πίνακας 17. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα της κλασματικής αποβολής του ουρικού οξέος ( FEurate ) σε φορείς και μη-φορείς της KMN.**

<b>Κλασματική αποβολή ουρικού οξέος (FEurate)</b>	<b>Φορείς (51)</b>	<b>Μη-φορείς (54)</b>
Αυξημένη	4 (7.8%)	5 (9.3%)
Φυσιολογική	21 (41.2%)	19 (35.2%)
Μειωμένη	26 (51%)	30 (55.6%)

**Πίνακας 18. Αποτελέσματα της κλασματικής αποβολής του ουρικού οξέος (FEurate) σε φορείς και μη-φορείς της KMN με υπερουριχαιμία.**

<b>Κλασματική αποβολή ουρικού οξέος (FEurate)</b>	<b>Φορείς με υπερουριχαιμία (18)</b>	<b>Μη-Φορείς με υπερουριχαιμία (2)</b>
Αυξημένη	0	0
Φυσιολογική	7	1
Μειωμένη	11	1

Όπως προκύπτει από τα σχεδιαγράμματα 2,3 και τους πίνακες 17,18 δεν παρατηρείται αυξημένη κλασματική αποβολή ουρικού οξέος, γεγονός που αποκλείει το ενδεχόμενο να είναι η υπερουριχαιμία δευτεροπαθής λόγω επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας. Στον πίνακα 17, επίσης, δε φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των φορέων και μη-φορέων, γεγονός που αποκλείει άμεσο τουλάχιστο αιτιολογικό συσχετισμό μεταξύ KMN και διαταραχών του μεταβολισμού του ουρικού οξέος. Η στατιστική ανάλυση έδειξε πως η κλασματική αποβολή του ουρικού οξέος δεν επηρεάζεται από το αν κάποιος είναι ή όχι φορέας της KMN ( $p > 0.05$ ).

Επειδή είναι πιθανόν, μια μειωμένη κλασματική αποβολή του ουρικού οξέος (όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική) αυξανόμενη επί νεφρικής ανεπάρκειας να παρουσιάζεται τελικά ως φυσιολογική, έχουν συγκριθεί τα αποτελέσματα της κλασματικής αποβολής του ουρικού οξέος μεταξύ φορέων και μη-φορέων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Για το σκοπό αυτό έχουν σχηματιστεί δύο ομάδες από 14 άτομα εκάστη (14 φορείς και 14 μη-φορείς) όμοιοι ως προς το φύλο και την ηλικία, όλοι δε με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα χαρακτηριστικά των δύο ομάδων όπως και τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 19. Δε φαίνεται να υπάρχει καμιά διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την κλασματική αποβολή του ουρικού οξέος.

**Πίνακας 19. Σύγκριση της κλασματικής αποβολής του ουρικού οξέος μεταξύ φορέων και μη-φορέων της KMN με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.**

<b>Παράμετροι</b>	<b>Φορείς</b>	<b>Μη-φορείς</b>
Σύνολο	14	14
Άνδρες	7	7
Γυναίκες	7	7
ΜΟ ηλικίας	43.9	44
ΜΟ κάθαρσης κρεατινίνης	92 ml/min.	100 ml/min.
ΜΟ FEurate	6.9	7
Αυξημένο FEur.	1	0
Φυσιολογό FEur.	7	8
Ελαττωμένο FEur.	6	6

### **6.7 Κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας ( Ποδάγρα )**

Κρίση ουρικής αρθρίτιδας (κυρίως με τη μορφή ποδάγρας) έχει αναφερθεί από 5 άρρενες ασθενείς, μεταξύ 75 φορέων με πλήρες ιστορικό (ποσοστό 6.6%). Όλοι έχουν οδηγηθεί σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΤΣΧΝΑ).

### **6.8 Ευρήματα από τα ούρα.**

Δεν υπήρχαν σημαντικά ευρήματα από τα ούρα, όπως άλλωστε αναμενόταν αφού η νόσος χαρακτηρίζεται και από την απουσία τους. Έτσι ανάμεσα σε 64 δείγματα ούρων από ασθενείς – φορείς της νόσου, τα οποία εξετάστηκαν μικροσκοπικά και βιοχημικά, μόνο σε ένα διαπιστώθηκε μικροσκοπική αιματουρία ήπιου βαθμού. Ίχνη λευκώματος διαπιστώθηκαν σε 15 ασθενείς (23.4%). Κύλινδροι ή άλλα στοιχεία δεν διαπιστώθηκαν (πίνακας 20).

**Πίνακας 20. Ευρήματα από τα ούρα σε 64 ασθενείς – φορείς με ΚΜΝ.**

<b>Εύρημα</b>	<b>Αριθμός ασθενών</b>	<b>Ποσοστό %</b>
Φυσιολογικά	48	75
Μικροσκοπική αιματουρία	1	1.6
Πρωτεϊνουρία	15	23.4
Κυλινδρουρία	0	0
Άλλα ευρήματα	0	0
Σύνολο	64	100

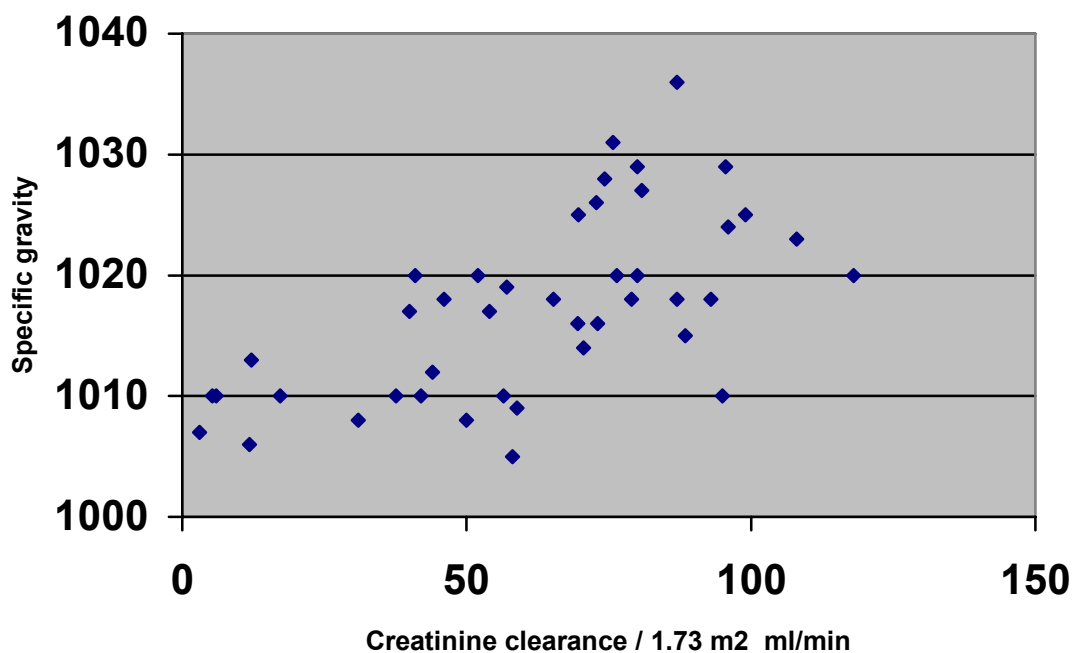
Σε όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από την δοκιμασία για ύπαρξη λευκώματος κατά τη γενική εξέταση των ούρων, ζητήθηκε και άλλο δείγμα ούρων για μέτρηση της πυκνότητας του λευκώματος και της κρεατινίνης. Καθορίστηκε έτσι ο δείκτης Πρωτεΐνης / κρεατινίνης. Στον πίνακα 21 εμφανίζονται τα αποτελέσματα σε 54 φορείς και 54 μη-φορείς της KMN. Στην πλειοψηφία των φορέων (83.3%) ο δείκτης είναι σε φυσιολογικά όρια ( $< 0.200$ ), ενώ σε καμιά περίπτωση δε ξεπέρασε το 3.5 (νεφρωσικό όριο). Το ίδιο παρατηρήθηκε και στους μη-φορείς όπου στο 96.3% των περιπτώσεων, όπως αναμενόταν, ο δείκτης βρέθηκε σε φυσιολογικά όρια. Σύγκριση των αποτελεσμάτων, μεταξύ φορέων και μη-φορέων, δεν έδειξε διαφορά στο ποσοστό φυσιολογικών τιμών του δείκτη ( $\chi^2 = 3.64 / p > 0.05$ ).

**Πίνακας 21. Αποτελέσματα του δείκτη πρωτεΐνης / κρεατινίνης σε 54 δείγματα ούρων από ασθενείς – φορείς της KMN και σε 54 μη-φορείς.**

<b>Πρωτεΐνη / Κρεατινίνη</b>	<b>Αριθμός δειγμάτων φορέων και ποσοστό %</b>	<b>Αριθμός δειγμάτων μη-φορέων</b>	<b>Ποσοστό μη-φορέων %</b>
< 0.151	45 (83.3)	52	96.3
0.151 – 0.500	6 (11.1)	1	1.8
0.501 – 1.000	3 (5.6)	1	1.8
1.001 – 3.000	0 (0)	0	0
> 3.0	0 (0)	0	0
Σύνολο	54 (100)	54	99.9



Το ειδικό βάρος των ούρων κυμάνθηκε μεταξύ 1005 – 1036 ανάμεσα στους ασθενείς – φορείς της νόσου, ακολούθως δε συσχετίστηκε με το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας, όπως φαίνεται στο σχεδιάγραμμα 4. Είναι φανερό ότι στα αρχικά στάδια της νόσου με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, δεν παρατηρείται διαταραχή της πυκνωτικής λειτουργίας του νεφρού, γεγονός που εξηγεί την απουσία πολυουρίας ανάμεσα στους ασθενείς μας. Παρατηρείται όμως η αναμενόμενη μείωση του ειδικού βάρους των ούρων καθώς αναπτύσσεται χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.



**Σχεδιάγραμμα 4.** Ειδικό βάρος ούρων σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς – φορείς της κυστικής μυελικής νόσου.

## 6.9 Νεφρικές κύστεις

Μελετήθηκαν τα υπερηχογραφικά ευρήματα 122 ατόμων που προέρχονται από τις μελετηθείσες οικογένειες, εκ των οποίων οι 66 ήταν φορείς της νόσου με φυσιολογική ή επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (ομάδα Α), ενώ οι 56 δεν ήταν φορείς (ομάδα Β). Επίσης μελετήθησαν τα υπερηχογραφικά ευρήματα 66 ατόμων, των οποίων οι ηλικίες και το φύλο συγκρίνεται με τις ηλικίες και το φύλο των φορέων και που απετέλεσαν ένα συγκριτικό πληθυσμό (ομάδα Γ). Τέλος δημιουργήθηκε και η ομάδα Δ, που περιλαμβάνει 56 άτομα της ίδιας ηλικίας και φύλου με τους μη-φορείς και οι οποίοι απετέλεσαν τον δεύτερο συγκριτικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στον πίνακα 22. Οι νεφρικές κύστεις ήταν συχνότερες ανάμεσα στους φορείς (ομάδα Α) σε σχέση με τον συγκριτικό τους πληθυσμό (ομάδα Γ) ( $p < 0.01$ ), ενώ δεν υπήρξε διαφορά στη συχνότητα των κύστεων μεταξύ φορέων και μη-φορέων ( $p > 0.05$ ), ούτε μεταξύ μη-φορέων και του συγκριτικού τους πληθυσμού (ομάδα Δ) ( $p > 0.05$ ).

**Πίνακας 22. Υπερηχογραφικά ευρήματα ανάμεσα στους φορείς της ΚΜΝ, τους μη φορείς και τους δύο συγκριτικούς πληθυσμούς (Γ και Δ).**

	<b>Φορείς (ομάδα Α)</b>	<b>Ομάδα Γ</b>	<b>Μη-φορείς (ομάδα Β)</b>	<b>Ομάδα Δ</b>
<b>Με κύστεις</b>	26 (39.4%)	11 (16.7%)	16 (28.6%)	10 (17.9%)
<b>Χωρίς κύστεις</b>	40 (60.6%)	55 (83.3%)	40 (71.4%)	46 (82.1%)
<b>Σύνολο</b>	<b>66</b>	<b>66</b>	<b>56</b>	<b>56</b>
<b>Άνδρες</b>	36	38	27	26
<b>Γυναίκες</b>	30	28	29	30
<b>ΜΟ Ηλικίας</b>	52.4	52.4	52.1	52

Η συχνότητα των νεφρικών κύστεων μεταξύ των δύο φύλων, τόσο μεταξύ των φορέων της KMN όσο και μεταξύ των μη-φορέων, παρουσιάζεται στον πίνακα 23. Από τα αποτελέσματα του πίνακα φαίνεται ότι το 65.4% των φορέων με κύστεις ήταν άνδρες και μόνο το 34.6% ήταν γυναίκες, διαφορά που δεν αποδείχτηκε να είναι στατιστικά σημαντική ( $\chi^2 = 1.375 / p>0.10$ ). Η κατανομή των κύστεων αναλόγως του φύλου ανάμεσα στους μη-φορείς ήταν επίσης ομοιόμορφη ( $\chi^2 = 0.045 / p>0.10$ ).

**Πίνακας 23. Συχνότητα των νεφρικών κύστεων στους φορείς και τους μη-φορείς της KMN σε σχέση με το φύλο.**

Γονιδιακή κατάσταση	Φορείς (66)		Μη-φορείς (56)	
	Άνδρες (36)	Γυναίκες (30)	Άνδρες (25)	Γυναίκες (31)
Χωρίς κύστεις	19 (47.5%)	21 (52.5%)	18 (45%)	22 (55%)
Με κύστεις	17 (65.4%)	9 (34.6%)	7 (43.8%)	9 (56.3%)

Από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων των πινάκων 22 και 23, φαίνεται πως η παρουσία των νεφρικών κύστεων δεν αποτελεί κριτήριο για το αν έναν άτομο είναι ή όχι φορέας της KMN και ούτε εξαρτάται από το φύλο.

Η συχνότητα των νεφρικών κύστεων φαίνεται ότι παρουσιάζει αυξητική τάση με την προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως και με την αύξηση της ηλικίας των ασθενών (πίνακας 24). Σύγκριση της συχνότητας των κύστεων των φορέων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και των φορέων σε ΤΣΧΝΑ με την δοκιμασία  $\chi^2$ , έδειξε μια διαφορά στατιστικά πολύ σημαντική ( $\chi^2 = 8.246, p < 0.01$ ).

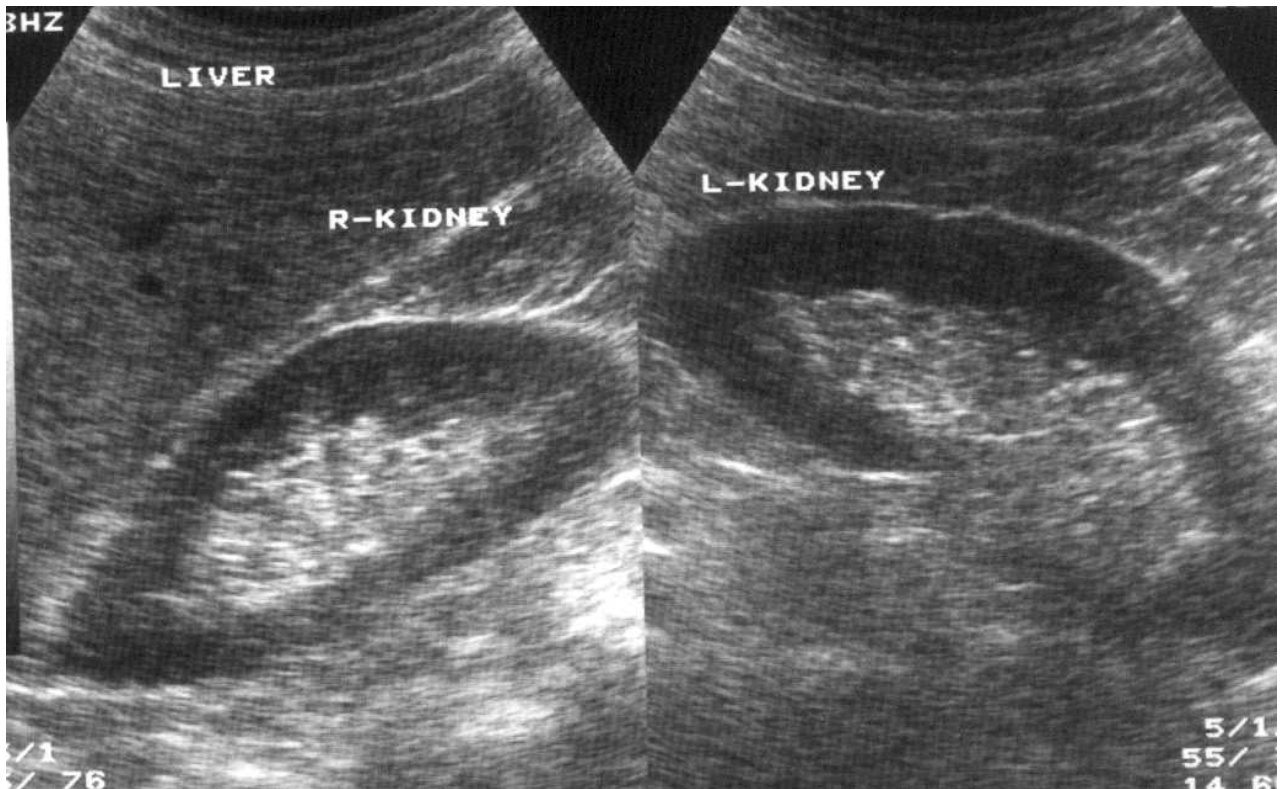
**Πίνακας 24. Συχνότητα των κύστεων στους φορείς της KMN σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία και την ηλικία τους.**

<b>Κάθαρση Κρεατινίνης ml / min</b>	<b>Αριθμός εξετασθέντων φορέων</b>	<b>Αριθμός φορέων με κύστες και ποσοστό</b>	<b>Μέσος όρος ηλικίας φορέων με κύστες.</b>
> 79	18	4 (22.2%)	45.8
41 - 79	24	6 (25.0%)	48.6
11 - 40	7	3 (42.8%)	55.0
< 11	17	13 (76.5%)	61.8
Σύνολο	66	26 (39.4%)	55.5

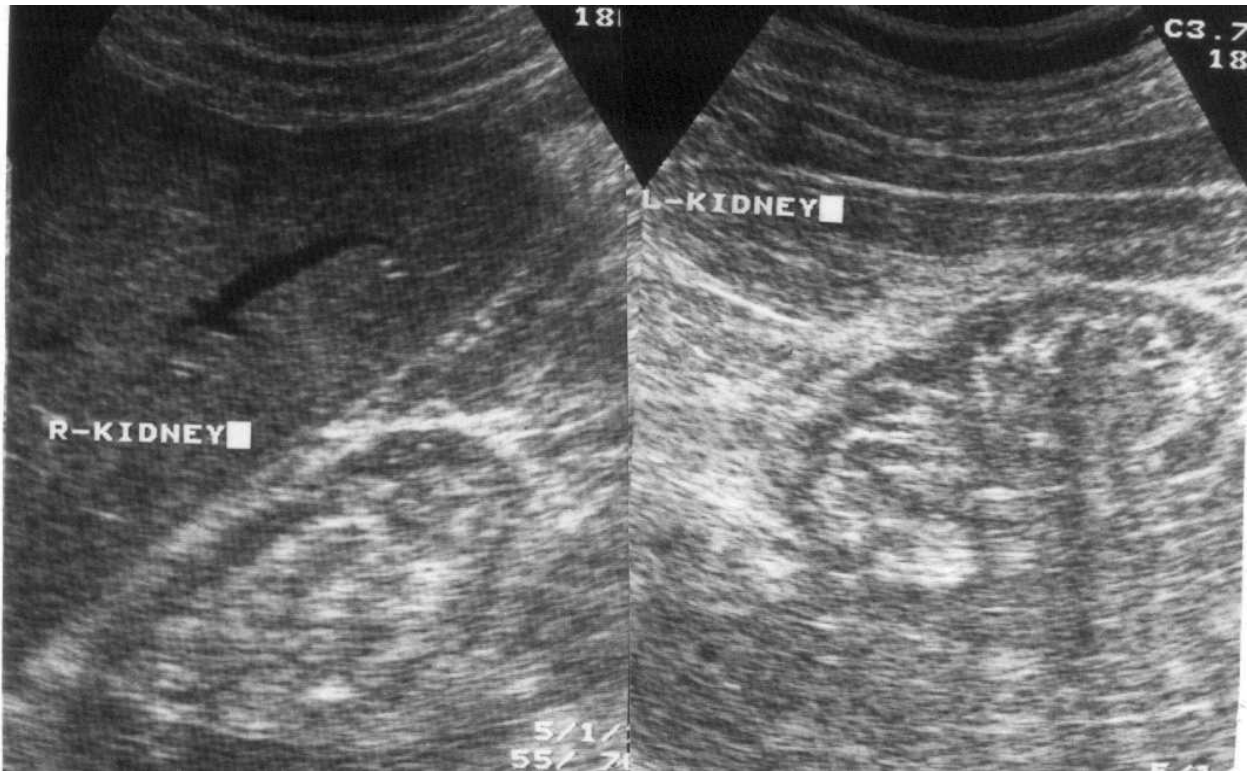
Οι κύστεις παρουσίασαν συχνότερη εντόπιση στα όρια φλοιού-μυελού (48.1%), λιγότερη στη μυελική ζώνη (29.6%) και σπανιότερη στη φλοιώδη μοίρα (22.2%) (πίνακας 25). Το 47% των εξετασθέντων φορέων, με τη βοήθεια των υπερήχων, παρουσίασε νεφρούς με φυσιολογικό μέγεθος και ηχογένεια, χωρίς κύστεις (εικόνα 10), το 13.6% παρουσίασε νεφρούς με ελαττωμένο μέγεθος, αυξημένη ηχογένεια, χωρίς κύστεις (εικόνα 11), το 7.6% παρουσίασε απλή μονήρη κύστη (εικόνα 12), το 15.1% παρουσίασε συνολικά 2-5 απλές κύστεις και στους δύο νεφρούς (εικόνα 13), το 3% παρουσίασε πολλαπλές ευμεγέθεις κύστεις στον ένα νεφρό (εικόνα 14), το 6.1% παρουσίασε πολλαπλές ευμεγέθεις κύστεις και στους δύο νεφρούς (εικόνα 15) και τέλος το 7.6% παρουσίασε την “κλασσική” εικόνα της νόσου με αμφοτερόπλευρες, διάσπαρτες, μικροσκοπικές κύστεις στη μυελώδη μοίρα των νεφρών (εικόνα 16 α, β).

**Πίνακας 25. Εντόπιση των κύστεων στους ασθενείς-φορείς με KMN.**

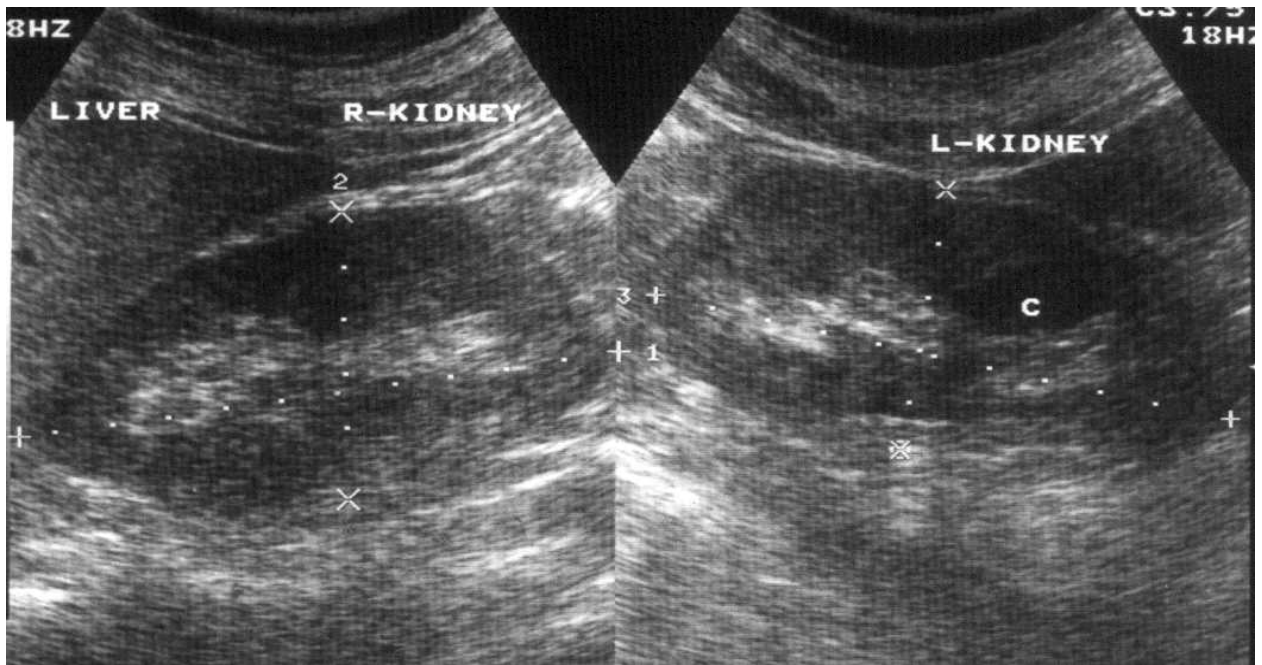
<b>Περιοχή του νεφρού</b>	<b>Όρια φλοιού-μυελού</b>	<b>Μυελώδης μοίρα</b>	<b>Φλοιώδης μοίρα</b>
Αριθμός ασθενών	13	8	6
Ποσοστό	48.1%	29.6%	22.2%



**Εικόνα 10.** Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε φορέα της κυστικής μυελικής νόσου με φυσιολογικό μέγεθος νεφρών, χωρίς διαταραχή στην ηχογένεια και χωρίς νεφρικές κύστες. Αυτή η εικόνα έχει εντοπισθεί στο 47% των φορέων που έχουν διερευνηθεί.

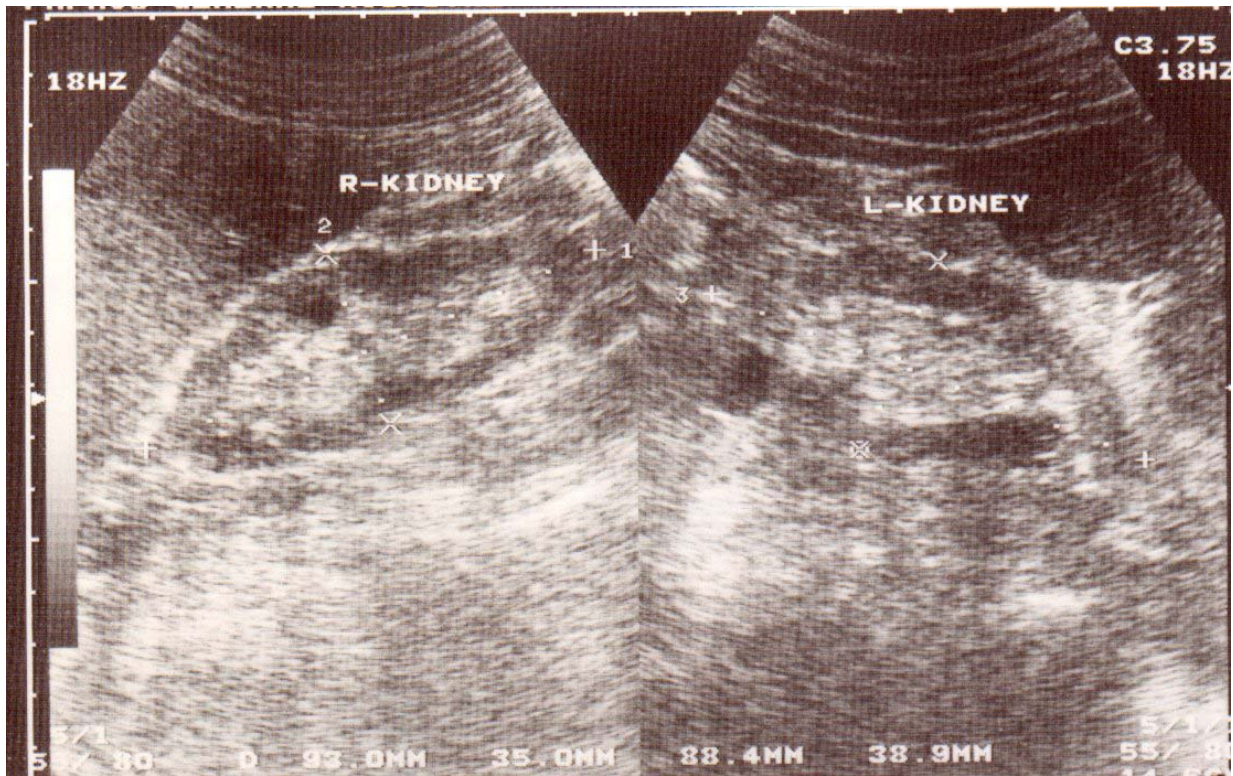


**Εικόνα 11.** Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε φορέα της ΚΜΝ, με μικρότερο του αναμενόμενου μέγεθος νεφρών, αυξημένη ηχογένεια, χωρίς νεφρικές κύστεις. Η εικόνα αυτή παρατηρήθηκε στο 13.6% των εξετασθέντων φορέων της νόσου.

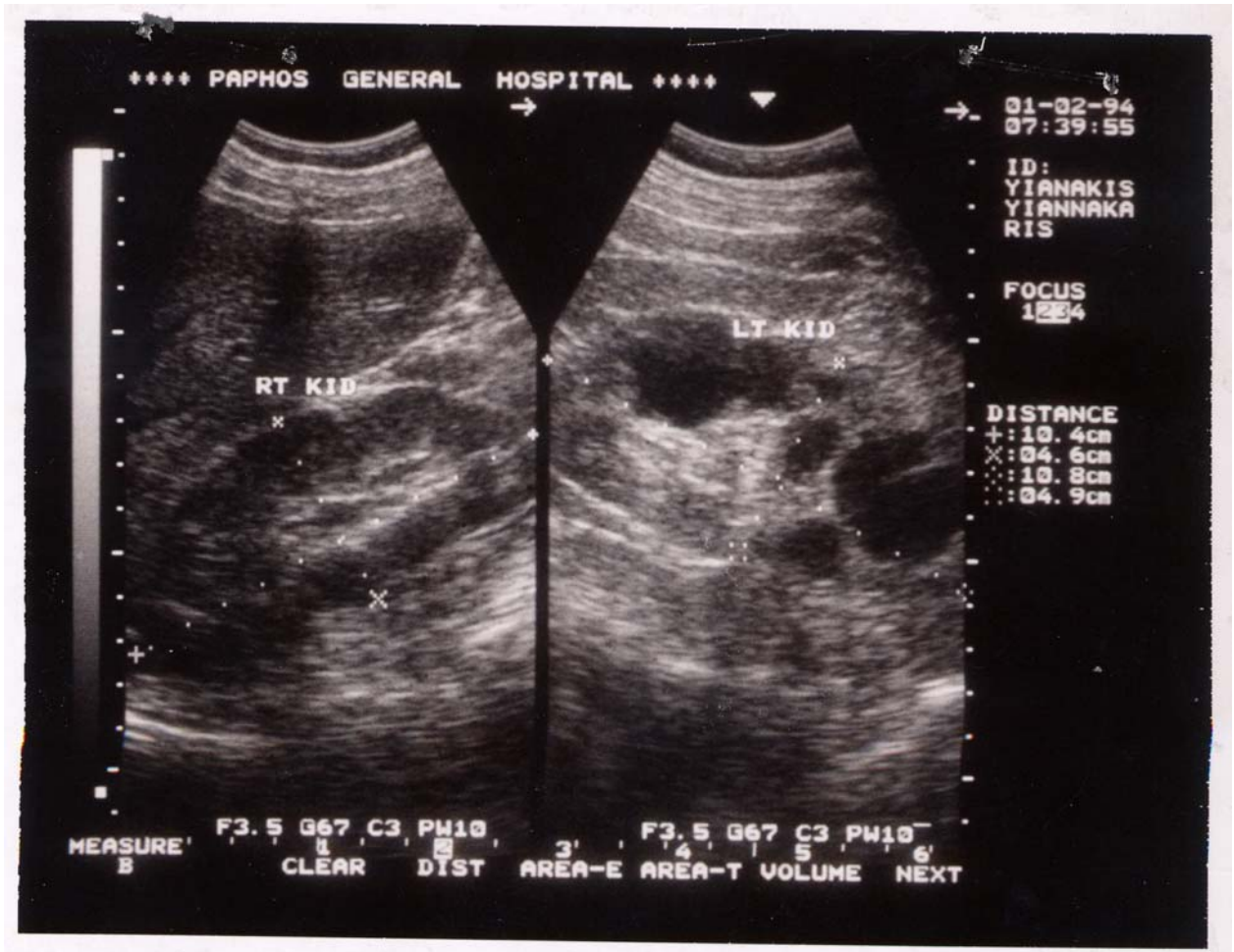


**Εικόνα 12.** Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε ασθενή με KMN με μονήρη φλοιο-μυελική κύστη στον αριστερό νεφρό. Παρόμοια εικόνα με μονόπλευρη μονήρη φλοιο-μυελική ή φλοιϊκή κύστη έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό 7.6% των εξετασθέντων φορέων της νόσου.

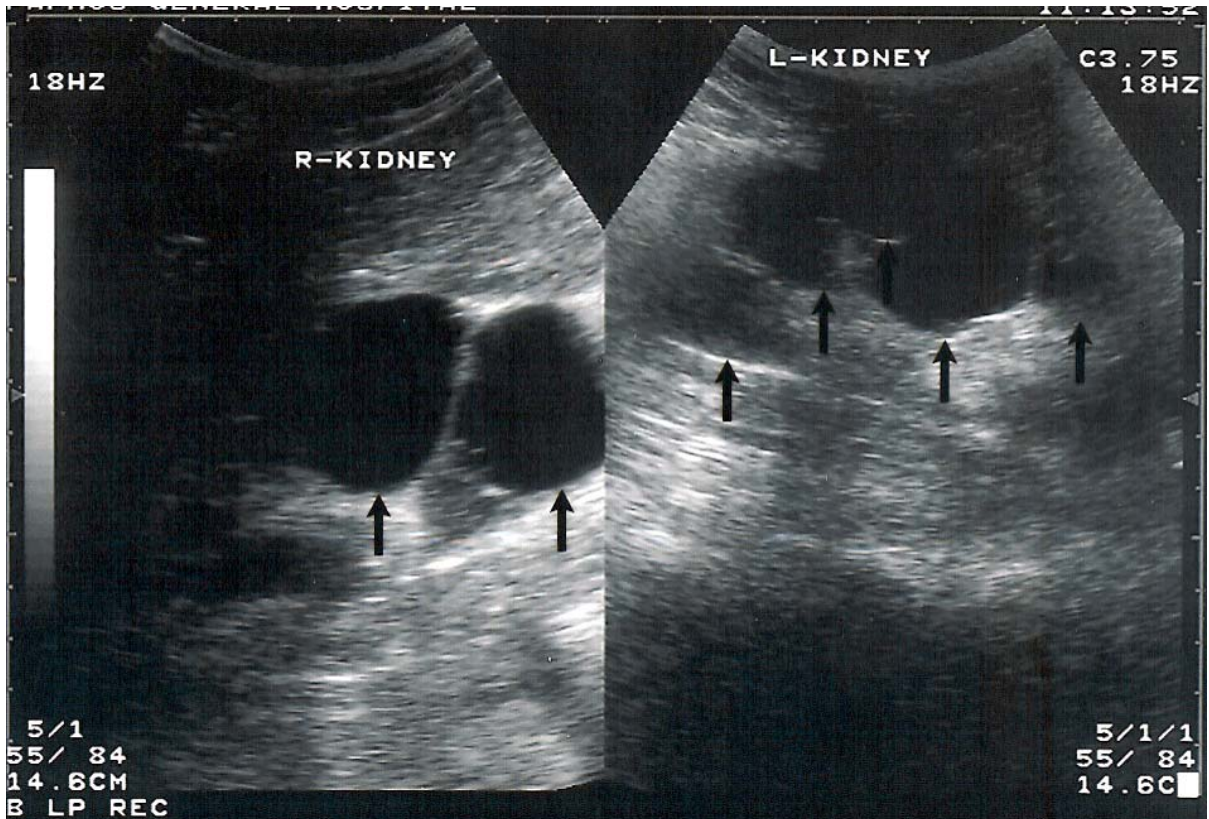




**Εικόνα 13.** Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε φορέα της ΚΜΝ όπου εμφανίζονται αμφοτερόπλευρες φλοιο-μυελικές κύστεις. Παρατηρείται επίσης αυξημένη ηχογένεια του φλοιού. Ο ασθενής εμφανίζει αρχόμενο στάδιο ΧΝΑ. Παρόμοια εικόνα με 2-5 κύστεις έχει παρατηρηθεί στο 15.1% των εξετασθέντων φορέων της νόσου.



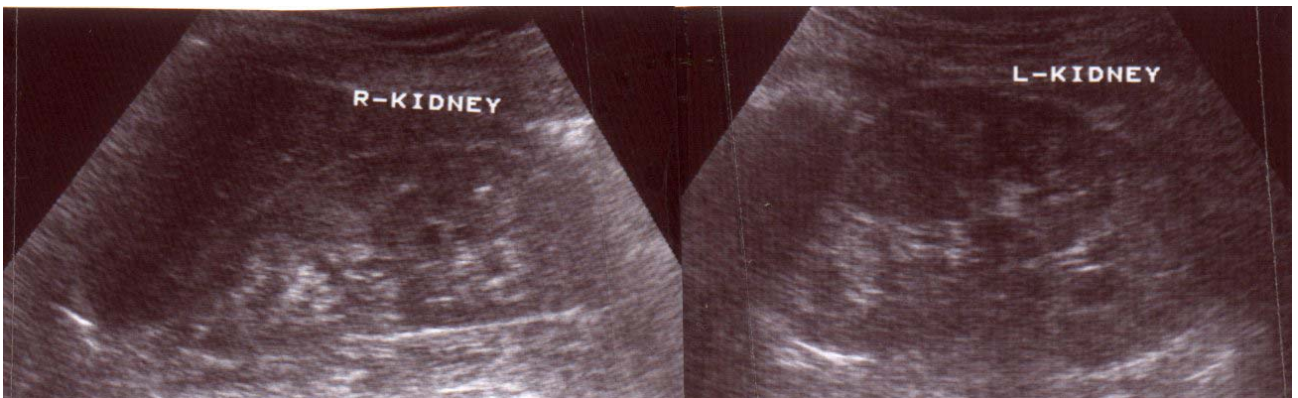
**Εικόνα 14.** Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε ασθενή – φορέα της ΚΜΝ σε αρχόμενο στάδιο ΧΝΑ, όπου παρατηρούνται πολλαπλές και ευμεγέθεις φλοιο-μυελικές κύστεις στον αριστερό νεφρό. Παρατηρείται επίσης αυξημένη ηχογένεια του φλοιού. Παρόμοια εικόνα με μονόπλευρη εντόπιση πολλαπλών κύστεων έχει παρατηρηθεί σε ένα μικρό ποσοστό (3%) των εξετασθέντων φορέων της νόσου.



**Εικόνα 15.** Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε ασθενή – φορέα της KMN. Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 68 ετών σε τελικό στάδιο ΧΝΑ που υποβάλλεται σε περιοδική αιμοκάθαρση. Η ασθενής παραπέμφθηκε στο τμήμα μας με την πιθανή διάγνωση της Πολυκυστικής νόσου των νεφρών. Παρόμοια εικόνα με πολλαπλές αμφοτερόπλευρες κύστεις έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό 6.1% των εξετασθέντων ασθενών σε άτομα συγγενικά κυρίως με την ασθενή.



**Εικόνα 16 (α).** Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών σε φορέα της ΚΜΝ σε πολύ αρχόμενο στάδιο ΧΝΑ. Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 40 ετών που απετέλεσε την ασθενή δείκτη. Η παρουσία μικροσκοπικών μυελικών κύστεων αμφοτερόπλευρα έθεσα αρχικά τη διάγνωση σπογγοειδούς νεφρού.



**Εικόνα 16 (β).** Υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρών της ίδιας ασθενούς πέντε χρόνια αργότερα με ελαφρά επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν παρατηρούνται αξιόλογες διαφορές στην υπερηχογραφία. Παρόμοια εικόνα με αμφοτερόπλευρες μικροσκοπικές κύστεις και περιοχές αυξημένης ηχογένειας έχουν παρατηρηθεί σε ποσοστό 7.6 % των εξετασθέντων φορέων της νόσου.

Η παρουσία κύστεων ανάμεσα στους μη-φορείς της νόσου (μερικοί από τους οποίους παρουσίαζαν ελαττωμένη κάθαρση κρεατινίνης) ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 26. Παρατηρήσαμε κύστεις σε ποσοστό 28.6%, οι οποίες στο μεγαλύτερό τους ποσοστό (16.1%) ήταν απλές μονήρεις κύστεις. Στους υπόλοιπους παρατηρήσαμε περισσότερες κύστεις, ακόμα και αμφοτερόπλευρα. Όπως αναφέρθηκε και προηγούμενα (σελίδα 110), η συχνότητα των κύστεων στους μη-φορείς δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά από το συγκριτικό πληθυσμό της ομάδας Δ (πίνακας 22).

**Πίνακας 26. Ανάλυση των νεφρικών κύστεων στους μη-φορείς της KMN.**

<b>Σύνολο</b>	<b>56</b>
<b>Χωρίς κύστεις</b>	<b>40 (71.4%)</b>
<b>Απλή μονήρης κύστη</b>	<b>9 (16.1%)</b>
<b>2 – 3 απλές κύστεις</b>	<b>1 (1.8%)</b>
<b>&gt; 3 απλές κύστεις</b>	<b>2 (3.6%)</b>
<b>Αμφ/πλευρες απλές κύστεις</b>	<b>3 (5.4%)</b>
<b>Αμφ/πλευρες μυελικές κύστεις</b>	<b>1 (1.8%)</b>

Με βάση τα αποτελέσματα του πίνακα 26, έγινε περαιτέρω διερεύνηση των 6 περιστατικών, των μη-φορέων, με πέραν των 3 κύστεων. Ο πίνακας 27 παρουσιάζει αναλυτικά αυτά τα αποτελέσματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι και τα έξι αυτά περιστατικά ανήκουν στην ίδια μεγάλη οικογένεια 4901 B.

**Πίνακας 27. Αναλυτική παρουσίαση των περιστατικών των μη φορέων της KMN με πέραν των 3 νεφρικών κύστεων.**

<b>Περιστατικά Αρ.Οικογενεια κού δέντρου</b>	<b>Αριθμός κύστεων</b>	<b>Φύλο</b>	<b>Ηλικία</b>	<b>Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)</b>
4901 (B) IV-23	3(Δεξ.νεφ)	Θήλυ	84	35.0
4901 (B) V-5	Αμφ/ρες	Άρρεν	71	59.6
4901 (B) VI-21	Αμφ/ρες	Θήλυ	33	124.4
4901 (B) V-13	4 (Αρ.νεφ)	Θήλυ	56	74.3
4901 (B) V-33	Αμφ/ρες	Θήλυ	48	90.8
4901 (B) V-63	3 (Δεξ.νεφ)	Θήλυ	45	78.0

Τέσσερις από τους έξι έχουν επίσης ελαττωμένη κάθαρση κρεατινίνης, θέτοντας τα αποτελέσματα της γενετικής μελέτης στα συγκεκριμένα άτομα σε αμφιβολία. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων ανάλυσης-σύνδεσης του DNA σε επίπεδο ασθενή, μακροχρόνια παρακολούθηση των περιστατικών και επανεκτίμηση της όλης εικόνας στο μέλλον.

## 6.10 Ιστοπαθολογία

Μόνο σε μια περίπτωση κατά τη διάρκεια της μελέτης (1997-2000) προσφέρθηκε η δυνατότητα μακροσκοπικής μελέτης ασθενή με KMN. Η περίπτωση αυτή αφορούσε άνδρα ασθενή σε αιμοκάθαρση που ανήκε στην οικογένεια 4903 (III-8) και ο οποίος απεβίωσε. Οι νεφροί παρουσίαζαν μακροσκοπικές κύστεις, όπως φαίνεται στην εικόνα 17.



**Εικόνα 17.** Αυτοψία νεφρού από αποβιώσαντα άρρενα ασθενή της οικογένειας 4903, ηλικίας 67 ετών, με KMN, σε αιμοκάθαρση. Διακρίνεται ευμεγέθους φλοιϊκή κύστη.

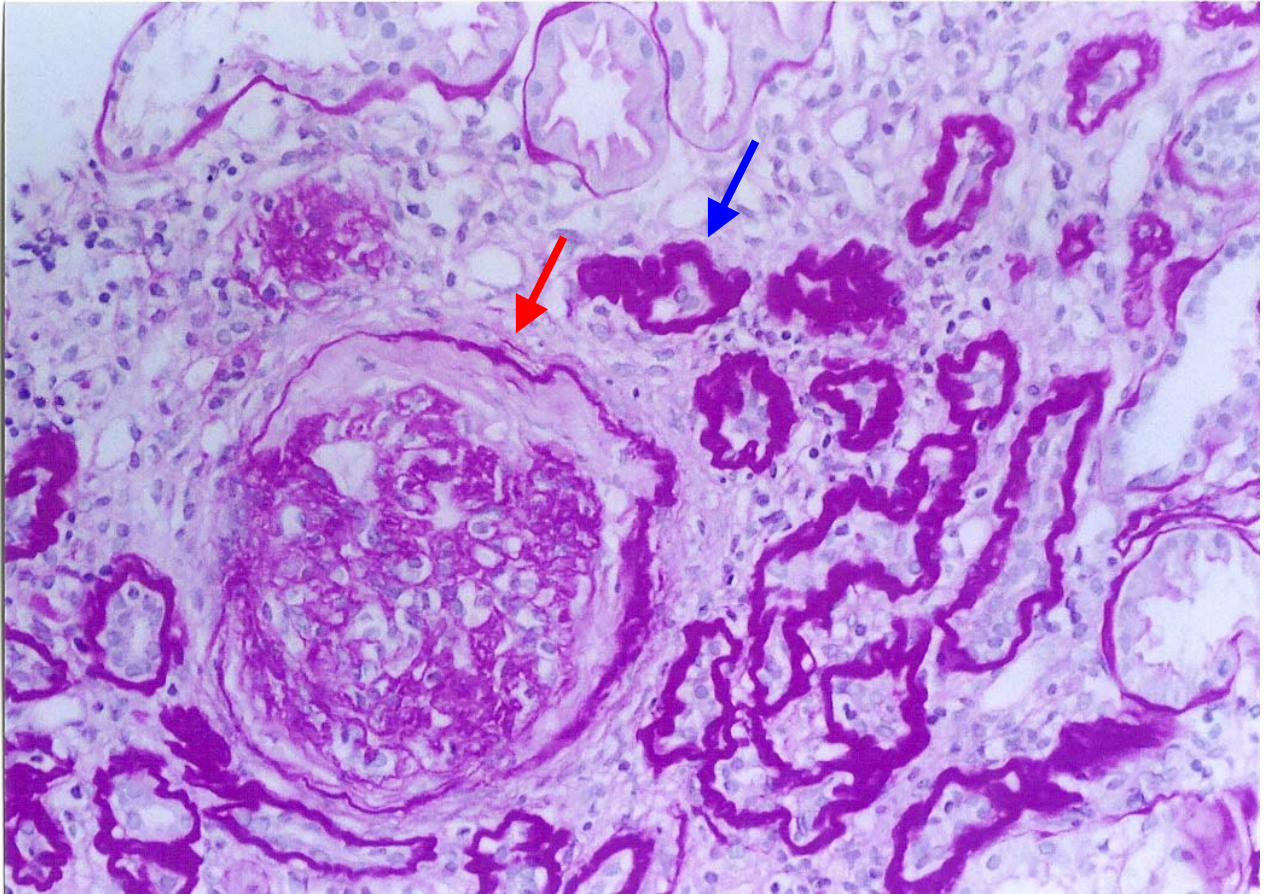
Ιστολογική εξέταση των νεφρών έγινε σε οκτώ ασθενείς, μετά από νεφρική βιοψία και περιελάμβανε εξέταση με φωτονικό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και ανοσοφθορισμό.

Η εξέταση στο φωτονικό μικροσκόπιο και ανοσοφθορισμό έγινε σε όλα τα δείγματα (άνδρες 7, γυναίκες 1), ενώ εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο κατέστη δυνατή σε πέντε μόνο περιπτώσεις. Σε μια περίπτωση (ασθενής 4, πίνακας 28, σελίδα 131) η εξέταση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έγινε μερικά χρόνια μετά το φωτονικό μικροσκόπιο με επανεξέταση της αρχικής βιοψίας, αφού ο ασθενής είχε πλέον οδηγηθεί σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Ως εκ τούτου το δείγμα δεν ήταν στην καλύτερη δυνατή κατάσταση για αξιόπιστα αποτελέσματα. Επιπλέον στην ίδια περίπτωση η αρχική διάγνωση με φωτονικό μικροσκόπιο ήταν μεσαγγειο-υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Η επανεξέταση όμως του δείγματος, υπό το φως των νέων κλινικών δεδομένων, έδειξε ότι τα ευρήματα ήταν συμβατά με την κυστική μυελική νόσο.

#### **6.10.1 Φωτονικό μικροσκόπιο**

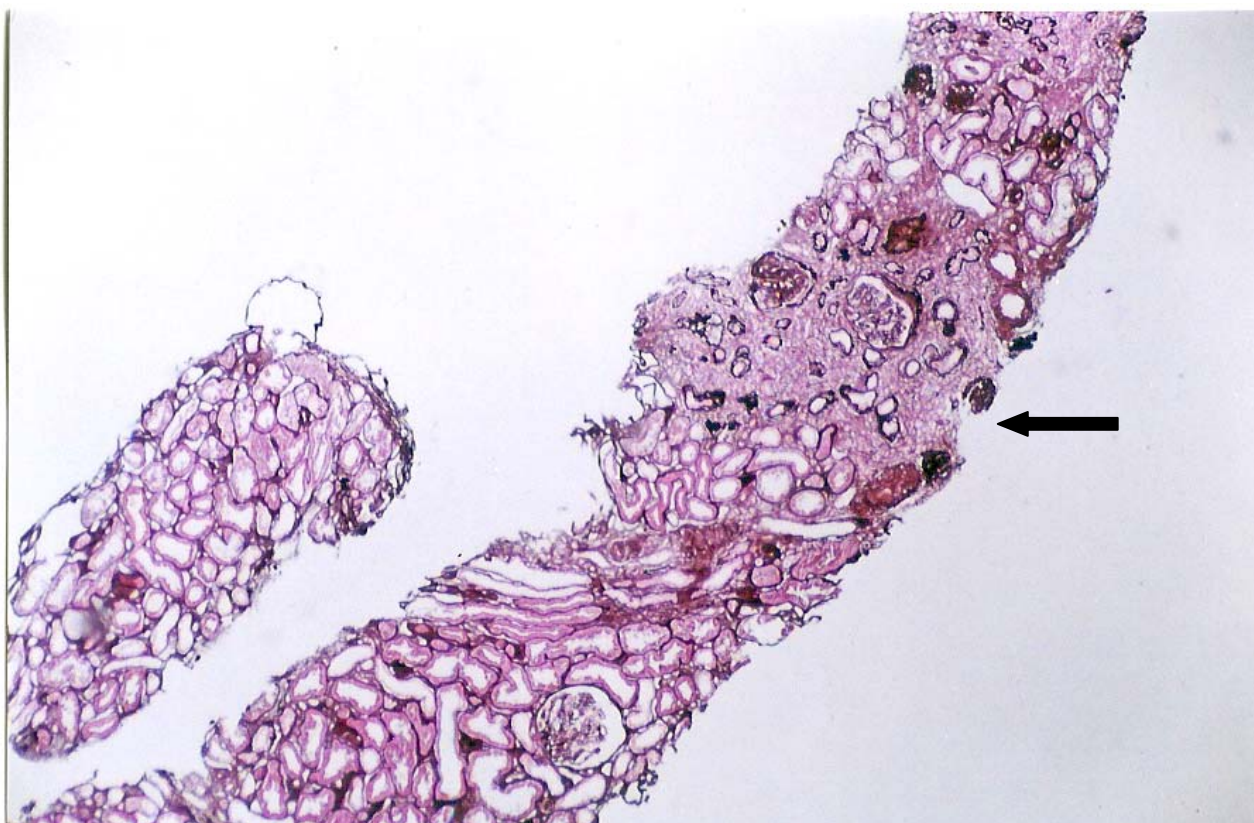
Τα νεφρικά σπειράματα παρουσιάστηκαν από εντελώς φυσιολογικά μέχρι πλήρως σκληρυντικά. Γύρω από τα σπειράματα με σκλήρυνση ήταν εμφανής έντονη περισπειραματική ίνωση (εικόνα 18), η οποία κάποτε εμφανιζόταν και γύρω από φυσιολογικά σπειράματα σε ηπιότερο βαθμό. Στις μισές περίπου βιοψίες παρατηρήθηκαν παχύνσεις στην κάψα του Bowman. Οι σπειραματικές βασικές μεμβράνες ήταν φυσιολογικού πάχους και μορφολογίας, χωρίς οποιαδήποτε άλλα παθολογικά ευρήματα.





**Εικόνα 18.** Βιοψία νεφρού σε ασθενή με ΚΜΝ στο φωτονικό μικροσκόπιο με ατροφία των ουροφόρων σωληναρίων, περισπειραματική ίωση (κόκκινο βέλος) και πάχυνση της σωληναριακής βασικής μεμβράνης (γαλάζιο βέλος) (χρώση PAS) [Από το αρχείο του Ιστοπαθολογικού τμήματος του Γ Ν Λευκωσίας].

Σε όλα τα δείγματα ήταν έντονη η ατροφία των ουροφόρων σωληναρίων σε διάφορους βαθμούς, η δε σωληναριακή βασική μεμβράνη ήταν πεπαχυμένη σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις (εικόνα 19).



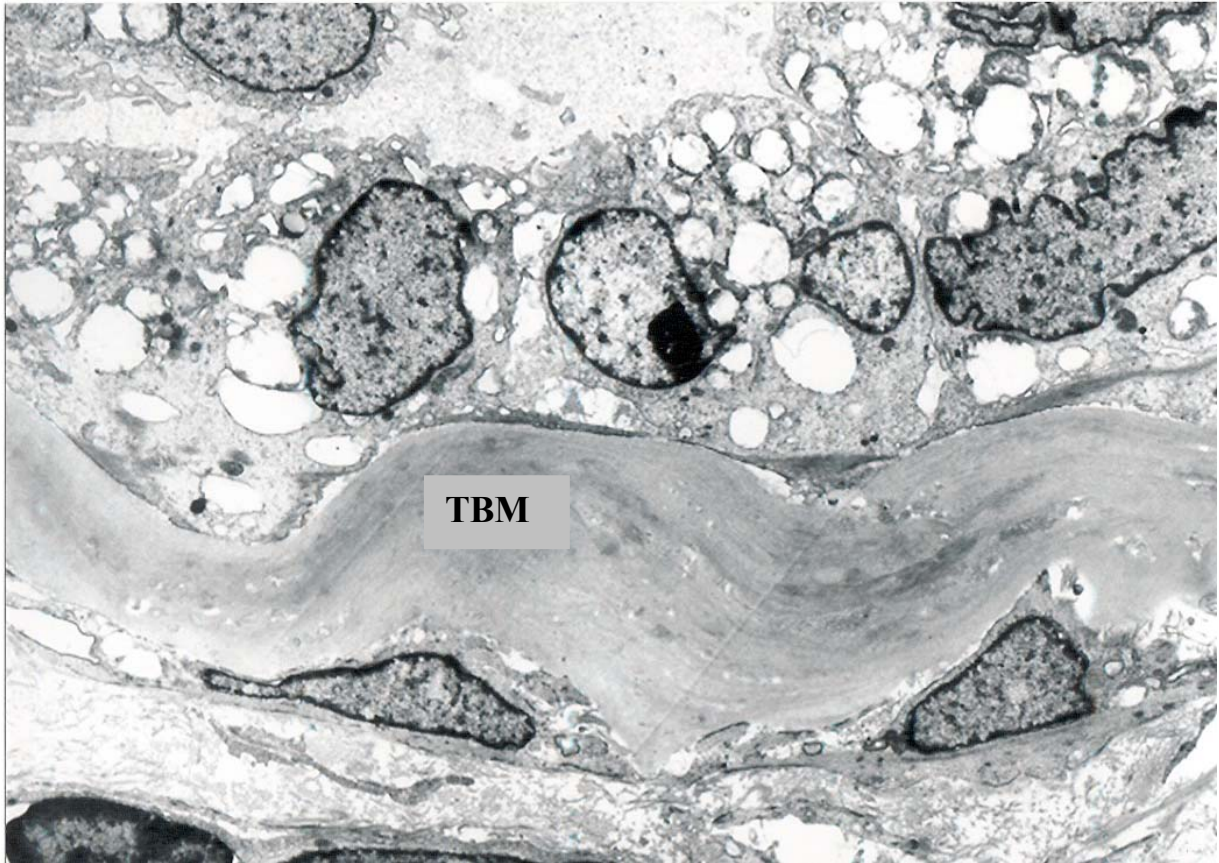
**Εικόνα 19.** Ιστολογική εικόνα από ασθενή με KMN στο φωτονικό μικροσκόπιο, με έντονη ατροφία των ουροφόρων σωληναρίων (μαύρο βέλος) (χρώση PAS) [Από το αρχείο του Ιστοπαθολογικού τμήματος του Γ Ν Λευκωσίας].

Στο διάμεσο ιστό παρατηρήθηκε εστιακή λεμφοκυτταρική διήθηση και ίνωση ποικίλου βαθμού .

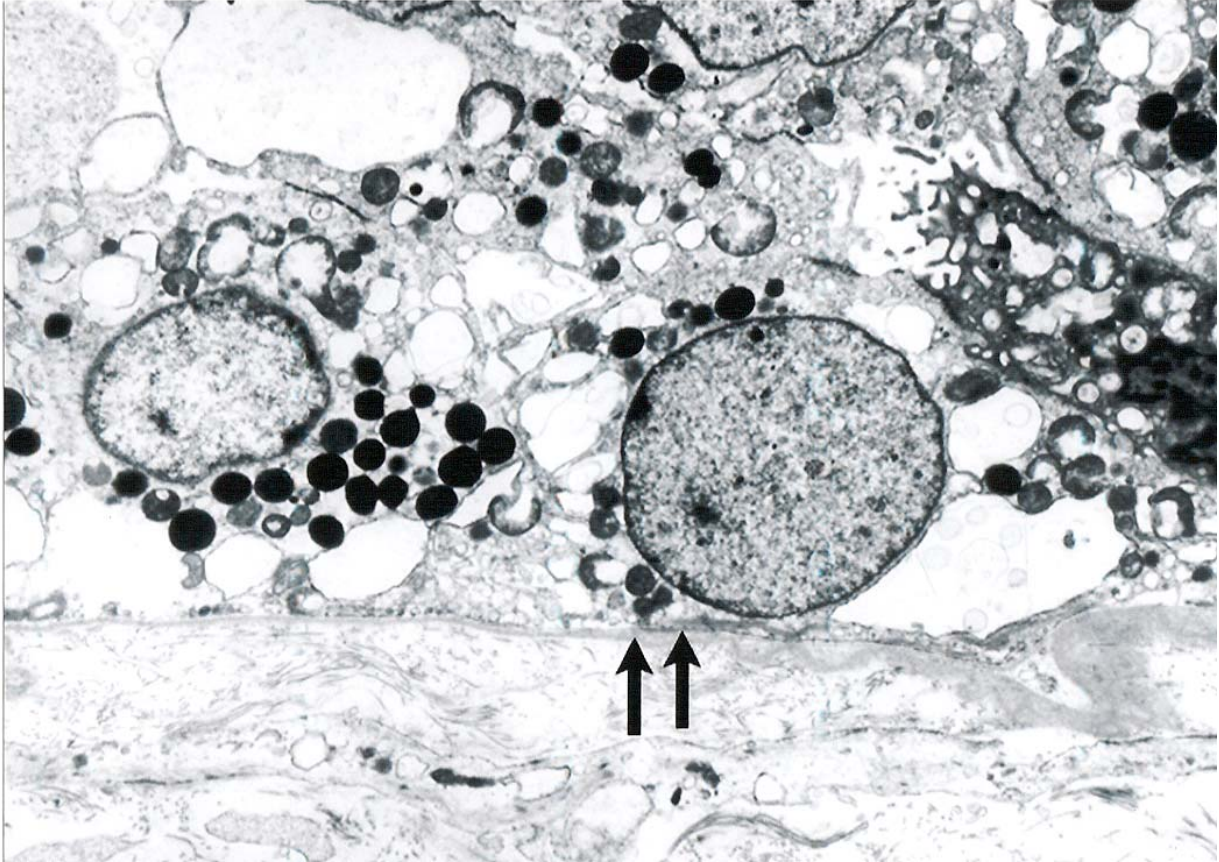
### **6.10.2 Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο**

Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο επιβεβαίωσε τις πειραματικές αλλοιώσεις του φωτονικού μικροσκοπίου (πειραματοσκλήρυνση, παχύνσεις της κάψας του Bowman), όπως και την κανονική εμφάνιση της πειραματικής βασικής μεμβράνης χωρίς παχύνσεις, λεπτύνσεις ή “πεταλλιώδη” εμφάνιση, αποκλείοντας την περίπτωση του συνδρόμου Alport.

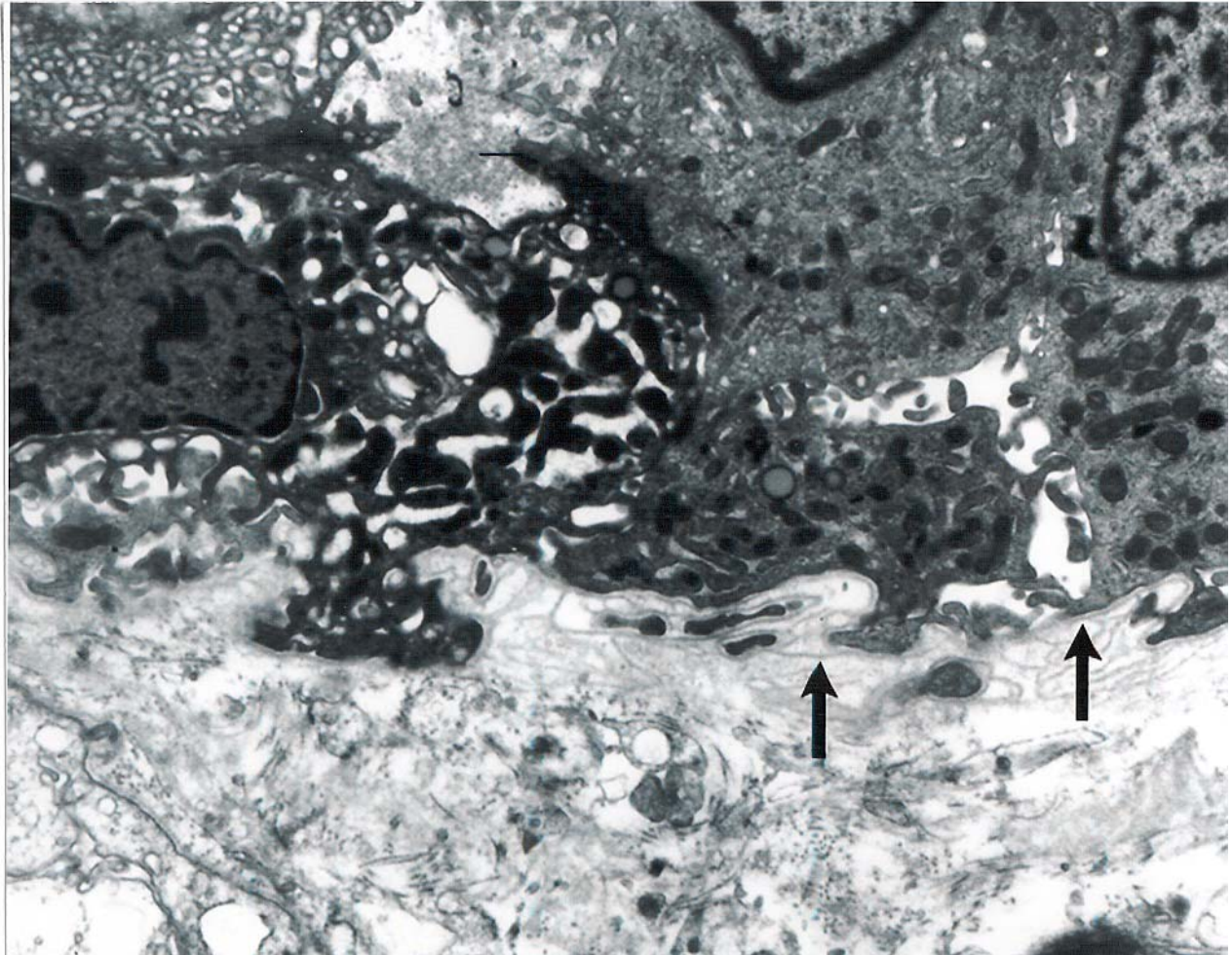
Επιβεβαιώθηκε επίσης η ατροφία των ουροφόρων σωληναρίων, όπως και η πάχυνση της σωληναριακής βασικής μεμβράνης (εικόνα 20). Σε μερικές δε περιπτώσεις η πάχυνση εναλλασσόταν με λεπτύνσεις (εικόνα 21) προσδίδοντας έτσι μια ακανόνιστη εμφάνιση. Χαρακτηριστικός ήταν επίσης ο διαχωρισμός της σωληναριακής βασικής μεμβράνης σε στρώματα, προσδίδοντας μια “πεταλλιώδη” εμφάνιση (εικόνα 22).



**Εικόνα 20.** Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο η οποία εμφανίζει πάχυνση της βασικής μεμβράνης του ουροφόρου σωληναρίου (TBM). (Μεγέθυνση x 4,000).



**Εικόνα 21.** Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο η οποία εμφανίζει απότομη λέπτυνση (τόξα) της βασικής μεμβράνης του ουροφόρου σωληναρίου (Μεγέθυνση x 4000)



**Εικόνα 22.** Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο στην οποία εμφανίζεται η πεταλλιώδης διάσπαση (τόξια) της βασικής μεμβράνης του ουροφόρου σωληναρίου (Μεγέθυνση x 10,000).

### 6.10.3 Ανοσοφθορισμός

Η εξέταση με μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού, έναντι των ανοσοσφαιρινών IgA, IgG και IgM, όπως και με τα κλάσματα του συμπληρώματος C3 και C4 ήταν αρνητική.

Τα ευρήματα από τις βιοψίες των 8 ασθενών παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στους πίνακες 28 και 29.

**Πίνακας 28. Ιστοπαθολογικά ευρήματα σε οκτώ (8) ασθενείς με KMN  
στο φωτονικό μικροσκόπιο.**

	Ασθενής	1	2	3	4	5	6	7	8
	Φύλο	A	A	A	A	A	Θ	A	A
	Ηλικία	47	53	41	34	40	55	35	56
	Κρεατινίνη ορού (mgr / dl)	1.3	1.5	1.8	2.0	1.4	1.3	2.5	1.6
Σπείραμα	Σπειραματο σκλήρυνση	+	+	+	-	+	+	+	+
	Περισπειραματική Ύψωση	-	-	+	-	+	-	+	-
	Πάχυνση κάψας Bowman	+	+	-	-	-	-	+	-
Σωληνάριο	Ατροφία	+	+	+	-	+	+	+	+
	Πάχυνση σωλην. βασ. μεμβράνης	+	-	-	-	+	+	+	-
	Ανισόπαχη σωλ.βασική μεμβράνη	-	-	-	-	-	-	-	-
Διάμεσος Ιστός	Λεμφοκυτ/κή διήθηση	+	+	+	-	+	-	+	+
	Ύψωση	-	+	+	-	+	+	+	+

Φ: φυσιολογικό, (+): σημείο παρόν, (-): σημείο απόν.

**Πίνακας 29. Ιστοπαθολογικά ευρήματα σε οκτώ (8) ασθενείς με KMN στο Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.**

	Ασθενής	1	2	3	4	5	6	7	8
	Φύλο	A	A	A	A	A	Θ	A	A
	Ηλικία	47	53	41	34	40	55	35	56
	Κρεατινίνη ορού (mgr / dl)	1.3	1.5	1.8	2.0	1.4	1.3	2.5	1.6
Σπείραμα	Σπειραματο σκλήρυνση	+	+	+	-	-	-	-	-
	Περισπειραμα τική Ύωση	-	-	+	-	-	-	-	-
	Πάχυνση κάψας Bowman	Φ	+	+	-	-	-	-	+
Σωληνάριο	Ατροφία	+	Φ	+	-	-	-	-	+
	Πάχυνση σωλην. βασ. μεμβράνης	+	Φ	+	-	-	-	-	+
	Ανισόπαχη σωλ.βασική μεμβράνη	+	-	+	-	-	-	-	+
Διάμεσος Ιστός	Λεμφοκυτ/κή διήθηση	+	+	+	-	+	-	+	+
	Ύωση	-	+	+	-	+	+	+	+

Φ: φυσιολογικό, (+): σημείο παρόν, (-): σημείο απόν.



## 6.11 Αποτελέσματα Νεφρικής Μεταμόσχευσης

Η Barbara Chamberlin [43] αναφέρει πως δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανεμφάνισης κύστεων στο μόσχευμα τέτοιων ασθενών. Αυτή είναι και η δική μας διαπίστωση από την παρακολούθηση αρκετών ασθενών με κυστική μυελική νόσο και νεφρική μεταμόσχευση.

Μεταξύ των ετών 1975 – 2000 υποβλήθηκαν σε νεφρική μεταμόσχευση 41 ασθενείς από την επαρχία της Πάφου. Οι 19 ασθενείς οδηγήθηκαν σε νεφρική ανεπάρκεια λόγω της κυστικής μυελικής νόσου, ανήκουν δε στις αναφερθείσες οικογένειες. Οι υπόλοιποι 22 ασθενείς οδηγήθηκαν σε νεφρική ανεπάρκεια από άλλες αιτίες εκτός της KMN. Κλινικά στοιχεία όπως και τα αποτελέσματα για τις δύο αυτές ομάδες ασθενών παρουσιάζονται στους πίνακες 30 και 31 αντίστοιχα.

Στον πίνακα 32 παρουσιάζονται τα συγκριτικά αποτελέσματα μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Παρατηρούμε ότι ο ΜΟ ηλικίας των ασθενών με KMN είναι μεγαλύτερος (48.3 έτη) σε σχέση με το ΜΟ ηλικίας των ασθενών της άλλης ομάδας μεταμοσχευμένων (40.8 έτη). Ο χρόνος μεταμόσχευσης είναι επίσης μεγαλύτερος στη πρώτη ομάδα (83.8 μήνες) παρά στη δεύτερη (76.7 μήνες). Αντίθετα το ποσοστό συγγενικών μεταμοσχεύσεων στην ομάδα των ασθενών με KMN είναι λιγότερο (21%) σε σχέση με το ποσοστό των ασθενών με άλλη νεφροπάθεια (59.1 % ) (πίνακας 32), διαφορά που είναι στατιστικά πολύ σημαντική ( $\chi^2 = 7.74$ ,  $p < 0.01$ ).

Οι αριθμοί είναι σχετικά μικροί για εξαγωγή στατιστικώς σημαντικών συμπερασμάτων. Είναι όμως φανερό ότι τα αποτελέσματα της νεφρικής μεταμόσχευσης στους ασθενείς με κυστική μυελική νόσο είναι τουλάχιστο τόσο καλά όσο και στο γενικό πληθυσμό των μεταμοσχευμένων, πιθανώς δε και ελαφρώς καλύτερα.

Μπορούμε επομένως να συμπεράνουμε ότι η νεφρική μεταμόσχευση έχει άριστα αποτελέσματα στους ασθενείς με ΚΜΝ που οδηγούνται σε τελικό στάδιο ΧΝΑ. Το πρόβλημα εστιάζεται στην εξεύρεση κατάλληλου δότη, που στη περίπτωσή τους γίνεται ακόμα οξύτερο, αφού ένας σημαντικός αριθμός συγγενών αποκλείεται, είτε γιατί και οι ίδιοι πάσχουν, είτε γιατί έχουν πιθανότητα 50% να νοσήσουν.

Η εφαρμογή της μεθόδου σύνδεσης-ανάλυσης του DNA (linkage-analysis method) όσο το γονίδιο της νόσου παραμένει αταυτοποιήτο, εφόσον αρκετά μέλη κάποιας οικογένειας πάσχουν από τη νόσο ή η αναζήτηση του γονιδίου όταν τούτο γίνει γνωστό, θα βοηθήσει στον αποκλεισμό των φορέων της νόσου, επιτρέποντας την ορθή και ασφαλή επιλογή του υποψήφιου συγγενή δότη.

**Πίνακας 30. Αποτελέσματα νεφρικής μεταμόσχευσης σε 19 ασθενείς με  
ΚΜΝ από την επαρχία της Πάφου.**

A/A	Θέση οικογεν. δένδρου	Φύλο	Είδος νεφρού	Ημερ. Μ/σης	Ηλικία Μ/σης	Ημερ. Απόρ.	Μέση κρεατορού (mg/dl)	Μήνες Μ/σης
1	4901 A – V(17)	Ανδρ	Πτωμ	17.11.97	54	-	1.6	36
2	4901 A – V (45)	A	Πτωμ	08.07.98	54	-	1.7	28
3	4901 B – V (22)	A	Πτωμ	20.09.89	43	-	1.8	134
4	4901 B – V (25)	A	Συγγ	29.02.92	47	13.01.00	Αιμ/ση	95
5	4901 B – V (38)	Γυν	Συγγ	24.01.87	38	07.01.00	Αιμ/ση	156
6	4902 – III (5)	Γ	Πτωμ	28.11.90	63	-	2.3	119
7	4902 – IV (16)	A	ZΜΣ	29.04.99	47	-	1.6	19
8	4903 – III (15)	A	Πτωμ	06.11.97	56	-	1.9	36
9	4903 – IV (8)	Γ	Πτωμ	03.12.94	52	-	1.2	71
10	4903 – IV (7)	A	Συγγ	05.11.87	44	12.04.00	Θ : 3.3	149
11	4903 – IV (6)	Γ	Πτωμ	14.10.90	40	-	2.2	121
12	4903 – IV (45)	A	ZΜΣ	18.01.96	48	04.01.00	Αιμ/ση	48
13	4904 – IV (14)	A	Συγγ	11.11.75	41	-	3.5	300
14	4904 – IV (15)	A	ZΜΣ	20.06.96	43	-	1.5	53
15	4904 – IV (16)	A	Πτωμ	02.02.99	39	-	1.4	21
16	4905 – IV (35)	A	Πτωμ	06.06.94	58	-	2.0	53
17	4905 – V (8)	A	Πτωμ	19.01.95	53	-	0.9	70
18	4905 – V (11)	A	ZΜΣ	08.10.96	38	-	1.3	49
19	4906 – III (1)	A	ZΜΣ	13.01.98	59	-	1.9	34

Συγγ= Συγγενική μεταμόσχευση, Πτωμ= Πτωματική μεταμόσχευση, ZΜΣ=Μεταμόσχευση από ζώντα μη συγγενή

**Πίνακας 31. Αποτελέσματα νεφρικής μεταμόσχευσης σε 22 ασθενείς χωρίς KMN από την επαρχία της Πάφου.**

A / A	Φύλο	Ημ/νία	Ηλικία	Είδος μ/σης	Απόρριψη	Κρεατ.ορού	Διάρκεια
1	A	03.09.92	45	Συγγεν	-	2.5	74
2	Γ	10.01.95	51	Συγγεν	-	1.8	70
3	Γ	1984	25	Συγγεν	-	0.9	198
4	Γ	31.08.89	49	Συγγεν	=	1.3	134
5	A	12.05.87	33	ZΜΣ	-	5.4	162
6	A	26.03.98	42	Συγγεν	-	1.7	32
7	A	07.11.86	43	Συγγεν	09.05.00	Αιμ/ση	48
8	Γ	13.04.88	48	Πτωμ	-	1.3	151
9	Γ	30.01.92	33	Συγγεν	-	1.9	106
10	A	21.01.93	31	Συγγεν	-	1.3	94
11	A	06.03.97	33	ZΜΣ	-	1.4	44
12	A	18.05.94	50	Πτωμ	-	1.3	78
13	A	13.12.94	34	Συγγεν	-	2.3	71
14	A	24.07.00	66	Πτωμ	-	0.9	4
15	A	26.09.00	56	Πτωμ	=	1.5	2
16	Γ	14.10.93	50	Πτωμ	-	1.7	85
17	Γ	23.04.96	23	Συγγεν	-	1.6	55
18	A	14.11.90	32	Πτωμ	10.11.97	ΣΦΠΚ	84
19	Γ	16.08.98	42	Συγγεν	-	1.8	27
20	Γ	20.10.98	33	Συγγεν	-	1.9	25
21	A	16.02.89	27	Συγγεν	-	1.7	141
22	A	05.12.94	52	Πτωμ	Θ:31.01.95	?	2

**Πίνακας 32. Συγκριτικά αποτελέσματα νεφρικής μεταμόσχευσης μεταξύ των 19 ασθενών με KMN και των 22 ασθενών με ΤΣΧΝΑ από άλλη αιτία, στην επαρχία της Πάφου.**

Παράμετροι	Μεταμοσχευμένοι με KMN	Μεταμοσχευμένοι από άλλη αιτία
Άνδρες	15/19 (78.9 %)	13/22 (59.1 %)
Γυναίκες	4/19 (21 %)	9/22 (40.9 %)
ΜΟ ηλικίας	48.3	40.8
ΜΟ κρεατινίνης ορού	1.5	1.8
ΜΟ μηνών μεταμόσχευσης	83.8	76.7
Αριθμός απορρίψεων	3/19	2/22
Συγγενικές μεταμοσχεύσεις	4/19 (21 %)	13/22 (59.1 %)
Πτωματικές μεταμοσχεύσεις	10/19 (52.6%)	7/22 (31.8%)
Ζώντες μη συγγενικοί δότες	5/19 (26.3%)	2/22 (9.1%)
Επιβίωση ασθενών εντός ενός έτους	100 %	95 %
Επιβίωση μοσχεύματος εντός ενός έτους	100 %	95 %
Πενταετής επιβίωση ασθενών	100 %	92.8 %
Πενταετής επιβίωση μοσχεύματος	90 %	85.7 %
Δεκαετής επιβίωση ασθενών	100 %	85.7 %
Δεκαετής επιβίωση μοσχεύματος	85.7 %	71.4 %

## **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### 7.1. Γενικά

Η κυστική μυελική νόσος των νεφρών, σπάνια ή και άγνωστη ακόμα σε κάποιες περιοχές, αποτελεί την πρώτη αιτία ΤΣΧΝΑ στη μονάδα Αιμοκάθαρσης του Γενικού Νοσοκομείου της Πάφου, με συχνότητα 36.9 % (πίνακας 4). Χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια τόσο στην κλινική της εικόνα (φαινοτυπική ετερογένεια), όσο και στο γενετικό της υπόστρωμα (γενετική ετερογένεια) [55], ενώ ακόμη παρουσιάζει αρκετή δυσχέρεια στη διάγνωσή της. Έτσι, η ακριβής συχνότητά της εξακολουθεί να παραμένει άγνωστη σε αρκετές περιοχές. Πιστεύεται ότι είναι συχνότερη από όσο διαγιγνώσκεται.

Κληρονομείται κατά τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα. Η γενετική μελέτη, με τη μέθοδο ανάλυσης-σύνδεσης του DNA που έγινε στο Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής της Κύπρου, ανάμεσα στους ασθενείς και τους συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων που ανήκαν στις οικογένειες με σαφή κληρονομική νεφροπάθεια, έδειξε ένα ποσοστό φορέων 47.2 % (πίνακας 5).

Η νόσος παρουσιάζει ευρύ φάσμα ως προς την ηλικία έναρξης και επέλευσης του τελικού σταδίου, ο δε ακριβής καθορισμός της πρώτης είναι προς το παρόν αδύνατος, λόγω έλλειψης σαφών διαγνωστικών κριτηρίων και πρώιμων συμπτωμάτων. Η ηλικία επέλευσης του τελικού σταδίου ΧΝΑ δεν παρουσιάζει διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών (πίνακας 8) και κυμαίνεται κατά μέσον όρο στα 57.5 έτη. Παρουσιάζει όμως, όπως ήδη έχει αναφερθεί, μεγάλες διακυμάνσεις τόσο μεταξύ διαφορετικών οικογενειών (πίνακας 9) όσο και εντός των οικογενειών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ευρήματα του πίνακα 10, όπου έχει υπολογιστεί ο μέσος όρος επέλευσης του τελικού σταδίου κατά γενεά στην κάθε οικογένεια. Παρατηρείται μια σταθερή και πολύ σημαντική μείωση του μέσου όρου, σε όλες τις

οικογένειες που έχουν μελετηθεί, ώστε να μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η νόσος αυτή παρουσιάζεται σημαντικά πιο νωρίς στις ακολουθούμενες γενεές. Το φαινόμενο της εμφάνισης μιας κληρονομικής νόσου ενωρίτερα και ίσως σε σοβαρότερη μορφή στις ακόλουθες γενεές ονομάζεται “επίσπευση” (anticipation) [124]. Στο φαινόμενο αυτό θα αναφερθούμε περισσότερο στο εδάφιο με τίτλο “ Γενετική της νόσου”.

Σε αντίθεση με τη νεανική νεφρωνόφθιση όπου οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν ενωρίς κάποια συμπτώματα, όπως πολουρία, οι ενήλικες ασθενείς με τη KMN δεν ανέφεραν τέτοια συμπτώματα. Η πολουρία είναι αποτέλεσμα της υποσθενουρίας που παρατηρείται νωρίς στη νεφρωνόφθιση [48-49], έχει όμως αναφερθεί και για την KMN, ιδίως σε περιπτώσεις όπου εκδηλώνεται σε άτομα νεαρότερα από ότι στις δικές μας οικογένειες. Το σχεδιάγραμμα 4 παρουσιάζει τη σχέση του ειδικού βάρους ούρων με τη νεφρική λειτουργία των ασθενών – φορέων κατά το χρόνο των μετρήσεων και δεικνύει τη μείωσή του σε προχωρημένο στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Η διατήρηση υψηλού ειδικού βάρους των ούρων, στα αρχικά στάδια της νόσου, εξηγεί την απουσία πολουρίας στους δικούς μας ασθενείς.

Η μικροσκοπική εικόνα των ούρων χαρακτηρίζεται βιβλιογραφικά από την απουσία ευρημάτων και αναφέρεται σαν καλοήθης, γεγονός που διαπιστώθηκε και στα δικά μας περιστατικά, αφού στη συντριπτική τους πλειοψηφία (75%) τα ούρα δεν παρουσίασαν παθολογικά ευρήματα. Η μικροσκοπική αιματουρία είναι πολύ σπάνια. Σε μας παρατηρήθηκε μόνο σε μια περίπτωση σε ήπιο βαθμό. Το πιο συνηθισμένο εύρημα στα ούρα είναι μια ήπιου βαθμού λευκωματουρία, η οποία συνήθως δεν υπερβαίνει το 1gr την ημέρα. Πρωτεϊνουρία σε νεφρωσικά όρια έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία [47] σε μια περίπτωση με νεανική νεφρωνόφθιση.



Η κλινική εξέταση είναι επίσης φτωχή σε ευρήματα, αφού η νόσος δε συνοδεύεται από εκδηλώσεις από τους νεφρούς ή άλλα όργανα. Οφθαλμικές διαταραχές, συνήθεις σε άλλες κληρονομικές νεφροπάθειες, όπως το σύνδρομο Alport (πρόσθιος φακόκωνος, καταρράκτης, περιωχρικές κηλίδες κ.ά.), τη νεανική νεφρονόφθιση (μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια) [26-28] και τη κυστίνωση (φωτοφοβία, τύφλωση) [45], δεν έχουν αναφερθεί για τη νόσο αυτή. Ο Royfield και συν. το 1972 [46] παρατήρησαν αυξημένη συχνότητα κόκκινων ή ξανθών μαλλιών σε ασθενείς με κυστική μυελική νόσο, παρατήρηση που εμείς δεν μπορέσαμε να επιβεβαιώσουμε. Επίσης δε διαπιστώσαμε συνύπαρξη άλλων παθήσεων όπως σπαστική παραπληγία [36], σύνδρομο Ellis-van Creveld ή σύνδρομο Jeune [125].

Η υπέρταση (ΑΠ>140/90 mmHg) βρέθηκε αρκετά συχνή ανάμεσα στους ασθενείς – φορείς της νόσου στις κυπριακές οικογένειες. Παρατηρήθηκε στο 53.3% των φορέων έναντι ποσοστού 28.3% στους μη-φορείς. Ήταν συχνότερη στους άνδρες φορείς σε σύγκριση με τις γυναίκες φορείς (ποσοστό 64.4% έναντι 36.6%,  $p<0.001$ ) (πίνακας 11). Η υπέρταση φαίνεται να είναι επίσης ένα σημείο που σχετίζεται με το μέγεθος της νεφρικής βλάβης και όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 12, απαντάται με μεγαλύτερη συχνότητα σε προχωρημένο στάδιο ΧΝΑ. Έτσι ενώ το ποσοστό υπέρτασης ανάμεσα στους φορείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι μόλις 13.3% το ποσοστό αυξάνεται στο 80.8% στους ασθενείς με τελικό στάδιο ΧΝΑ, κάτι που οπωσδήποτε δεν είναι μοναδικό στη νόσο αυτή, αλλά παρατηρείται και σε άλλες νεφρικές παθήσεις. Επομένως, μπορεί να λεχτεί ότι η κυστική μυελική νόσος, τουλάχιστο στις Κυπριακές οικογένειες, δε χαρακτηρίζεται από πρώιμη υπέρταση, αλλά μάλλον από φυσιολογική αρτηριακή πίεση στα αρχικά στάδια της νόσου. Ο συσχετισμός της αρτηριακής υπέρτασης με την κλασματική αποβολή νατρίου, όπως φαίνεται στον πίνακα 13, και η συχνότερη εμφάνισή της στους ασθενείς – φορείς με την αυξημένη αποβολή νατρίου πιθανό να

εξηγείται από το γεγονός ότι και οι δύο παράμετροι σχετίζονται με τη νεφρική ανεπάρκεια. Είναι όμως πιθανό η επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία συνοδευόμενη από υπέρταση να οδηγεί σε μεγαλύτερη αποβολή νατρίου. Σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί ξαφνική υποχώρηση της υπέρτασης λίγο πριν το τελικό στάδιο της νόσου και εμφάνιση υπότασης, αφυδάτωσης και υπονατριάμιας. Η κατάσταση αυτή, που αναφέρεται στη βιβλιογραφία [30,41,126], οφείλεται σε υπερβολική απώλεια νατρίου. Τρεις ασθενείς μας παρουσίασαν αυτή την επιπλοκή και χρειάστηκαν θεραπευτική αγωγή με άμεση ενδοφλέβια χορήγηση νατριούχου ορού, διακοπή των αντιυπερτασικών φαρμάκων και αύξηση της λήψης άλατος από το στόμα.

Το πρόβλημα της γενικότερης σχέσης της νόσου με την αποβολή νατρίου απασχόλησε τη διεθνή βιβλιογραφία αρκετά νωρίς, με κύριο ενδιαφερόμενο τον Kenneth Gardner, ο οποίος μελέτησε τη βιβλιογραφία της εποχής του για το θέμα αυτό [30,41] και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι:

1. Η απώλεια νατρίου δε σχετίζεται με την παρουσία μυελικών κύστεων και μπορεί να παρατηρηθεί τόσο στην παρουσία όσο και στην απουσία κύστεων.
2. Η έναρξη της απώλειας νατρίου συμβαίνει σχετικά αργά στην πορεία της νόσου και πιθανό να προαναγγέλλεται από την αναστροφή της υπέρτασης σε υπόταση και την ανάγκη διακοπής των αντιυπερτασικών.
3. Σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς νεφρικής απώλειας νατρίου πρέπει να γίνεται ενδελεχής έλεγχος για αποκλεισμό του συμπλέγματος νεφρωνόφθισης – κυστικής μυελικής νόσου.

Ο Gardner πίστευε πως το φαινόμενο της απώλειας νατρίου παρατηρείται στο 20% περίπου των ασθενών, σύμφωνα πάντα με τη βιβλιογραφία της εποχής του.

Στις δικές μας μελέτες όσον αφορά την αποβολή νατρίου και με βάση τους πίνακες 14 και 15 εξάγουμε ανάλογα συμπεράσματα, όπως:

1. Η απώλεια νατρίου, καθοριζόμενη ως  $FENa > 1.0$ , παρατηρείται σε αυξανόμενο ποσοστό ασθενών με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ποσοστό 21.9% των ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης  $> 20 \text{ ml / min}$  παρατηρείται  $FENa > 1.0$ , ενώ όλοι οι ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $< 20 \text{ ml / min}$  παρουσιάζουν αυξημένη αποβολή νατρίου ( $FENa > 1.0$ ).
2. Οι άρρενες ασθενείς παρουσιάζουν πολύ συχνότερα και σε μεγαλύτερο βαθμό απώλεια νατρίου.

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση της διαταραχής του ουρικού οξέος (υπερουριχαιμία, ουρική αρθρίτιδα) με την κυστική μυελική νόσο. Η σύνδεση των δύο αυτών καταστάσεων είναι από παλιά γνωστή [30,41,127-129], πλην όμως δεν είναι ούτε αρκετά συχνή, αλλά ούτε αναπόφευκτη. Διάφορες μελέτες προσπάθησαν να διασαφηνίσουν γενικότερα τη σχέση υπερουριχαιμίας – ουρικής αρθρίτιδας με τη νεφρική νόσο τα δε συμπεράσματά τους συνοψίζονται ως εξής:

1. Η υπερουριχαιμία από μόνη της πιστεύεται ότι δεν προκαλεί διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Η ουρική αρθρίτιδα από την άλλη, σπάνια προκαλεί σοβαρή διαταραχή στη νεφρική λειτουργία, εκτός εάν πρόκειται για ταχέως επιδεινούμενη και δύσκολα ελεγχόμενη κατάσταση, ή αν έχει επιπλακεί με νεφρολιθίαση ή λοίμωξη με βλαπτική επίδραση στη νεφρική λειτουργία. Η

διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας σε περιπτώσεις ουρικής αρθρίτιδας συνήθως οφείλεται σε άλλους παράγοντες, όπως την ηλικία, την υπέρταση, την αγγειακή-νεφρική νόσο και άλλες αιτίες [129].

2. Σε περιπτώσεις νεφρικής προσβολής που οφείλεται σε διαταραχή του ουρικού οξέος, είναι δυνατό να υπάρχουν περιπτώσεις υπερουριχαιμίας χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, όχι όμως νεφρική ανεπάρκεια χωρίς υπερουριχαιμία [122,130]. Στην κατηγορία αυτή εμπίπτει η οικογενής νεανική υπερουριχαιμική νεφροπάθεια, που κληρονομείται επίσης με αυτόσωμο επικρατούντα τύπο [131].
3. Η διαταραχή της συμπτωκνωτικής ικανότητας των νεφρών παρατηρείται πολύ νωρίς και σε μεγάλο ποσοστό στις περιπτώσεις νεφροπάθειας του ουρικού οξέος [132].
4. Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να παρουσιάσει δευτεροπαθώς αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα (υπερουριχαιμία), λόγω σημαντικής μείωσης του αριθμού των λειτουργούντων νεφρώνων, παρά του ότι η αποβολή ουρικού οξέος από κάθε εναπομείναν νεφρόνιο (FEurate, κλασματική αποβολή ουρικού οξέος) είναι αυξημένη [115].
5. Η υπερουριχαιμία, λόγω νεφρικής ανεπάρκειας, δεν προκαλεί ποτέ κλινικά προβλήματα ουρικής αρθρίτιδας [115,130].

Διαταραχές του ουρικού οξέος, υπό τη μορφή ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας ή και ουρικής αρθρίτιδας με κλινικές εκδηλώσεις έχουν παρατηρηθεί σε αρκετά άτομα όλων των οικογενειών με κυστική μυελική νόσο που έχουμε μελετήσει.

Από τα στοιχεία του πίνακα 16 αποδεικνύεται η σχέση της υπερουριχαιμίας με τη νόσο, αφού αυτή παρατηρήθηκε στο 47.8 % των φορέων και μόνο στο 3.3 % στους μη-φορείς. Η απουσία της όμως από ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών-φορέων, ακόμα και σε ασθενείς με ΤΣΧΝΑ, αποκλείει την απόλυτη αιτιολογική σχέση του ουρικού οξέος προς την νεφρική νόσο. Η απουσία αυξημένης κλασματικής αποβολής ουρικού οξέος από τα άτομα με υπερουριχαιμία (πίνακες 17,18) αποκλείουν επίσης την πιθανότητα δευτεροπαθούς υπερουριχαιμίας. Η μειωμένη αποβολή ουρικού οξέος παρουσιάζεται νωρίς, σε ποσοστό 42.8 % , τόσο ανάμεσα στους φορείς όσο και στους μη-φορείς της νόσου (πίνακας 19). Παρόλα αυτά στους φορείς εξελίσσεται σε υπερουριχαιμία σε μεγάλο ποσοστό, ενώ στους μη-φορείς ένας πολύ μικρός αριθμός φαίνεται να οδηγείται σε υπερουριχαιμία.

Κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας , κυρίως υπό μορφή ποδάγρας, παρατηρήθηκαν σε 5 ασθενείς από τους 75 (ποσοστό 6,6 %), αποκλειστικά άνδρες. Όλοι οδηγήθηκαν σε ΤΣΧΝΑ.

## **7.2. Νεφρικές κύστεις.**

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το θέμα της ύπαρξης και εντόπισης κύστεων στην κυστική μυελική νόσο. Η πρώτη ίσως αναφορά για ύπαρξη κύστεων στη νόσο αυτή υπάρχει στη δημοσίευση των Smith and Graham το 1945, στην οποία περιέγραψαν την εντόπιση μυελικών κύστεων σε νεκροψία ενός κοριτσιού 8 ετών, που πέθανε από μια νόσο με τα χαρακτηριστικά του συμπλέγματος Νεφρωνόφθισης - ΚΜΝ [5]. Ο Fanconi το 1951 [23, 133], που πρώτος περιέγραψε τη νόσο, δεν αναφέρθηκε σε κύστεις, είτε γιατί πραγματικά δεν υπήρχαν, είτε γιατί δεν είχαν εντοπιστεί. Για αρκετές δεκαετίες μετά δημοσιεύτηκαν αρκετές αναφορές για τη νόσο, με

διάφορα ονόματα, όπως κυστική μυελική νόσος, ουραιμική κυστική μυελική νόσος, οικογενής νεανική νεφρονόφθιση, νεφρίτιδα με απώλεια άλατος, ουραιμικός σπογγοειδής νεφρός κ.ά με ποικίλες επισημάνσεις για μυελικές κύστες σε μικρούς συρρικνωμένους νεφρούς. Ο Kenneth Gardner [26] που μελέτησε και ασχολήθηκε ιδιαίτερα με τη νόσο αυτή, αναφέρει αρκετές δημοσιεύσεις για το σύμπλεγμα Νεφρονόφθισης-Κυστικής Μυελικής νόσου χωρίς κύστες. Πλείστες όσες αρχικές αναφορές περί κύστεων είχαν γίνει, στηρίχτηκαν σε αποτελέσματα νεκροψίας του νεφρού. Οι Sworn and Eisinger το 1972 [134] πίστευαν πως οι κύστες έχουν σχέση με τη διάρκεια της νόσου, υποδηλώνοντας μεγαλύτερη συχνότητα σε προχωρημένα στάδια της νόσου, κάτι που αναφέρει και ο Neumann [53] σε μια αναφορά του το 1997.

Η μέθοδος διάγνωσης των κύστεων, πέραν της αυτοψίας των νεφρών, πέρασε από διάφορα στάδια όπως, η ενδοφλέβια πυελογραφία, η νεφροτομογραφία, η νεφρική αρτηριογραφία [6-8] οι υπέρηχοι και η αξονική τομογραφία [135]. Η υπερηχογραφία θεωρείται σήμερα η μέθοδος εκλογής στη διάγνωση των νεφρικών κύστεων λόγω της ασφάλειας της μεθόδου, του προσιτού κόστους, της επαναληψιμότητας αλλά και των διαγνωστικών της ικανοτήτων. Είναι όμως φυσικό κάποιες πολύ μικρές κύστες μεγέθους μικρότερου των 3 mm να διαφεύγουν της διαγνωστικής ικανότητας των υπερήχων.

Στις οικογένειες με KMN που έχουμε μελετήσει διαπιστώσαμε κύστες διαφόρων μεγεθών και αριθμών στο 39.4% των φορέων της νόσου και στο 28.6% των μη-φορέων (πίνακας 22, 23). Οι άνδρες φορείς παρουσίασαν κύστες σε μεγαλύτερο ποσοστό (68 %) ενώ οι γυναίκες φορείς σε ποσοστό 32 %. Η διαφορά συχνότητας λόγω φύλου, δεν παρατηρήθηκε στους μη-φορείς.

Οι κύστεις παρουσιάζονται ως ποικίλου μεγέθους διαυγή μορφώματα (χωρίς στοιχεία πέραν του υγρού) με ομαλό περίγραμμα. Το μέγεθος κυμάνθηκε από μερικά χιλιοστά (2-3) έως και μερικά εκατοστά. (5-6). Στην πλειοψηφία τους εντοπίστηκαν στα όρια φλοιώδους – μυελώδους μοίρας και σε μικρότερο ποσοστό στη μυελώδη ή την φλοιώδη μοίρα. Μερικές περιπτώσεις που αρχικά αναφέρθηκαν ως φλοιώδεις κύστεις, αποδείχτηκαν, μετά από προσεκτικότερη μελέτη να προέρχονται από την φλοιο-μυελική περιοχή, αλλά λόγω μεγέθους να καταλαμβάνουν μεγάλο τμήμα της φλοιώδους μοίρας, δίνοντας την εντύπωση ότι επρόκειτο για φλοιώδεις κύστεις. Στη διεθνή βιβλιογραφία απουσιάζουν οι αναφορές για ταξινόμηση των υπερηχογραφικών ευρημάτων στην ΚΜΝ. Μια τέτοια ταξινόμηση επιχειρήσαμε εμείς για πρώτη φορά, σε μια προσπάθεια να τονίσουμε και να παρουσιάσουμε τη μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια στα άτομα με τη νόσο. Η ταξινόμηση αντιστοιχεί στις 7 υπερηχογραφικές εικόνες που αναφέρονται στα αποτελέσματα, με ενδεικτικό το ποσοστό ασθενών που παρουσίασαν ανάλογη εικόνα.

Από τα αποτελέσματα του πίνακα 24, όπου παρουσιάζουμε το ποσοστό φορέων με κύστεις σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης), φαίνεται ότι οι κύστεις παρουσιάζονται αργά σε αρκετούς ασθενείς. Κύστεις έχουν όμως εντοπιστεί και σε άτομα των οικογενειών αυτών, που δεν είναι φορείς του υπεύθυνου απλότυπου, σ' ένα σημαντικό ποσοστό (28.6 %) (πίνακας 22). Το γεγονός αυτό, μαζί με την απουσία κύστεων στην πλειοψηφία των φορέων, τουλάχιστο στα αρχικά στάδια, μειώνει σημαντικά τη διαγνωστική σημασία των κύστεων, οι οποίες αποδεικνύονται μη απαραίτητες για τη διάγνωση. Τίθεται όμως και σε αμφιβολία η σημασία των κύστεων στην όλη παθογένεια της νόσου. Δυστυχώς δεν έχουμε μελέτες στον Κυπριακό πληθυσμό, για τη συχνότητα των κύστεων γενικά, ιδίως των απλών μονήρων, ώστε να αξιολογήσουμε καλύτερα την παρατηρηθείσα συχνότητα των κύστεων ανάμεσα στους μη – φορείς.

### **7.3. Ιστοπαθολογία.**

Τα ευρήματα από τη νεφρική βιοψία δεν είναι παθογνωμονικά για τη νόσο, μπορούν ωστόσο να βοηθήσουν, συμπληρώνοντας τις πληροφορίες από το οικογενειακό ιστορικό και τα κλινικά ευρήματα. Η υπεροχή των βλαβών από τα ουροφόρα σωληνάκια σε σχέση με τα αγγειακά σπειράματα είναι χαρακτηριστική.

Η αναγνώριση της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης των ουροφόρων σωληναρίων προκαλεί το ενδιαφέρον των ερευνητών, ενώ πολύ σημαντικές θεωρούνται και οι παρατηρήσεις των Marie Gubler, Cohen και Hoyer [56,57] για την απουσία αντίδρασης των σωληναριακών βασικών μεμβρανών σε ασθενείς με Νεφρωνόφθιση, με αντισώματα κατά της βασικής μεμβράνης. Η πρώτη διαπίστωσε μειωμένη αντίδραση των σωληναρίων με αντισώματα κατά της λαμινίνης και του κολλαγόνου τύπου IV, παρατήρηση που δεν επιβεβαίωσαν οι άλλοι ερευνητές. Η παρατήρηση αυτή πιθανό να έχει ανοίξει το δρόμο στη μελέτη της παθογένειας της νόσου και στην ανάπτυξη ειδικών αντισωμάτων κατά της σωληναριακής βασικής μεμβράνης (κάτι ανάλογο με το σύνδρομο Alport), ώστε η νεφρική βιοψία να παρέχει περισσότερες και πιο παθογνωμονικές πληροφορίες.

### **Γενετική της νόσου.**

Η νόσος κληρονομείται με τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα, όπως παρουσιάστηκε και στις δικές μας οικογένειες, χωρίς παρεκκλίσεις. Δεν παρατηρήσαμε περιπτώσεις συνύπαρξης αυτόσωμης επικρατούσας και υπολειπόμενης κληρονομικότητας, σε καμιά από τις οικογένειές μας.

Όπως αναφέρθηκε και πιο πριν, παρατηρήσαμε την εμφάνιση της νόσου ενωρίτερα και ασφαλώς σε βαρύτερη μορφή στις μετέπειτα γενεές. Το φαινόμενο αυτό της



“επίσπευσης” [124,136-139] έχει παρατηρηθεί και σε άλλες γενετικές και μη νόσους [124, 136, 140-145]. Σε κάποιες περιπτώσεις το φαινόμενο αυτό έχει σχέση με το φύλο του γονέα, από τον οποίο ο ασθενής έχει κληρονομήσει το παθολογικό γονίδιο, οπότε το φαινόμενο αποκαλείται “imprinting” (αποτύπωση) [124]. Τέτοιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στη συγγενή μορφή μυϊκής δυστροφίας όπου η νόσος εκδηλώνεται νωρίτερα και σε βαρύτερη μορφή όταν το γονίδιο έχει κληρονομηθεί από την μητέρα και στη νόσο του Huntington όπου συμβαίνει το αντίθετο, βαρύτερη δηλαδή νόσος όταν το κληρονομηθέν παθολογικό γονίδιο προέρχεται από τον πατέρα [124]. Το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρήθηκε στις δικές μας οικογένειες.

Αρκετοί γενετιστές έχουν εκφράσει τις επιφυλάξεις τους για την ύπαρξη του φαινομένου αυτού, άλλοι όμως το έχουν δεχτεί και έχουν δημοσιεύσει αρκετές αναφορές, στις οποίες διαπιστώνουν την ύπαρξή του. Ενώ όμως ο ακριβής μηχανισμός του γενετικού αυτού φαινομένου δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί, οι σχετικές παρατηρήσεις και αναφορές που έχουν γίνει, ενοχοποιούν ως αιτία μια αστάθεια του γενετικού υλικού (DNA), όπως ασταθείς μεταλλάξεις [124]. Σημαντική είναι και η διαπίστωση του φαινομένου σε περιπτώσεις “τριπλών επαναλήψεων” στο DNA [139]. Σε νόσους με μεγάλη χρωματοσωματική (locus) και γονιδιακή (allelic) ετερογένεια, το φαινόμενο αναμένεται σε μεγαλύτερο βαθμό.

Οι διαφωνίες που παρατηρούνται στη βιβλιογραφία όσον αφορά στην ηλικία επέλευσης του τελικού σταδίου της νόσου, ίσως να οφείλονται σε σημαντικό βαθμό στο φαινόμενο αυτό, αφού ο μέσος όρος είναι διαφορετικός σε κάθε γενεά. Οι Giangiacomo και συνεργάτες αναφέρουν περίπτωση ασθενούς ο οποίος εκδήλωσε νεφρική ανεπάρκεια στην ηλικία των 10.5 ετών, ενώ οι πρόγονοί του σε μεγαλύτερη ηλικία (5<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> δεκαετία), με σαφή αυτόσωμη επικρατούσα κληρο-

νομικότητα [44]. Ίσως το περιστατικό αυτό, για το οποίο οι συγγραφείς προβληματίζονται αν πρόκειται για κυστική μυελική νόσο ή νεφρωνόφθιση, να μην είναι τίποτε άλλο παρά η απόδειξη του φαινομένου της “επίσπευσης”.

Η ύπαρξη του φαινομένου αυτού, εκτός από το επιστημονικό παρουσιάζει και πρακτικό ενδιαφέρον, αφού οι απόγονοι κάποιων ασθενών που έχουν κληρονομήσει το γονίδιο κάποιας νόσου, προβλέπεται ότι θα νοσήσουν νωρίτερα και σε βαρύτερη μορφή. Στο φαινόμενο αυτό αποδίδουμε και την περίπτωση του ασθενούς ΓΜ (οικογένεια 4903), ο οποίος οδηγήθηκε σε τελικό στάδιο ΧΝΑ σε ηλικία 48 ετών, ενώ η μητέρα του, από την οποία κληρονόμησε το παθολογικό γονίδιο, είναι ηλικίας 71 ετών και παρουσιάζει ΧΝΑ σε προχωρημένο στάδιο (Κάθαρση Κρεατινίνης 28 ml/min). Αυτό επισημαίνει από τη μια την ανάγκη για έγκαιρο έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας στους απογόνους και την εφαρμογή μέτρων για σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας σε πρώιμα στάδια και από την άλλη την ανάγκη για έλεγχο και των προγόνων, προτού αποφανθούμε για την απουσία της νόσου σε αυτούς.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η Κυστική Μυελική Νόσος είναι μια κληρονομική νόσος, πολύ συχνή στην Κύπρο, που σε μερικές περιοχές παρουσιάζεται ως ενδημική.
2. Είναι αθόρυβη, κι αυτό δυσκολεύει πολύ τη διάγνωση, ώστε να πιστεύεται ότι αρκετές περιπτώσεις ακόμη παραμένουν αδιάγνωστες.
3. Οι κύστεις δεν είναι σύνηθες εύρημα ιδίως στα αρχικά στάδια της νόσου, ώστε η ονομασία «Κυστική Μυελική Νόσος» να θεωρείται ατυχής όσο και προβληματική, αφού εύλογα κανείς θα ανέμενε κύστεις για να θέσει τη διάγνωση.
4. Η νόσος παρουσιάζεται σε μικρότερη ηλικία στις ακολουθούμενες γενεές (επίσπευση ή anticipation), χωρίς να είναι ακόμα γνωστοί οι ακριβείς λόγοι αυτού του φαινομένου.
5. Η σχέση της νόσου με τις μεταβολικές διαταραχές του ουρικού οξέος, αν και σημαντική, δε φαίνεται να είναι αιτιολογική.
6. Η παθογένεια της νόσου δεν είναι ακόμα γνωστή, όμως οι ιστολογικές βλάβες συνηγορούν για πρωτοπαθή βλάβη στο νεφρικό σωληνάριο και ειδικότερα στη βασική του μεμβράνη.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός** της παρούσας διατριβής είναι η κλινική παρουσίαση της KMN στις κυπριακές οικογένειες, για τις οποίες το υπεύθυνο γονίδιο έχει εντοπιστεί στο χρωματόσωμα 1(1q21).

Το **υλικό** μας απετέλεσαν 386 μέλη επτά μεγάλων οικογενειών από μια περιοχή της Πάφου (Κύπρος), όπου η νόσος έχει διαγνωστεί με μεγάλη συχνότητα. Έγινε προσπάθεια ώστε να μελετηθεί ο μεγαλύτερος δυνατός αριθμός ατόμων που ανήκαν σε αυτές τις επτά μεγάλες οικογένειες. Η μελέτη περιελάμβανε λεπτομερές ιστορικό, κλινική και εργαστηριακή εξέταση, καθώς επίσης εξέταση με υπερήχους και βιοψία νεφρού όπου αυτή ήταν δυνατή. Ειδικότερα σε 213 άτομα από αυτά εφαρμόστηκε η μέθοδος ανάλυσης – σύνδεσης του DNA. Πλήρης κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος έγινε σε 86 άτομα, σχεδόν πλήρης σε 81 άτομα, ενώ 46 άτομα δεν προσήλθαν για εξετάσεις.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι:

1. Η νόσος είναι αρκετά συχνή στη συγκεκριμένη περιοχή της Κύπρου, όπου αποτελεί την πιο συχνή αιτία (36.9%) που οδηγεί σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.
2. Παρουσιάζει σημαντικό εύρος στην ηλικία επέλευσης του τελικού σταδίου ΧΝΑ, με μέσο όρο τα 57.5 έτη και με έντονο το φαινόμενο της επίσπευσης (anticipation).
3. Η νόσος προσβάλλει ισότιμα άνδρες και γυναίκες.
4. Υπέρταση παρατηρήθηκε στο 53.3% των φορέων της νόσου και ήταν συχνότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (ποσοστό 64.4 % έναντι 36.6%). Στα αρχικά στάδια της νόσου και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία η

υπέρταση παρατηρήθηκε σε χαμηλό ποσοστό (13.3%) ενώ κατά το τελικό στάδιο διαπιστώθηκε σε ποσοστό 80.8%.

5. Παρατηρήθηκε αυξημένη αποβολή νατρίου (FENa) στους φορείς σε σχέση με τους μη-φορείς, η οποία ήταν συχνότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες φορείς και εντονότερη κατά το τελικό στάδιο της νόσου.
6. Η υπερουριχαιμία ήταν πολύ συχνό εύρημα στους φορείς της νόσου σε ποσοστό 47.8%, το οποίο ανέρχεται στο 86.4% κατά το ΤΣΧΝΑ. Η απουσία της όμως από ένα εξίσου σημαντικό ποσοστό ασθενών, αποκλείει την άμεση αιτιολογική της σχέση με τη νόσο.
7. Τα ευρήματα από τα ούρα σχεδόν απουσίαζαν παντελώς όπως αναμενόταν.
8. Οι νεφρικές κύστες απουσιάζουν από την πλειοψηφία των ασθενών στα αρχικά στάδια της νόσου, ενώ εμφανίζονται με μεγάλη συχνότητα στο τελικό της στάδιο. Μόνο στο 39.4% του συνόλου των εξετασθέντων φορέων παρατηρήθηκαν νεφρικές κύστες, ποσοστό που ανήλθε στο 76.5% κατά το ΤΣΧΝΑ. Οι κύστες ήταν φλοιο-μυελικές (48.1%), μυελικές (29.6%) ή φλοιϊκές (22.2%). Κύστες παρατηρήθηκαν και σε ένα σημαντικό ποσοστό (28.6%) στους μελετηθέντες μη-φορείς.
9. Δεν υπάρχουν παθολογικά ιστοπαθολογικά ευρήματα για τη νόσο, η οποία παρουσιάζεται σαν μια χρόνια διαμεσο-σωληναριακή νεφροπάθεια, με ατροφία των ουροφόρων σωληναρίων, λεμφοκυτταρική διήθηση και διαφόρου βαθμού διάμεση ίνωση. Χαρακτηριστική αλλά όχι παθολογική είναι η πάχυνση της σωληναριακής βασικής μεμβράνης με “πεταλλιώδη” εμφάνιση. Σε προχωρημένα στάδια η νόσος προσβάλλει επίσης τα νεφρικά σπειράματα, τα οποία παρουσιάζουν περιπειραματική ίνωση και σπειραματοσκλήρυνση.
10. Η νεφρική μεταμόσχευση αποτελεί ασφαλή μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στο τελικό στάδιο της νόσου, τα δε αποτελέσματα

είναι εξίσου καλά όπως και στον υπόλοιπο πληθυσμό νεφροπαθών. Μέχρι τώρα δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανεμφάνισης της νόσου στο νεφρικό μόσχευμα.

**Συμπερασματικά** θα λέγαμε πως η κυστική μυελική νόσος είναι μια συχνότερη νεφροπάθεια από ότι επιστεύτο μέχρι σήμερα, σε κάποιες δε περιοχές, όπως στη Πάφο της Κύπρου πολύ συχνή. Πρόκειται για μια ασυμπτωματική – ολιγοσυμπτωματική νόσο, της οποίας η διάγνωση παρουσιάζει ακόμα αρκετές δυσκολίες. Η εφαρμογή των προσφάτων προόδων της γενετικής στη νόσο έχει κινήσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών διεθνώς. Πιστεύουμε ότι η συστηματική προσπάθεια κλινικής και γενετικής μελέτης της νόσου θα προσφέρει περισσότερες γνώσεις για την παθογένειά της, θα καθορίσει σαφέστερα κλινικά ή άλλα διαγνωστικά κριτήρια και θα οδηγήσει σε αποτελεσματικότερους τρόπους αντιμετώπισής της.

## SUMMARY

The aim of this study is the clinical presentation of Medullary Cystic Kidney Disease (MCKD) among the Cypriot families for which the responsible gene has recently been mapped on Chromosome 1 (1q21).

Our material consisted of 386 individuals, belonging to seven large families from a region in Pafos (Cyprus) where this disease has been diagnosed in high frequency. An effort was made to study the largest possible number of individuals among these seven large families. The study included a detailed medical history, clinical examination and laboratory tests, as well as ultrasonography and kidney biopsy wherever possible. In particular, DNA linkage analysis was applied in 213 individuals. Eighty-six (86) individuals had complete clinical and laboratory investigations, 81 individuals had almost complete investigations while 46 individuals did not appear for the investigations.

The results showed that:

1. The disease is quite frequent in this particular region of Cyprus, where it is the single most common cause (36.9%), leading to end stage renal failure.
2. There is a wide age range of end stage renal failure, with a mean of 57.5 years and an impressive anticipation phenomenon.
3. The disease affects men and women equally.
4. Hypertension was observed in 53.3% of the carriers and it was commoner among men than women (64.4% and 36.6% respectively). At the early stages of the disease with intact renal function, hypertension was observed at a lower percentage (13.3%), while towards end stage renal failure it was commoner at a percentage of 80.8%.



5. There was increased sodium loss (FENa) among carriers than in non-carriers, commoner among men than women and worse towards end stage renal failure.
6. Hyperuricemia was a very common finding among the carriers of the disease (47.8%), the incidence of which rose to 86.4% towards ESRF. Its absence however from a significant number of patients, excludes it from being directly and cause-effectively related to the disease.
7. Urine findings are almost totally absent as expected.
8. Renal cysts are absent in the majority of the patients at the early stages of the disease, while they are commonly present at its end stage. Renal cysts were observed in 39.4% among all examined carriers, while the incidence increased up to 76.5% towards ESRF. The cysts were cortico-medullary (48.1%), medullary (29.6%) or cortical (22.2%). Renal cysts have also been observed in a significant percentage (28.6%) among non-carriers.
9. There are no pathognomonic histopathological findings for the disease, which presents as a chronic tubulo-interstitial nephropathy, with renal tubular atrophy, lymphocytic infiltration and variable degree of interstitial fibrosis. Tubular basement membrane thickening with lamellation is characteristic but not pathognomonic. In more advance stages there is also involvement of the glomeruli with periglomerular fibrosis and glomerular sclerosis.
10. Renal transplantation remains a safe method of renal function replacement at ESRF. The results are as good as in transplantation from other causes. There are no reports about recurrence of the disease in the graft.

In conclusion, we would like to stress that medullary cystic kidney disease is commoner than previously believed and in some areas, like Pafos in Cyprus, is very common. It is a silent disease with yet great diagnostic difficulties. The application

of the recent genetic advances of this disease has been in the interest of many researchers world - wide. We believe that the systemic effort of clinical and genetic study of this disease will offer more knowledge for its pathogenesis, will determine more clear clinical or other diagnostic criteria and will eventually lead to more effective means of treatment.

## Βιβλιογραφία

1. Borkowski GP, Paushter DM. Computed Tomography of the kidney. In: Jacobson, Striker, Klahr, eds. The Principles and Practise of Nephrology. B.C.Decker, inc, Philadelphia, Hamilton, 1991; 31: 193-203
2. Bosniak MA. The Use of the Bosniak Classification System for Renal Cysts and Cystic Tumors. The Journal of Urology 1997; 157: 1852-1853
3. Elzouki AY, Al-Suhaibani H, Mirza K, Al-Sowailem AM. Thin-Section Computed Tomography Scans Detect Medullary Cysts in Patients Believed to Have Juvenile Nephronophthisis. Am J Kidney Dis 1996; 27(2): 216-219
4. Thorn GW, Koepf GF & Clinton MC Jr. Renal failure simulating adrenocortical insufficiency. New England Journal of Medicine 1944; 231: 76-85
5. Smith CH & Graham JB. Congenital medullary cysts of the kidneys with severe refractory anemia. American Journal of Diseases of Children 1945; 69: 369-377
6. Betts P, Forrest-Hay I. Juvenile nephronophthisis. Lancet 1973; 2: 475-478
7. Link DP, Hansen S, Palmer J. High dose excretory urography and medullary cystic disease of the kidney. AJR 1979; 133: 303-305
8. Mena E, Bookstein JJ, McDonald FD, Gikas PW. Angiographic findings in renal medullary cystic disease. Radiology 1974; 110: 277-281

9. Mochizuli T, Wu G, Hayashi T, Xenofontos S, Veldhuisen B, Saris JJ, Reynolds D, Cai Y, Gabow P, Pierides A, Kimberling W, Breuning M, Deltas CC, Peters D and Somlo S. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272: 1339-1342
10. Daoust MC, Reynolds DM, Bichet DG, Somlo S. Evidence for a third genetic locus autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics* 1995; 25: 733-736
11. Bogdanova N, Dworniczak B, Dragova D, Todorov V, Dimitrakov D, Kalinov K, Hallmayer J, Horst J, Kalaydjieva L. Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Bulgaria. *Hum Genet* 1995; 95: 645-650
12. De Almeida S, De Almeida E, Peters D, Pinto JR, Tavora I, Lavinha J, Breuning M, Prata MM. Autosomal dominant polycystic kidney disease evidence for the existence of a third locus in a Portuguese family. *Hum Genet* 1995; 96: 83-88
13. Turco E, Clementi M, Rossetti S, Tenconi R, Pignatti PF. An Italian family with autosomal dominant polycystic kidney disease unlinked to either the PKD1 or PKD2 gene. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 759-761
14. Antignac C, Arduy CH, Beckmann JS, Benessy F, Gros F, Medhioub M, Hildebrandt F, Dufier J-L, Kleinknecht C, Broyer M, Weissenbach J, Habib R, Cohen D. A gene for familial juvenile nephronophthisis (recessive medullary cystic kidney disease) maps to chromosome 2p. *Nature Genet* 1993; 3:342-345

15. Hildebrandt F. Identification of a gene for nephronophthisis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1334-1336
16. Haider NB, Carmi R, Shalev H, Sheffield VC, Landau D. A bedouin kindred with infantile nephronophthisis demonstrates linkage to chromosome 9 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1404-1410
17. Omran H, Fernandez C, Jung M, Haeffner C, Fargier B, Villaquiran A, Waldherr R, Gretz N, Brandis M, Rueschendorf F, Reis A, Hildebrandt. Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis, on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. *Am J Hum Genet* 2000; 66:118-127
18. Christodoulou K, Tsingis M, Stavrou C, Eleftheriou A, Papapavlou P, Patsalis P, Ioannou P, Pierides A, Deltas C. “*Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease (ADMCKD)*”. *Human Molecular Genetics* 1998; 7 (5): 905-911
19. Scolari F, Viola BF, Amoroso A, Caridi G, Ghiggeri GM, Casari G, Maiorca R. Identification of a new locus for Medullary Cystic Disease on Chromosome 16. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 (9): (Abstracts, A 48)
20. Fuchshuber A, Deltas C, Berthold S, Stavrou C, Vollmer M, Burton C, Feest T, Krieter D, Gal A, Brandis M, Pierides A, Hildebrandt F. “ *Autosomal Dominant Medullary Cystic Kidney Disease: evidence of gene locus heterogeneity*”. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1955-1957
21. Kroiss S, Huck K, Berthold K, Roschendorf F, Scolari F, Caridi G, Ghiggeri GM, Hildebrandt F, Fuchshuber A. Evidence of further genetic heterogeneity

- in autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 818-821
22. Bernstein J. “ *A Classification of Renal Cysts*”. In: Kenneth D. Gardner Jr. and Jay Bernstein eds. “ *The Cystic Kidney*”, Kluwer Academic Publishers, Dord-recht, Boston, London 1990; 147-170
  23. Fanconi VG, Hanhart E, Albertini A, Uhlinger E, Dolivo G & Prader A .Die familiäre juvenile Nephronophthise (die idiopathische parenchymatose Schrumpfniere) *Helvetica Paediatrica Acta* 1951; 6: 1- 49
  24. Strauss MB. Clinical and pathological aspects of cystic disease of the renal medulla. *Annals of Internal Medicine* 1962; 57: 373-381
  25. Goldman SH, Walker SR, Merigan TC, Gardner KD, and Bull JC. Hereditary Occurrence of Cystic Disease of the Renal Medulla. *The New England Journal of Medicine* 1966; 274 (18): 984-992
  26. Gardner KD. Juvenile nephronophthisis and renal medullary cystic disease. In: Gardner KD Jr, ed. *Cystic Diseases of the Kidney*. John Wiley & Sons, New York 1976; 173-185
  27. Strauss MB, Sommers SC. Medullary cystic disease and familial juvenile nephronophthisis: Clinical and pathological identity. *N Engl J Med* 1967; 277: 863-864
  28. Burke JR, Inglis JA, Craswell PW, Mitchell KR, Emmerson BT. Juvenile nephronophthisis and medullary cystic disease - the same disease (report of a

- large family with medullary cystic disease associated with gout and epilepsy). Clin Nephrol 1982; 18: 1-8
29. Grantham JJ, Reckling JB & Slusher SL. "Renal Cystic Disorders" IN: Suki WN and Massry SG eds. Therapy of Renal Diseases and Related Disorders. Kluwer Academic Publishers, 2<sup>nd</sup> edition 1991; 557-558
  30. Gardner KD Jr. Evolution of clinical signs in adult-onset cystic disease of the renal medulla. Ann Int Med 1971; 74: 47-54
  31. Hildebrandt F, Omram H. New insights: nephronophthisis-medullary cystic kidney disease. Pediatr Nephrol 2001; 16: 168-176
  32. Hildebrandt F, Otto E. Molecular Genetics of Nephronophthisis and Medullary Cystic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1753-1761
  33. Stavrou C, Pierides A, Zouvani I, Kyriacou K, Antignac C, Neophytou P, Christodoulou K and Deltas CC. Medullary Cystic Kidney Disease with Hyperuricemia and Gout in a Large Cypriot Family: No Allelism with Nephronophthisis Type I. Am J of Med Genetics 1998; 77: 149-154
  34. Massari PU, Hsu CH, Barnes RV, Fox IH, Gikas PW, Weller JM. Familial Hyperuricemia and Renal Disease. Arch Intern Med 1980; 140: 680-684
  35. Simmonds HA, Warren DJ, Cameron JS, Potter CF and Farebrother DA. Familial Gout and renal failure in young women. Clin Nephrol 1980; 14 (4): 176-182

36. Green A, Kinirons M, O'Meara Y, Donohoe J, Murphy S and Carmody M. Familial adult medullary cystic disease with spastic quadriparesis: a new disease association. *Clin Nephrol* 1990; 33 (5): 237-240
37. Richmond JM, Whitworth JA and Kincaid-Smith PS. Familial interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1981; 16 (3): 109-113
38. Goor WV, Kooiker CJ and Mees EJD. An unusual form of renal disease Associated with gout and hypertension. *J clin Path* 1971; 24: 354-359
39. Wringley KA, Sherman RL, Ennis FA, Becker EL, New York. Progressive Hereditary Nephropathy. *Arch Intern Med* 1973; 131: 240-244
40. Bernstein J and Gardner KD Jr. Hereditary tubulointerstitial nephropathies. IN: Brenner BM and Star JH eds. *Contemporary issues of Nephrology*, Vol 10, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London and Melbourne 1983; 335-357
41. Gardner KD Jr. Medullary and Miscellaneous Renal Cystic Disorders. IN: Schrier RW and Gottschalk CW eds. *Diseases of the Kidney*. Little, Brown and Company, Boston / Toronto, 1988;1: 559-571
42. Stapleton FB. Nephronophthisis – Medullary Cystic Disease Complex. IN: Jacobson, Striker, Klahr, eds. *The Principles and practise of Nephrology*. B C Decker, Inc. Philadelphia – Hamilton 1991; 373 – 376
43. Chamberlin BC, Hagge WW, Stickler B. Juvenile Nephronophthisis and Medullary Cystic Disease. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 485 – 491



44. Giangiacomo J, Monteleone PL, Witzleben CL. Medullary Cystic Disease vs Nephronophthisis. A Valid Distinction? JAMA 1975; 232 (8): 629-31
45. Duffier JL, Orssaud D, Dhermy P, Gubler MC, Gagnadoux MF, Kleinknecht C, Broyer M. Ocular changes in some progressive hereditary nephropathies. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 525 – 530
46. Rayfield EJ, McDonald FD. Red and Blonde Hair in Renal Medullary Cystic Disease. *Arch Intern Med* 1972;130: 72-75
47. Eiser AR, Grishman E, Neff MS, Allerhand J, Slifkin RF. Nephronophthisis with Massive Proteinuria. *American Journal of Kidney Diseases* 1983;II (6): 640-644
48. Mongeau JG, Worthen HG. Nephronophthisis and Medullary Cystic Disease. *American Journal of Medicine* 1967; 43: 345 – 355
49. Welling LW, Grantham JJ. Cystic and developmental diseases of the Kidney. In: Brenner BM, Rector FC Jr. *The Kidney*, 4<sup>th</sup> edition. Saunders, Philadelphia 1991; 1657-1694
50. Grossman A, Rosenberg ER, Bowie JD, Ram P, Merten DF. Sonographic diagnosis of Renal Cystic Diseases. *AJR* 1983; 140: 81-85
51. Levine E, Grantham JJ. The Role of Computed Tomography in the Evaluation of Adult Polycystic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 1981; I (2): 99-105
52. Thomsen HS, Levine E, Meilstrup JW, Van Slyke MA, Edgar KA, Barth JC, Hartman DS. Renal Cystic Diseases. *Eur Radiol* 1997; 7: 1267-1275

53. Neumann HPH, Zauner I, Strahm B, Bender BU, Schollmeyer P, Blum U, Rohrbach R, Hildebrandt F. Late occurrence of cysts in autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1242-1246
54. Welling LW and Grantham JJ. Cystic diseases of the kidney. IN: Tisher CC and Brenner BM eds. *Renal Pathology with clinical and functional correlations*, JB Lippincott Company, Philadelphia 1989; 1254-7
55. Hildebrand F, Waldherr R, Kutt R, Brandis M. The nephronophthisis complex: clinical and genetic aspects. *Clin Investig* 1992; 70: 802-808
56. Gubler MC, Mounier F, Foidart JM, Naizo C, Gros F, Lacoste M, Beziau A. Ultrastructural and Immunohistochemical Study of the RBM in Familial Juvenile nephronophthisis. IN: Price RG, Hudson BG eds. *Renal Basement Membranes in Health and Disease*. London, Academic Press, 1987; 389-98
57. Cohen A, Hoyer JR. Nephronophthisis. A primary Tubular Basement Membrane Defect. *Laboratory Investigation* 1986; 55 (5): 564-72
58. Dahan K, Fuchshuber A, Adamis S, Smaers M, Kroiss S, Loute G, Cosyns JP, Hildebrandt F, Verellen-Dumoulin C, Pirson Y. Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy and Autosomal Dominant Medullary Cystic Kidney Disease Type 2: Two Facets of the Same Disease? *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2348-2357
59. Zollinger HU, Mihatsch MJ, Edefondi A et al. Nephronophthisis (medullary cystic disease of the kidney): a study using electron microscopy, immuno-

fluorescence, and a review of the morphological findings. *Helv Paediatr Acta* 1980; 35: 509-530

60. Scolari F, Ghiggeri GM, Casari G, Amoroso A, Puzzer D, Caridi GL, Valzorio B, Tardanico R, Vizzardi V, Savoldi S, Viola BF, Bossini N, Prati E, Gusmano R, Maiorca R. Autosomal Dominant medullary cystic disease: a disorder with variable clinical pictures and exclusion of linkage with the NPH1 locus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2536 – 2546
61. Cohn DH, Scohat T, Yahav M, Ilan T, Rechavi G, King L, Shohat M. A locus for an Autosomal Dominant Form of Progressive Renal Failure and Hypertension at Chromosome 1q21. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 647 – 651
62. Auranen M, Ala-Mello S, Turunen JA, Jarvela I. Further evidence for linkage of autosomal-dominant medullary cystic disease on chromosome 1q21. *Kidney International* 2001; 60: 1225-1232
63. Koptides M, Mean R, Stavrou C, Pierides A, Demetriou K, Nakayama T, Hildebrandt F, Fuchshuber A, Deltas CC. Novel NPR1 polymorphic variants and its exclusion as a candidate gene for medullary cystic kidney disease (admckd) type 1. *Mol Cell Probes* 2001 Dec; 15 (6): 357-61
64. Resnick J, Brown S, Vernier RL. Normal development and experimental models of cystic renal disease, In: Gardner KD Jr ed. *Cystic diseases of the kidney*. New York: John Wiley & Sons 1976; 221-241
65. Scolari F, Viola BF, Prati E, Ghiggeri GM, Caridi G, Amoroso A, Casari G, Maiorca R. Medullary Cystic Kidney Disease: Past and Present. *Contrib Nephrol Basel, Karger*, 2001; 136: 68-78

66. Σταύρου Χ. Κυστική Μυελική νόσος των νεφρών. Στο βιβλίο των Π.Ν. Ζηρογιάννη και Αθ. Αγραφιώτη, “Κληρονομικές Παθήσεις των Νεφρών” Από τα πρακτικά του 2<sup>ου</sup> Πανελληνίου συμποσίου, Βόλος 27-29 Ιανουαρίου 2000; 232-251
67. Zerres K, Volpel MC, Weiss H. Cystic kidneys. Genetics, pathologic anatomy, clinical picture and prenatal diagnosis. *Hum Genet* 1984; 68(2): 104-35
68. Gusmano R, Ghiggeri GM, Caridi G. Nephronophthisis-medullary cystic disease: clinical and genetic aspects. *J Nephrol* 1998;11 (5): 224-8
69. Beyler SA. Diagnosis of Genetic diseases in the preimplantation embryo. *Lab Med* 1993; 24: 642-647
70. Hildebrandt F, Jungers P, Grunfeld JP. Medullary cystic and medullary sponge renal disorders. In: Schrier RW, Gottschalk CW eds. *Diseases of the kidney*, 6<sup>th</sup> ed. Little Brown, Boston 1996; 499-520
71. Yendt ER: Medullary sponge kidney, In: Gardner KD, Bernstein J eds. *The Cystic Kidney*. Kluwer, Dordrecht 1990; 379-392
72. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine Baltimore* 1960;39: 405
73. Beck LH. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int* 1986; 30: 280
74. Calabrese G, Simmonds HA, Cameron JS, Davies PM. Precocious Familial gout with reduced fractional urate clearance and normal purine enzymes. *Q J Med* 1990; 75: 441

75. Puig JG, Miranda ME, Mateos FA et al. Hereditary nephropathy associated with hyperuricemia and gout. *Arch Intern Med* 1993; 153:357
76. Kamatani N, Moritani M, Yamanaka H, Takeuchi F, Hosoya T, Itakura M: Localization of a gene for familial juvenile hyperuricemic nephropathy causing underexcretion -type gout to 16p12 by genome-wide linkage analysis of a large family. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 925-929
77. Stiburkova B, Majewski J, Sebesta I, Zhang W, Ott J, Kmoch S. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: Localization of the gene on chromosome 16p11.2 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1989-1994
78. Pirulli D, Puzzer D, De Fusco M, Crovella S, Amoroso A, Scolari F, Viola BF, Maiorca R, Caridi G, Savoldi S, Ghiggeri G, Casari G. Molecular analysis of uromodulin and SAH genes, positional candidates for autosomal dominant medullary cystic kidney disease linked to 16p12. *J Nephrol* 2001; 14: 392-396
79. Bennett WM. Lead nephropathy. *Kidney Int* 1985; 28:212
80. Wedeen RP, Mallik DK, Batuman v. Detection and treatment of occupational led nephropathy. *Arch Int Med* 1979; 139:53
81. Barry AF, Axelson RA, Trollove P. Analgesic nephropathy: its present contribution to the renal mortality and morbidity profile. *Medical Journal of Australia* 1974; 1: 31-6

82. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 1984; 310: 563-72
83. Turco AE, Bresin E, Rossetti S, Peterlin B, Morandi R, Pignatti PF: Rapid DNA-based prenatal diagnosis by genetic linkage in three families with Alport's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:174-179
84. Old JM et al: First trimester fetal diagnosis for haemoglobinopathies. *Lancet* 1986; 2:763
85. Woo DD, Miao SY, Pelayo JC, Woolf AS. Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. *Nature* 1994; 21:368 (6473): 750-3
86. Farr LE, Smadel JE: The effects of dietary protein on the course of nephrotoxic nephritis in rats. *J Exp Med* 1939; 70:515
87. Kleinknecht D, Salusky I, Broyer M et al: Effect of various protein diets on growth, renal function and survival of uremic rats. *Kidney Int* 1979; 15:534
88. Salusky I, Kleinknecht C, Broyer M et al: Prolonged renal survival and stunting, with protein-deficient diets in experimental uremia. *J Lab Clin Med* 1981; 97:21
89. Neugarten J, Feiner HD, Schacht RG et al: Amelioration of experimental glomerulonephritis by dietary protein restriction. *Kidney Int* 1983; 24:595
90. Ichikawa I, Yoshida Y, Fogo A: Glomerular hemodynamic changes vs. hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1989; 35: 654

91. Rennke HG, Klein PS: Pathogenesis and significance of non-primary focal and segmental glomerular sclerosis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 443
92. Pettinger WA, Lee HC, Reisch J et al: Long term improvement in renal function after short term strict blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension* 1989; 13: 766
93. Anderson S, Rennke HG, Garcia DL et al. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989; 36:526. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77:1925
94. Keane WF, Anderson S, Aurell M et al: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. *Am Intern Med* 1989; 111:503
95. Herlitz H, Edeno C, Mulec H et al: Captopril treatment of hypertension and renal failure in systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1984; 38:253
96. Bjorck S, Nyberg G, Mulec H et al: Beneficial effects of angiotensin Converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J* 1986; 293: 471
97. Ruilope LM, Miranda B, Morales JM et al: Converting enzyme Inhibition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 120
98. Hande KR, Noone RM, Stone WJ: Severe Allopurinol Toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984; 76 (1): 47-56

99. Eisenstein B, Davidovitz M, Garty BZ, Shmueli D, Ussim A, Stark H. Severe tubular resistance in a child with familial juvenile nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6 (1) : 57-9
100. The ASC / NIH renal transplantation registry. Renal transplantation in congenital and metabolic diseases. A report from JAMA 1975; 232 (2): 148-53
101. Henriksson C, Andersen HJ, Gustafsson A, Gelin LE. Renal transplantation in children. *Acta Pediatr Scand* 1975; 64(6): 833-8
102. Balfe JW. Transplantation of a 14 year-old girl with nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 1997; 11 (1): 132
103. Nyberg G, Friman S, Svalander C, Norden G. Spectrum of hereditary renal disease in a kidney transplant population. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (6): 859-65
104. Yoshida A, Morozumi K, Koyama K, Takeda A, Uchida k, Tominaga Y, Oikawa T, Fujinami T, Takagi H. Familial juvenile nephronophthisis and renal transplantation in two siblings. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1992; 34 (9): 1035-9
105. Valadez RA, Firlit CF. Renal transplantation in children with oculorenal syndrome. *Urology* 1987; 30 (2): 130-2
106. Zevin D, Ben Bassat M, Weinstein T, Shapira Z, Levi J. Rejection- related nephritic syndrome associated with massive antiglomerular and antitubular basement membrane deposits. *Isr J Med Sci* 1985; 21(11): 915-18



107. Chantler C, Scharer K, Gilli G, Brunner FP, Gurland HJ, Jacobs C, Selwood NH, Wing AJ. Dialysis and renal transplantation of children in Europe 1975; *Acta Paediatr Scand* 1978; 67 (1) : 5-10
108. Gomez Campdera FJ. Renal transplantation from a living donor in nephronophthisis (letter). *An Med Interna* 1989; 6 (2): 106
109. Galan A, Robles NR, Rengel M, Valderrabano F. Nephronophthisis and Kidney transplantation from a kindred living donor (letter). *An Med Interna* 1989; 6 (2): 105
110. Shah B, First MR, Mendoza NC, Clyne DH, Alexander JW, Weiss MA: Alport's Syndrome: Risk of Glomerulonephritis Induced by Antiglomerular Basement-Membrane Antibody after Renal Transplantation. *Nephron* 1988; 50: 34-38
111. Rahnsen F, Munda R, Hariharan S, First MR, Demmy A. Combined kidney-pancreas and parathyroid transplantation: a case report. *Clin Transplant* 1997; 11(4): 341-3
112. Lim EC, Terasaki PI. Outcome of kidney transplantation in different diseases. *Clin Transplant* 1990; 461-9
113. Chagnac A, Zevin D, Weinstein T; Hirsh J, Levi J. Combined tubular dysfunction in medullary cystic disease. *Arc Intern Med* 1986; 146(5): 1007-9
114. King SY, Buttmore A, Lynn KL, Bailey RR. Active treatment of children with end-stage renal failure. *N Z Med J* 1982; 95 (719): 763-6

115. Cameron JC, Moro F, and Simmonds HA. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Paediatr Nephrol* 1993; 7: 105-118
116. Cameron JS. Membranous nephropathy: The treatment dilemma. *Am J Kidney Dis* 1982; 1: 371
117. Ginsberg JM, et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *New England Journal of Medicine* 1983; 309: 1543-6
118. Koopman MG, et al. Circadian rhythm of proteinuria in patients with a nephrotic syndrome. *Clinical Science* 1985; 69: 395-401
119. Koopman MG, et al. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of urinary protein: creatinine ratios. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1989; 4: 9-14
120. Dubois D, Dubois EF. A Formulation to estimate the Approximate Surface Area if Height and Weight Be Known. *Arch Intern Med* 1916;17: 863-871
121. Kelly WN, Palella TD. Gout and other disorders of purine metabolism. IN: Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Martin, Fauci, Root (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, Inc. New York, St Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto. 1991; 1834-1843
122. McBride MB, Simmonds HA and Moro F. Familial renal disease or familial juvenile hyperuricemic nephropathy? *J Inher Metab Dis* 1997; 20:351 – 353

123. Danovich GM, Weinberger J, Berlyne GM. Uric acid advance renal failure. *Clin Sci* 1972; 43: 331-341
124. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. On genetic heterogeneity, anticipation, and imprinting in polycystic kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 7- 20
125. Moudgil A, Bagga A, Kamil ES, Rimoin DL, Lachman RS, Cohen AH, Jordan CS. Nephronophthisis associated with Ellis-van Creveld syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(1): 20-2
126. Swenson RS, Kempson RL, Friedland GW. Cystic Disease of the Renal Medulla in the Elderly. *JAMA* 1974; 228 (11): 1401 – 1404
127. Bennett WM., Simon NM, Krill AE, Weinstein RF, Carone FA. Cystic Disease of the renal medulla associated with retinitis pigmentosa and imino acid abnormalities. *Clin Nephrol* 1975; 4 (1): 25
128. Thomson GR, Weiss JJ, Goldman RT, Rigg GA. Familial occurrence of hyperuricemia, gout and medullary cystic disease. *Arch Intern Med* 1978;138: 1614
129. Berger L, TS' AI-Fan YU. Renal Function in Gout. IV. An Analysis of 524 Gouty Subjects Including Long-Term Follow-Up Studies. *The American Journal of Medicine* 1975; 59: 605 – 613
130. Klinenberg JR, Gonick HC, Dornfeld L. Renal Function Abnormalities in Patients with asymptomatic hyperuricemia. *Arthritis and Rheumatism* 1975; 18 (6): Supplement

131. Dahan K, Fuchshuber A, Adamis S, Smaers M, Kroiss S, Loute G, Cosyns JP, Hildebrandt F, Verellen-Dumoulin C, Pirson. Familial juvenile hyperuricaemic nephropathy and autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2: two facets of the same disease? *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2348-57
132. Duncan H, Dixon ASJ. Gout, Familial Hyperuricaemia and Renal Disease. *Quarterly Journal of Medicine* 1960;113:127-135
133. Kleinknecht C. The Inheritance of Nephronophthisis. IN: Spitzer A and Avner ED eds. *Inheritance of kidney and urinary tract Diseases*. Kluwer Academic Publishers 1990; 14: 277-292
134. Sworn MJ and Eisinger AJ. Medullary cystic disease and juvenile Nephronophthisis in separate members of the same family. *Arch Dis Child* 1972; 47:278
135. Rego JD, Laing FC, Jeffrey RB. Ultrasonographic Diagnosis of Medullary Cystic Disease. *J Ultrasound Med* October 1983; 2: 433-436
136. Fick GM, Johnson AM, Gabow PA. Is there evidence for anticipation in autosomal-dominant polycystic kidney disease? *Kidney Int* 1994; 45 (4): 1153-62
137. Stompe T, Ortwein Swoboda G, Strobl R, Friedmann A. The age of onset of schizophrenia and the theory of anticipation. *Psychiatry Res* 2000; 93 (2):125- 34

138. Han S, Peschel RE. Father-son testicular tumors: evidence for genetic anticipation; a case report and review of the literature. *Cancer* 2000; 88 (10): 2319-25
139. Monckton DG, Gayuela ML, Gould FK, Brock GJ, Silva R, et al. Very large (CAG) (n) DNA repeat expansions in the sperm of spinocerebella ataxia type 7 males. *Hum Mol Genet* 1999; 8(13): 2473-8
140. Yamauchi M, Tsuji S, Hori T. [Molecular cytogenetics of fragile X syndrome] *Nippon Rinsho* 1999; 57(4): 943-9
141. Filla A, De Michele G, Santoro L, Calabrese O, Castaldo I, Giuffrida, Serlenga L, Condorelli DF, Bonuccelli U, Scala R, Coppola G, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 in southern Italy: a clinical and genetic study of 30 families. *J Neurol* 1999; 246(6): 467-71
142. Lee JC, Bridger S, McGregor C, Macpherson AJ, Jones JE. Why children with inflammatory bowel disease are diagnosed at younger age than their affected parent. *Gut* 1999; 44(6): 808-11
143. McInnis MG, McMahon FJ, Crow T, Ross CA, DeLisi LE. Anticipation in schizophrenia: a review and reconsideration. *Am J Med Genet* 1999; 88(6): 686-93
144. Shugart YY, Hemminki K, Vaittinen P, Kingman A, Dong CA genetic study of Hodgkin's lymphoma: an estimate of heritability and anticipation based on the familial cancer data in Sweden. *Hum Genet* 2000; 106 (5): 553-6

145. Stavrou C, Demetriou K, Tombazos C, Psara E, Zouvani I, Kyriacou K, Koptides M, Pierides A, Patsias C, Deltas CC. Autosomal Dominant Medullary Cystic Kidney Disease Type 1. Clinical and Molecular findings in six large Cypriot families. *Kidney Int* 2002; 62: 1385-94