

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Σ. ΣΜΠΥΡΑΚΙΣ**

**ΕΘΝΙΚΑ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΗΝΩΜΕΝΩΝ ΠΟΛΙΤΕΙΩΝ
ΚΛΙΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ, ΤΟΜΕΑΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ W.A. GAHL**

ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΚΥΣΤΙΝΩΣΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟ

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Σ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΥ**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ, ΚΡΗΤΗ 1999

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Σ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ

**ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ
ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ
ΤΗΣ ΚΥΣΤΙΝΩΣΗΣ**

**Η εξέλιξη των χαρακτηριστικών της κυστίνωσης
κατά την περίοδο 1959-1999**

στους γονείς μου

στην Αλεξάνδρα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό σημείωμα		7
Πρόλογος		10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		
1.	Ιστορική ανασκόπηση	16
2.	Μεταβολισμός	20
3.	Γενετική	21
4.	Πορεία νόσου	22
5.	Κλινικά χαρακτηριστικά	
	α. Νεφρική δυσλειτουργία	22
	β. Ανάπτυξη	27
	γ. Οφθαλμοπάθεια	28
	δ. Ενδοκρινικές διαταραχές	29
	ε. Μυοπάθεια	29
	στ. Νευρικό σύστημα	30
	ζ. Καλοήθης και όψιμη κυστίνωση	30
6.	Κυσταμίνη	32
7.	Σκοπός της μελέτης	34
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		
8.	Ασθενείς και μέθοδοι	36
9.	Αποτελέσματα μελέτης σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς	
	α. Διάγνωση	39
	β. Επιβίωση	40
	γ. Ανάπτυξη	40
	δ. Επιβίωση μοσχεύματος	46
	ε. Οφθαλμοπάθεια	49
	στ. Ενδοκρinoπάθειες	52
	ζ. Σκελετικές διαταραχές	52
	η. Περιφερική μυοπάθεια	52
	θ. Φαρυγγική-λαρυγγική δυσλειτουργία	53
	ι. Κεντρικό νευρικό σύστημα	56
	ια. Γαστρεντερικό σύστημα	57
	ιβ. Καρδιαγγειακό σύστημα	57
	ιγ. Ψυχολογικές διαταραχές	58
	ιδ. Επαγγελματική και κοινωνική κατάσταση	58
10.	Αποτελέσματα μελέτης ασθενών με επαρκή νεφρική λειτουργία	
	α. Πληθυσμός	59
	β. Ανάπτυξη	64
	γ. Ομοιόσταση ασβεστίου και φωσφόρου	68
	δ. Νεφρασβέστωση	73
	ε. Υδρονέφρωση και νεφρολιθίαση	83
	στ. Ενδοκρinoπάθειες	83
	ζ. Γαστρεντερικό σύστημα	83
	η. Οφθαλμοπάθεια	83
	θ. Νευρικό σύστημα	84
	ι. Ανοσοποιητικό-αιμοποιητικό σύστημα	85
11.	Συζήτηση	87
12.	Περίληψη	111
13.	Summary	115
14.	Βιβλιογραφία	118
15.	Ευρετήριο πινάκων και εικόνων	130

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Σ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΣ
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ιατρική Σχολή

1980-1987

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

1989-1990

School of Medicine, Glasgow University

Τίτλοι Σπουδών

1987:

Πτυχίο Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

1990:

Master of Science (Medical Science), University of Glasgow

Ειδικότητα

11/1987-2/1990

Χειρουργική

Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Βόλου και Τρίπολης

8/1990-1/1992

Παιδιατρική και Νεογνολογία

Kettering and District General Hospital, Kettering

Ealing General Hospital, London, England

2/1992-7/1992

Παιδιατρική Γαστρεντερολογία και Πνευμονολογία

Sheffield Children's Hospital, Sheffield, England

7/1994-6/1997

Παιδιατρική

New England Medical Center (Tufts University), Boston

The New York Hospital (Cornell University), New York

Τίτλοι Ειδικότητας

1996

Board certification, American Board of Medical Genetics

1997

Board certification, American Board of Pediatrics

Fellowships

1997

Founding Fellow, American College of Medical Genetics

1998

Fellow, American Academy of Pediatrics

Διορισμοί

9/1988-1/1990

Διδάσκων, Σχολή Νοσηλευτικής και Μαιευτικής Βόλου

7/1992-6/1994

Επιστημονικός/Κλινικός Συνεργάτης, Ιατρική Γενετική

National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Νοσοκομεία: National Institutes of Health Clinical Center

National Children's Medical Center, National Naval

Medical Center, Johns Hopkins University Hospital

7/1997-6/2000

Επιστημονικός/Κλινικός Συνεργάτης, Αλλεργία -Ανοσολογία

University of South Florida, Tampa, Florida, USA

Νοσοκομεία: Tampa General, All Children's, Moffitt

Cancer Center & Research Institute, Veterans' Hospital

12/1998-

Σύμβουλος, Medical Care Management Corporation,

Ombudsman Program, Bethesda, Maryland

4/1999-

Σύμβουλος, Glaxo Wellcome

7/1999-

Σύμβουλος, Pfizer / UCB

Εθελοντική Εργασία

- 10/1985-3/1986 Kreiskrankenhaus Weissenburg, Weissenburg, Bayern
Προπτυχιακός κλινικός υπότροφος, κλινική εκπαίδευση στην
Παθολογία, Χειρουργική και Μαιευτική-Γυναικολογία
- 7/1997-
Judaeo-Christian Clinic, Tampa Chapter, Florida
Παιδίατρος και Αλλεργιολόγος-Ανοσολόγος

Βραβεία και υποτροφίες

- 1992 Υποτροφία της Εθνικής Κτηματικής Τράπεζας της Ελλάδος
- 1994 The American Diabetes Association Charles H. Best medal
for distinguished service and participation in the Diabetes
control and complication trial
- 1997 American Medical Association physician's recognition
- 1997 Who is Who in America
- 1999 Asthma and Allergy Foundation of America,
Morris E. Friedman research grant for the study of
asthma and rhinitis in patients with gastroesophageal
reflux
- 1999 Asthma and Allergy Foundation of America,
Outstanding Asthma Educator Award

Δημοσιεύσεις

Theodoropoulos DS (1990) Estimation of pregnancy associated plasma protein-A levels (PAPP-A) in midtrimester maternal serum by immunoassay. Master of Science thesis. University of Glasgow School of Medicine, Glasgow, Scotland

Theodoropoulos DS, Krasnewich D, Kaiser-Kupfer MI, Gahl WA (1993) Classical nephropathic cystinosis as an adult disease JAMA 270;18:2200-2204

Theodoropoulos DS, Shawker TH, Heinrichs C, Gahl WA (1995) Medullary nephrocalcinosis in nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 9;412-418

Theodoropoulos DS, Cowan J, Elias ER, Cole C (1995) Physical findings in 21q22 deletion suggest a critical region for the 21q- phenotype in q22. *Am J Med Genet* 59;161-163

Theodoropoulos DS, Lockey RF, Bukantz SC, Boyce HW (1999) Gastroesophageal reflux in asthma. A review of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Allergy* 54;7:651-661

Περιστατικά, επιστολές και παρουσιάσεις σε συνέδρια

Θεοδωρόπουλος ΔΣ, Λιούπης Α, Βαρδούλης Ι (1988) Βραχείας διάρκειας παραμονή στο νοσοκομείο για χολοκυστεκτομή και διόρθωση βουβωνοκήλης. Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία, Λάρισα

Θεοδωρόπουλος ΔΣ, Κωστής Ι, Βαρδούλης Ι (1989) Σύνδρομο Κηλαϊδίτη. Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία, Λάρισα

Theodoropoulos DS (1995) Reply to Eisenberg's "Medicine, molecules and money" JAMA 274;20:1588

Theodoropoulos DS (1997) Medical conservatism and molecular genetics JAMA 277;12:962

Theodoropoulos DS (1998) Modern medicine and chaos theory JAMA 279;11:835-836

Theodoropoulos DS (1998) Acrorenal field defect with abnormal skin pigmentation, recurrent pulmonary infections and developmental delay. Clin Dysmorphol, World Wide Web Dysmorphology Discussion Board, <http://genetics.ich.bpmf.ac.uk//DDB/ddb.html>

Theodoropoulos DS (1998) Professional identity and its responsibilities. Arch Pediatr Adolesc Med 152;606

Theodoropoulos DS (1998) Professional identity and its responsibilities. Arch Pediatr Adolesc Med 152;1154

Theodoropoulos DS (1998) Optic neuropathy in vitamin B₁₂ deficiency. Lancet 352;146

Theodoropoulos DS (1998) Familial multiple glomus tumours: differential diagnosis and relation to carotid body / globus jugulare tumours. Brit J Plast Surg 51;7:571

Pecoraro DL, Theodoropoulos DS, (1998) A case of incontinentia pigmenti. Medical Economics (Nov 23) 75;23:15

Theodoropoulos DS, Lockey RF, Rodriguez JA, Boyce HW Jr, Johnson MC, Ledford DK (1999) Upper respiratory symptoms in patients with gastroesophageal reflux. American Thoracic Society annual meeting Am J Respir Crit Care Med 159;3:A123

Theodoropoulos DS, Lockey RF, Boyce HW Jr (1999) Sandifer syndrome and gastroesophageal reflux disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66;6:805-806

Διαλέξεις

National Naval Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Staff Development Lecture Program. Lectures on chromosomal and single gene abnormalities and their prenatal diagnosis. Bethesda, Maryland, 4.1993-4.1994

Florida Allergy and Immunology Society Lecture. Rhinitis and gastroesophageal reflux, Tampa, Florida, 1.4.1998

School District of Hillsborough County professional study day, Guest speaker for the Asthma and Allergy Foundation of America: Food Allergy, Riverview High School, Riverview, Florida, 15.2.1999

James A. Haley Veterans' Hospital, The Office of the Chief of Staff. Guest speaker: Adverse food reactions, diagnosis and management. Tampa, Florida, 1.6.1999

James A. Haley Veterans' Hospital, Nutrition and Food Service, Staff Development Lecture. Guest speaker: Adverse food reactions. Tampa, Florida, 23.8.1999

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πρόοδος στην αντιμετώπιση της κυστίνωσης έχει επιφέρει σημαντικές μεταβολές στην εξέλιξη της νόσου. Η ευρεία πρακτική της μεταμόσχευσης νεφρού και η φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου έχουν συνεισφέρει στη σημαντική παράταση του χρόνου ζωής των ασθενών με κυστίνωση και έχουν συντελέσει στη διαμόρφωση νέων χαρακτηριστικών της νόσου. Αντικείμενο αυτής της μελέτης είναι η παρουσίαση των κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών της κυστίνωσης κατά την παιδική, εφηβική και ενήλικη ζωή. Η μελέτη των εκδηλώσεων και επιπλοκών της νεφροπαθητικής κυστίνωσης παρέχει τη δυνατότητα επαναπροσδιορισμού των χαρακτηριστικών της όπως εμφανίζονται σε ασθενείς με μακρά επιβίωση, μετά από μεταμόσχευση νεφρού και θεραπεία με κυστεαμίνη.

Οι 77 ασθενείς που μελετήθηκαν αποτελούν το σύνολο των ασθενών με νεφροπαθή κυστίνωση των ανατολικών Ηνωμένων Πολιτειών και παρακολουθούνται στο Κλινικό Κέντρο των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (Bethesda, Maryland) στα πλαίσια του προγράμματος πειραματικής εφαρμογής της κυστεαμίνης ως θεραπευτικής αγωγής για τη κυστίνωση. Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει ευρήματα της μεγαλύτερης μέχρι σήμερα σειράς ασθενών που παρακολουθούνται σε ένα κλινικό κέντρο.

Η ανάθεση του θέματος, έγινε από τον Καθηγητή της Παιδιατρικής στο Πανεπιστήμιο της Κρήτης Δρ. Σ. Συμπυράκι, κατά τη διάρκεια της ειδίκευσής μου στην Ιατρική Γενετική στο Warren Grant Magnuson Clinical Center, National Institutes of Health υπό την εποπτεία του Dr. W.A. Gahl, Διευθυντή του Section on Human Genetics, National Institute of Child Health and Human Development (H.P.A.).

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή κ. Στέλιο Συμπυράκι για την τιμή της ανάθεσης αυτού του έργου και για το ενδιαφέρον, τις οδηγίες και την υποστήριξη του κατά την εκπόνηση της διατριβής. Στα μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής Καθηγήτρια κα. Μ. Καλμαντή και Καθηγητή κ. Δ. Εμμανουήλ εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου για την επίβλεψη και βελτίωση αυτής της εργασίας.

Θέλω να ευχαριστήσω τον Διευθυντή μου στο National Institute of Child Health and Human Development, Dr. William A. Gahl για την ευκαιρία να εργασθώ μαζί του και την Dr. Dilys M. Parry, Διευθύντρια του Προγράμματος Ιατρικής Γενετικής των National Institutes of Health για τον διορισμό μου, την εκπαίδευση που μου παρείχε και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε. Είμαι υποχρεωμένος στους συναδέλφους μου στα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας, Drs Muriel I. Kaiser-Kupfer και Claudine Heinrichs, χωρίς τη συνεισφορά των οποίων η παρούσα εργασία δεν θα είχε περατωθεί.

Η πολύτιμη τεχνική βοήθεια της Christina Jaen, BSc έκανε δυνατή τη παρουσίαση των δεδομένων και του κειμένου. Η ολοκλήρωση της διατριβής χρωστά πολλά στην υπομονή και εργατικότητα της Donna L. Pecoraro, BA.

Με αυτή την ευκαιρία, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ιατρούς που με εκπαίδευσαν. Το παράδειγμά τους είναι σταθερή πηγή έμπνευσης. Είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων στον Δρ. Β. Πονηράκο της Χειρουργικής του Παναρκαδικού Νοσοκομείου Τρίπολης και στους Δρ. Ι. Βαρδούλη, Α. Μαυρογιάννη, Ι. Κωστή και όλο το ιατρικό προσωπικό της Χειρουργικής του Αχιλλοπούλειου Γενικού Νοσοκομείου Βόλου για την ενθάρρυνση και τις γνώσεις που μου έδωσαν.

Στον Καθηγητή Dr. J. Michael Connor, Dr. Elizabeth Boyd και Dr. David Aitken του Duncan Guthrie Institute of Medical Genetics, Glasgow, Scotland χρωστώ την εισαγωγή μου στη μελέτη των γενετικών νόσων.

Θερμές ευχαριστίες οφείλονται στην Dr. Susana Rapaport, Διευθύντρια του Παιδιατρικού Τμήματος του Flushing Hospital Medical Center, Queens, NY, στον Dr. Mohammad A. Mir της Παιδιατρικής του Wyckoff Heights Hospital, Brooklyn, NY και Drs Ahmed I. Mukhtar, Brian Silk και Eric H. Smith της Παιδιατρικής του Kettering and District General Hospital, Kettering, Northamptonshire, UK για την εκπαίδευσή μου στην Παιδιατρική και την τέχνη της κλινικής παρατήρησης και φροντίδας.

Στον Καθηγητή Dr. Richard F. Lockey και στους Drs Samuel C. Bukantz, Roger W. Fox, Dennis K. Ledford, και Rosa Codina, University of South Florida Department of Medicine, οφείλω μία υψηλού επιπέδου κλινική και ακαδημαϊκή εκπαίδευση στην Αλλεργία και Ανοσολογία.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς και την αδελφή μου για την ανεκτίμητη υποστήριξη, κατανόηση και αντοχή τους κατά την διάρκεια των σπουδών μου. Η αγάπη τους είναι το κίνητρο αυτής της εργασίας.

ACKNOWLEDGEMENTS

Renal transplantation and the use of cysteamine have resulted in significant changes in the course of nephropathic cystinosis. Survival of patients into adulthood makes it necessary to review clinical manifestations and treatment strategies. This study includes 77 patients, aged 1-34 years, followed at the Warren Grant Magnuson Clinical Center of the National Institutes of Health, Bethesda. Diagnosis, pathology, complications and management are studied under the conception of cystinosis as a multisystem disease with changing features along with prolonged life expectancy.

The subject was assigned by Professor Stylianos Sbyrakis, Head of the Department of Pediatrics at the University of Crete School of Medicine, during my fellowship in Medical Genetics at the National Institutes of Health, under the supervision of Dr. William A. Gahl, Head of the Section on Human Genetics, National Institute of Child Health and Human Development.

I am thankful to Professor Sbyrakis for guiding my work and for his interest and support and to Professor M. Kalmanti and Professor D. Emmanouel for their supervision. I am indebted to Dr. W.A. Gahl for the opportunity he gave me to work and train in his Program. I also thank Dr. Dilys M. Parry, Director of the Medical Genetics Program at NIH for the honor of my appointment and her confidence in me. The cooperation of Drs Muriel I. Kaiser-Kupfer and Claudine Heinrichs made this study possible.

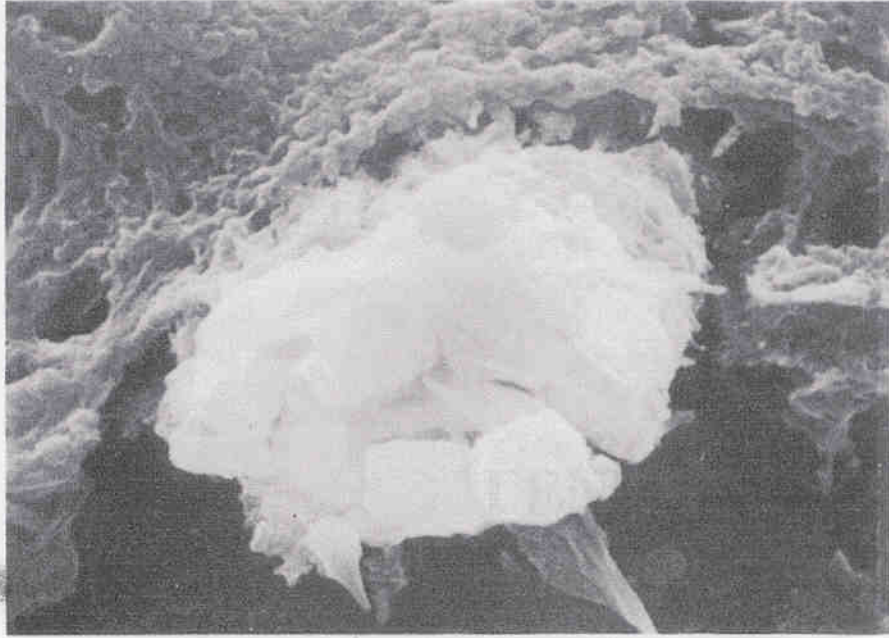
This study would not have been completed without the support of Donna L. Pecoraro, BA. The valuable technical help provided by Cristina Jaen, BSc is greatly appreciated.

I would like to take this opportunity to thank my mentors. Sharing their knowledge and following their example is a continuous source of inspiration. Warm thanks are due to Dr. Venetsanos Ponerakos of the Department of Surgery, Panarcadian General Hospital of Tripolis and Drs Ioannis Vardoulis, Leonidas Mavrogiannis and Ioannis Kostis of the Department of Surgery, Achillopouleion General Hospital of Volos.

I am grateful to Professor J. Michael Connor, Dr. Elizabeth Boyd and Dr. David Aitken, Duncan Guthrie Institute of Medical Genetics, Glasgow, Scotland for introducing me to Medical Genetics. Thanks are due to Dr. Susana Rapaport, Flushing Hospital, Queens, Dr. Mohammad A. Mir, Wyckoff Heights Hospital, Brooklyn, New York, and Drs Ahmed I. Mukhtar, Brian Silk and Eric H. Smith, Kettering and District General Hospital, Northamptonshire for my training in Pediatrics.

To Professors Richard F. Lockey and Samuel C. Bukantz and to Drs Roger W. Fox, Dennis K. Ledford and Rosa Codina, of the University of South Florida College of Medicine, Division of Allergy and Immunology, I owe a high level academic and clinical education.

Finally, I would like to express my thanks to my parents and sister for their endurance, support and understanding during my lengthy studies. It is their love that motivated this work.



Κρύσταλλοι κυστίνης στην επιφάνεια κυττάρου Kupffer.
Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο x 1800, Dr. K.G. Ishak, Armed Forces
Institute of Pathology, Washington, DC.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

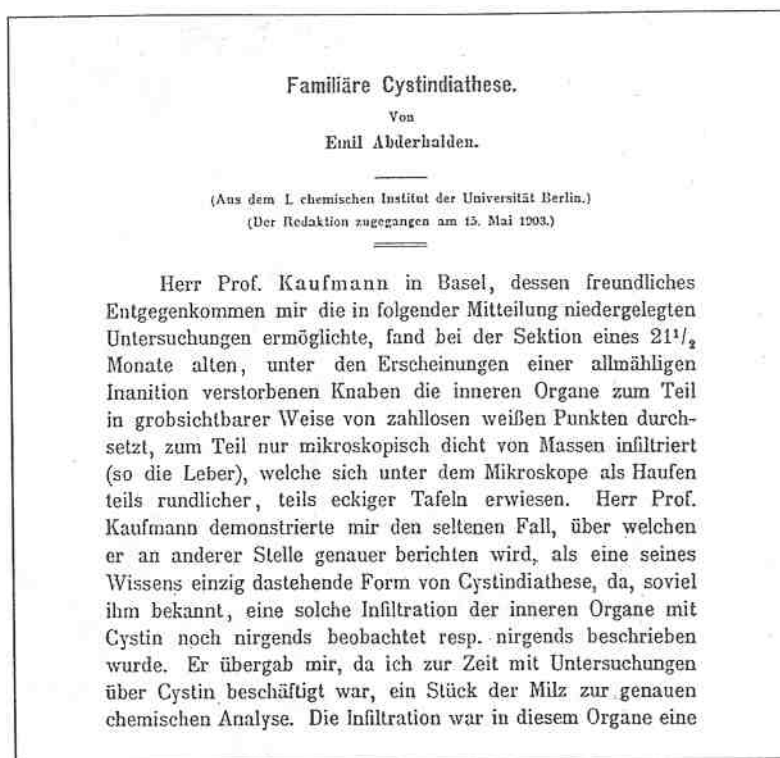
1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η πρώτη γνωστή περιγραφή της νεφροπαθητικής κυστίνωσης (NK) παρουσιάστηκε το 1903 από τον Emil Abderhalden (Εικόνα 2.). Ο ασθενής ήταν ένα αγόρι ηλικίας 21 μηνών που πέθανε από “μαρασμό”. Η αυτοψία έδειξε διάχυτη λευκή εμφάνιση και στικτές αλλοιώσεις σε όλα τα όργανα που εξετάστηκαν. Χημική ανάλυση απέδειξε ότι η ουσία που ευθυνόταν για τις μακροσκοπικές αλλοιώσεις ήταν το αμινοξύ κυστίνη, μεγάλες συγκεντρώσεις του οποίου ευρέθησαν σε κάθε ιστό που μελετήθηκε. Δύο προηγούμενα παιδιά της ίδιας οικογένειας παρουσίασαν παρόμοια συμπτώματα και απεβίωσαν στην ίδια ηλικία, ενώ δύο αδέρφια τους και ο παππούς παρουσίασαν μεγάλες συγκεντρώσεις κυστίνης στα ούρα. Εάν αυτές οι παρατηρήσεις είναι ακριβείς ενδέχεται τα γονίδια για τη κυστίνωση και την κυστινουρία να ήσαν παρόντα στην ίδια οικογένεια (Abderhalden, 1903). Κατά την δεκαετία του 1930 η NK έγινε γνωστή ως Σύνδρομο de Toni-Debre-Fanconi και αναγνωρίστηκε ως μία από τις αιτίες μη διαβητικής γλυκοζουρίας. Κατά την ίδια περίοδο περιγράφηκαν ορισμένα δευτερογενή χαρακτηριστικά της NK όπως νεφρογενής ραχίτιδα και καθυστέρηση στην ανάπτυξη (Fanconi, 1936).

Το 1937 κρύσταλλοι κυστίνης περιγράφηκαν στα εσπειραμένα σωληνάρια ασθενών με “κυστινοπάθεια” (Cystinkrankheit). Αν και η αμινοξουρία της NK είχε ήδη περιγραφεί από τον Fanconi, οι μελέτες του Dent κατέληξαν σε μία ποσοτική ανάλυση της πολουρίας, γλυκοζουρίας, φωσφατουρίας και πρωτεϊνουρίας στη NK (Dent, 1947). Η εργασία του Dent έδειξε ότι η γενικευμένη αμινοξουρία της NK δεν οφείλεται στην ύπαρξη υψηλών επιπέδων αμινοξέων στο αίμα και δεν είναι αποτέλεσμα διαταραχής του μεταβολισμού των θειικών αμινοξέων. Οι παρατηρήσεις του Dent σε συνδιασμό με την αναγνώριση της σπανιότητας συνυπάρξεως λίθων κυστίνης σε ασθενείς με κυστίνωση, οδήγησαν στον διαχωρισμό της NK από την κυστινουρία (Freudenberg, 1949).

Το 1952 ο Bickel πρότεινε τον όρο “νόσος Lignac-Fanconi” και εστίασε την περιγραφή της παθοφυσιολογίας της NK σε δύο χαρακτηριστικά: εναπόθεση κυστίνης και αμινοξουρία. Στην ίδια μελέτη παρουσιάστηκαν δύο παθογνωμονικά ευρήματα της NK: εναπόθεση κυστίνης στο μυελό των οστών και στον κερατοειδή και γενικευμένη αμινοξουρία. Γενικευμένη αμινοξουρία παρουσιάστηκε από τον Bickel ως ένα χρήσιμο στοιχείο στη διαφορική διάγνωση από την αμινοξουρία της κυστινουρίας και της φαινυλκετονουρίας. Καθώς η γνώση των αιτίων της γενικευμένης αμινοξουρίας ήταν περιορισμένη, το σύνδρομο Fanconi θεωρήθηκε αρχικά συνώνυμο της NK (Bickel, 1952).

Εικόνα 2. Emil Abderhalden. Familiaere Cystindiathese, Hoppe-Seyler's Zeitschrift fuer physiologische Chemie, 1903; XXXVIII:557



Ο ρόλος των κρυστάλλων κυστίνης στην παθογένεια της γενικευμένης αμινοξυουρίας του συνδρόμου Fanconi έχει επιβεβαιωθεί με πειραματικές εργασίες. Δίαιτα με ψηλές συγκεντρώσεις κυστίνης βρέθηκε να προκαλεί λευκοματινουρία και αζωθαιμία (Lewis, 1925). Ενδοφλέβια χορήγηση κυστίνης προκαλεί νέκρωση πειραματικών σωληναρίων και εναπόθεση ασβεστίου, ενώ άλλα αμινοξέα δεν προκαλούν παρόμοιες νεφρικές βλάβες. Η παρουσία εξαγωνικών κρυστάλλων κυστίνης σε νεφρικά σωληναριακά κύτταρα ασθενών με NK αποδείχθηκε σε μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Εικόνα 8.) (Jocelyn, 1967).

Η αναγνώριση στην δεκαετία του 1930, της μη διαβητικής γλυκοζουρίας στη ΝΚ επέτρεψε τον έλεγχο της αφυδάτωσης που ήταν η αιτία θανάτου σε ηλικία 2-3 ετών. Στην δεκαετία του 1950 η μέση επιβίωση των παιδιών με κυστίνωση ήταν 10 έτη με κύρια αιτία θανάτου τη νεφρική ανεπάρκεια. Η περιγραφή των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας και η μεταμόσχευση νεφρού στην δεκαετία του 1960 και η χρήση της κυστεαμίνης μετά το 1982, τροποποίησαν την πορεία της ΝΚ και οδήγησαν στην διαμόρφωση ενός πληθυσμού ασθενών με τα χαρακτηριστικά της νόσου μετά από περισσότερα από 20 έτη ζωής. Παράλληλα, μία γενιά παιδιών αναπτύσσεται πού χάρη στην χορήγηση κυστεαμίνης στην πρώιμη παιδική ηλικία εκδηλώνει μίαν ηπιότερη μορφή ΝΚ (Theodoropoulos et al., 1993, Theodoropoulos et al., 1995).



LITTLE JOE HAS CYSTINOSIS

Little Joe is almost three years old now and unless a cure or effective treatment is discovered within the next few years, it is unlikely he will live beyond his tenth year. Cystinosis is a rare, hereditary disease in which Cystine Crystals are deposited in the vital organs of the body, destroying the eyes, kidneys and liver. Very little is known about the disease and current treatment has only been able to delay death for a few years. Statistics indicate at least one case of Cystinosis in every 60,000 births. The figure is believed to be higher though, as many cases are mistakenly diagnosed as other birth defects, including diabetes which has similar symptoms.

JUNIOR CHAMBER OF COMMERCE CLINICAL CARE AND RESEARCH FUND

Limited funds for research and the temporary treatment of children with Cystinosis are available from national volunteer agencies such as March of Dimes and the National Institute of Health. However, little money has been available, and even less spent, for the development of a cure or prevention. There has been some spasmodic research since World War II, but the only continuing effort has been the work of one Northwest pediatrician since 1960. A full scale endeavor to treat children who have the disease and research leading to the development of a cure will require thousands of dollars.

OBJECTIVES

To meet this need, the Jaycees have launched a drive to fund a major research project. The immediate goal is \$50,000. Funds will be placed in a trust to be administered by a Board of Trustees of medical, business and civic leaders. Support will be made available to medical researchers, qualified and willing to establish an aggressive research project seeking the cure for this disease. Treatment will be provided those children who already have the disease.

We must hurry. The money is needed now. Next year Little Joe will be four years old, then five, and before long, time will run out.

WHAT YOU CAN DO:

1. As an individual or business take this opportunity to send a contribution of \$1.00 to one hundred to the Magnolia Junior Chamber of Commerce, Cystinosis Clinical Care and Research Fund. All contributions are tax deductible.
2. As a member of a church or service organization - you may start a fund drive or donate from an existing fund within your own organization, forwarding the money to the Cystinosis Fund herein mentioned or through your local Jaycees Organization.
3. If you are a Jaycee - and there are over a quarter of a million of you young men in the U.S. now - take on a Cystinosis Fund Drive in your community as a club project.

This can be in the form of personal solicitation, bazaars, raffles or other worthwhile money raising projects. Community service is the best work of life and when it's done by young men of action, great things are achieved.

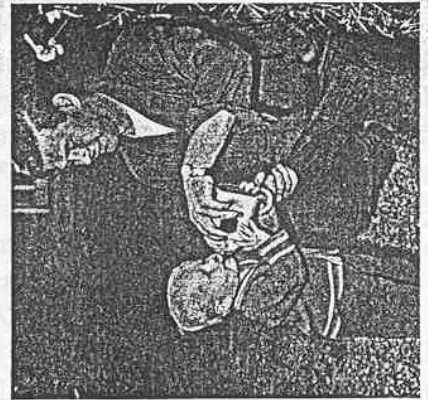
Little Joe's father walked across the State of Washington during the Summer of 1966 to focus attention on the need for Cystinosis research. Remember this is just one Amino Acid deficiency in the body and there are over 1,000 other known birth defects in children.

Send your contributions to the Magnolia Junior Chamber of Commerce, Cystinosis Clinical Care and Research Fund, c/o Peoples National Bank - Magnolia Branch, Seattle, Wash. 98199.

Εικόνα 3α. Οικονομική ενίσχυση για το Cystinosis Clinical Care and Research Fund στη δεκαετία του 1960.

QUESTIONS AND ANSWERS ABOUT CYSTINOSIS

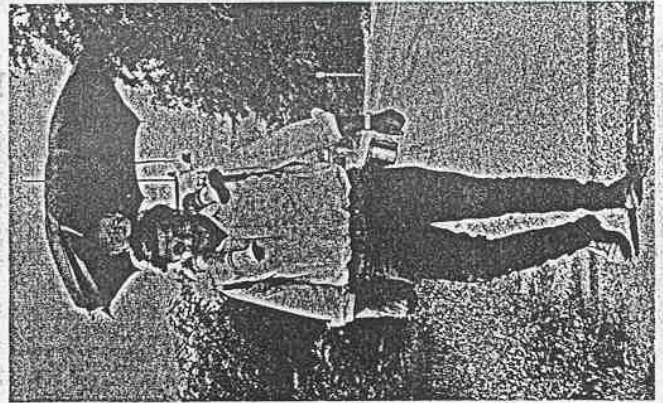
- Q. What is Cystinosis?**
A. It is a rare hereditary metabolic disorder, characterized by retarded physical development in children caused by deposits of Cystine Crystals in the tissues. Principal deposits are found in the kidneys, eyes and liver.
- Q. Is the disease curable?**
A. Presently there is no known cure or effective treatment and the disease is fatal by the age of 10.
- Q. What would be a cure?**
A. Finding the metabolic disorder that causes the formation of the insoluble (Cystine) crystals, through continued research work conducted by qualified medical personnel.
- Q. What would be an effective treatment?**
A. A compound that could be injected into the blood stream, which would dissolve the cystine crystals, allowing the body to carry out the waste in a normal manner.



FOR INFORMATION:

If you have any questions, please contact:

Magnolia Junior Chamber of Commerce
Cystinosis Clinical Care and
Research Fund
(Life for Little Joe)
P. O. Box 99233
Seattle, Washington 98199



Little Joe Will Live...



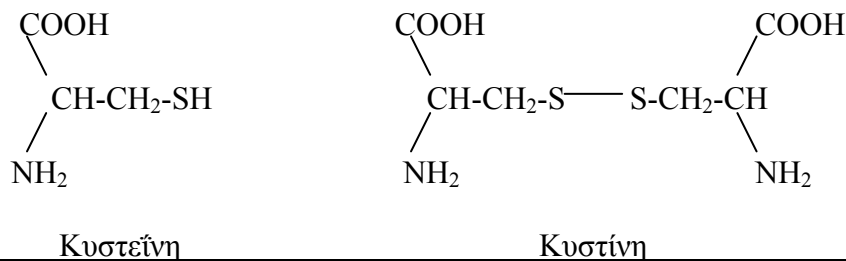
IF YOU HELP!

Εικόνα 3β. Οικονομική ενίσχυση για το Cystinosis Clinical Care and Research Fund στη δεκαετία του 1960.

2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Η κυστίνη, το διμερές του αμινοξέος κυστεΐνη, έχει μοριακό βάρος 240,3 (Εικόνα 4.). Η κυστίνη και η κυστεΐνη συμμετέχουν σε μία αμφίδρομη αντίδραση οξειδοαναγωγής με οξειδοαναγωγικό δυναμικό $-0,22 \text{ eV}$ (Gorin, 1968). Παρουσία οξυγόνου η κυστεΐνη οξειδώνεται σε κυστίνη. Οι δύο καρβοξυλομάδες και οι δύο αμινομάδες της κυστίνης έχουν $\text{pKa} < 1 / 1,7 / 7,48$ και $9,02$ αντίστοιχα. Ηλεκτρικό φορτίο σε φυσιολογικό pH είναι 0 και pI είναι 4,60 (Meister, 1965). Η διαλυτότητα του διμερούς σε νερό είναι μόνο $0,5 \text{ mM}$ σε $\text{pH} = 7,0$ και θερμοκρασία 37 βαθμών Κελσίου (Lewis, 1925). Το ανθρώπινο πλάσμα σε θερμοκρασία 37 βαθμών Κελσίου και $\text{pH} = 7,3$ μπορεί να διαλύσει $1,65 \text{ mM}$ κυστίνης.

Η κυστεΐνη παράγεται από υδρόλυση πρωτεϊνών και σύνθεση de novo. Το άτομο θείου προέρχεται από το αμινοξύ μεθειονίνη. Η κυστεΐνη οξειδώνεται σε ανόργανηθειϊκή ρίζα και εκκρίνεται στα ούρα η επαναχρησιμοποιείται για σύνθεση πρωτεΐνης και δημιουργία ελευθέρων θειολών όπως η γλουταθειόνη (γ-γλουταμυλ-κυστεινυλ-γλυκίνη).



(Εικόνα 4.)

Η συγκέντρωση κυστίνης στο πλάσμα διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα στη κυστίνωση. Η απορρόφηση από το έντερο είναι φυσιολογική και τα επίπεδα κυστίνης στα ούρα δεν είναι υψηλότερα άλλων αμινοξέων. Η παραγωγή και συσσώρευση κυστίνης είναι αποκλειστικά ενδοκυττάριο φαινόμενο (Gahl et al., 1989). Κρύσταλλοι κυστίνης έχουν μέχρι σήμερα εντοπισθεί στους νεφρούς (Εικόνα 8.) (Spears et al., 1971), ήπαρ (Εικόνα 1, σελίδα 10) (Scotto et al., 1977), πνεύμονες, πάγκρεας (Fivush et al., 1987), έντερο (Holtzapple et al., 1969, Morecki et al., 1968), σκωληκοειδή απόφυση (Schneider et al., 1968), σπλήνα (Gross et al., 1968), πολυμορφοπύρηνα, μονοκύτταρα (Korn, 1960), μυελό των οστών (Schneider et al., 1969), θυρεοειδή (Chan et al., 1970), θύμο (Casey, 1966) και χοριοειδές πλέγμα (Baar et al., 1952). Η εναπόθεση κρυστάλλων αρχίζει κατά τη διάρκεια της κνήσεως όπως αποδείχθηκε με την ανεύρεση κρυστάλλων κυστίνης στα κύτταρα Kupfer εμβρύου 22 εβδομάδων (Haynes et al., 1980). Κρύσταλλοι κυστίνης δεν έχουν βρεθεί σε μυϊκά και εγκεφαλικά κύτταρα ασθενών, ούτε σε κυτταροκαλλιέργειες μυϊκών κυττάρων, παρ' όλο που αυτά τα κύτταρα συσσωρεύουν 5 έως 500 φορές τα φυσιολογικά επίπεδα κυστίνης. Κυτταρικός θάνατος είναι το αποτέλεσμα

συσσώρευσης κυστίνης στα λυσοσώματα με επακόλουθη ρήξη και έκλυση λυσοσωμιακών ενζύμων. Δύο μηχανισμοί κυκλοφορίας κυστίνης διά της λυσοσωμιακής μεμβράνης έχουν περιγραφεί. Ο ένας είναι ταχύς, έχει περιορισμένη δυνατότητα μεταφοράς κυστίνης, ενεργοποιείται σε υψηλό pH και αναστέλλεται μετά από χορήγηση χλωροκίνης. Η μεταφορά της κυστίνης πραγματοποιείται με διάχυση διά μέσου της κυτταρικής και λυσοσωμιακής μεμβράνης. Ο δεύτερος μηχανισμός είναι αργός, μεγάλου δυναμικού, επιταχύνεται με την επίδραση χλωροκίνης και είναι ενεργός σε όξινο pH. Η μεταφορά κυστίνης από τον εξωκυττάριο χώρο με τον αργό μηχανισμό γίνεται με πινοκύτωση η οποία ακολουθείται από σύντηξη των πινοσωμάτων με λυσοσώματα (Danpure et al., 1986).

3. ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η κυστίνωση κληρονομείται ως αυτοσωματικός υπολειπόμενος χαρακτήρας. Η συχνότητα της νόσου υπολογίζεται σε 1:100.000 έως 1:200.000 γενήσεις. Η συχνότητα των φορέων υπολογίζεται σε 1:200 στο γενικό πληθυσμό. Αυξημένη συχνότητα παρατηρείται στη Βρετανία, Γαλλία, όπου 1:26.000 παιδιά παρουσιάζουν τη νόσο. Ένας μεγάλος αριθμός παιδιών πεθαίνουν αδιάγνωστα συνεπεία αφυδάτωσης με αποτέλεσμα την υποεκτίμηση της πραγματικής συχνότητας της NK. Η συχνότητα αρρένων με NK είναι κατά τι αυξημένη με λόγο αρρένων / θηλέων = 1,17 (Manz et al., 1985, Gretz et al., 1982).

Το γονίδιο της κυστίνωσης έχει εντοπισθεί στο χρωμόσωμα 17p13, ανάμεσα στους markers DS17S1828 και DS17S2167 (McDowell et al., 1996). Εργασίες για κλωνοποίηση του γονιδίου βρίσκονται σε εξέλιξη. Το γονίδιο της κυστίνωσης είναι το CTNS, βρίσκεται στην περιοχή που περικλείεται από τους ανωτέρω markers και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη “κυστινωσίνη”, η οποία αποτελείται από 367 αμινοξέα και παρουσιάζει χαρακτηριστικά πρωτεΐνης της λυσοσωμιακής μεμβράνης. (Town et al., 1998). Το CTNS αποτελείται από 12 exons και το mRNA του είναι 2,6 kb. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε μία περιοχή μεγέθους 65 kb η οποία επικαλύπτει τον marker D17S829 έχουν διαγνωσθεί σε μεγάλο αριθμό ευρωπαίων και σε 44% αμερικανών ασθενών. Ενδεκα ασθενείς είναι ομοζυγώτες για τη μετάλλαξη 753G → A. Άλλες σημειακές μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί σε 24 ασθενείς (Shotelersuk et al., 1998).

4. ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες λυσοσωμιακές νόσους οι ασθενείς εμφανίζονται φυσιολογικοί κατά τη γέννηση. Η ανάπτυξη είναι ομαλή μέχρι το δεύτερο ήμισυ τού πρώτου έτους, οπότε παρατηρείται ανεπαρκής αύξηση βάρους και ύψους, απώλεια ορέξεως, πολυδιψία, πολουρία και αλλεπάλληλα επεισόδια αφυδατώσεως, οξέωσως και πυρετού. Αυτά τα συμπτώματα είναι εκδηλώσεις του συνδρόμου Fanconi. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η διάγνωση προκύπτει μετά από εκτεταμένες εξετάσεις για διερεύνηση γλυκοζουρίας. Στην δεκαετία του 1970 η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν 28 μήνες (Gahl et al., 1986).

Η φυσική ιστορία της ΝΚ μετά τη νηπιακή ηλικία περιλαμβάνει φυσιολογική νοητική ανάπτυξη, χαμηλό ανάστημα, φωτοφοβία και προοδευτική απώλεια νεφρικής σωληναριακής λειτουργίας που τελικά οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια μετά την πρώτη δεκαετία. Μετά από μεταμόσχευση νεφρού η νεφρική λειτουργία επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα αλλά η συνεχιζόμενη συσσώρευση κυστίνης σε άλλα όργανα δημιουργεί επιπλοκές οι οποίες αναγνωρίστηκαν και περιγράφηκαν την τελευταία δεκαετία (Kaiser-Kupfer et al., 1986, Theodoropoulos et al., 1993).

5. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

5α. Νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία

Η πρωτοπαθής νεφρική διαταραχή στην κυστίνωση είναι η δυσλειτουργία των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων με συνεπακόλουθη ανεπαρκή επαναρρόφηση μικρών μορίων, γνωστή ως σύνδρομο Fanconi. Η κυστίνωση είναι η πλέον συχνή αιτία συνδρόμου Fanconi στην παιδική ηλικία (Wrong, 1992).

Οι νεφρικές αλλοιώσεις της ΝΚ περιλαμβάνουν σωληναριακή ατροφία, ίνωση και σπειραματική σκλήρυνση (Εικόνα 5.). Η νεφρασβέστωση είναι συχνό εύρημα και αποδίδεται στην εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο σωληναριακό αυλό. Η σωληναριακή ατροφία προσβάλλει χαρακτηριστικά το ανώτερο τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (Εικόνα 6.) Πρώιμο ιστοπαθολογικό εύρημα της ΝΚ είναι η εμφάνιση πολυπύρηνων σπειραματικών ποδοκυττάρων. Εστιακή εκφύλιση των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων με απώλεια της ψηκτροειδούς παρυφής είναι επίσης χαρακτηριστική (Spear GS 1974, Bernstein et al., 1998).

Χαρακτηριστικά του συνδρόμου Fanconi είναι η γενικευμένη αμινοξουρία, γλυκοζουρία, υποφωσφαταιμία, υποκαλιαμία, οξέωση, υποουρικαιμία,

ραχίτιδα, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, πολουρία, αφυδάτωση, πρωτεинуρία (περιλαμβανομένης ανοσοσφαιρινουρίας) και υποκαρντιναιμία. Το πλέον χρήσιμο διαγνωστικό εύρημα είναι η αυξημένη συγκέντρωση όλων των αμινοξέων στα ούρα (γενικευμένη αμινοξουρία), η οποία είναι παθολογική του συνδρόμου Fanconi. Ο Brodehl παρατήρησε ότι η απώλεια αμινοξέων στα ούρα είναι αυξημένη για τα αμινοξέα που υπό φυσιολογικές συνθήκες απεκκρίνονται σε μεγάλες ποσότητες και αντίστροφος είναι ελάχιστη για αμινοξέα με χαμηλή φυσιολογική απέκκριση (Brodehl et al., 1973).

Πίνακας 1. Αιτίες συνδρόμου Fanconi

Κληρονομικές

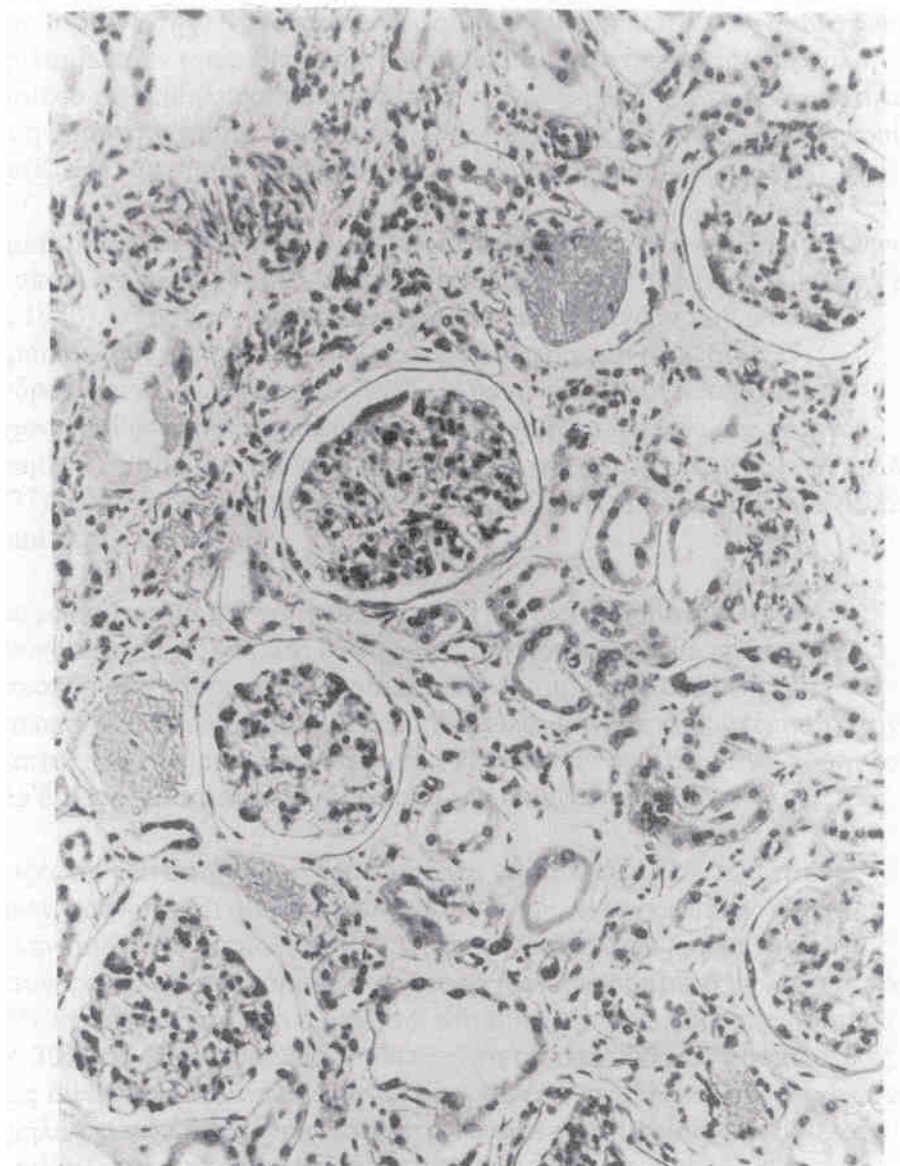
Κυστίνωση	Γαλακτοζαιμία
Κληρονομική δυσανεξία φρουκτόζης	Τυροσιναιμία
Νόσος Wilson	Σύνδρομο Lowe
Γλυκογονιάσεις	Ιδιοπαθής
Ελλειψη οξειδάσης κυτοχρώματος c	

Επίκτητες

Τοξική δράση βαρέων μετάλλων	Glue sniffing
Δηλητηρίαση με diachrome	Αζαθιοπρίνη
Γενταμυκίνη	Στρεπτοζοτοκίνη
Πολλαπλούν Μυέλωμα	Σύνδρομο Sjogren
Πρωτεинуρία ελαφρών αλύσεων	Αμυλοείδωση
Νεφρωσικό σύνδρομο	Σισπλατίνη
Μεταμόσχευση νεφρού	Ιφοσφαμίδη
Νεφρικές κακοήθειες	

Η γλυκοζουρία είναι αποτέλεσμα ελαττωμένης σωληναριακής επαναρρόφησης της γλυκόζης και είναι ένα από τα πρώιμα χαρακτηριστικά της νόσου. Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορεί να είναι φυσιολογικά ή χαμηλά. Η γλυκοζουρία οφείλεται στον χαμηλό ουδό απέκκρισης γλυκόζης.

Υποφωσφαταιμία στο σύνδρομο Fanconi είναι το αποτέλεσμα μειωμένης σωληναριακής επαναρρόφησης. Σε φυσιολογικές συνθήκες η απέκκριση στα ούρα των φωσφορικών αντικατοπτρίζει την πρόσληψη με τη διαίτα και τα υψηλά επίπεδα πλάσματος. Η απέκκριση φωσφορικών εκτιμάται με το ποσοστό σωληναριακής επαναρρόφησης φωσφορικών (tubular reabsorption of phosphates, TRP) με φυσιολογικές τιμές 80-95%. Οι τιμές της TRP σε ασθενείς με NK είναι χαμηλότερες του φυσιολογικού. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός στη NK επιφέρει περαιτέρω ελάττωση της επαναρρόφησης φωσφορικών. Δευτεροπαθής



Εικόνα 5. Ατροφία εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων στό νεφρικό φλοιό ασθενούς ηλικίας 11 ετών με κυστίνωση (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, x 165, Dr. E.M. Darmady).

υπερπαραθυροειδισμός έχει αναγνωρισθεί σαν αποτέλεσμα της νεφρικής δυσλειτουργίας στη ΝΚ και θεωρείται υπεύθυνος για την ανάπτυξη νεφρασβέστωσης (Brodehl et al., 1977). Οι αρχικές αλλοιώσεις της

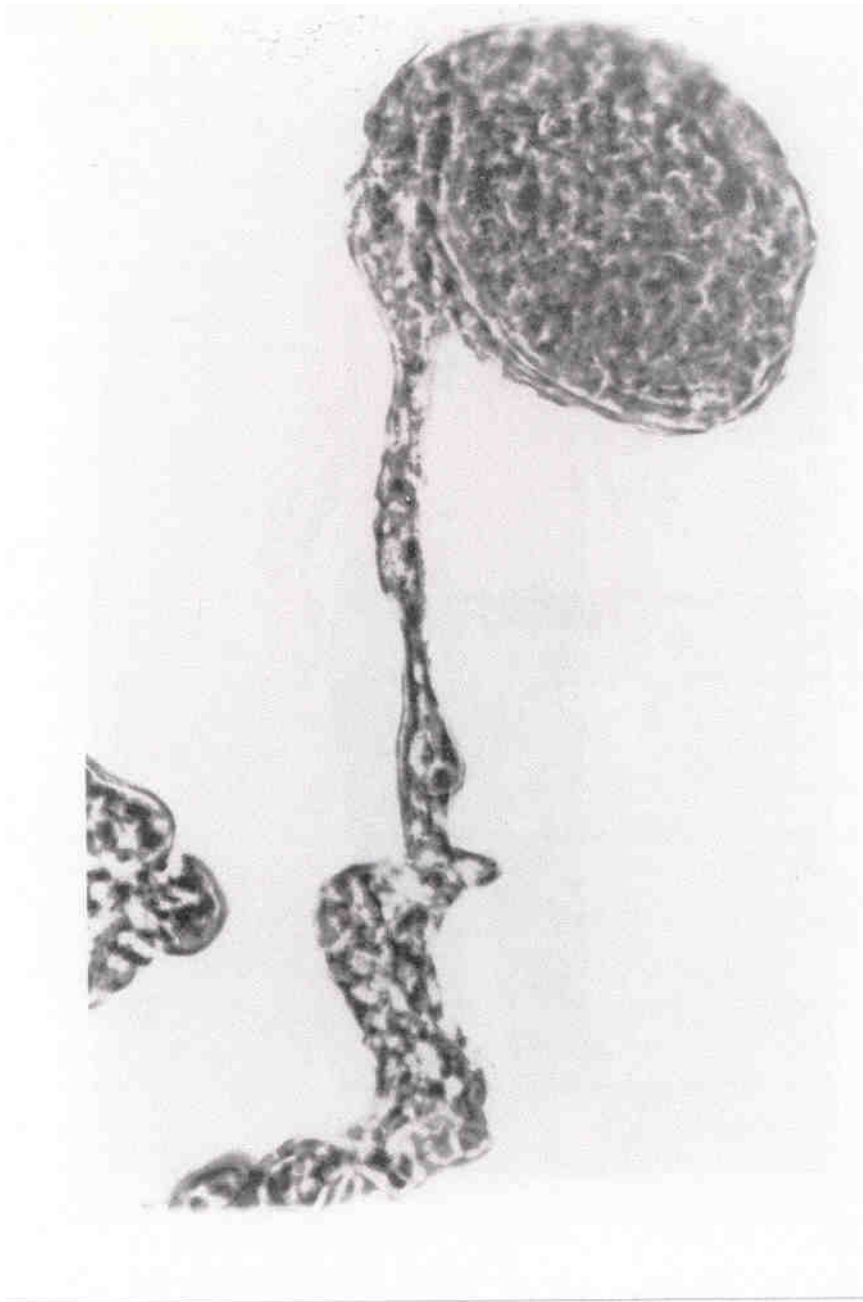
νεφρασβέστωσης είναι εξωκυττάρειες. Πρώιμα ευρήματα νεφρασβέστωσης περιλαμβάνουν εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο σωληναριακό αυλό, ανάμεσα σε επιθηλιακά κύτταρα και στη βασική μεμβράνη. Η συχνότητα και η βαρύτητα αυτών των επιπλοκών σε ασθενείς με σύνδρομο Fanconi σχετίζονται άμεσα με την υπερασβεστιουρία (Bernstein et al.1998).

Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D είναι παθολογικός στο σύνδρομο Fanconi με αποτέλεσμα τα χαμηλά επίπεδα 1,25 διϋδροξυβιταμίνης D (Chesney et al., 1980). Υπάρχουν ενδείξεις πως ασθενείς με σύνδρομο Fanconi παρουσιάζουν ελαττωματική μετατροπή της βιταμίνης D σε 1,25 διϋδροξυβιταμίνη D (Brewer, 1985). Δύο ανεξάρτητοι μεταξύ τους μηχανισμοί θεωρούνται υπεύθυνοι για τα χαμηλά επίπεδα της ενεργού βιταμίνης: χαμηλά επίπεδα 1-υδροξυλάσης στα μιτοχόνδρια (Brewer et al., 1977) και μεταβολική οξέωση (Lee et al., 1977, Cunningham et al., 1982, Krant et al., 1983).

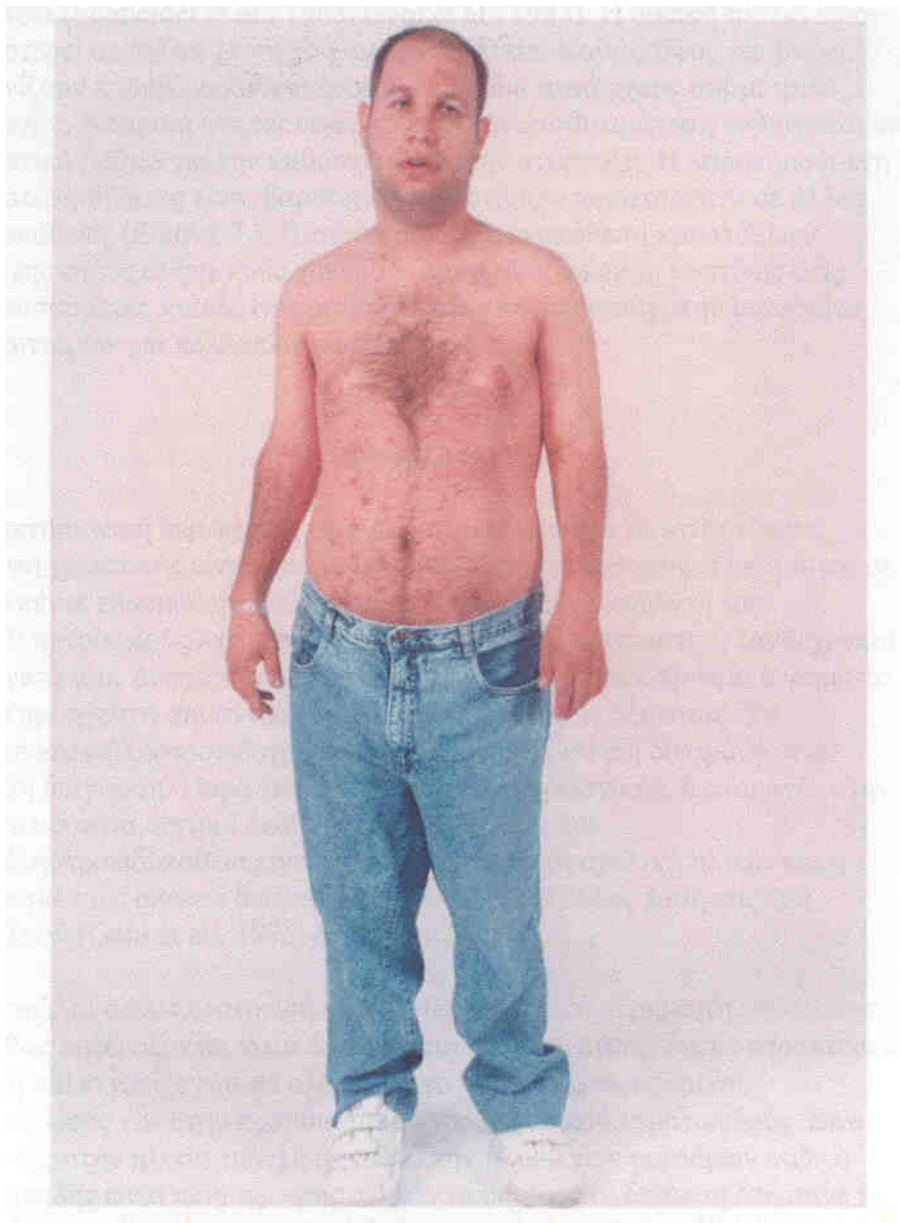
Υποφωσφαταιμία και χαμηλά επίπεδα 1,25 διϋδροξυβιταμίνης D ευθύνονται για τις οστικές διαταραχές του συνδρόμου Fanconi όπως οστεοπόρωση και ραχίτιδα η οστεομαλάκυνση. Επιπλοκές της οστεοπάθειας στο σύνδρομο Fanconi περιλαμβάνουν καθυστέρηση στην ανάπτυξη, κατάγματα και αναπηρίες. Η θεραπεία περιλαμβάνει χορήγηση 1,25 διϋδροξυβιταμίνης D, αλκαλικά και φωσφορικά άλατα.

Η οξέωση του συνδρόμου Fanconi είναι αποτέλεσμα ελαττωματικής επαναρρόφησης διττανθρακικών από το εγγύς εσπειραμμένο νεφρικό σωληνάριο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες 80-90% των διηθουμένων διττανθρακικών επαναρροφώνται στο εγγύς εσπειραμμένο σωληνάριο και 0-5% απεκκρίνονται στα ούρα, ενώ στο σύνδρομο Fanconi περισσότερο από 30% των διττανθρακικών απεκκρίνονται στα ούρα με φυσιολογικές τιμές διττανθρακικών πλάσματος. Συνέπεια των απωλειών αυτών είναι τα χαμηλά επίπεδα διττανθρακικών στο αίμα τα οποία κυμαίνονται μεταξύ 12-18 mEq/L και η συρρίκνωση του εξωκυττάρειου χώρου. Καθώς τα διττανθρακικά πλάσματος χαμηλώνουν και ο εξωκυττάρειος όγκος συρρικνύεται το ποσοστό επαναρρόφησης μπορεί να αυξηθεί με αποτέλεσμα παροδικά διαστήματα με όξινο pH ούρων (Foreman et al., 1994).

Απώλειες ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν μεταβολική αλκάλωση και υπεραλδοστερονισμό ανάλογο του συνδρόμου Bartter (O'Regan, 1980). Θάνατοι από υποκαλιαιμία έχουν αναφερθεί. Ωσμωτική διούρηση με πολουρία, πολυδιψία, αφυδάτωση και υποτροπιάζοντα ανεξήγητα πυρετικά επεισόδια είναι χαρακτηριστικά πρώιμα συμπτώματα. Παρά τη βαρεία αφυδάτωση τα ούρα είναι αραιά με χαμηλό ειδικό βάρος.



Εικόνα 6. Ατροφία εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου με τυπική αλλοίωση “λαιμού κύκνου” (swan neck), στο ανώτερο τμήμα του (Dr. E.M. Darmady).



Εικόνα 7. Ασθενής 28 ετών

5β. Ανάπτυξη

Βρέφη με κυστίνωση έχουν φυσιολογικό βάρος και μήκος γέννησης. Ο ρυθμός ανάπτυξης αρχίζει να ελαττώνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής και στη διάρκεια του δεύτερου έτους η πλειοψηφία των ασθενών έχει μήκος που αντιστοιχεί στη τρίτη εκατοστιαία θέση. Κατά το πέρας του δεύτερου έτους ζωής νανισμός είναι έκδηλος σε ασθενείς χωρίς

θεραπεία (Schneider et al., 1983, Gahl et al., 1987). Η οστική ηλικία επίσης καθυστερεί σε σχέση με τη χρονολογική ηλικία. Καθώς ύψος και βάρος εμφανίζουν παρόμοια καθυστέρηση, τα παιδιά αυτά έχουν συμμετρικές αναλογίες. Νεφρική ανεπάρκεια, οξέωση και υποβιταμίνωση ευθύνονται σε σημαντικό βαθμό για την καθυστέρηση στην ανάπτυξη. Η παρατηρούμενη καθυστέρηση όμως είναι βαρύτερη από αυτή που παρατηρείται σε άλλες νεφροπάθειες (Εικόνα 7.). Πιστεύεται πως η εναπόθεση κρυστάλλων κυστίνης στους αυξητικούς χόνδρους και η συσσώρευση κυστίνης στις αναπτυσσόμενες μυϊκές ίνες ασκούν βλαπτική επίδραση στην ικανότητα των κυττάρων για πολλαπλασιασμό.

5γ. Οφθαλμοπάθεια

Χαρακτηριστική περιφερική αμφιβληστροειδοπάθεια με κατά τόπους έλλειψη χρωστικής είναι πρώιμο εύρημα που έχει περιγραφεί ακόμα και σε νήπιο πέντε εβδομάδων (Schneider et al., 1969). Η εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς έχει σαν αποτέλεσμα την χαρακτηριστική ξανθόχρωμη εμφάνισή του. Δυσχέρεια στη διάκριση χρωμάτων είναι πρώιμο εύρημα το οποίο προηγείται σημαντικά της ελάττωσης οπτικής οξύτητας. Το ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα είναι μία ευαίσθητη δοκιμασία για πρώιμη διάγνωση. Παρά την πρώιμη απώλεια χρωστικής, διαταραχές στην οπτική οξύτητα, οπτικά πεδία, νυκτερινή όραση και αμφιβληστροειδοπάθεια είναι ασυνήθεις στην προσχολική ηλικία και η παρουσία τους απαιτεί διαφορική διάγνωση από άλλες παθήσεις του οφθαλμού (Gahl et al., 1995, Wong, 1973).

Κρύσταλλοι στον κερατοειδή είναι παθολογικό εύρημα της κυστίνωσης. Συνήθως εμφανίζονται κατά το τέλος του πρώτου έτους, έχουν ατρακτοειδή μορφή και εντοπίζονται σε ολόκληρο το πάχος του περιφερικού κερατοειδούς και στην πρόσθια μοίρα του κεντρικού κερατοειδούς. Είναι εμφανείς στην ηλικία των 12 μηνών. Στην ηλικία των τεσσάρων ετών ο κερατοειδής είναι πλήρης κρυστάλλων οι οποίοι στη δεύτερη δεκαετία της ζωής δίνουν μία χαρακτηριστική θολερή εμφάνιση (Kaiser-Kupfer et al., 1986). Ελκη του κερατοειδούς είναι συχνά και μπορεί να συνυπάρχουν με φλεγμονή (Kaiser-Kupfer et al., 1987).

Ο επιπεφυκότας συχνά περιέχει εξαγωνικούς και ορθογώνιους κρυστάλλους με χαρακτηριστική εμφάνιση (ground glass). Η φωτοφοβία είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα της κυστίνωσης και είναι αποτέλεσμα όχι μόνον της εκφύλισης του αμφιβληστροειδούς αλλά και της εναπόθεσης κρυστάλλων στον κερατοειδή και επιπεφυκότα. Η φωτοφοβία τείνει να επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου (Theodoropoulos et al., 1993).

5δ. Ενδοκρinoπάθειες

Ο υποθυροειδισμός είναι συχνός σε ασθενείς με κυστίνωση. Ατροφία και εναπόθεση κρυστάλλων κυστίνης στα θυλακιώδη κύτταρα είναι χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα. Η θυρεοτρόπος ορμόνη (TSH) είναι συνήθως αυξημένη και ιδιαίτερα η υπομονάδα α. Η ανάπτυξη υποθυροειδισμού εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς. Σε μία μελέτη 3 από τους 15 ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 13 ετών εμφάνισαν υποθυροειδισμό (Chan et al., 1970), ενώ σε άλλη μελέτη 70% των ασθενών ηλικίας άνω των 10 ετών βρισκόταν σε θεραπεία με θυρορμόνες με μέση ηλικία έναρξης θεραπείας δέκα έτη (Gahl et al., 1985).

Ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης έχει περιγραφεί. Σε μερικούς ασθενείς πρόκειται για παρενέργεια της θεραπείας με στεροειδή για νεφρική μεταμόσχευση (Morecki et al., 1968, Broyer et al., 1981, Chantler et al., 1980). Αυξητική ορμόνη, σωματομεδίνη-C και απόκκριση κορτιζόλης μετά από έγχυση φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) είναι φυσιολογικές. Καθυστέρηση της έναρξης της εφηβείας μέχρι την ηλικία των 16-17 ετών είναι συχνή (Gahl et al., 1987). Υπογοναδισμός έχει παρατηρηθεί σε άρρενες ασθενείς (Gahl et al., 1993, Theodoropoulos et al., 1993). Το 1986 ανακοινώθηκε ο πρώτος τοκετός σε ασθενή με NK ηλικίας 20 ετών (Reiss et al., 1988).

5ε. Μυοπάθεια

Κρύσταλλοι κυστίνης δεν σχηματίζονται σε καλλιεργημένα μυϊκά κύτταρα ασθενών με κυστίνωση, συνεχιζόμενη εναπόθεση κυστίνης όμως οδηγεί σε χαρακτηριστικές κενотоπιώδεις αλλοιώσεις (vacuolization). Τα επίπεδα κυστίνης σε υλικό μυϊκής βιοψίας σε ασθενείς με NK υπερβαίνουν κατά 100 έως 1000 φορές τα φυσιολογικά επίπεδα (Broyer et al., 1982, Gahl et al., 1992). Ιστολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν ατροφία μυϊκών ινών τύπου 1 και μεγάλη ποικιλία στο μέγεθος των μυϊκών ινών. Κρύσταλλοι κυστίνης εμφανίζονται στο περιμύτιο και ενδομύτιο, αλλά όχι στον μυϊκό ιστό. Αυτές οι αλλοιώσεις γίνονται έκδηλες με την πρόοδο της ηλικίας και εμφανίζονται σε ασθενείς της όψιμης εφηβείας. Η μυοπάθεια της NK ήταν άγνωστη μέχρι την δεκαετία του 1980 όταν παρατηρήθηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς με μόσχευμα νεφρού. Στα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνεται μυϊκή ατροφία, η οποία είναι ιδιαίτερα βαρεία σε μύς του θέναρος, πήχεως και γαστροκνημίας. Οι ασθενείς με μυοπάθεια είναι συνήθως ηλικίας άνω των 20 και έχουν ελαττωμένη μυϊκή ισχύ των γλωσσικών και στοματικών μυών. Οι μύς των χειλέων είναι κατά κανόνα προσβεβλημένοι. Ένα χρήσιμο κλινικό σημείο είναι η αδυναμία αυτών των ασθενών να σφυρίζουν. Κατά την εξέλιξη της η μυοπάθεια της NK προκαλεί βαρείες βλάβες σε μύς του φάρυγγα και του λάρυγγα με αποτέλεσμα υποφωνία, δυσκαταποσία, δυσφαγία και συχνές πνευμονικές εισροφές. Αυτά τα συμπτώματα επιδεινώνονται σημαντικά με την πρόοδο της ηλικίας. Το

ηλεκτρομυογράφημα δείχνει χαρακτηριστικές αλλοιώσεις (Gahl et al., 1988). Η αξιολόγηση των φαρυγγικών - οισοφαγικών εκδηλώσεων της μυοπάθειας της ΝΚ γίνεται με βαριούχο γεύμα και υπερηχογράμμα.

5στ. Νευρικό σύστημα

Εναπόθεση κυστίνης στον εγκέφαλο ενηλίκων έχει αναφερθεί (Jonas et al., 1987). Το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρείται στην παιδική ηλικία (Schulman, 1971). Είναι πιθανόν η εναπόθεση κρυστάλλων να σχετίζεται με την ανάπτυξη εγκεφαλικής ατροφίας στη δεύτερη δεκαετία της ζωής (Brodehl et al., 1984). Σπασμοί, μυϊκός τρόμος και πυραμιδικά συμπτώματα είναι συχνά ευρήματα (Cocha et al., 1986, Fink et al., 1988). Νοητική καθυστέρηση έχει περιγραφεί αλλά συνήθως η νοητική ανάπτυξη είναι φυσιολογική. Η απόδοση στο σχολείο είναι μέτρια. Αναφέρονται ψυχοκοινωνικά προβλήματα που σχετίζονται με τη χρόνια νοσηρότητα, τη μειωμένη όραση και το χαμηλό ανάστημα (Wolf et al., 1982, Trauner et al., 1987).

5ζ. Καλοήθης κυστίνωση και όψιμη νεφροπαθητική κυστίνωση

Ασθενείς με καλοήθη (μη νεφροπαθητική) κυστίνωση δεν παρουσιάζουν συσσώρευση κυστίνης στους νεφρούς και έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αμφιβληστροειδοπάθεια δεν παρατηρείται στην καλοήθη κυστίνωση. Τα επίπεδα κυστίνης των λευκοκυττάρων είναι ψηλότερα του φυσιολογικού αλλά σημαντικά χαμηλότερα από αυτά που παρατηρούνται στη ΝΚ. Τα λυσοσώματα ασθενών με καλοήθη κυστίνωση εμφανίζουν δυναμικό μεταφοράς κυστίνης διά μέσου της λυσοσωμιακής μεμβράνης 9-29 % του φυσιολογικού. Τα κύτταρα του μυελού των οστών εμφανίζουν εναπόθεση κρυστάλλων κυστίνης. Ασθενείς με καλοήθη κυστίνωση συνήθως παραμένουν ασυμπτωματικοί. Η διάγνωσή τους ακολουθεί ευρημάτα κατά την οφθαλμολογική εξέταση ρουτίνας (Lietman et al., 1966, Dodd et al., 1978, Gahl et al., 1995).

Σπάνιες ήπιες μορφές όψιμης νεφροπαθητικής κυστίνωσης (late onset nephropathic cystinosis) έχουν περιγραφεί με εμφάνιση συμπτωμάτων κατά την προσχολική, εφηβική και ενήλικη περίοδο. Η ενηλίκου τύπου όψιμη νεφροπαθητική κυστίνωση εκδηλώνεται σε ηλικία άνω των 25 ετών και οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια σε σύντομο χρονικό διάστημα. Η διαφορική διάγνωση από ασθενείς με καλοήθη κυστίνωση ηλικίας μικρότερης των 25 είναι δύσκολη. Τα επίπεδα κυστίνης των λευκοκυττάρων εμφανίζουν τιμές μεταξύ αυτών που παρατηρούνται σε καλοήθη και νηπιακή νεφροπαθητική κυστίνωση, αλλά η επικάλυψη των τιμών συχνά κάνει τη διάγνωση αδύνατη.

Εικόνα 8. Κρύσταλλοι κυστίνης σε λυσοσώματα ιστοκυττάρου του επιπεφυκότα. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο x 9250 (Dr. T. Kuwabara, National Eye Institute).



Από την παρούσα μελέτη προκύπτει η ένδειξη ότι η νηπιακή και η όψιμη νεφροπαθητική κυστίνωση οφείλονται σε αλληλικά γονίδια. Σε περίπτωση συγκληρονόμησης των δύο παθολογικών γονιδίων, η νηπιακή NK μεταβιβάζεται με τον επικρατούντα και η όψιμη NK με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα.

6. ΚΥΣΤΕΑΜΙΝΗ

Μέχρι πρόσφατα η θεραπεία της ΝΚ ήταν υποστηρικτική με άλατα καλίου, διττανθρακικά, βιταμίνη D και αντιμετώπιση - πρόληψη παροξυσμών οξέωσης. Απόπειρες συστηματικής θεραπείας με πενικιλλαμίνη (Harms et al., 1979, Gahl et al., 1982), ασκορβικό οξύ (Pisoni et al., 1985) και διθειοθριτόλη (Tietze et al., 1986) ήσαν ανεπιτυχείς. Μελέτες σε κυτταροκαλλιέργειες ανέδειξαν την χρησιμότητα της φωσφοκυσταμίνης (Thoene et al., 1980). Το 1981 αποδείχθη η ελάττωση των επιπέδων της κυστίνης των λευκοκυττάρων σε 6 ασθενείς με ΝΚ μετά από χορήγηση κυστεαμίνης (Tietze et al., 1986). Χορήγηση κυστεαμίνης σε 93 ασθενείς με ΝΚ, έδειξε μείωση της κυστίνης των λευκοκυττάρων σε 82% των ασθενών, επιβράδυνση στην εμφάνιση νεφρικής ανεπαρκείας και βελτίωση στο ρυθμό ανάπτυξης (Gahl et al., 1983).

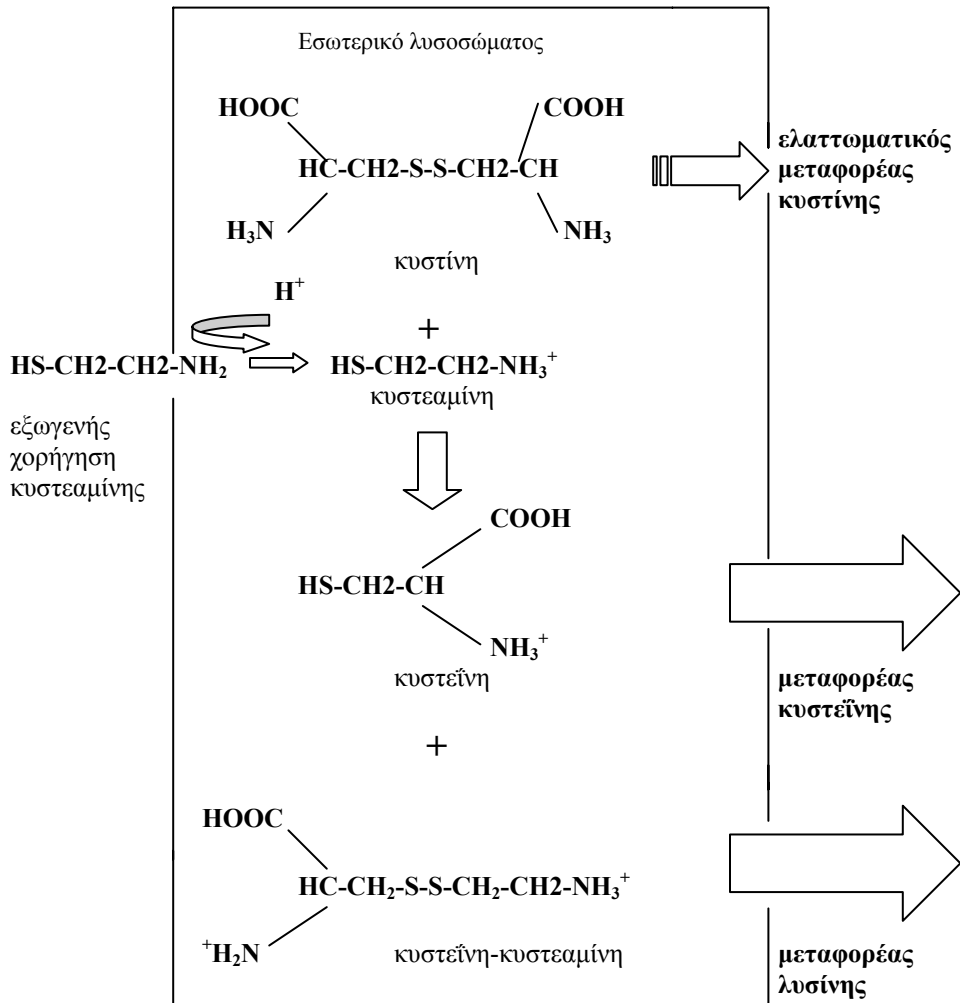
Η κυστεαμίνη διαπερνά με ευκολία την κυτταρική και λυσοσωμιακή μεμβράνη και συγκεντρώνεται εκλεκτικά μέσα στα λυσοσώματα όπου αντιδρά με την κυστίνη. Η κυστίνη διασπάται σε δύο μόρια κυστεΐνης καθένα από τα οποία σχηματίζει μέσω ενός δισουλφιδικού δεσμού ένα σύμπλεγμα κυστεΐνης-κυσταμίνης. Το σύμπλεγμα κυστεΐνης-κυσταμίνης χρησιμοποιεί έναν υποδοχέα για το αμινοξύ λυσίνη για τη μεταφορά του έξω από το λυσόσωμα (Εικόνα 9.).

Η κυστεαμίνη έχει περιορισμένη επίδραση στις νεφρικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Fanconi, το οποίο υφίσταται παρά την θεραπεία με κυστεαμίνη. Θεραπεία για νεφρικές απώλειες ηλεκτρολυτών και διττανθρακικών στα ούρα επιβάλλεται σε ασθενείς με ΝΚ παράλληλα με την αγωγή με κυστεαμίνη.

Η χορήγηση της κυστεαμίνης αρχίζει με 10 mg/kg/ημέρα σε 4 δόσεις και αυξάνεται κατά 10 mg/kg/ημέρα κάθε 2-3 εβδομάδες έως ότου η κυστίνη των λευκοκυττάρων μειωθεί σε λιγότερο από 2 nmol 1/2 κυστίνης/mg πρωτεΐνης. Η μέση ημερήσια δόση είναι 51 mg/kg. Ορονοσία έχει αναφερθεί με ταχεία αύξηση της δόσης (Schulman et al., 1983). Σημαντικές παρενέργειες είναι η ναυτία και οι εμετοί. Η γεύση και οσμή της κυστεαμίνης είναι εξαιρετικά δυσάρεστες. Δέκα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών διακόπτουν την θεραπεία με κυστεαμίνη εξ αιτίας αυτών των παρενεργειών μέσα στους πρώτους 6 μήνες της αγωγής. Πολλοί ασθενείς δυσκολεύονται να συμμορφωθούν με τη θεραπεία, την οποία διακόπτουν για μακρές περιόδους ή συνεχίζουν με δόσεις χαμηλότερες των ενδεικνυομένων. Ένα νέο παρασκεύασμα, η φωσφοκυσταμίνη είναι καλύτερα ανεκτή και έχει ήδη υποκαταστήσει την κυστεαμίνη στη θεραπεία της ΝΚ (Theodoropoulos et al., 1993).

Η κυστεαμίνη είναι διαθέσιμη και σε οφθαλμικές σταγόνες. Χορήγηση οφθαλμικών σταγόνων κυστεαμίνης κάθε μία ώρα επί 16 ώρες / ημέρα,

αναστρέφει την εναπόθεση κρυστάλλων στον κερατοειδή σε διάστημα 5 μηνών. Περισσότεροι από 100 ασθενείς σε διάφορα ερευνητικά κέντρα βρίσκονται σήμερα σε αγωγή με σταγόνες κυστεαμίνης. Η χορήγηση οφθαλμικών σταγόνων κυστεαμίνης συνοδεύεται από τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα όταν χορηγείται 10-14 φορές ημερησίως. Ασθενείς με τακτική χορήγηση σταγόνων 10-14 φορές ημερησίως δεν έχουν φωτοφοβία ούτε κρυστάλλους στον κερατοειδή. Αναστροφή των οφθαλμικών βλαβών με χρήση σταγόνων κυστεαμίνης παρατηρείται ανεξάρτητα από ηλικία. Χορήγηση 3-4 φορές ημερησίως δεν είναι αποτελεσματική (Gahl et al., 1995).



Εικόνα 9. Ο μηχανισμός δράσης της κυστεαμίνης. Η κυστεαμίνη διαπερνά την λυσοσωματική μεμβράνη χάρη στην ουδέτερη αμινομάδα της, η οποία αποκτά θετικό φορτίο στο όξινο περιβάλλον του λυσοσώματος. Η κυστεαμίνη αντιδρά με τη κυστίνη παράγοντας κυστεΐνη και το σύμπλεγμα κυστεΐνης-κυστεαμίνης. Η κυστεΐνη απομακρύνεται μέσω του μεταφορέα κυστεΐνης και το σύμπλεγμα κυστεΐνης-κυστεαμίνης μέσω του μεταφορέα λυσίνης.

7. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

α) Η αιμοδιάλυση και μεταμόσχευση νεφρού στη δεκαετία του 1960 δημιούργησε ένα πληθυσμό ασθενών με ΝΚ οι οποίοι για πρώτη φορά αποφεύγουν το θάνατο από νεφρική ανεπάρκεια και ζούν περισσότερο από 10 έτη. Αυτοί οι ασθενείς είναι σήμερα ενήλικες στη δεύτερη και τρίτη δεκαετία της ζωής και παρουσιάζουν εκδηλώσεις της ΝΚ οι οποίες ήσαν μέχρι σήμερα άγνωστες. Αυτές είναι αποτέλεσμα συσσώρευσης κυστίνης στους ιστούς επί 20-30 έτη και αφορούν εξωνεφρικούς ιστούς. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς βρίσκονται σε αγωγή με κυστεαμίνη για ένα σύντομο χρονικό διάστημα αφού η πειραματική χορήγηση της κυστεαμίνης δοκιμάστηκε για πρώτη φορά το 1982. Με εξαίρεση έναν ασθενή, όλοι οι ασθενείς με μόσχευμα νεφρού βρίσκονται σε αγωγή με κυστεαμίνη για λιγότερο από 7 έτη.

Η καταγραφή των χαρακτήρων της ΝΚ σ' αυτή την ομάδα είναι σημαντική διότι αυτοί είναι οι μόνοι ασθενείς με ΝΚ που ενηλικιώθηκαν χωρίς θεραπεία με κυστεαμίνη (25 ασθενείς) ή με θεραπεία για χρονικό διάστημα 2-11 ετών (11 ασθενείς). Αυτή είναι η μόνη δημοσιευμένη σειρά ενηλίκων με ΝΚ. Η χρήση της κυστεαμίνης έχει ήδη καθιερωθεί στην Ευρώπη και η πειραματική της χορήγηση την έχει εκ των πραγμάτων καταστήσει την ενδεδειγμένη θεραπεία για ΝΚ στις Ηνωμένες Πολιτείες. Για τους λόγους αυτούς η ομάδα ασθενών με ΝΚ με μόσχευμα νεφρού έχει μοναδικά χαρακτηριστικά τα οποία δεν πρόκειται να συναντηθούν σε άλλες μελέτες της ΝΚ στο μέλλον. Η μελέτη τους θα χρησιμεύσει για συγκρίσεις με μελλοντικές νέες μορφές θεραπείας.

β) Η παρούσα σειρά ασθενών περιλαμβάνει 41 παιδιά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυτή είναι η πρώτη μεγάλη σειρά ασθενών με ΝΚ σε συστηματική αγωγή με κυστεαμίνη που δημοσιεύεται. Η πρώιμη έναρξη θεραπείας με κυστεαμίνη βελτίωσε θεαματικά την ποιότητα ζωής και τροποποίησε την εξέλιξη της νόσου κατά ένα τέτοιο τρόπο που η συμπτωματολογία, πορεία και επιπλοκές της απαιτούν την επανεξέτασή τους, καθώς είναι διαφορετικές από τις παλαιότερες περιγραφές της ΝΚ. Οι σχετικές παράμετροι εξετάζονται και συγκρίνονται με την ομάδα 36 ασθενών που δεν υποβλήθηκαν ποτέ σε θεραπεία με κυστεαμίνη η άρχισαν θεραπεία με καθυστέρηση. Νέες επιπλοκές και η αντιμετώπισή τους εξετάζονται.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

8. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει 77 ασθενείς: 36 ηλικίας 17-34 ετών, (23 άρρενες, 13 θήλειες), με μεταμοσχευμένους νεφρούς και 41 ασθενείς ηλικίας 9 μηνών έως 15 ετών (20 άρρενες, 21 θήλειες) με ομαλή νεφρική λειτουργία, οι οποίοι παρακολουθούνται στο Κλινικό Κέντρο Warren G. Magnuson των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας, Bethesda, Maryland των Ηνωμένων Πολιτειών. Αυτό το κέντρο έχει 78 εγγεγραμμένους ασθενείς με κυστίωση. Ένας ασθενής της δεύτερης ομάδας δεν περιλαμβάνεται στη μελέτη λόγω ελλιπών στοιχείων και ανεπαρκούς παρακολούθησης. Στοιχεία από το ιστορικό των ασθενών ελήφθησαν από το Ιατρικό Αρχείο του Κλινικού Κέντρου.

Η διάγνωση της ΝΚ στηρίχθηκε στο ιστορικό και στη ψηφή συγκέντρωση κυστίνης των λευκοκυττάρων με τιμές μεγαλύτερες των 2,5 nmol ημικυστίνης / mg πρωτεΐνης (φυσιολογικές τιμές μικρότερες των 0,2 nmol ημικυστίνης / mg πρωτεΐνης). Τα αποτελέσματα των μετρήσεων εκφράζονται συμβατικά σε nanomols ημικυστίνης διότι με τις τρέχουσες μεθόδους είναι αδύνατος ο διαχωρισμός της κυστίνης από την κυστεΐνη.

Όλοι οι ασθενείς αυτής της μελέτης εξετάστηκαν από τον συγγραφέα. Δεδομένα προηγούμενων εισαγωγών στο Κλινικό Κέντρο των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας κατά την περίοδο 1964-1992 συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν από τον συγγραφέα. Εισαγωγή στο Κλινικό Κέντρο των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας W.G. Magnuson, εξετάσεις, τροποποιήσεις φαρμακευτικής αγωγής, παραπομπές σε ειδικούς ιατρούς και περαιτέρω παρακολούθηση μετά το εξιτήριο, κατά την περίοδο 1992-1994, οργανώθηκαν από τον συγγραφέα για όλους τους ασθενείς της μελέτης, υπό την άμεση επίβλεψη του Διευθυντή του Τομέα Dr. W.A. Gahl. Συλλογή πληροφοριών για την κλινική πορεία των ασθενών συνεχίστηκε από τον συγγραφέα μέχρι το τέλος του 1998.

Ασθενείς με μεταμοσχευμένους νεφρούς εισήχθησαν στο Κλινικό Κέντρο των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας 3-6 φορές το χρόνο για χρονική περίοδο 8-31 ετών. Η ημερήσια δόση κυστεαμίνης ήταν 23-50 mg/kg βάρους σώματος/24ωρο. Ασθενείς με νεφρική επάρκεια εισήχθησαν στο Κλινικό Κέντρο των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας 2-3 φορές ετησίως για μέση χρονική περίοδο 5,8 ετών (εύρος 0,4-14 έτη). Συγκέντρωση ούρων 24ώρου έγινε από το προσωπικό της Μονάδας Κλινικής Έρευνας. Η ημερήσια δόση κυστεαμίνης για ασθενείς με νεφρική επάρκεια ήταν 50-90 mg κυστεαμίνης ανά χιλιόγραμμο βάρους, ανά ημέρα, διηρημένη σε 4 δόσεις. Η πρόσληψη του φαρμάκου ελέγχθηκε με μετρήσεις επιπέδων κυστίνης λευκοκυττάρων ανά 4-6 μήνες. Αύξηση της δόσης της κυστεαμίνης έγινε μετά από μέτρηση των επιπέδων της κυστίνης στα λευκοκύτταρα έγινε ανά 4-6 μήνες με στόχο

συγκεντρώσεις στο αίμα χαμηλότερες από 1 nmol ημι-κυστίνης / mg πρωτεΐνης.

Η επαρκής πρόσληψη κυστεαμίνης ελέγχεται με μέτρηση των επιπέδων κυστίνης των λευκοκυττάρων. Ασθενείς με μόσχευμα νεφρού, ηλικίας 17-34 ετών θεωρούνται ότι έχουν ικανοποιητική πρόσληψη κυστεαμίνης εάν η κυστίνη λευκοκυττάρων δεν υπερβαίνει τα 3,3 nmol ημι-κυστίνης / mg πρωτεΐνης λευκοκυττάρου για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών. Ασθενείς με μόσχευμα νεφρού με ημικυστίνη λευκοκυττάρων μεγαλύτερη των 3,3 mmol / mg πρωτεΐνης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών θεωρούνται ότι δεν βρίσκονται σε θεραπεία με κυστεαμίνη η ότι προσλαμβάνουν ανεπαρκείς δόσεις. Αυστηρότερα κριτήρια εφαρμόζονται για ασθενείς με επαρκή νεφρική λειτουργία, ηλικίας 9 μηνών έως 15 ετών. Επαρκής θεωρείται η πρόσληψη κυστεαμίνης σε ασθενείς με συγκεντρώσεις χαμηλότερες από 2 nmol ημι-κυστίνης/mg πρωτεΐνης για διάρκεια μεγαλύτερη των 48 μηνών η για 3 συνεχείς επισκέψεις για ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 4 ετών. Ασθενείς με ψηλότερα επίπεδα κυστίνης λευκοκυττάρων από 2 nmol/mg πρωτεΐνης θεωρούνται ότι δεν βρίσκονται σε αποτελεσματική θεραπεία με κυσταμίνη.

Χορήγηση υγρών για αναπλήρωση των νεφρικών απωλειών ήταν αναγκαία για όλους τους ασθενείς. Η αναπλήρωση των ελλειμμάτων φωσφόρου έγινε με χορήγηση 2-8 πακέτων neutra-phos / ημέρα. Κάθε πακέτο neutra-phos περιέχει 1,25 g φωσφορικού νατρίου. Αναπλήρωση ελλειμμάτων ασβεστίου ήταν αναγκαία σε δέκα ασθενείς με νεφρική επάρκεια. Οι δόσεις του ασβεστίου ήταν 127 mg - 6,26 g /kg/ημέρα.

Οφθαλμολογική εξέταση έγινε από την Dr. Kaiser-Kupfer, Διευθύντρια του τμήματος Οφθαλμικής Γενετικής του Εθνικού Οφθαλμολογικού Ινστιτούτου (National Eye Institute).

Ο ενδοκρινολογικός έλεγχος περιέλαβε κλινική αξιολόγηση και εργαστηριακές εξετάσεις για υποθυροειδισμό, σακχαρώδη διαβήτη και υπογοναδισμό. Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν από τους νευρολόγους M. Δαλάκα και L. Charnas, για περιφερική νευροπάθεια σύμφωνα με προηγούμενες δημοσιευμένες εργασίες (Gahl et al., 1988, Fink et al., 1989). Αξονική τομογραφία εγκεφάλου έγινε σε όλους τους ασθενείς με μόσχευμα νεφρού και 12 ασθενείς με επαρκή νεφρική λειτουργία, στο Τμήμα Αξονικής Τομογραφίας του Κλινικού Κέντρου των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας, , υπό την επίβλεψη του Διευθυντή κ. Ν. Πατρώνα. Δοκιμασίες κατάποσης με βάριο και υπερηχογράφημα καθώς και αξιολόγηση της ποιότητας και έντασης της φωνής, της γλωσσικής κινητικότητας και ισχύος περιστοματικών μυών για αξιολόγηση παράλυσης, έγιναν από την Dr. B. Sonies του τμήματος φωνοπαθολογίας σύμφωνα με την τεχνική που έχει δημοσιευθεί από την ίδια (Sonies et al., 1990). Η επαγγελματική και κοινωνική πορεία αξιολογήθηκαν με βάση το ιστορικό των ασθενών.

Το ασβέστιο (Ca), τα φωσφορικά (PO₄) και η κρεατινίνη (crea) ορού και ούρων (UCa, UPO₄, Ucrea) μετρήθηκαν με πάγιες τεχνικές αυτόματου αναλυτή (NIH Clinical Pathology and Transfusion Medicine Guide). Υπερασβεστιουρία ωρίσθηκε ως απέκκριση UCa/Ucrea μεγαλύτερη από 0,76 mmol/mmol για ασθενείς σε αγωγή με ασβέστιο (Stapleton et al., 1982) και 0,69 για ασθενείς σε κανονική διαίτα (Shaw et al., 1990). Τα ανώτερα φυσιολογικά όρια UPO₄/Ucrea είναι 2,26 mmol/mmol για την ηλικία 1-3 ετών, 1,43 mmol/mmol για την ηλικία 3-9 ετών, 0,89 mmol/mmol για την ηλικία 9-13 ετών και 0,7 mmol/mmol για ασθενείς άνω των 13 ετών (Thalassinios et al., 1970, Nordin et al., 1960).

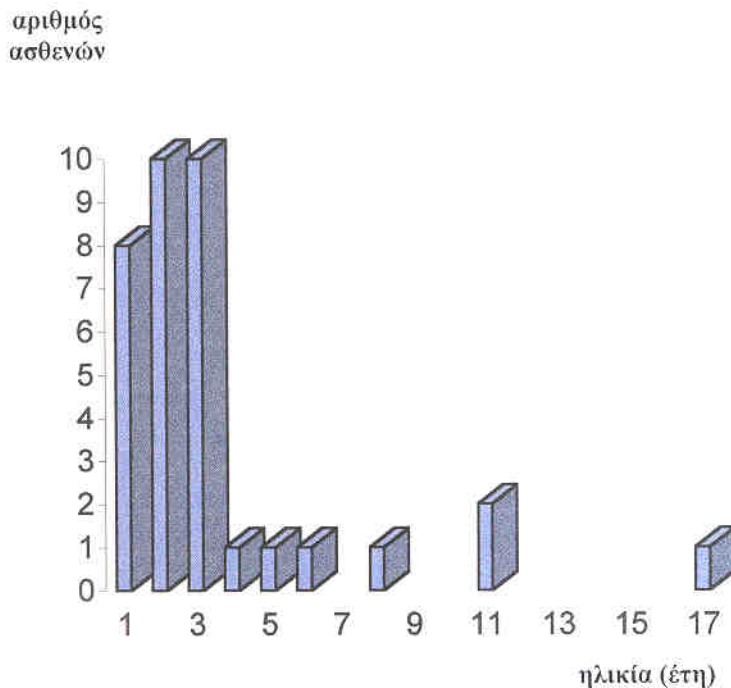
Η παραθορμόνη του ορού μετρήθηκε με ανοσοραδιομετρική δοκιμασία δύο σημείων (two site radioimmunoassay). Φυσιολογικές τιμές για ενήλικες είναι 10-65 pg/ml και για παιδιά μικρότερες των 35 pg/ml (Shaw et al., 1990). Η 1,25 διϋδροξύ-βιταμίνη D του ορού μετρήθηκε με χρωματογραφία στήλης (column chromatography) και ραδιοανοσοδοκιμασία (radioimmunoassay). Οι φυσιολογικές τιμές είναι μεταξύ 20-76 pg/ml. Κυκλική 3',5' μονοφωσφορική αδενοσίνη (cyclic adenosine 3',5'-monophosphate, c-AMP) ούρων μετρήθηκε με ραδιοανοσοδοκιμασία. Ο λόγος κυκλικού AMP / σπειραματικού ρυθμού διήθησης (glomerular filtration rate, GFR), (c-AMP/GFR) υπολογίστηκαν σύμφωνα με τον τύπο που έχει προταθεί από τον Kruse, κατά τον οποίο ο λόγος c-AMP/GFR ισούται με το γινόμενο του c-AMP i.U. (εκφρασμένο σε nmol/mg κρεατινίνης) επί την συγκέντρωση κρεατινίνης ορού (εκφρασμένη σε mg/dl). Οι φυσιολογικές τιμές του c-AMP/GFR κυμαίνονται από 1,6 έως 4,9 nmol/dl σπειραματικού διηθήματος (Kruse et al., 1982, Kruse, 1992).

Οπισθοπεριτοναϊκός υπερηχογραφικός έλεγχος έγινε σε όλους τους ασθενείς με νεφρική επάρκεια κάθε έξι μήνες από τον ακτινολόγο Dr. T. Shawker. Δέκα πέντε ασθενείς με ομαλή νεφρική λειτουργία είχαν αξιολόγηση των νεφρών με αξονική τομογραφία.

9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΟΣΧΕΥΜΑ ΝΕΦΡΟΥ

9α. Διάγνωση

Οι ασθενείς αυτής της μελέτης διαγνώστηκαν σε ηλικία 4 μηνών έως 17 ετών (Εικόνα 10.). Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν 24 μήνες. Ασθενείς που διαγνώστηκαν στα πρώτα δύο έτη της ζωής είχαν τυπικά συμπτώματα, όπως πολουρία, πολυδιψία, επανειλημμένα επεισόδια πυρετού και μειωμένη ανάπτυξη. Παιδιά με άτυπα συμπτώματα διαγνώστηκαν καθυστερημένα. Ο ασθενής Spencer G. (ασθενής 3) υποβλήθηκε σε εξετάσεις για πρώτη φορά σε ηλικία 10 ετών για κόπωση και υπνηλία. Η Kelly L.-W. (ασθενής 4) παρουσιάστηκε με ασυνήθιστη προτίμηση σε τροφές πλούσιες σε αλάτι και πολουρία και διαγνώστηκε μετά από δύο συνεχή έτη εξετάσεων. Η Laura T. παρουσίασε δυσκολία στο περπάτημα λόγω περιφερικού οιδήματος (ασθενής 10) (Πίνακας 2.).



Εικόνα 10. Ηλικία κατά τη διάγνωση ασθενών με NK με μόσχευμα νεφρού. Αν και η πλειοψηφία των ασθενών διαγνώστηκε μέσα στα δύο πρώτα έτη της ζωής, ορισμένες περιπτώσεις διαγνώστηκαν στη σχολική ηλικία και στην εφηβεία.

Σε ορισμένες περιπτώσεις υπήρξε σημαντική καθυστέρηση στη διάγνωση. Ο Andrew S. (ασθενής 14) διαγνώσθηκε σε ηλικία 2 1/2 ετών παρ' όλο που ήταν γνωστό ότι έπασχε από σύνδρομο Fanconi από ηλικίας 4 μηνών. Ο Dale Stuart W. (ασθενής 6) εμφάνισε καθυστέρηση στην ανάπτυξη σε ηλικία ενός έτους και χαρακτηριστική πολυδιψία και προτίμηση τροφών πλουσίων σε αλάτι. Η εργαστηριακή του διερεύνηση εστιάσθηκε στο σύνδρομο Bartter ή συγγενή έλλειψη 21β υδροξυλάσης. Μετά από 18 μήνες εξετάσεων, ανάλυση ούρων για αμινοξέα έθεσε τη διάγνωση. Η διάγνωση επιταχύνθηκε σημαντικά σε περιπτώσεις που μεγαλύτερος αδελφός/ή είχε διαγνωσθεί με NK. Και σ' αυτές τις περιπτώσεις όμως καθυστερήσεις έχουν παρατηρηθεί. Ο William C. (ασθενής 13) διαγνώσθηκε σε ηλικία 15 μηνών σε βιοψία μυελού των οστών, αφού προηγήθηκαν επανειλημμένες άκαρπες μετρήσεις κυστίνης των λευκοκυττάρων. Παρά τον αυξημένο βαθμό υποψίας, ο αδελφός του Keith (ασθενής 34) διαγνώσθηκε σε ηλικία 11 μηνών. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι 3 έτη και 2 μήνες.

9β. Επιβίωση

Από τους 36 ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν, 23 ήσαν άρρενες και 13 θήλειες. Ο μεγαλύτερος σε ηλικία ασθενής ήταν 34 ετών. Επτά ασθενείς πέθαναν πριν το 1997. Η ηλικία θανάτου κυμαίνεται από 18 έως 34 έτη (μέση ηλικία 26 έτη). Αιτίες θανάτου περιλαμβάνουν καταστολή του αναπνευστικού κέντρου (2 ασθενείς), εισρόφηση (2 ασθενείς από τους οποίους ένας έπασχε από σπαστική τετραπληγία), νεφρική ανεπάρκεια (2 ασθενείς), και άγνωστα αίτια (1 ασθενής) (Πίνακας 2.).

9γ. Ανάπτυξη

Το ύψος για 23 άρρενες (μέσο υψος, [SD]) ήταν 148 [10] cm. Η μέση ηλικία ύψους ήταν 11 έτη και 10 μήνες. Για τις 12 θήλειες το μέσο ύψος ήταν 137 [10] cm και η μέση ηλικία ύψους 9 έτη και 9 μήνες. Η μέση οστική ηλικία για όλους τους ασθενείς ήταν 16 [2] έτη. Το μέσο βάρος για τους άρρενες ήταν 44 [11] kg, με εύρος τιμών από 29 έως 72 kg. Για τις θήλειες το μέσο βάρος ήταν 44 [12] kg, με εύρος τιμών από 22 έως 60 kg (Πίνακας 3.) (Εικόνες 11 και 12.).

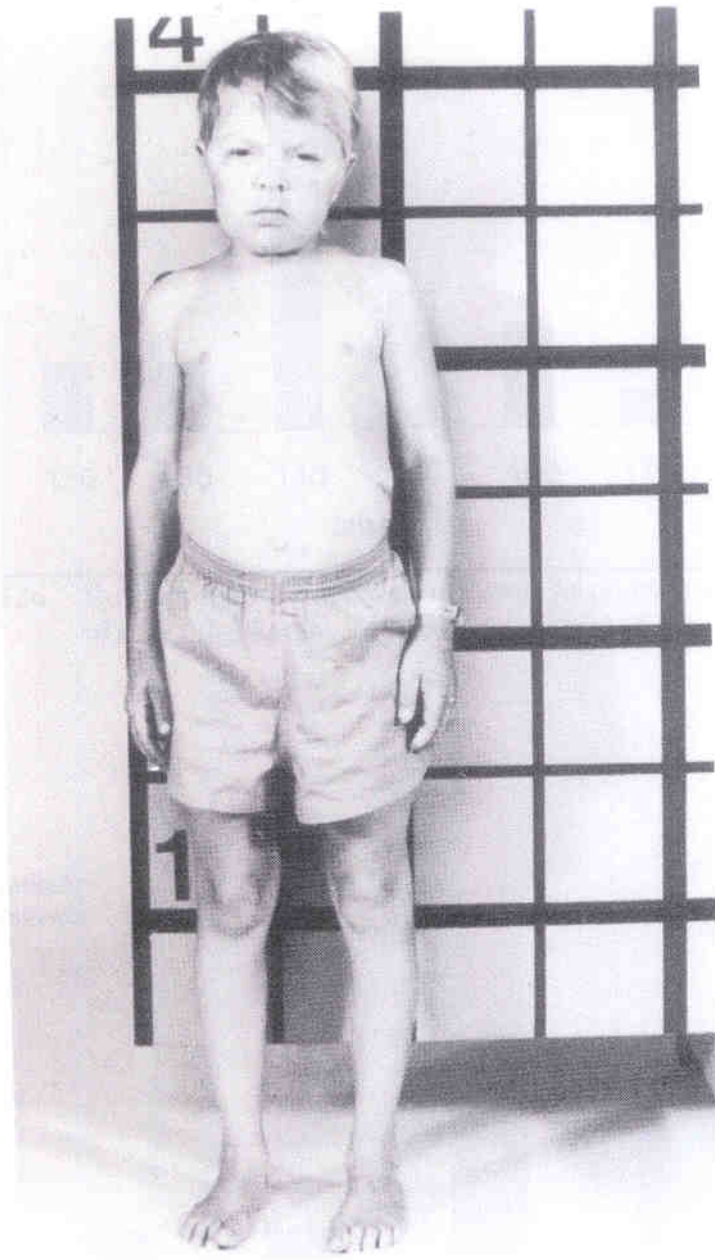
Πίνακας 2. Ηλικία διάγνωσης, μεταμόσχευσης νεφρού και θανάτου σε ασθενείς με νεφροπαθητική κυστίνωση.

Περίπτωση / φύλο	ηλικία κατά την τελευταία εισαγωγή (έτη-μήνες)	διάγνωση (έτη-μήνες)	μεταμόσχευση νεφρού (έτη)	θάνατοι (έτη)
Ασθενείς χωρίς θεραπεία				
1 A	17- 8	0- 8	10	---
2 Θ	17-10	1- 0	8	18
3 A	18- 2	10	12	---
4 Θ	18-11	1- 4	15	---
5 Θ	19	6-	9	---
6 A	19- 1	2- 6	7	---
7 Θ	19- 1	5	11	19
8 A	19- 3	4	5	---
9 Θ	19- 5	2	10	---
10 Θ	19- 7	1- 1	19	---
11 A	20- 8	2-	11	---
12 A	21- 2	0-11	10	---
13 A	21- 7	1- 3	9	---
14 A	22- 0	2-	10	22
15 A	23- 5	2-	15	---
16 A	23- 5	2-	15	---
17 A	23- 9	0- 6	14	---
18 A	23-10	1- 4	10	26
19 A	25- 1	2- 6	8	---
20 Θ	26-11	2- 6	12	---
21 A	28- 2	1- 6	17	---
22 Θ	29- 1	2-	8	30
23 A	29- 8	1-	10	34
24 Θ	30- 7	0- 4	10	31
25 A	31- 2	10	12	---
Ασθενείς σε θεραπεία με κυστεαμίνη				
26 A	18- 7	1- 3	12	---
27 A	20- 8	7	13	---
28 A	20-10	0- 9	17	---
29 Θ	21- 0	0-10	9	---
30 Θ	22- 1	17	17	---
31 Θ	22- 4	1-	16	---
32 A	22-11	2	12	---
33 Θ	25- 3	0- 6*	8	---
34 A	25- 9	1- 1	13	---
35 A	27- 5	0- 3*	11	---
36 A	34- 4	3	10	---
μέσος όρος	23- 1	3- 2	12	26
μέση τιμή	22- 0	2- 0	11	26
SD	4- 3	3- 6	3	6

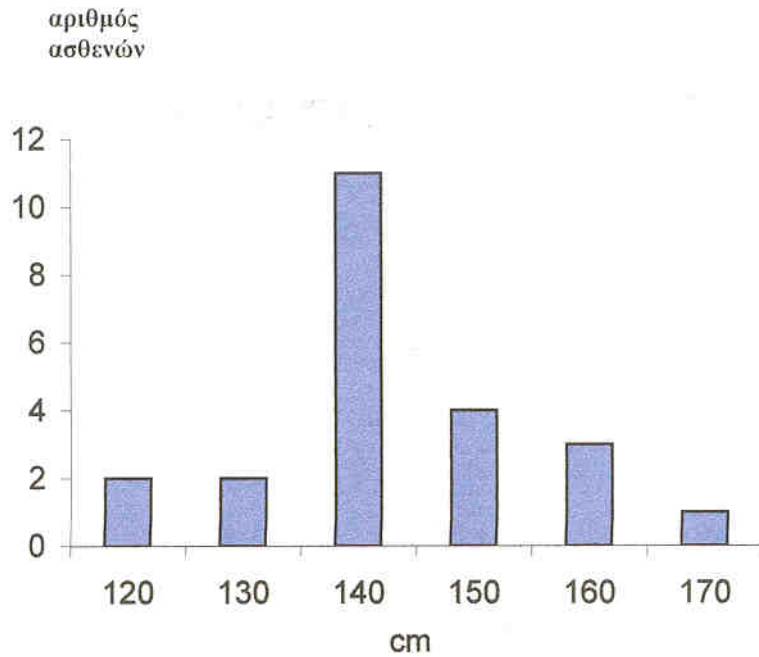
A: άρρηνες, Θ: θήλεις, “τελευταία εισαγωγή”: εντός του 1993

*: οικογενειακό ιστορικό επέτρεψε πρώιμη διάγνωση, τιμές δεν περιελήφθησαν στον υπολογισμό μέσου όρου και μέσης τιμής,

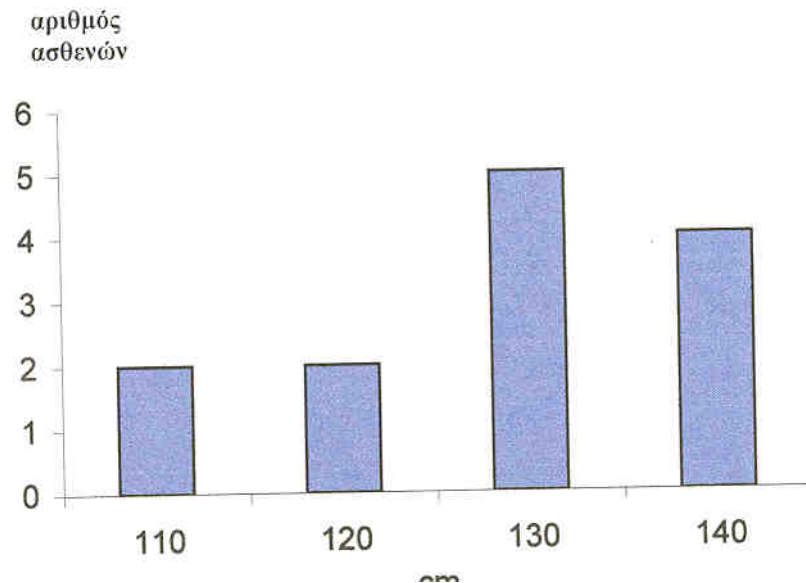
SD: σταθερή απόκλιση (standard deviation)



Εικόνα 11. Ασθενής με νεφροπαθητική κυστίνωση (34) σε ηλικία 20 ετών, 7 έτη μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Φωτογραφία του 1988, πριν την έναρξη θεραπείας με κυστεαμίνη (National Institutes of Health Clinical Center).



Εικόνα 12α. Κατανομή ύψους αρρένων ασθενών με μόσχευμα νεφρού, ηλικίας 17-34 ετών. Το μέσο ύψος είναι 148 cm.



Εικόνα 12β. Κατανομή ύψους θηλέων ασθενών με μόσχευμα νεφρού, ηλικίας 17-34 ετών. Το μέσο ύψος είναι 137 cm.

Πίνακας 3α. Ανάπτυξη ασθενών με κυστίνωση με μόσχευμα νεφρού.
Οστική ηλικία και διάρκεια θεραπείας με κυστεαμίνη.

Περίπτωση / φύλο / ηλικία	Υψος (cm)	Βάρος (kg)	Οστική ηλικία (έτη)	Ετη θεραπείας με κυστεαμίνη	
Ασθενείς χωρίς θεραπεία					
1	A 17	150	53	13	
2	Θ 17	136	47	14	
3	A 18	138	36	---	
4	Θ 18	144	55	16	
5	Θ 19	138	47	---	
6	A 19	145	42	16	
7	Θ 19	129	22	14	
8	A 19	147	45	---	
9	Θ 19	149	60	---	
10	Θ 19	146	36	17	
11	A 20	129	33	16	
12	A 21	140	41	15	
13	A 21	161	43	14	
14	A 22	142	30	---	
15	A 23	148	29	17	
16	A 23	146	31	16	
17	A 23	149	45	18	
18	A 23	129	38	---	
19	A 25	151	53	18	
20	Θ 26	117	22	13	
21	A 28	146	46	19	
22	Θ 29	127	45	---	
23	A 29	149	49	18	
24	Θ 30	137	41	19	
25	A 31	151	53	19	
Ασθενείς σε θεραπεία					
26	A 18	170	57	16	11
27	A 20	150	39	15	2
28	A 20	144	42	16	2
29	Θ 21	129	46	13	4
30	Θ 22	149	42	14	4
31	Θ 22	138	49	17	6
32	A 22	166	72	16	4
33	Θ 25	132	57	19	6
34	A 25	133	34	17	5
35	A 27	147	37	19	2
36	A 34	163	70	19	5
μέσος όρος	144	44	16	5	
μέση τιμή	146	43	16	4	
SD	11	11	2	3	

A: άρρενες, Θ: θήλειες,
SD: σταθερή απόκλιση (standard deviation)

Πίνακας 3β. Ανάπτυξη ασθενών με κυστίνωση με μόσχευμα νεφρού. Επίπεδα κυστίνης λευκοκυττάρων πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Περίπτωση / φύλο / ηλικία	Ετη θεραπείας με κυστεαμίνη	Επίπεδα κυστίνης λευκοκυττάρων (nmol ημι-κυστίνης / mg πρωτεΐνης)		
		πριν την έναρξη θεραπείας	μέση τιμή δύο τελευταίων ετών	
ασθενείς χωρίς θεραπεία				
1	A 17	5	8,5	6,4
2	Θ 17	3	7,1	4,5
3	A 18	4	8,8	4,1
4	Θ 18	3	12,4	9,2
5	Θ 19	3	6,8	7,2
6	A 19	8	7,6	4,6
7	Θ 19	4	18,6	4,8
8	A 19	4	15,5	8,3
9	Θ 19	11	17,4	14,5
10	Θ 19	4	7,3	7,2
11	A 20	3	9,0	12,4
12	A 21	9	8,3	8,2
13	A 21	5	10,4	4,2
14	A 22	7	13,8	8,9
15	A 23	10	7,6	8,8
16	A 23	8	6,5	6,8
17	A 23	6	17,7	6,3
18	A 23	10	5,7	8,2
19	A 25	4	7,0	9,4
20	Θ 26	9	10,0	5,3
21	A 28	10	4,9	7,2
22	Θ 29	4	10,2	4,8
23	A 29	5	13,3	9,2
24	Θ 30	8	8,5	5,3
25	A 31	7	17,0	6,1
Ασθενείς σε θεραπεία				
26	A 18	11	4,1	0,7
27	A 20	2	2,8	0,7
28	A 20	2	13,4	2,1
29	Θ 21	4	13,0	2,7
30	Θ 22	4	4,1	2,4
31	Θ 22	6	9,4	3,3
32	A 22	4	10,5	2,8
33	Θ 25	6	8,7	1,8
34	A 25	5	7,6	1,3
35	A 27	2	6,1	1,5
36	A 34	5	8,5	0,9
μέσος όρος*		5	8,5	1,8
μέση τιμή*		4	9,7	1,8
SD*		3	4,1	0,9

A: άρρενες, Θ: θήλειες, SD: σταθερή απόκλιση (standard deviation)

*: τιμές για ασθενείς σε θεραπεία με κυστεαμίνη (ασθενείς 26 έως 36)

9δ. Επιβίωση νεφρικού μοσχεύματος

Η ηλικία κατά την πρώτη μεταμόσχευση νεφρού ήταν 5 έως 19 έτη (μέση ηλικία 11 έτη). Τριάντα ένας ασθενείς μεταμοσχεύθηκαν για πρώτη φορά μεταξύ 8 και 15 ετών. Μόνον ένας ασθενής (Brian Lee C., ασθενής 8) χρειάστηκε μεταμόσχευση σε ηλικία 5 ετών. Τέσσερεις ασθενείς μεταμοσχεύθηκαν σε ηλικία άνω των 15 (περιπτώσεις 1,21,28,30,31). Έξι ασθενείς μεταμοσχεύθηκαν με αλλομόσχευμα από ζώντα συγγενή δότη, 30 μεταμοσχεύθηκαν με πτωματικούς νεφρούς. 18 ασθενείς χρειάστηκαν δεύτερο μόσχευμα και 3 ασθενείς μεταμοσχεύθηκαν για τρίτη φορά. Πέντε ασθενείς βρίσκονται σε αιμοδιάλυση μετά από δεύτερη μεταμόσχευση νεφρού και ένας ασθενής βρίσκεται σε αιμοδιάλυση μετά από τρίτο μόσχευμα.

Αριθμός Μεταμοσχεύσεων	από ζώντα συγγενή δότη	πτωματικός νεφρός	ασθενείς σε τεχνητό νεφρό
1	5	10	0
2	1*	17	5
3	0	3	1

*: η πρώτη μεταμόσχευση από ζώντα συγγενή δότη, η δεύτερη με πτωματικό νεφρό

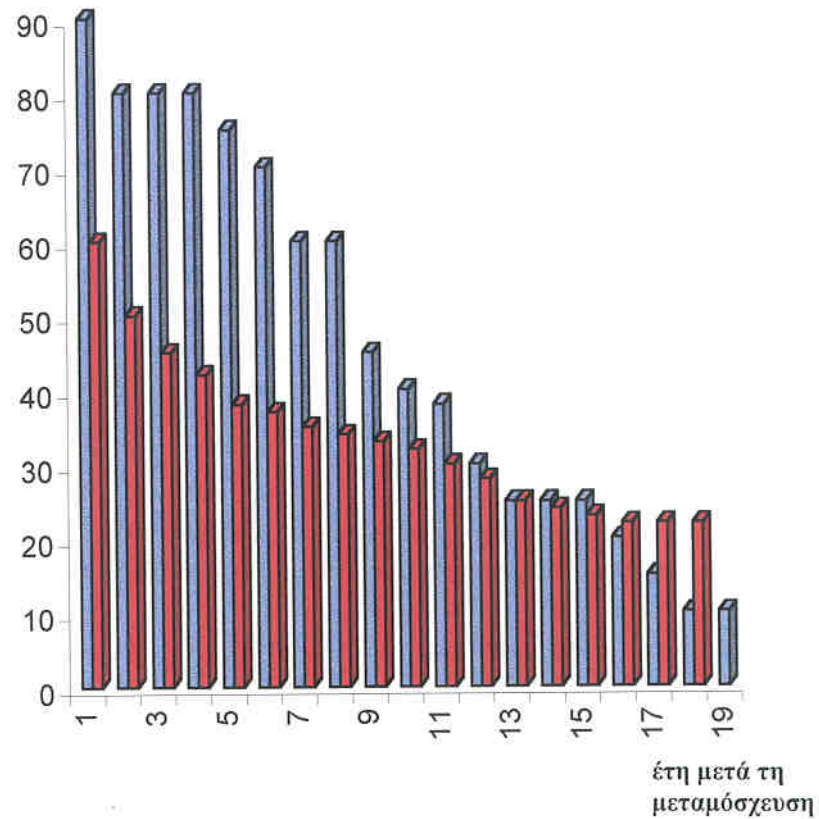
Η μεταμόσχευση από ζώντα δότη εμφάνισε ευνοϊκότερη πορεία και μακρύτερη επιβίωση. Σε μία μόνο περίπτωση η μεταμόσχευση από ζώντα συγγενή δότη απέτυχε. Ο Daniel S. (ασθενής 11) μεταμοσχεύθηκε σε ηλικία 11 ετών με νεφρό από την μητέρα του. Κατά τη διάρκεια των 5 επομένων ετών η νεφρική του λειτουργία επιδεινώθηκε με ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας. Η βιοψία του νεφρικού μοσχεύματος έδειξε κρυστάλλους κυστίνης. Η οφθαλμολογική εξέταση της μητέρας και τα επίπεδα της κυστίνης λευκοκυττάρων επιβεβαίωσαν την υποψία κυστίνωσης στη μητέρα του ασθενούς, η οποία πιστεύεται ότι είναι ομοζυγώτης για την ήπια ενηλίκου τύπου νεφροπαθητική κυστίνωση. Μετά τη δεύτερη μεταμόσχευση, με πτωματικό νεφρό, ο ασθενής εμφανίζει ικανοποιητική νεφρική λειτουργία.

Το ποσοστό επιβίωσης 30 πτωματικών αλλομοσχευμάτων, τα οποία μεταμοσχεύθηκαν μεταξύ 1968 και 1990 (μέσο έτος 1979) ήταν 60% επτά έτη μετά τη μεταμόσχευση και 75% μετά από μία πενταετία. Τα ποσοστά αυτά είναι υψηλότερα των δεδομένων του Ευρωπαϊκού Αρχείου Νεφρικού Μοσχεύματος (eurotransplant) για τα ίδια έτη (Πίνακας 5.) (Εικόνα 13.) (Thorogood et al., 1992).

έτη μετά τη μεταμόσχευση	κυστίωση	eurotransplant			
		1971-75	1976-80	1981-84	1984-87
1	90 %	60%	62%	68%	90%
2	80	50	57	62	80
3	80	45	52	58	78
4	80	42	48	56	70
5	75	38	45	50	65
6	70	37	43	48	64
7	60	35	42	47	
8	60	34	41	45	
9	45	33	40		
10	40	32	38		
11	38	30	37		
12	30	28	35		
13	25	25			
14	25	24			
15	25	23			
16	20	22			
17	15	22			
18	10	22			
19	10				

Πίνακας 5. Τα ποσοστά επιβίωσης του νεφρικού μοσχεύματος (πρωματικός δότης), σε 19 έτη και σύγκριση με τα δεδομένα του eurotransplant για τα ίδια έτη.

ποσοστό
λειτουργούντων
νεφρικών
μοσχευμάτων



Εικόνα 13. Σύγκριση επιβίωσης του νεφρικού μοσχεύματος μεταξύ ασθενών με κυστίωση (γαλάζιες στήλες) και ασθενών του eurotransplant (κόκκινες στήλες). Η κυστίωση και η θεραπεία της δεν επηρεάζουν την επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος.

9ε. Οφθαλμοπάθεια

Κρύσταλλοι βρέθηκαν στους κερατοειδείς 26 ασθενών. Τα ευρήματα κυμαίνονταν από απλή εναπόθεση κρυστάλλων στην περιφέρεια μέχρι ολικού πάχους κατάληψη (Εικόνα 14.). Ανάπτυξη συμφύσεων στον επιπεφυκότα του βολβού με επέκταση στον κερατοειδή αναπτύχθηκε σε 6 ασθενείς. Εξέλκωση παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή και διάβρωση σε έναν ασθενή. Πάχυνση της ίριδας με εναπόθεση κρυστάλλων παρατηρήθηκε σε 14 ασθενείς. Ένας ασθενής εμφάνισε νεόπλαστα αγγεία στην ίριδα (Dean H., ασθενής 25) και ένας ασθενής είχε μεμβράνες στην ίριδα (Mark H., ασθενής 23). Και οι δύο αυτοί ασθενείς είχαν οπίσθιες συνέχειες με ελλειπτικό σχήμα κόρης. Και οι δύο είχαν οπτική οξύτητα μικρότερη από 20/100. Αλλοιώσεις φακών παρατηρήθηκαν μόνο σε έναν ασθενή.

Στις οφθαλμικές επιπλοκές περιλαμβάνονται αιμορραγίες και λοιμώξεις. Δύο ασθενείς (Daryl T., ασθενής 12 και Dale Stuart W., ασθενής 6) είχαν αυτόματες αιμορραγίες με συνέπεια την απώλεια του οφθαλμού. Σε μία περίπτωση η ακατάσχετη αιμορραγία ήταν επιπλοκή ιριδεκτομής (Katherine W., ασθενής 9). Τρεις ασθενείς είχαν ιστορικό ερπητικής κερατίτιδας με πλήρη αποκατάσταση κατά την αρχική εξέταση.

Η απώλεια της οπτικής οξύτητας άρχισε σε ηλικία 10-15 ετών και εκδηλώθηκε με νυκταλωπία και απώλεια περιφερικής όρασης. Από τους 36 ασθενείς της μελέτης, 8 είχαν οπτική οξύτητα μικρότερη από 20/200 σε ένα τουλάχιστον μάτι. Μη επανορθώσιμη απώλεια, οριζομένη ως οπτική οξύτητα ίση ή μικρότερη από 20/40 για το μάτι με την καλύτερη όραση, παρατηρήθηκε σε 10 ασθενείς.

Πίνακας 6. Οπτική οξύτητα σε ασθενείς με/χωρίς θεραπεία. Οι αριθμοί αντιπροσωπεύουν εξετασθέντες οφθαλμούς και ποσοστά για τις δύο υπο-ομάδες.

<u>οπτική οξύτητα</u>	<u>ασθενείς σε κυστεαμίνη</u>		<u>ασθενείς χωρίς θεραπεία</u>		<u>p value</u>
20/20-20/16	12	(54%)	14	(28%)	ΜΣ
20/25-20/32	8	(36%)	11	(22%)	ΜΣ
20/40-20/50	1	(4,5%)	8	(16%)	<0,1
20/60-20/80	---		4	(8%)	<0,1
<20/100	1	(4,5%)	13	(26%)	<0,1

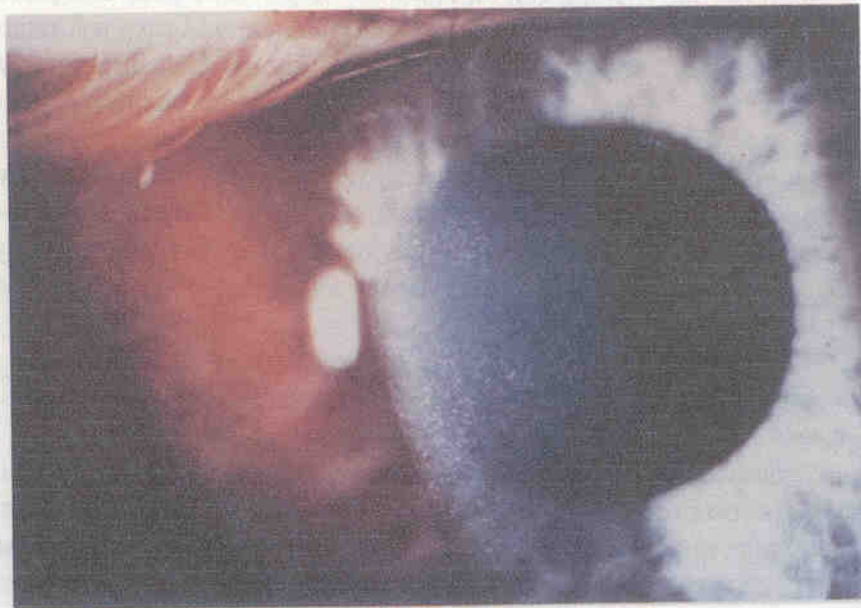
ΜΣ: μη σημαντική

Η ανομοιογένεια των δύο υπο-ομάδων όσον αφορά την παρεχόμενη ιατρική περίθαλψη λόγω διαφορετικής κοινωνικής προέλευσης είναι σημαντική και οπωσδήποτε τροποποιεί την κλινική πορεία. Σύγκριση των δύο υπο-ομάδων, χωρίς διόρθωση για κοινωνικούς παράγοντες, δείχνει ότι οι ασθενείς σε θεραπεία με κυστεαμίνη παρουσιάζουν βελτιωμένη οπτική οξύτητα και λιγότερες επιπλοκές σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς θεραπεία (Πίνακας 6.).

Κανείς από τους ασθενείς με μόσχευμα νεφρού δεν είναι σε θέση να ανεχθεί έντονο φωτισμό ή έκθεση στον ήλιο χωρίς κατάλληλη προστασία. Ηπιος βλεφαρόσπασμος, φωτοφοβία και δακρύρροια παρατηρήθηκαν σε 16 ασθενείς. Υπεραιμία του επιπεφυκότα, αίσθηση ξένου σώματος και επίμονες κεφαλαλγίες παρατηρήθηκαν σε τρεις ασθενείς. Δύο ασθενείς χρειάστηκαν τοπικές εγχύσεις αλαντικής τοξίνης (Botulinum) και αιθανόλης για ανακούφιση από το βλεφαρόσπασμο και τη φωτοφοβία.

Εικόνα 14. Κρύσταλλοι κυστίνης σε κερατοειδή ασθενούς με κυστίνωση (α) και αποκατάσταση μετά από θεραπεία 12 μηνών με οφθαλμικές σταγόνες κυστεαμίνης συγχρόνως με συστηματική θεραπεία με κυστεαμίνη (β).

(α)



(β)



9στ. Ενδοκρινοπάθειες

Εναρξη εφηβείας παρατηρήθηκε μεταξύ 14 και 16 ετών σε 34 ασθενείς. Ένας ασθενής εμφάνισε σημεία εφηβείας σε ηλικία 19 ετών και ένας άλλος δεν έχει ακόμα εμφανίσει σημεία εφηβείας σε ηλικία 21 ετών. Εννέα ασθενείς (5 άρρενες, 4 θήλεις) ηλικίας άνω των 16 ετών εμφάνισαν χαρακτηριστικά σταδίου 3 κατά Tanner. Όλοι ανήκουν στην ομάδα χωρίς θεραπεία με κυστεαμίνη. Δύο ασθενείς έχουν διαγνωσθεί μετά από κυτταρογενετική ανάλυση με σύνδρομο Kleinefelter (δίδυμοι Anthony και James de M., περιπτώσεις 15 και 16 αντίστοιχα).

Κανείς από τους ασθενείς σε θεραπεία με κυστεαμίνη δεν εμφάνισε στάδιο Tanner 3 η χαμηλότερο. Δυσκολίες στην εκσπερμάτιση έχουν αναφερθεί από τρεις ασθενείς. Δυσμηνόρροια και διαταραχές του κύκλου παρουσιάστηκαν σε όλες τις θήλεις ασθενείς.

Υποθυροειδισμός διαγνώστηκε σε 31 ασθενείς: 22 χωρίς θεραπεία με κυστεαμίνη (88%) και 9 σε θεραπευτική αγωγή (81,8%). Πέντε ασθενείς είχαν ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, τρεις από τους οποίους ήσαν σε τακτική θεραπεία με κυστεαμίνη.

9ζ. Επί μέρους σκελετικές διαταραχές

Αμφοτερόπλευρη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου παρουσιάστηκε σε μία ασθενή (29) σαν επιπλοκή χρόνιας χορήγησης κορτικοστεροειδών. Η χειρουργική αντιμετώπιση υπήρξε επιτυχής. Η μετεγχειρητική πορεία εμφάνισε επιπλοκές (αργή επούλωση και μολύνσεις) οι οποίες ανταποκρίθηκαν στη συντηρητική αγωγή.

Υποπλασία της άνω γνάθου, αγενεσία των ηθμοειδών κυψελών, υποπλασία των μετωπιαίων κόλπων και ελαττωμένη πνευμάτωση του σφηνοειδούς διαπιστώθηκαν σε μία ασθενή (24).

9η. Περιφερική Μυοπάθεια

Δώδεκα ασθενείς εμφάνισαν περιφερική μυοπάθεια. Πέντε ασθενείς από τους 11 σε αγωγή με κυστεαμίνη παρουσίασαν βαρεία υποτονία με μυϊκή ισχύ ίση με 3/5 (45%). Αυτοί οι ασθενείς ήταν σε θέση να υπερνικήσουν προβαλλόμενη αντίσταση από τον εξεταστή μόνο σε κίνηση κατά τη φορά της βαρύτητας. Επτά από τους 25 ασθενείς χωρίς αγωγή με κυστεαμίνη είχαν μυϊκή ισχύ ίση με 3/5 (28%). Η έναρξη και βαρύτητα της μυοπάθειας είχαν χαρακτηριστική συσχέτιση με την ηλικία καθώς όλοι οι ασθενείς με περιφερική μυοπάθεια ήταν ηλικίας άνω των 20 ετών.

90. Φαρυγγική – λαρυγγική δυσλειτουργία

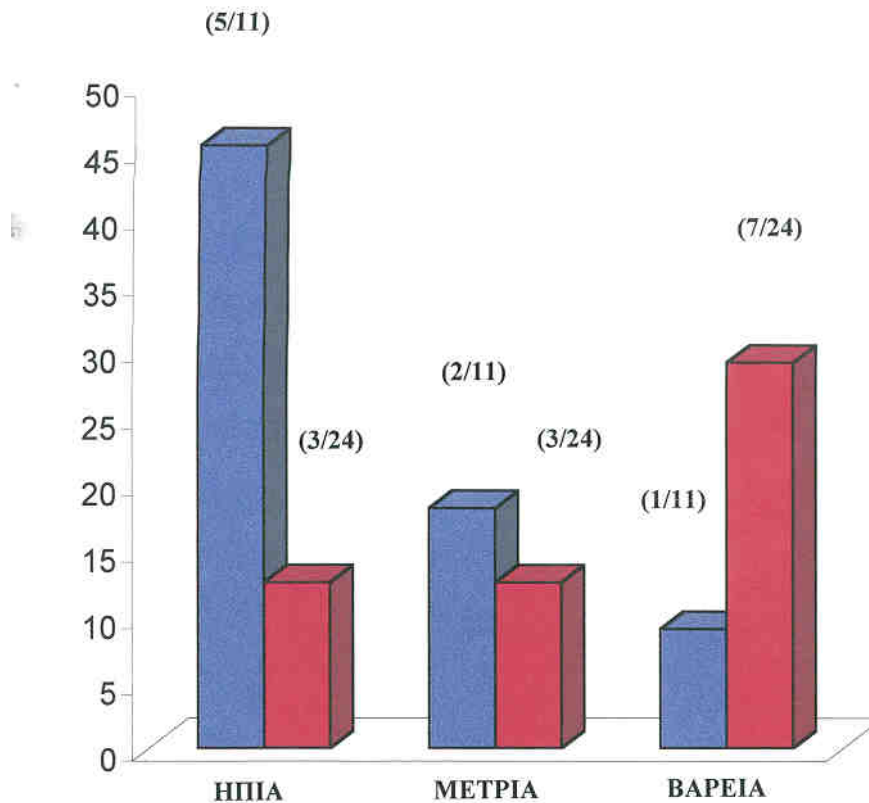
Τριάντα πέντε ασθενείς εξετάσθηκαν με α) υπερηχογραφικές μελέτες κατά την κατάποση υγρών και στερεών και β) βαριούχο γεύμα. Δυσκαταποσία παρατηρήθηκε σε 21 ασθενείς (60%): δέκα τρεις με ανεπαρκή θεραπεία κυστεαμίνης (54,1%) και 8 από 11 σε αγωγή με κυστεαμίνη (72,7%). Οι ασθενείς με δυσκαταποσία είχαν και διαταραχές φώνησης. Αυτές οι διαταραχές είναι αποτέλεσμα εναπόθεσης κρυστάλλων κυστεΐνης στους μύς του λάρυγγα, φάρυγγα, στοματικής κοιλότητας και ανωτέρου οισοφάγου και δυσλειτουργίας της νευρομυϊκής σύναψης που χαρακτηριστικά προσβάλλει τους γλωσσικούς, τους μασητήρες και τους πτερυγοειδείς μύς (Gahl et al, 1986, 1988).

Οι παραπάνω ασθενείς κατανεμήθηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με τη βαρύτητα των ευρημάτων. Οι ασθενείς με ήπια δυσλειτουργία εμφανίζουν αλλοιώσεις στην ένταση και χροιά της φωνής, δυσκαταποσία της ξηρής τροφής και αναστολή της δυσκαταποσίας με τη λήψη υγρών και με ειδικές προωστικές κινήσεις της γλώσσας. Κατάποση βαρίου γίνεται φυσιολογικά. Το υπερηχογράφημα είναι συνήθως φυσιολογικό ή δείχνει ήπιες αλλοιώσεις της καταποτικής λειτουργίας όπως επαναληπτικές προωστικές κινήσεις της γλώσσας (lingual pumping) και εκούσιες συσπάσεις των μυών του εδάφους της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας, οι οποίες χαρακτηριστικά εμφανίζονται πριν την κατάσπαση του υοειδούς. Οκτώ ασθενείς ανήκουν στην κατηγορία αυτή, 5 εκ των οποίων είναι σε αγωγή με κυστεαμίνη για μέσο χρονικό διάστημα 83.6 μηνών. Η συχνότητα ήπιας λαρυγγικής δυσλειτουργίας είναι ψηλότερη ανάμεσα σε ασθενείς σε θεραπεία με κυστεαμίνη (5/11 ή 45,4%) σε σχέση με ασθενείς χωρίς θεραπεία (3/24 ή 12,5%) ($p < 0.05$).

Ασθενείς με μετρίου βαθμού δυσλειτουργία παρουσιάζονται με ελάττωση της έντασης της φωνής, δυσαρθρία, επανειλημμένες εισροφήσεις, χρόνιο βήχα, αίσθημα ξένου σώματος στον φάρυγγα και απώλεια βάρους μικρότερη από 4 χιλιόγραμμα σε διάρκεια 12 μηνών. Η προώθηση της τροφής στον οισοφάγο είναι αδύνατη χωρίς την σύγχρονη λήψη υγρών. Η μελέτη της καταποτικής λειτουργίας με βάριο είναι φυσιολογική. Μελέτη καταποτικών κινήσεων με υπερηχογράφημα μπορεί να είναι φυσιολογική η ενδεικτική καθυστερημένης έναρξης αντανάκλαστικών καταποτικών κινήσεων με συνεπακόλουθη λίμναση υγρών στον φάρυγγα. Ενρινη χροιά της φωνής και ελαττωμένος τόνος των στοματικών μυών είναι συχνά ευρήματα. Ειδική απώλεια γλωσσικών κινήσεων έχει παρατηρηθεί σε όλους τους ασθενείς αυτής της κατηγορίας και περιλαμβάνει διαταραχές στην εντόπιση, πλάγιες εγκάρσιες κινήσεις και κυκλικές γλωσσικές κινήσεις. Ευρήματα τα οποία παρατηρήθηκαν σε μερικούς ασθενείς περιλαμβάνουν γλωσσική απόκλιση, μυϊκό ινιδισμό, ελαττωμένη ισχύ χειλικών μυών με ανικανότητα συμπίεσης των χειλέων και διάτασης των παρειών μετά από

πλήρωση της στοματικής κοιλότητας με αέρα. Το τελευταίο εύρημα αποτελεί χρήσιμο κλινικό σημείο, η παρουσία του οποίου τεκμηριώθηκε επανειλημμένα σε 4 ασθενείς αυτής της ομάδας οι οποίοι δεν ήταν σε θέση να σφυρίζουν παρά τις έντονες προσπάθειές τους. Πέντε ασθενείς πληρούν τα ανωτέρω κριτήρια, 2 εκ των οποίων ήταν σε αγωγή με κυστεαμίνη για μέσο διάστημα 25,6 μηνών.

ποσοστά
ασθενών



Εικόνα 15. Εξέλιξη φαρυγγικής – λαρυγγικής δυσλειτουργίας σε 35 ασθενείς με μόσχευμα νεφρού ηλικίας 17-34 ετών. Σύγκριση ποσοστών συχνότητας ήπιας, μέτριας και βαρειάς δυσλειτουργίας μεταξύ ασθενών με διαφορετική πρόσληψη κυστεαμίνης. Οι γαλάζιες στήλες παριστούν ποσοστιαία αποτελέσματα σε 11 ασθενείς με τακτική πρόσληψη κυστεαμίνης για 2 έως 11 έτη (μέση πρόσληψη 5 έτη). Οι κόκκινες στήλες παριστούν αποτελέσματα σε 24 ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη κυστεαμίνης.

Η βαρεία φαρυγγο - λαρυγγική δυσλειτουργία σε ασθενείς με ΝΚ εκδηλώνεται με ελαττωμένη ένταση φωνής η απώλεια της φωνητικής λειτουργίας, σημαντικές διαταραχές στην έναρξη και ολοκλήρωση της

κατάποσης και απώλεια βάρους άνω των 5 χιλιογράμμων ανά έτος. Παθολογικά ευρήματα σε μελέτες με βάριο είναι παρόντα σε όλους τους ασθενείς και περιλαμβάνουν λίμναση στα γλωσσοεπιγλωττιδικά βοθρία και αποειδείς κόλπους, μονόπλευρο μεταφορά του βλωμού, στάση υγρών στη γλωσσική επιφάνεια, καθυστέρηση στη διάταση του ανώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα και ελαττωμένες περισταλτικές κινήσεις του οισοφάγου. Δύο ασθενείς παρουσίασαν εισρρόφηση κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η κλινική εξέταση έδειξε ασυμμετρία προσωπικών μυών σε 4 ασθενείς. Οκτώ ασθενείς περιλαμβάνονται στην κατηγορία αυτή εκ των οποίων μόνον ένας ακολούθησε την αγωγή με κυστεαμίνη επί 38 μήνες (1/11 ασθενείς, ποσοστό 9%). Οι λοιποί 7 ήσαν σε ανεπαρκή αγωγή με κυστεαμίνη (7/24 ασθενείς, ποσοστό 29,1%). Ένας ασθενής αυτής της κατηγορίας πέθανε σε ηλικία 22 ετών μετά από επανειλημμένες πνευμονικές εισροφήσεις (περίπτωση 14). Η πρόοδος σε βαρεία φαρυγγική – λαρυγγική δυσλειτουργία καθυστερεί σε ενήλικες ασθενείς με μόσχευμα νεφρού σε αγωγή με κυστεαμίνη για 2-11 έτη (Εικόνα 15.).

9ι. Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Εγκεφαλική ατροφία διαγνώσθηκε με αξονική τομογραφία σε 25 από τους 36 ασθενείς. Τα κύρια ευρήματα ήταν διεύρυνση των εγκεφαλικών αυλάκων και διάταση των κοιλιών. Οκτώ ασθενείς παρουσίασαν εστίες εναπόθεσης ασβεστίου στα βασικά γάγγλια και τις περικοιλιακές περιοχές. Αυτές οι αλλοιώσεις είναι συχνότερες σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τέσσερις από τους 8 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν εστίες ασβέστωσης έχουν ήδη αποβιώσει. Αμφοτερόπλευρη εντόπιση παρατηρήθηκε σε 4 (Dan B., ασθενής 14, Craig L., ασθενής 18, Rebecca B., ασθενής 22, Ruth H., ασθενής 24) και μονόπλευρη σε 2 ασθενείς (αδελφοί William και Keith X., ασθενείς 13 και 34 αντιστοίχως). Στικτή εναπόθεση στη γέφυρα παρατηρήθηκε στην Ruth H. (ασθενής 24). Οι ασθενείς με εναπόθεση αλάτων ασβεστίου ήταν 22 έως 29 ετών. Εναπόθεση ασβεστίου παρατηρήθηκε μόνο σε ασθενείς με εγκεφαλική ατροφία. Δύο από τους 11 ασθενείς με φυσιολογική αξονική τομογραφία και 9 από τους 26 με παθολογικά ευρήματα ήταν σε αγωγή με κυστεαμίνη.

Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα έγιναν σε 15 ασθενείς και μόνον 2 παρουσίασαν ανωμαλίες οι οποίες περιελάμβαναν μη ειδικά μικτά θ και δ κύματα (Marla H., ασθενής 2 και Lana T., ασθενής 10). Μέτρια ατροφία του φλοιού του εγκεφάλου παρατηρήθηκε και στις δύο περιπτώσεις. Μονήρεις παροδικές αιχμές καταγράφηκαν στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ενός ασθενούς με φυσιολογική αξονική τομογραφία και χωρίς ιστορικό σπασμών (Spencer G., ασθενής 3).

Νοητική καθυστέρηση παρατηρήθηκε σε 7 ασθενείς (1 σε αγωγή με κυστεαμίνη και 6 χωρίς θεραπεία). Εξί από αυτούς παρουσίασαν ενδείξεις εγκεφαλικής ατροφίας. Τα κύρια στοιχεία του ιστορικού είναι τα εξής:

Ασθενής 18: ανέπτυξε σπαστική παράλυση και απεβίωσε σε ηλικία 26 ετών.

Ασθενείς 4 και 19: παρουσίασαν μέτρια διαταραχή της μνήμης και της γνωστικής λειτουργίας. Η ασθενής 4 είχε φυσιολογική αξονική τομογραφία εγκεφάλου.

Ασθενής 7: εμφάνισε δείκτη νοημοσύνης στα χαμηλότερα μέτρια επίπεδα της κλίμακας Wechsler για αξιολόγηση της νοημοσύνης σε ενήλικες. Η οπτική μνήμη ήταν σχεδόν φυσιολογική. Παρακολούθηση επί 36 μήνες δεν έδειξε επιδείνωση. Αξονική τομογραφία έδειξε διάχυτη εγκεφαλική ατροφία.

Ασθενής 10: παρουσίασε βαρεία συμπτώματα απώλειας γνωστικής λειτουργίας.

Ασθενής 23: παρουσίασε μέτρια απώλεια νοητικών ικανοτήτων. Η αξονική τομογραφία έδειξε εκσεσημασμένη διάταση των πλαγίων εγκεφαλικών κοιλιών και διεύρυνση των αυλάκων.

Ασθενής 27: εμφάνισε οριακό δείκτη νοημοσύνης (προφορική απόδοση=80%, πρακτική=72%) στην 5η εκατοστιαία θέση και διαταραχές της μνήμης.

9ια. Γαστρεντερικό σύστημα

Τρεις ασθενείς χωρίς θεραπεία με κυστεαμίνη (ασθενείς 15, 21, 24) πάσχουν από χρόνια διάρροια, διάρκειας άνω των πέντε ετών. Σε μία περίπτωση (24) απεδείχθη δυσσαπορρόφηση βιταμίνης B₁₂ με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B₁₂ (135 ng/L κατά τη διάγνωση). Η διάγνωση τεκμηριώθηκε με Schilling test. Τα ευρήματα κατά την οφθαλμολογική εξετάση ήταν συμβατά με οπτική νευροπάθεια, η οποία είναι γνωστή επιπλοκή της ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂ (Theodoropoulos, 1998a). Μερικοί ασθενείς εμφάνισαν ήπια διόγκωση του ήπατος ή αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών του αίματος χωρίς άλλη ένδειξη ηπατικής δυσλειτουργίας ή περαιτέρω επιδείνωση μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση. Παγκρεατική δυσλειτουργία της ενδοκρινούς μοίρας έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία αλλά δεν διαπιστώθηκε σε κανένα από τους 36 ασθενείς.

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση βρέθηκε σε 25 ασθενείς (18 χωρίς κυστεαμίνη και 7 σε αγωγή με κυστεαμίνη). Η διάγνωση έγινε με έλεγχο του pH στον ανώτερο και κατώτερο οισοφάγο σε 12 και με βαριούχο γεύμα σε 18 ασθενείς. Θετική ανταπόκριση των συμπτωμάτων σε δοκιμαστική θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη ή λανσοπραζόλη), υποστήριξε τη διάγνωση σε όλους τους ασθενείς (Theodoropoulos et al., 1999a). Είκοσι ένας ασθενείς είχαν οπισθοστερνική καυσalgία, είκοσι τέσσερις επανειλημμένες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και εννέα υποτροπιάζουσα πνευμονία, άσθμα και χρόνια βήχα. Η συμπτωματολογία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης στους ασθενείς αυτής της σειράς είναι παρόμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού (Theodoropoulos, et al. 1999b). Σημαντική βελτίωση έως εξαφάνιση των συμπτωμάτων παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς που πήραν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

9ιβ. Καρδιαγγειακό σύστημα

Δεκατέσσερις ασθενείς βρίσκονται σε αντιυπερτασική αγωγή. Πέντε ασθενείς είχαν συστολικό φύσημα 2/6 βαθμού και ένας ασθενής είχε συστολικό φύσημα 5/6 βαθμού. Δύο ασθενείς βρίσκονται σε αγωγή με δακτυλίτιδα. Ολοι ανέφεραν δύσπνοια μετά από άσκηση. Δύο ασθενείς έχουν ιστορικό καρδιακών ανακοπών συνεπεία ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις ιστολογικές αλλοιώσεις της καρδιάς στην κυστίνωση.

9γ. Ψυχολογικές διαταραχές

Επτά ασθενείς πάσχουν από χρόνια κατάθλιψη. Τα κύρια συμπτώματα είναι ευερεθιστότητα, έλλειψη αυτοπεποίθησης, ανορεξία και αϋπνία. Απόπειρες αυτοκτονίας δεν αναφέρθηκαν. Κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών (μαριχουάνα) έχει τεκμηριωθεί σε έναν ασθενή. Εξι ασθενείς έκαναν χρήση παρασκευασμάτων εναλλακτικής ιατρικής ή ομοιοπαθητικής. Κανείς από τους επτά ασθενείς δεν ήταν σε χρόνια αγωγή με κυστεαμίνη.

9ιδ. Επαγγελματική, οικογενειακή και κοινωνική κατάσταση

Πληροφορίες ήταν διαθέσιμες για 31 ασθενείς (Πίνακας 7.). Τρεις ακολουθούν ανώτερη ακαδημαϊκή καριέρα (Ιατρική, Φαρμακευτική, Μηχανική). Δέκα τρεις είναι σπουδαστές σε ιδρύματα αντίστοιχα της ηλικίας των. Ενδεκα ασθενείς απασχολούνται σε τεχνικά ή υπαλληλικά επαγγέλματα πλήρους ή μερικής απασχόλησης, με ιδιαίτερη προτίμηση σε ασχολίες που απαιτούν χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών. Μόνο 4 ασθενείς (13%) ήταν ανίκανοι να εργαστούν για λόγους υγείας με σημαντικότερο πρόβλημα τον περιορισμό της οπτικής οξύτητας. Αυτοί οι ασθενείς είχαν οπτική οξύτητα μικρότερη από 20/100. Τρεις ασθενείς είναι νυμφευμένοι και μία ασθενής είναι μητέρα ενός υγιούς νηπίου.

Πίνακας 7. Επαγγελματική-κοινωνική κατάσταση ασθενών 17-34 ετών

	σε αγωγή με κυστεαμίνη	χωρίς αγωγή
ακαδημαϊκές σπουδές εκπαιδευτικό ίδρυμα αντίστοιχο της ηλικίας	3	0
τεχνικοί-υπάλληλοι	5	8
άνεργοι	3	8
ανεπαρκή στοιχεία	0	4
	0	5

10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΠΑΡΚΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

10α. Πληθυσμός

Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει 41 ασθενείς ηλικίας 9 μηνών έως 15 ετών. Όλοι έχουν επαρκή νεφρική λειτουργία και βρίσκονται σε αγωγή με κυστεαμίνη από την διάγνωσή τους. Τριάντα ένας ασθενείς (75,6 % της ομάδας) διαγνώσθηκαν στα δύο πρώτα έτη της ζωής σε σύγκριση με 18 από τους ασθενείς με μόσχευμα νεφρού (50 % της ομάδας). Επί πλέον όλοι οι ασθενείς αυτής της ομάδας είχαν διαγνωσθεί πριν τη συμπλήρωση του 7ου έτους της ηλικίας, ενώ για την ίδια ηλικία 31 ασθενείς με μόσχευμα νεφρού είχαν διαγνωσθεί (86.1 %). Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι μικρότερη από 2 έτη με σταθερή απόκλιση 1,36 έτη και είναι σημαντικά μικρότερη από τη μέση ηλικία διάγνωσης των 3,2 ετών στους ασθενείς με μόσχευμα νεφρού (σταθερή απόκλιση 3,6 έτη) (Εικόνες 10 και 17.) (Πίνακας 2.).

Η διάρκεια χορήγησης κυστεαμίνης στους 35 ασθενείς με συμμόρφωση κυμαίνεται από 8 μήνες (ασθενής 2E) έως 14 έτη (ασθενής 39E). Η διάρκεια χορήγησης κυστεαμίνης εκφρασμένη ως ποσοστό ετών ζωής κυμαίνεται από 21% (ασθενής 14E) έως 93% (ασθενής 39E), με μέση τιμή 53%.

Εξι ασθενείς χωρίς επαρκή συμμόρφωση εμφανίζουν ανεπαρκή πρόσληψη κυστεαμίνης, όπως αποδεικνύεται από επανειλημένους προσδιορισμούς της κυστίνης των λευκοκυττάρων. Δύο από αυτούς είναι ηλικίας μικρότερης των 2,5 ετών. Οι λοιποί 4 είχαν ικανοποιητική πρόσληψη κυστεαμίνης για περιόδους 7 μηνών έως 6 ετών.

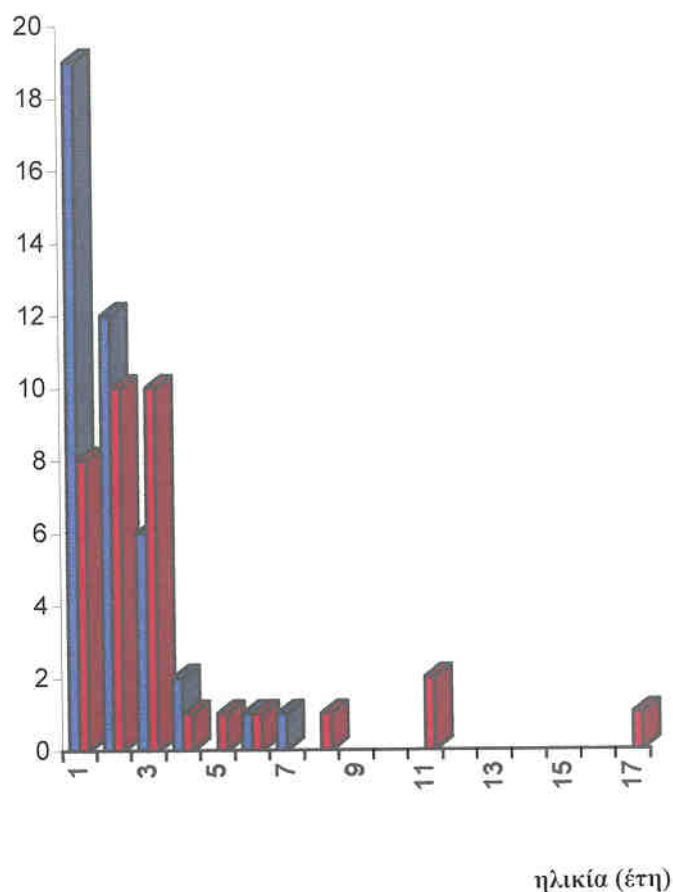


Εικόνα 16α. Ασθενής 7 ετών με επαρκή νεφρική λειτουργία και ικανοποιητική πρόσληψη κυστεαμίνης (19E).



Εικόνα 16β. Ασθενής 7 ετών σε αγωγή με κυστεαμίνη με φυσιολογικό ύψος και βάρος (περίπτωση 19E).

αριθμός
νέων
διαγνώσεων



Εικόνα 17. Ηλικία κατά τη διάγνωση σε: α) ασθενείς με νεφρική επάρκεια, ηλικίας 9 μηνών έως 15 ετών (γαλάζιες στήλες) και β) ασθενείς με μόνωσχυμα νεφρού, ηλικίας 17 έως 34 ετών (κόκκινες στήλες). Στην περίοδο 1978-1994, 75% των ασθενών, διαγνώσθηκαν μέσα στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής σε σύγκριση με την περίοδο 1959-1976 κατά την οποία 50% των ασθενών διαγνώσθηκαν στην πρώτη διετία της ζωής. Ολοι οι ασθενείς που γενήθηκαν μετά το 1978 είχαν διαγνωσθεί πριν τη συμπλήρωση του εβδομού έτους της ηλικίας τους. Ενδεκα τοις εκατό των ασθενών που γενήθηκαν πριν το 1978, διαγνώσθηκαν σε ηλικία μεγαλύτερη των 7 ετών.

Πίνακας 8. Ασθενείς με κυστίωση και νεφρική επάρκεια (E)

Περίπτωση -φύλο	ηλικία έτη-μήνες	κρεατινίνη ορού (mg/dl)	πρόσληψη κυσταεμίνης
1E Θ	0 9	0,6	-
2E A	1 7	0,6	+
3E Θ	2 1	0,6	-
4E Θ	2 5	0,5	2+
5E A	2 7	0,7	2+
6E A	2 9	0,6	2+
7E A	2 11	0,7	+
8E A	3 5	0,7	+
9E A	3 6	1,1	-
10E Θ	3 7	0,7	2+
11E A	4 0	0,6	2+
12E Θ	4 6	0,9	2+
13E A	4 9	0,7	+
14E A	5 4	0,7	2+
15E A	6 1	0,8	2+
16E Θ	6 6	0,8	+
17E Θ	6 9	0,9	+
18E Θ	6 10	0,9	+
19E Θ	7 5	1,6	2+
20E Θ	7 7	0,8	+
21E A	7 9	2,4	-
22E Θ	7 10	1,4	+
23E Θ	7 11	1,0	+
24E Θ	8 1	0,7	2+
25E Θ	8 7	1,0	2+
26E A	8 8	1,1	2+
27E A	9 1	1,0	2+
28E A	9 4	0,9	2+
29E Θ	9 9	1,2	2+
30E Θ	10 2	2,0	2+
31E A	11 1	3,0	2+
32E A	11 4	2,2	2+
33E A	12 7	1,9	-
34E Θ	12 8	2,2	2+
35E A	13 2	2,0	+
36E Θ	13 3	1,2	+
37E Θ	14 5	1,2	2+
38E Θ	14 9	1,7	-
39E A	14 11	0,9	2+
40E Θ	15 0	1,2	2+
41E A	15 2	1,8	+

2+, ικανοποιητική πρόσληψη (μέση κυστίνη λευκοκυττάρων <1 nmol ημίσεως
κυστίνης/mg πρωτεΐνης)
+, μερική πρόσληψη (μέση κυστίνη λευκοκυττάρων 1-2 nmol ημίσεως
κυστίνης/mg πρωτεΐνης)
-, ανεπαρκής πρόσληψη (μέση κυστίνη λευκοκυττάρων >2 nmol ημίσεως
κυστίνης/mg πρωτεΐνης)

10β. Ανάπτυξη

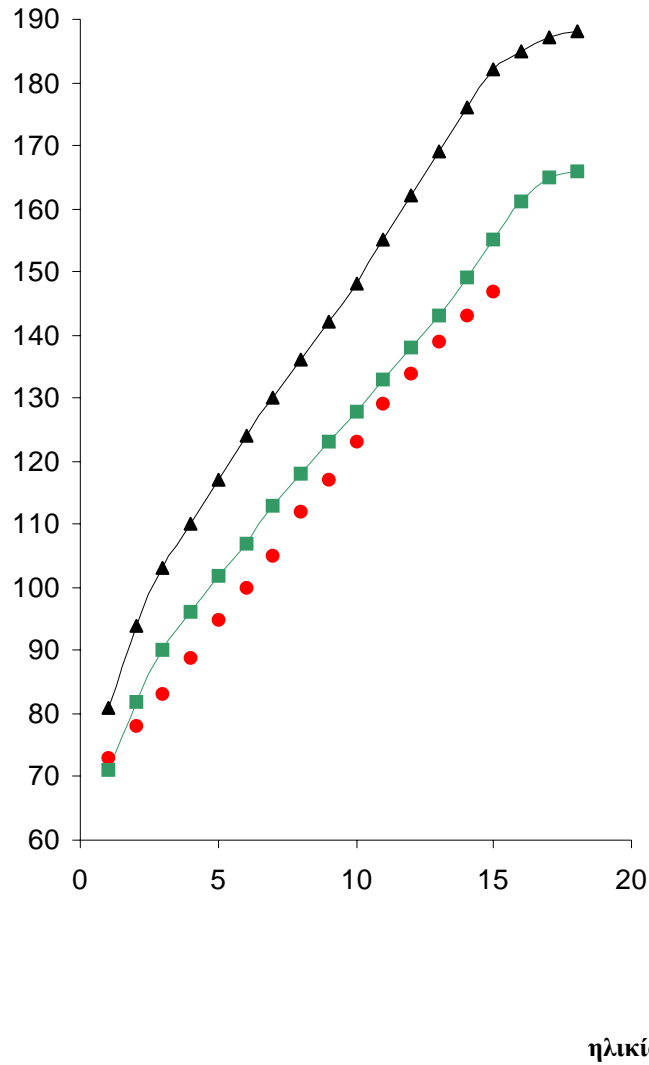
Ενδεκα από τους 41 ασθενείς (26,8%) έχουν ύψος μεταξύ της 5ης και 95ης εκατοστιαίας θέσης για την ηλικία τους. Μόνο δύο ασθενείς ηλικίας 17-34 ετών με νεφρικό μόσχευμα βρέθηκαν να έχουν ύψος μεταξύ της 5ης και 95ης εκατοστιαίας (5,5%) ($p < 0,01$). Η γενική εμφάνιση των ασθενών ηλικίας 1-15 ετών είναι σημαντικά βελτιωμένη με καλύτερη μυοσκελετική διάπλαση, βάρος ανάλογο της ηλικίας και φυσιολογική κατανομή λίπους (Εικόνα 16 και εικόνες 7, 11 και 26 προς σύγκριση). Κανείς από τους ασθενείς ηλικίας 1-15 ετών δεν είναι σε χρόνια αγωγή με κορτικοστεροειδή.

Τριάντα ασθενείς (73,2%) είχαν ύψος χαμηλότερο της 5ης εκατοστιαίας θέσης για την ηλικία, κατά την ολοκλήρωση της μελέτης. Ασθενείς με ύψος χαμηλότερο της 5ης εκατοστιαίας θέσης ήταν: 24 από τους 35 ασθενείς με ικανοποιητική πρόσληψη κυστεαμίνης (68,5%) και όλοι οι ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη (100%). Είναι αξιοσημείωτο ότι οι ασθενείς με ύψος χαμηλότερο της 5ης εκατοστιαίας θέσης έχουν μέσο ύψος σημαντικά υψηλότερο του μέσου ύψους ασθενών με μόσχευμα νεφρού σε αντίστοιχες ηλικίες και παρουσιάζουν σημαντικές παροδικές βελτιώσεις με αναμενόμενο τελικό ύψος μεγαλύτερο από 145 cm για άρρενες και 135 cm για θήλεις (Εικόνα 18 και εικόνα 12 προς σύγκριση).

ύψος
(cm)

95η εκατοστιαία
θέση

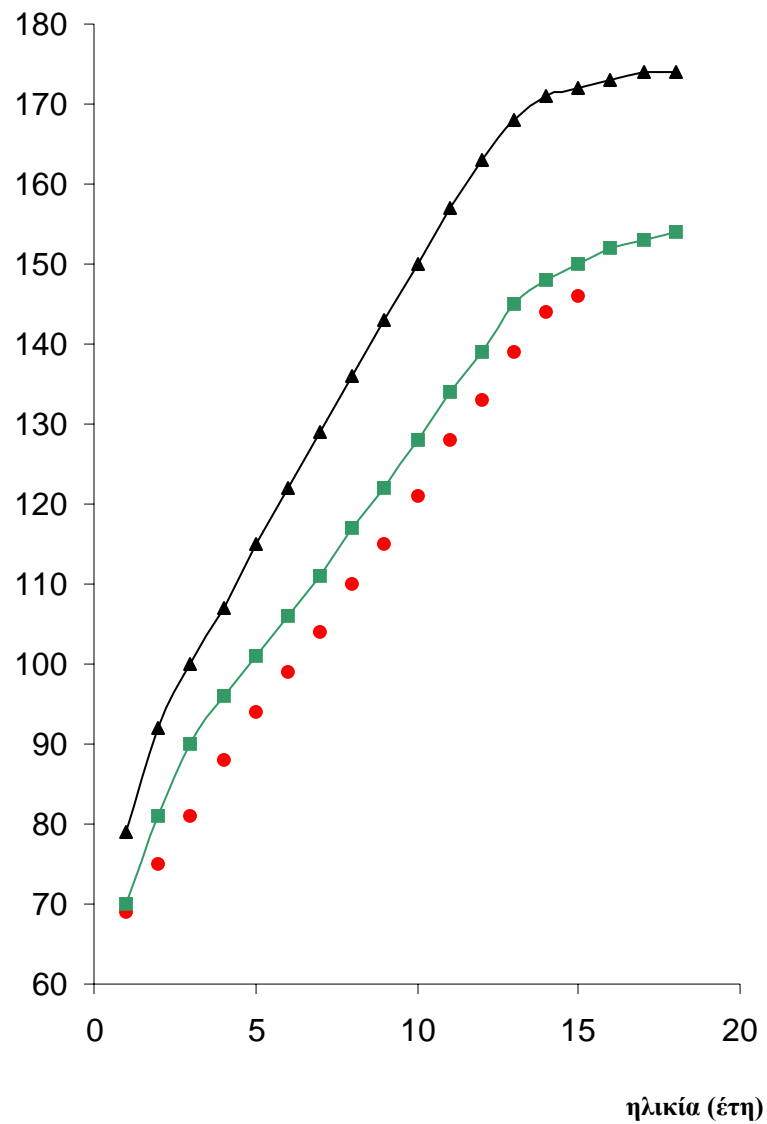
5η εκατοστιαία
θέση



Εικόνα 18α. Μέσο ύψος 20 αρρένων ασθενών με κυστίνωση, ηλικίας 1 έτους έως 15 ετών με πρόσληψη κυστεαμίνης από το πρώτο έτος ζωής και επαρκή νεφρική λειτουργία. Μετρήσεις κατά την ολοκλήρωση της μελέτης.

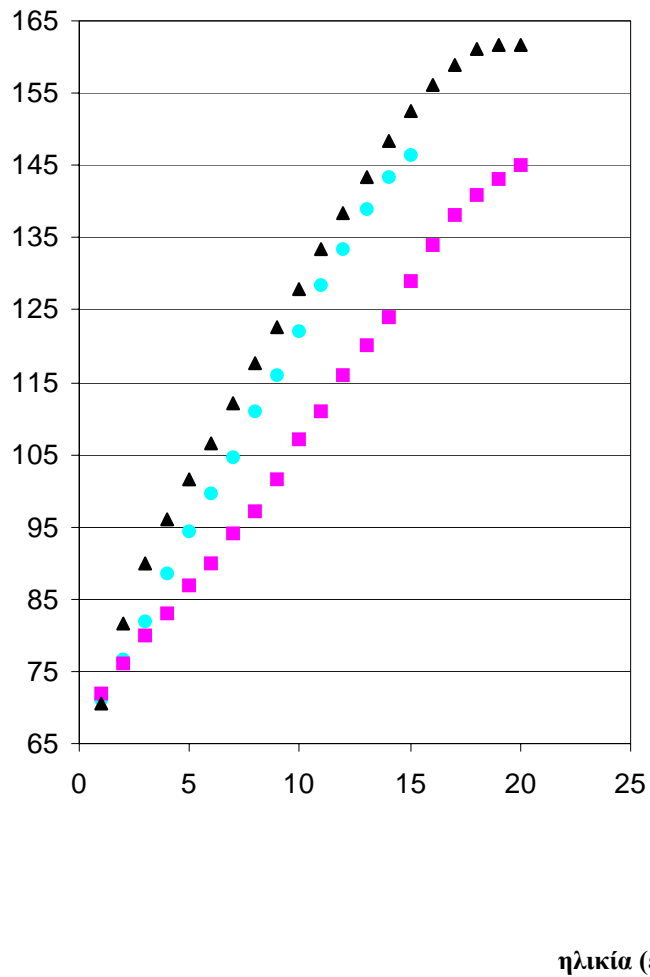
ύψος
(cm)

95η εκατοστιαία



Εικόνα 18β. Υψος 21 θηλέων ασθενών με ΝΚ, ηλικίας 1 έτους έως 15 ετών με πρόσληψη κυστεαμίνης από το πρώτο έτος ζωής και επαρκή νεφρική λειτουργία. Μετρήσεις κατά την ολοκλήρωση της μελέτης.

ύψος
(cm)



Εικόνα 19. Ανάπτυξη σε ασθενείς με κυστίνωση.
μόσχευμα: Μέσο ύψος ασθενών με μόσχευμα νεφρού και μέση διάρκεια χορήγησης κυστεαμίνης μικρότερη από 5 έτη. Αναδρομικά στοιχεία από 36 ασθενείς με έτος γενήσεως από 1959 έως 1976. Περιλαμβάνονται 25 ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη κυστεαμίνης κατά τους τελευταίους 24 μήνες της παρακολούθησής τους (κόκκινοι τετράγωνοι δείκτες).
κυστεαμίνη: Μέσο ύψος ασθενών με έναρξη θεραπείας με κυστεαμίνη στο πρώτο έτος ζωής και επαρκή νεφρική λειτουργία. Αναδρομικά στοιχεία από

41 ασθενείς με έτος γενήσεως από 1978 έως 1994. Περιλαμβάνει 6 ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη κυστεαμίνης (γαλάζιοι στρογγυλοί δείκτες).

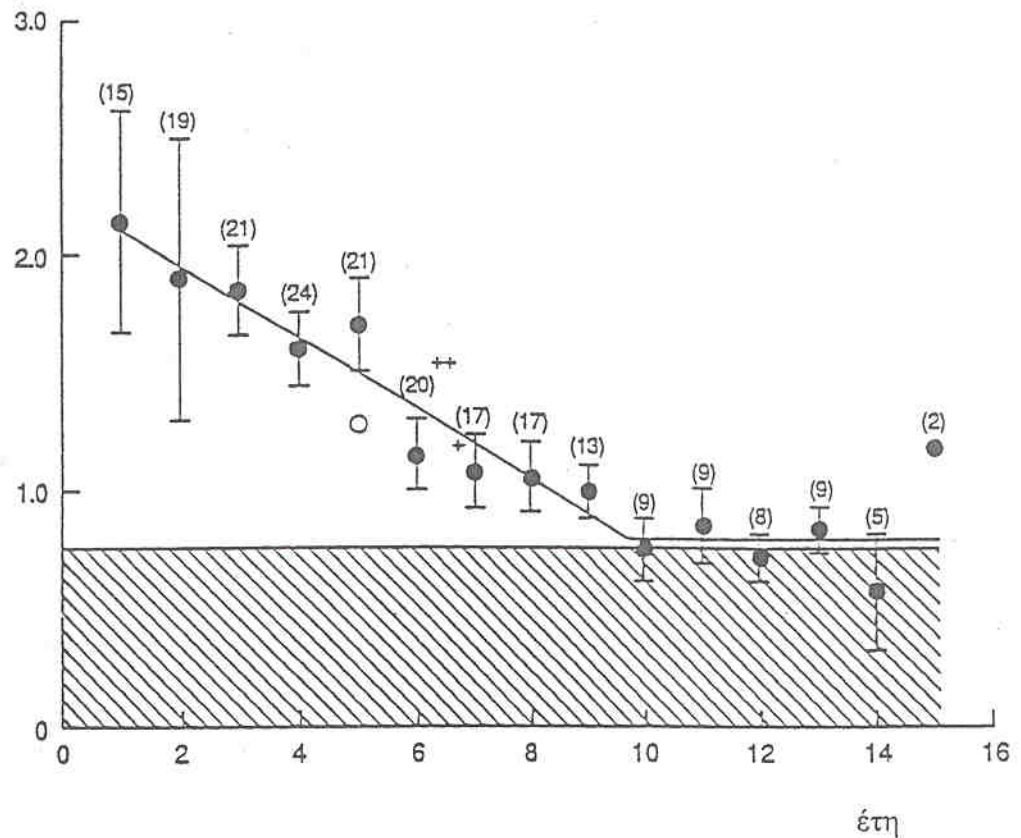
10γ. Ομοιόσταση ασβεστίου

Ενδεκα ασθενείς βρίσκονται σε αγωγή με ασβέστιο. Οκτώ είχαν αρχίσει την πρόσληψη ασβεστίου πριν την αξιολόγησή τους στα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας. Τρεις ασθενείς άρχισαν αγωγή με ασβέστιο κατά τη διάρκεια νοσηλείας για τετανικούς σπασμούς. Τριάντα οκτώ ασθενείς βρίσκονται σε αγωγή με φωσφόρο και 35 σε αγωγή με βιταμίνη D. Βιταμίνη D χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης ως διϋδρο-ταχυστερόλη σε δόσεις 125-500 μg/ημέρα ή 1,25-διϋδροξυ-χοληκαλσιφερόλη (καλσιτριόλη) σε δόσεις 0,125-0,5 μg/ημέρα.

Επίπεδα 1,25 διϋδροξυ-βιταμίνης D βρέθηκαν αυξημένα σε 18 από τα 36 παιδιά, 16 ηλικίας κάτω των 9 ετών. Τα επίπεδα της παραθορμόνης βρέθηκαν αυξημένα σε 10 από 37 παιδιά, 2 μικρότερα των 9 ετών. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα σε αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D και αυξημένα η μειωμένα επίπεδα παραθορμόνης. Εικοσι οκτώ από 37 παιδιά είχαν λόγους cAMP/GFR άνω των 6 nmol/dl, με φυσιολογικά όρια 1,6 έως 4,9 nmol/dl. Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα παραθορμόνης αίματος και cAMP ούρων.

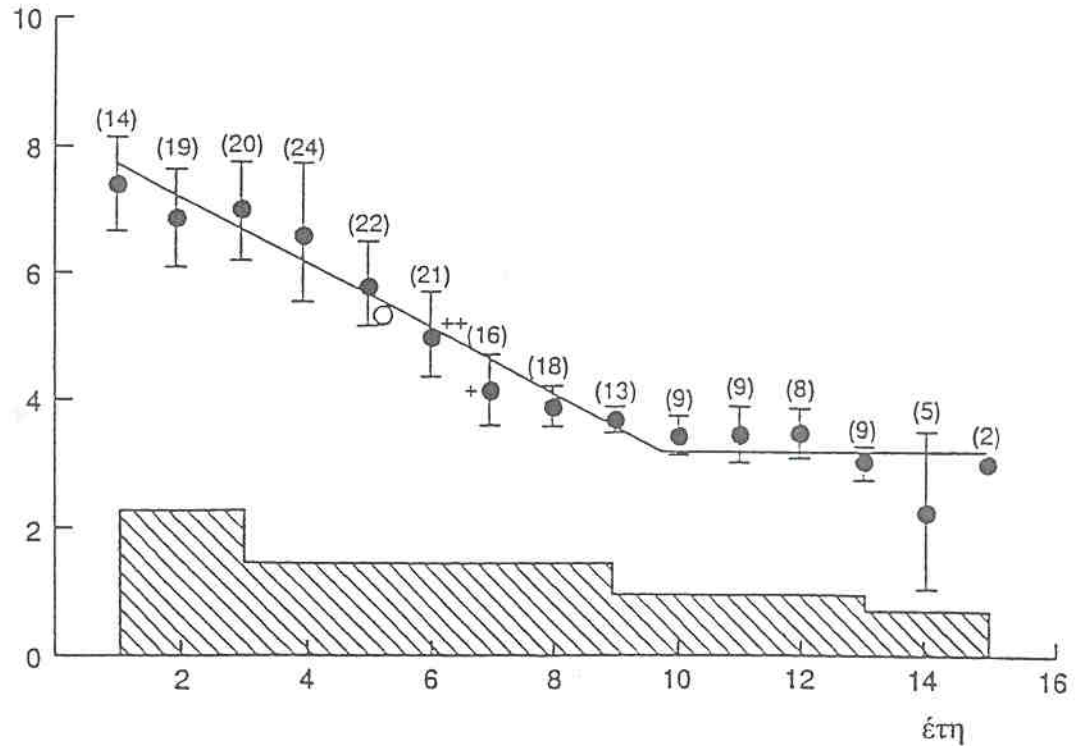
Δεδομένα συγκεντρώθηκαν από 41 παιδιά με NK για συνολικά 216 έτη παρακολούθησης. Οι τιμές του λόγου UCa/UCr που παρατηρήθηκαν ήσαν, ανεξαρτήτως ηλικίας, υψηλότερες του ανωτέρου φυσιολογικού ορίου, που είναι 0.76 mmol ασβεστίου/mmol κρεατινίνης (Πίνακας 12.) (Stapleton et al., 1983). Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στην 24ωρη απέκκριση ασβεστίου μεταξύ των ασθενών σε αγωγή με ασβέστιο και των ασθενών που δεν έπαιρναν ασβέστιο. Η μέση τιμή νεφρικής απέκκρισης φωσφορικών/κρεατινίνης (UPO₄/UCr) παρουσίασε γραμμική ελάττωση μεταξύ 1 και 10 ετών και παρέμεινε σταθερή σε ηλικίες άνω των 10 ετών. Όλες αυτές οι τιμές είναι 2 έως 4 φορές ανώτερες του φυσιολογικού (Πίνακας 13.) (Thalassinos et al., 1970, Nordin et al., 1960).

απέκκριση
ασβεστίου/κρεατινίνης

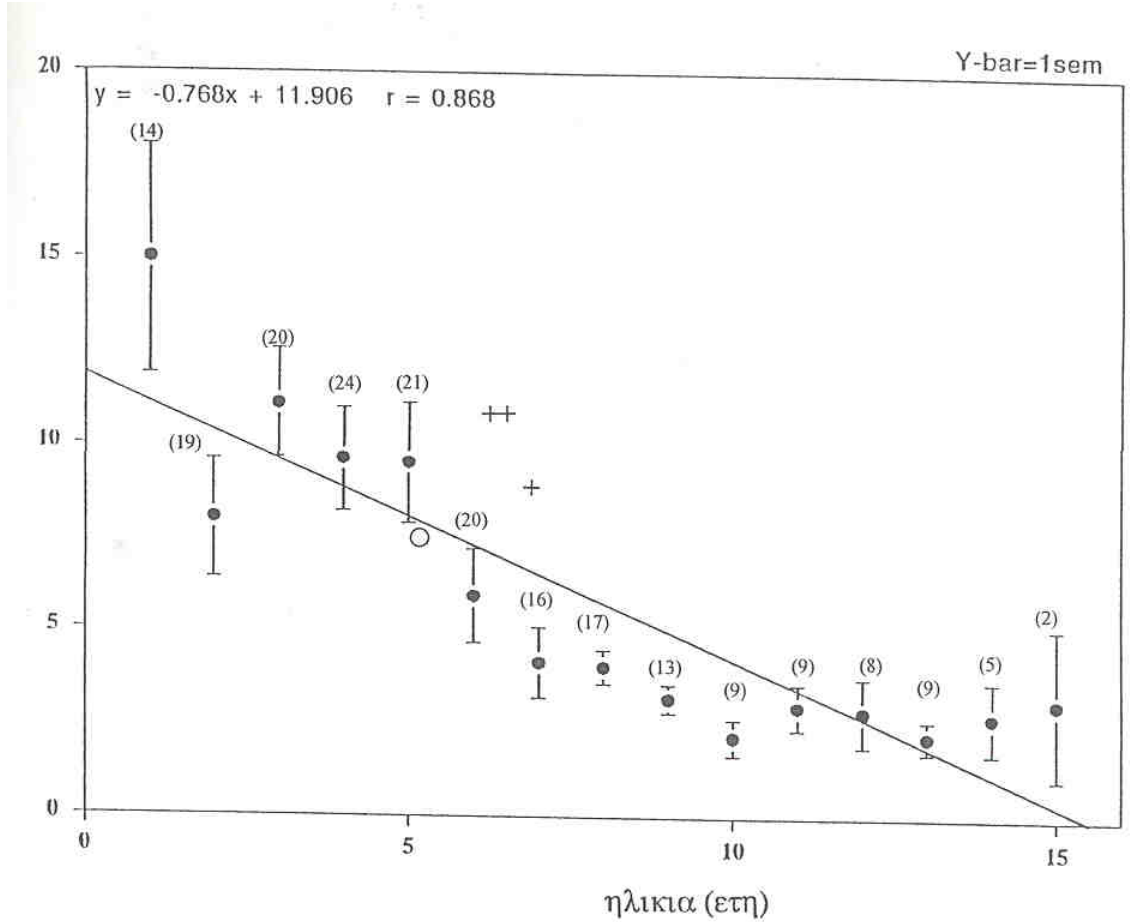


Εικόνα 20α. Απέκκριση ασβεστίου / κρεατινίνης (mmol/mmol) σε ούρα ασθενών με κυστίνωση σε σχέση με την ηλικία. Η νεφρική απέκκριση ασβεστίου / κρεατινίνης σε mmol/mmol υπολογίστηκε για κάθε χρόνο για 41 παιδιά με κυστίνωση ηλικίας 9 μηνών-15 ετών. Η μέση τιμή και το σταθερό σφάλμα μέσης τιμής (standard error of the mean) αναπαριστώνται για κάθε έτος. Οι αριθμοί στις παρενθέσεις αντιπροσωπεύουν ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για το αντίστοιχο έτος. Η γραμμοσκιασμένη περιοχή παριστά το φυσιολογικό εύρος τιμών, που είναι < 0,76 mmol/mmol (Stapleton et al., 1982). Η εξίσωση της ευθείας για τιμές ηλικίας μικρότερης από 9 έτη είναι $y = -0,154x + 2,27$. Τα σύμβολα: o, + και ++ αντιστοιχούν στις μέσες τιμές απέκκρισης ασβεστίου/κρεατινίνης για τις ομάδες χωρίς νεφρασβέστωση (o), με μέτρια νεφρασβέστωση (+) και βαρεία νεφρασβέστωση (++) για τις αντίστοιχες μέσες ηλικίες.

απέκκριση
φωσφορικών/κρεατινίνης



Εικόνα 20β. Απέκκριση φωσφορικών / κρεατινίνης (mmol/mmol) σε ούρα 41 ασθενών με κυστίνωση σε σχέση με την ηλικία. Κάθε σημείο αντιπροσωπεύει τη μέση τιμή για την ηλικία και η αντίστοιχη ράβδος το σταθερό σφάλμα μέσης τιμής (standard error of the mean). Ο αριθμός ασθενών που συνεισφέρουν δεδομένα για τον υπολογισμό της μέσης τιμής για κάθε έτος δίνεται σε παρενθέσεις. Το φυσιολογικό εύρος τιμών παριστάται με τη γραμμοσκιασμένη περιοχή. Φυσιολογικές τιμές <2,26 για 1-3 έτη, <1,43 για 3-9 έτη, <0,89 για 9-13 έτη και <0,7 mmol/mmol για παιδιά άνω των 13 ετών (Thalassinos et al., 1970, Nordin et al., 1960). Η εξίσωση της ευθείας για ηλικίες 1-10 ετών είναι $\psi = -0,52\chi + 8,20$. Τα σύμβολα: ο, + και ++ αντιστοιχούν στις μέσες τιμές απέκκρισης φωσφορικών/κρεατινίνης για τις ομάδες χωρίς νεφρασβέστωση (ο), με μέτρια νεφρασβέστωση (+) και βαρεία νεφρασβέστωση (++) για τις αντίστοιχες μέσες ηλικίες.



Εικόνα 21. Γινόμενο απέκκρισης ασβεστίου / κρεατινίνης επί φωσφορικών / κρεατινίνης σε 41 ασθενείς με κυστίνωση σε σχέση με την ηλικία. Κάθε σημείο αντιπροσωπεύει τη μέση τιμή για την ηλικία και η αντίστοιχη ράβδος το σταθερό σφάλμα μέσης τιμής (standard error of the mean). Ο αριθμός ασθενών που συνεισφέρουν δεδομένα για τον υπολογισμό της μέσης τιμής για κάθε έτος δίνεται σε παρενθέσεις. Η εξίσωση της ευθείας είναι $y = -0,768x + 11,906$. Τα σύμβολα: ο, + και ++ αντιστοιχούν στις μέσες τιμές απέκκρισης ασβεστίου / κρεατινίνης X φωσφορικών / κρεατινίνης για τις ομάδες χωρίς νεφρασβέστωση (ο), με μέτρια νεφρασβέστωση (+) και βαρεία νεφρασβέστωση (++) για τις αντίστοιχες μέσες ηλικίες.

Πίνακας 9. Ασθενείς με νεφρική επάρκεια.

Περίπτωση -φύλο-ηλικία	Ημερήσια χορήγηση			vit. D** ορού (pg/ml)	PTH ορού (pg/ml)	cAMP/GFR (nmol/dl)
	Ca	P	vit. D*			
1E Θ 9 μήνες	-	-	-	46	<7	12
2E A 1 έτος	+	+	+	820	40	9
3E Θ 2 έτη	-	+	+	78	14	26
4E Θ 2	-	+	+	110	44	12
5E A 2	-	+	-	52	30	12
6E A 2	+	+	+	69	17	11
7E A 2	-	+	+	88	35	14
8E A 3	-	+	+	275	14	14
9E A 3	+	+	+	84	85	11
10E Θ 3	+	+	+	130	23	5
11E A 4	-	+	+	84	23	3
12E Θ 4	-	+	+	140	11	6
13E A 4	-	+	+	78	23	9
14E A 5	-	+	+	76	32	6
15E A 6	-	+	+	120	35	7
16E Θ 6	-	+	+	86	61	16
17E Θ 6	-	-	+	84	32	4
18E Θ 6	+	+	+	86	47	14
19E Θ 7	+	+	+	ΔΠ	259	10
20E Θ 7	-	+	+	ΔΠ	95	12
21E A 7	+	+	+	ΔΠ	71	7
22E Θ 7	+	+	+	67	380	8
23E Θ 7	-	+	-	78	34	6
24E Θ 8	-	+	+	100	16	6
25E Θ 8	-	+	+	110	23	3
26E A 8	-	+	+	67	24	ΔΠ
27E A 9	-	+	+	78	19	8
28E A 9	-	+	-	69	45	8
29E Θ 9	-	+	+	ΔΠ	110	9
30E Θ 10	-	-	-	53	63	10
31E A 11	-	+	+	57	289	7
32E A 11	-	+	+	74	445	14
33E A 12	-	+	+	38	<3	5
34E Θ 12	+	+	-	57	186	5
35E A 13	-	+	+	ΔΠ	93	14
36E Θ 13	+	+	+	69	115	11
37E Θ 14	-	+	+	54	95	5
38E Θ 14	-	+	+	68	85	5
39E A 14	-	+	+	130	17	4
40E Θ 15	-	+	+	66	117	6
41E A 15	+	+	+	68	35	6
φυσιολογικές τιμές:				20-76	10-65	1,6-4,9

E: ασθενής με νεφρική επάρκεια, με πρώιμη έναρξη θεραπείας με κυστεαμίνη, ΔΠ: δεν προσδιορίστηκε, χορήγηση vit D*: διϋδροταχυστερόλη ή καλσιτριόλη, vit D** ορού: 1,25 διϋδροξυ-βιταμίνη D, PTH: παραθυροειδής ορμόνη, cAMP: κυκλικό AMP, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate)

10δ. Νεφρασβέστωση

Τα 41 παιδιά αυτής της μελέτης είχαν κρεατινίνη ορού από 0,6 έως 3,0 mg/dl (Πίνακας 11.). Εικοσι οκτώ (68%) παρουσίασαν αυξημένη ηχογένεια του νεφρικού φλοιού. Δεν υπήρξε καμία συσχέτιση ανάμεσα σ' αυτό το εύρημα και τη νεφρασβέστωση της μυελώδους μοίρας, η οποία παρατηρήθηκε σε 26 παιδιά (63%). Δέκα οκτώ παιδιά είχαν μετρίου βαθμού ευρήματα νεφρασβέστωσης και 8 βαρεία νεφρασβέστωση.

Νεφρολιθίαση παρατηρήθηκε σε 5 παιδιά, όλα άνω των 6 ετών. Από τα 5 με νεφρολιθίαση, 3 είχαν μετρίου βαθμού και 2 βαρεία νεφρασβέστωση (Πίνακας 10.).

Εξι ασθενείς από τους 26 με νεφρασβεστωση η/και νεφρολιθίαση είχαν 1-5 ερυθροκύτταρα ανά οπτικό πεδίο στα ούρα, σε σύγκριση με 6 από τους 15 χωρίς νεφρασβέστωση η νεφρολιθίαση. Η αιματουρία δεν είχε καμία συσχέτιση με τη νεφρασβέστωση.

Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσληψη ασβεστίου, φωσφόρου η βιταμίνης D και την ανάπτυξη νεφρασβέστωσης. Η πρόσληψη κυστεαμίνης, τεκμηριωμένη με επίπεδα κυστίνης λευκοκυττάρων, δεν επηρέασε την ανάπτυξη νεφρασβέστωσης.

Κατά την επίσκεψη για υπερηχογράφηκό έλεγχο, η μέση τιμή κρεατινίνης ορού (\pm σταθερή απόκλιση) στην ομάδα χωρίς νεφρασβέστωση ήταν $1,0 \pm 0,7$ mg/dl (90 ± 60 μ mol/l) σε σύγκριση με $1,3 \pm 0,5$ mg/dl (110 ± 40 μ mol/l) της ομάδας με μέτρια και $1,1 \pm 0,5$ mg/dl (100 ± 40 μ mol/l) για τους ασθενείς με βαρεία νεφρασβέστωση.

Η συχνότητα και η βαρύτητα της νεφρασβέστωσης της μυελώδους μοίρας ήταν αυξημένες με την ηλικία. Η μέση ηλικία κατά την εξέταση με υπερήχους των 26 ασθενών με νεφρασβέστωση ήταν $9,4 (\pm 3,8)$ έτη (\pm σταθερή απόκλιση) και είναι σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τη μέση ηλικία των 15 ασθενών χωρίς νεφρασβέστωση, η οποία ήταν $5,1 (\pm 3,8)$ με $p < 0,005$.

Η επιρροή μιάς πληθώρας παραμέτρων στην ανάπτυξη νεφρασβέστωσης εξετάσθηκε στη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών στα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας. Για κάθε παράμετρο και για κάθε ασθενή μία μέση τιμή υπολογίσθηκε και χρησιμοποιήθηκε στον υπολογισμό μέσων τιμών για ομάδες ασθενών με διαφορετικού βαθμού υπερηχογραφικές αλλοιώσεις (απουσία νεφρασβεστώσεως – αυξημένη ηχογένεια – νεφρασβέστωση) (Πίνακας 11.). Η μέση ηλικία για ασθενείς με φυσιολογικό υπερηχογράμμα είναι 5,1 έτη. Η μέση ηλικία για ασθενείς με μέτρια και βαρεία ευρήματα νεφρασβεστώσεως είναι 6,9 και 6,4 έτη αντιστοίχως. Ο λόγος μέσης νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου / κρεατινίνης είναι 1,28 (Πίνακας 11.). Για

τη μέση ηλικία 5,1 ετών των ασθενών με φυσιολογικό υπερηχογράφημα, αυτή η τιμή είναι χαμηλότερη από τη μέση τιμή όλων των ασθενών με ΝΚ (Εικόνα 20α.). Η μέση τιμή της νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου / κρεατινίνης για την ομάδα ασθενών με αυξημένη ηχογένεια νεφρών στην ηλικία των 6,9 ετών, είναι 1,24 και αντιστοιχεί στη μέση τιμή απέκκρισης ασβεστίου / κρεατινίνης για ασθενείς με ΝΚ αυτής της ηλικίας. Η μέση τιμή για την ομάδα ασθενών με νεφρασβέστωση είναι 1,50 και είναι μεγαλύτερη της μέσης τιμής για όλους τους ασθενείς με ΝΚ στην ηλικία των 6,4 ετών (Εικόνα 20α.).

Η μέση τιμή νεφρικής απέκκρισης φωσφορικών / κρεατινίνης 24ώρου για τις ομάδες με φυσιολογικό υπερηχογράφημα και αυξημένη ηχογένεια ήταν 5,36 και 4,21 αντίστοιχα και είναι χαμηλότερες από τις μέσες τιμές για τις μέσες ηλικίες αυτών των ομάδων (Εικόνα 20β.). Η μέση τιμή απέκκρισης φωσφορικών / κρεατινίνης στην ομάδα με νεφρασβέστωση είναι 5,17 και είναι υψηλότερη από την αναμενόμενη για την ηλικία των 6,4 ετών που είναι η μέση ηλικία για αυτή την ομάδα ασθενών (Πίνακας 11, Εικόνα 20β.).

Η μέση τιμή ασβεστίου μετρημένου σε ούρα 24ώρου είναι 1,47 mmol/l, 1,60 mmol/l και 1,66 mmol/l στις ομάδες με φυσιολογικό υπερηχογράφημα, αυξημένη ηχογένεια νεφρών και νεφρασβέστωση αντίστοιχα (Πίνακας 11.). Παρόμοιες τιμές παρατηρούνται στις συγκεντρώσεις φωσφορικών στα ούρα. Η μέση ουρική συγκέντρωση φωσφορικών για ασθενείς με φυσιολογικό υπερηχογράφημα είναι 5,30 mmol/l και για ασθενείς με νεφρασβέστωση 6,19 mmol/l. Οι μέσες τιμές ασβεστίου και φωσφόρου ορού δεν παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών.

Το pH των ούρων είναι σταθερά αλκαλικό σε όλους τους ασθενείς, η μέση τιμή του οποίου δεν παρουσιάζει καμία συσχέτιση με την παρουσία νεφρασβέστωσης. Η μέση ημερήσια δόση κιτρικών είναι 7,1 mEq/kg, 3,7 mEq/kg και 6,2 mEq/kg για ασθενείς με φυσιολογικό υπερηχογράφημα, μετρίου βαθμού και βαρεία νεφρασβέστωση αντίστοιχα και συσχετίζεται με την τιμή του pH ούρων αλλά δεν παρουσιάζει καμία συσχέτιση με την ανάπτυξη νεφρασβέστωσης. Οι τιμές της κρεατινίνης του ορού δεν παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές μεταξύ ομάδων ασθενών με διαφορετική βαρύτητα νεφρασβέστωσης (Πίνακας 11.).

Οι τιμές της 1,25 διϋδροξυ-βιταμίνης D, της PTH ορού και του cAMP ούρων προσδιορίστηκαν με μία μέτρηση κατά την επίσκεψη για υπερηχογραφικό έλεγχο. Ψηλά επίπεδα 1,25 διϋδροξυβιταμίνης D βρέθηκαν σε παρόμοιες αναλογίες στις τρεις ομάδες ασθενών με διαφορετικού βαθμού αλλοιώσεις νεφρών: 4/6 ασθενείς με φυσιολογικό υπερηχογράφημα, 4/8 ασθενείς με αυξημένη ηχογένεια φλοιού και 11/22 ασθενείς με νεφρασβέστωση. Από τους 19 ασθενείς με ψηλά επίπεδα 1,25

διϋδροξυβιταμίνης D, 18 ήταν ηλικίας μικρότερης από 9 έτη (Πίνακες 10. και 12.).

Τα επίπεδα της παραθορμόνης ήταν ψηλά σε 1 από τα 6 παιδιά με φυσιολογικό υπερηχογράφημα, 2 από τα 9 παιδιά με αυξημένη ηχογένεια φλοιού και 11 από τα 26 παιδιά με νεφρασβέστωση. Ο λόγος νεφρογενούς cAMP/GFR βρέθηκε αυξημένος σε 36/40 ασθενείς (90%). Πολλοί από αυτούς δεν είχαν ψηλά επίπεδα PTH. Σημαντικά αυξημένη είναι η συχνότητα δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού σε ασθενείς με νεφρασβέστωση σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς νεφρασβέστωση (Πίνακες 10. και 13.).

Πίνακας 10. Νεφρασβέστωση σε ασθενείς με νεφρική επάρκεια

Περίπτωση -φύλο-ηλικία	Νεφρασβέστωση βαθμός ^a φλοιός μυελός		Ημερήσια χορήγηση Ca P vit. D*			Επίπεδα ορού 1,25 (OH) ₂ vit. D (pg/ml)
1E Θ 9 μήνες	0	0	-	-	-	46
2E A 1 έτος	0	0	+	+	+	820
3E Θ 2 έτη	+	0	-	+	+	78
4E Θ 2	+	0	-	+	+	110
5E A 2	+	0	-	+	-	52
6E A 2	+	0	+	+	+	69
7E A 2	+	+	-	+	+	88
8E A 3	0	0	-	+	+	275
9E A 3	0	+	+	+	+	84
10E Θ 3	+	+	+	+	+	130
11E A 4	0	2+	-	+	+	84
12E Θ 4	+	0	-	+	+	140
13E A 4	0	0	-	+	+	78
14E A 5	+	0	-	+	+	76
15E A 6	+	+Λ	-	+	+	120
16E Θ 6	+	+	-	+	+	86
17E Θ 6	0	0	-	-	+	84
18E Θ 6	+	0	+	+	+	86
19E Θ 7	+	+	+	+	+	ΔΠ
20E Θ 7	0	2+	-	+	+	ΔΠ
21E A 7	+	0	+	+	+	ΔΠ
22E Θ 7	+	+	+	+	+	67
23E Θ 7	+	+	-	+	-	78
24E Θ 8	+	2+	-	+	+	100
25E Θ 8	+	2+Λ	-	+	+	110
26E A 8	0	2+	-	+	+	67
27E A 9	+	+	-	+	+	78
28E A 9	+	+Λ	-	+	-	69
29E Θ 9	+	+	-	+	+	ΔΠ
30E Θ 10	+	+	-	-	-	53
31E A 11	+	0	-	+	+	57
32E A 11	+	+Λ	-	+	+	74
33E A 12	+	2+	-	+	+	38
34E Θ 12	+	+	+	+	-	57
35E A 13	+	+	-	+	+	ΔΠ
36E Θ 13	+	2+Λ	+	+	+	69
37E Θ 14	0	0	-	+	+	54
38E Θ 14	+	+	-	+	+	68
39E A 14	0	+	-	+	+	130
40E Θ 15	0	+	-	+	+	66
41E A 15	0	2+	+	+	+	68

φυσιολογικές τιμές:

20-76

E: ασθενής με νεφρική επάρκεια, ΔΠ: δεν προσδιορίστηκε, Λ: λίθοι, χορήγηση vit D*: διϋδροταχυστερόλη ή καλσιτριόλη, ^a: ηχογένεια φλοιού αξιολογήθηκε ως 0 (φυσιολογική) ή + (αυξημένη), νεφρασβέστωση της μυελώδους μοίρας αξιολογήθηκε ως 0 (απούσα), + (μέτρια) ή 2+ (βαρεία).

Πίνακας 11. Εργαστηριακές παράμετροι ούρων και ορού σε ομάδες ασθενών με ΝΚ με διαφορετικούς βαθμούς νεφρασβεστώσεως.

Νεφρασβέστωση:	<u>απούσα</u>	<u>μέτρια</u>	<u>βαρεία</u>	<u>φυσιολογικές τιμές</u>
Ασθενείς:	15	18	8	
Ηλικία (μέση ± σ.α.):	5,1 ± 3,8	9,2 ± 3,9	9,7 ± 3,6	
UCa/UCrea ούρων:	1,28	1,24	1,50	<0,76
UPO ₄ /UCrea ούρων:	5,36	4,21	5,17	<1,43
Ca ούρων (mmol/l):	1,47	1,60	1,66	
PO ₄ ούρων (mmol/l):	5,30	5,69	6,19	
pH ούρων:	7,92	7,49	8,08	
Crea ούρων (mg/dl):	1,35	1,34	1,25	
Ca ορού (mmol/l):	2,33	2,33	2,35	2,05-2,40
Φωσφόρος (mmol/l):	1,42	1,41	1,51	0,74-1,42

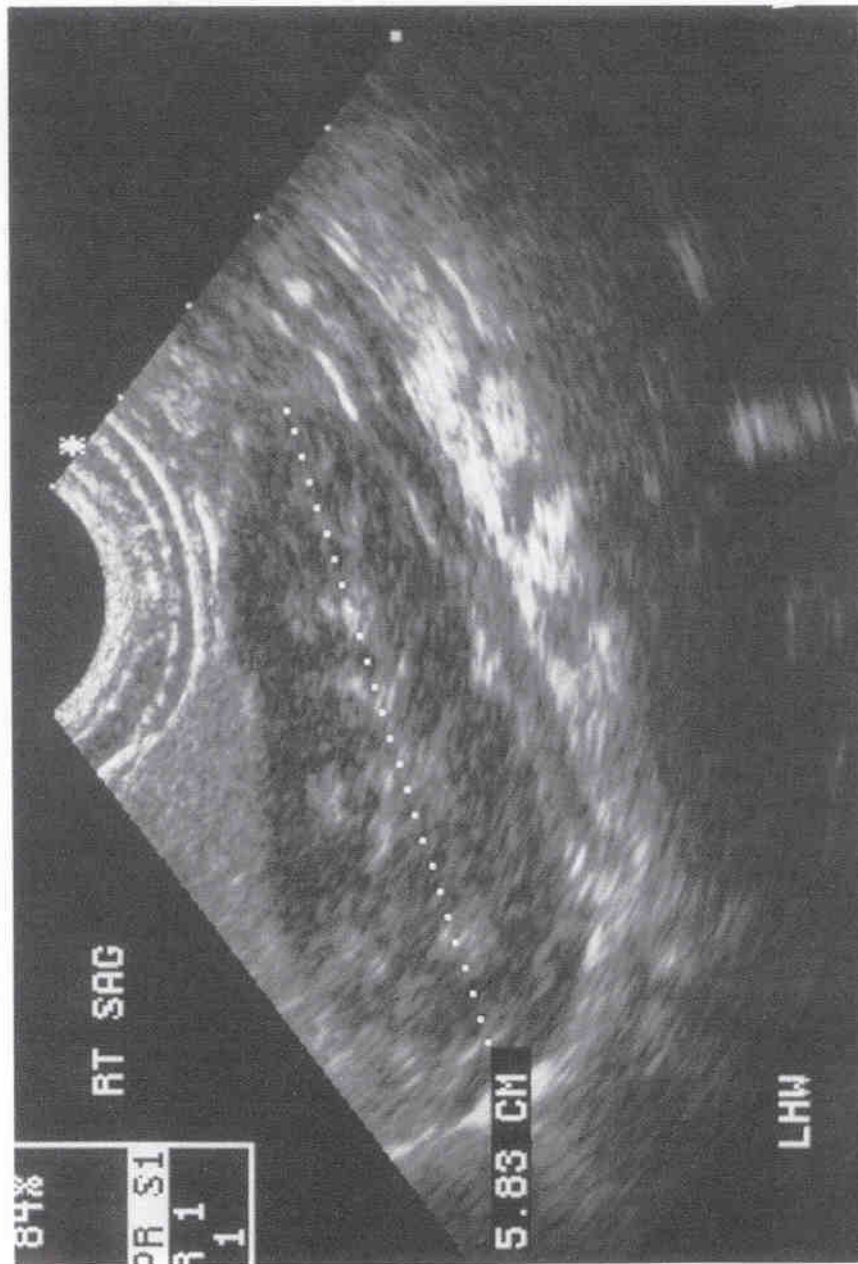
Συντμήσεις: Ca: ασβέστιο, PO₄: φωσφορικά, Crea: κρεατινίνη, UCa/UCrea: απέκκριση ασβεστίου / κρεατινίνης 24ώρου, UPO₄ / UCrea: απέκκριση φωσφορικών / κρεατινίνης, σ.α.: σταθερή απόκλιση

Πίνακας 12. Επίπεδα 1,25 διϋδροξύ-βιταμίνης D (αριθμητής) σε σχέση με την ανάπτυξη υπερηχογραφικών αλλοιώσεων (παρονομαστικής). Συνολικός αριθμός ασθενών: 36 (επίπεδα βιταμίνης D δεν προσδιορίστηκαν σε 5 ασθενείς).

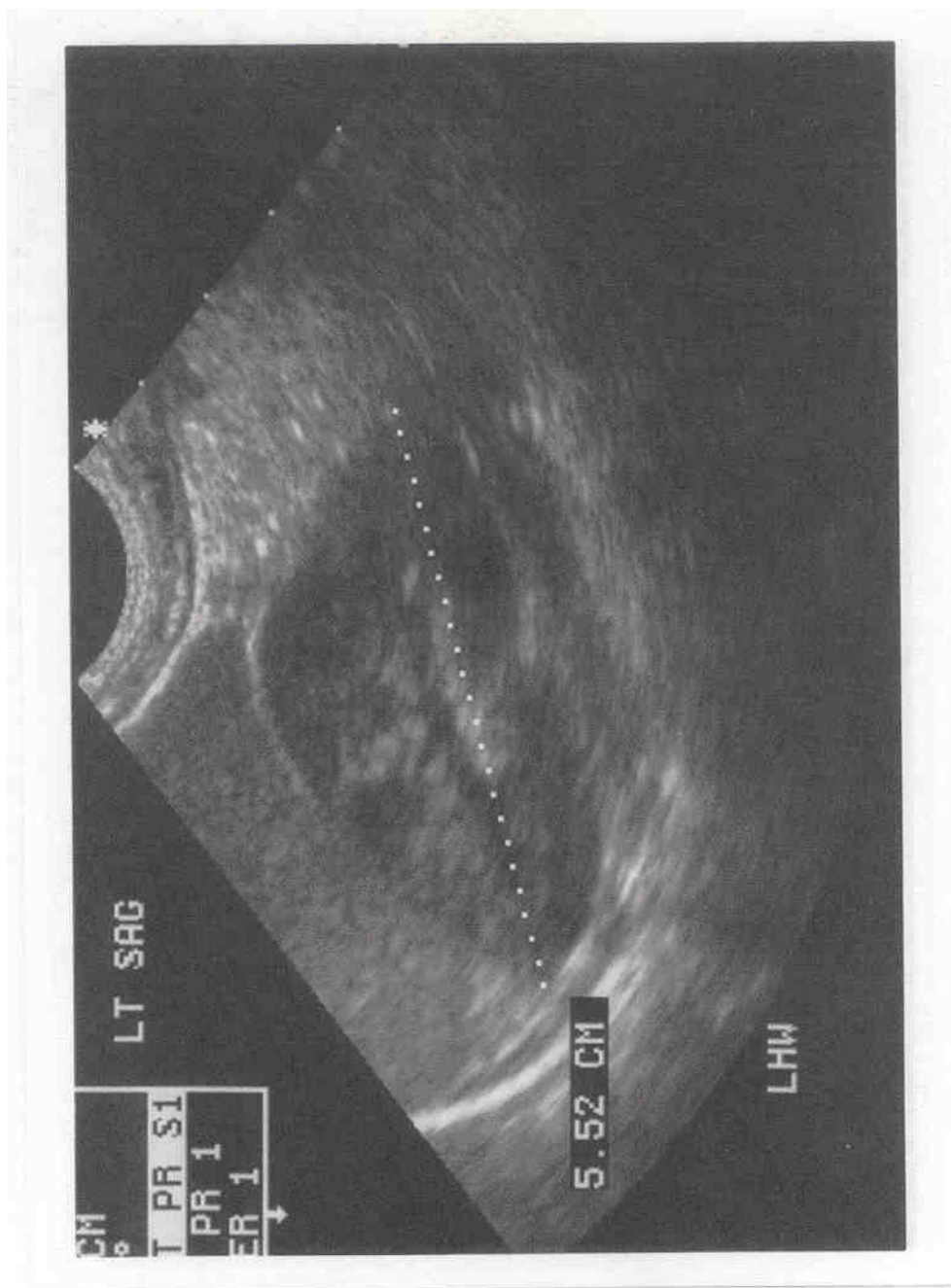
	<u>αριθμός ασθενών με:</u> φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D (20-76 pg/ml)	<u>υπερβιταμίνωση</u> (>76 pg/ml)
<u>αριθμός ασθενών με:</u> φυσιολογικό υπερηχογράμμα (6):	2/6	4/6
αυξημένη ηχογένεια φλοιού, χωρίς νεφρασβέστωση της μυελώδους μοίρας (8):	4/8	4/8
νεφρασβέστωση με ή χωρίς άλλες αλλοιώσεις (νεφρολιθίαση, αυξημένη ηχογένεια φλοιού κλπ) (22):	11/22	11/22
σύνολο ασθενών:	17/36	19/36

Πίνακας 13. Επίπεδα παραθορμόνης PTH (αριθμητής) σε σχέση με την ανάπτυξη υπερηχογραφικών αλλοιώσεων (παρονομαστής). Συνολικός αριθμός ασθενών 41.

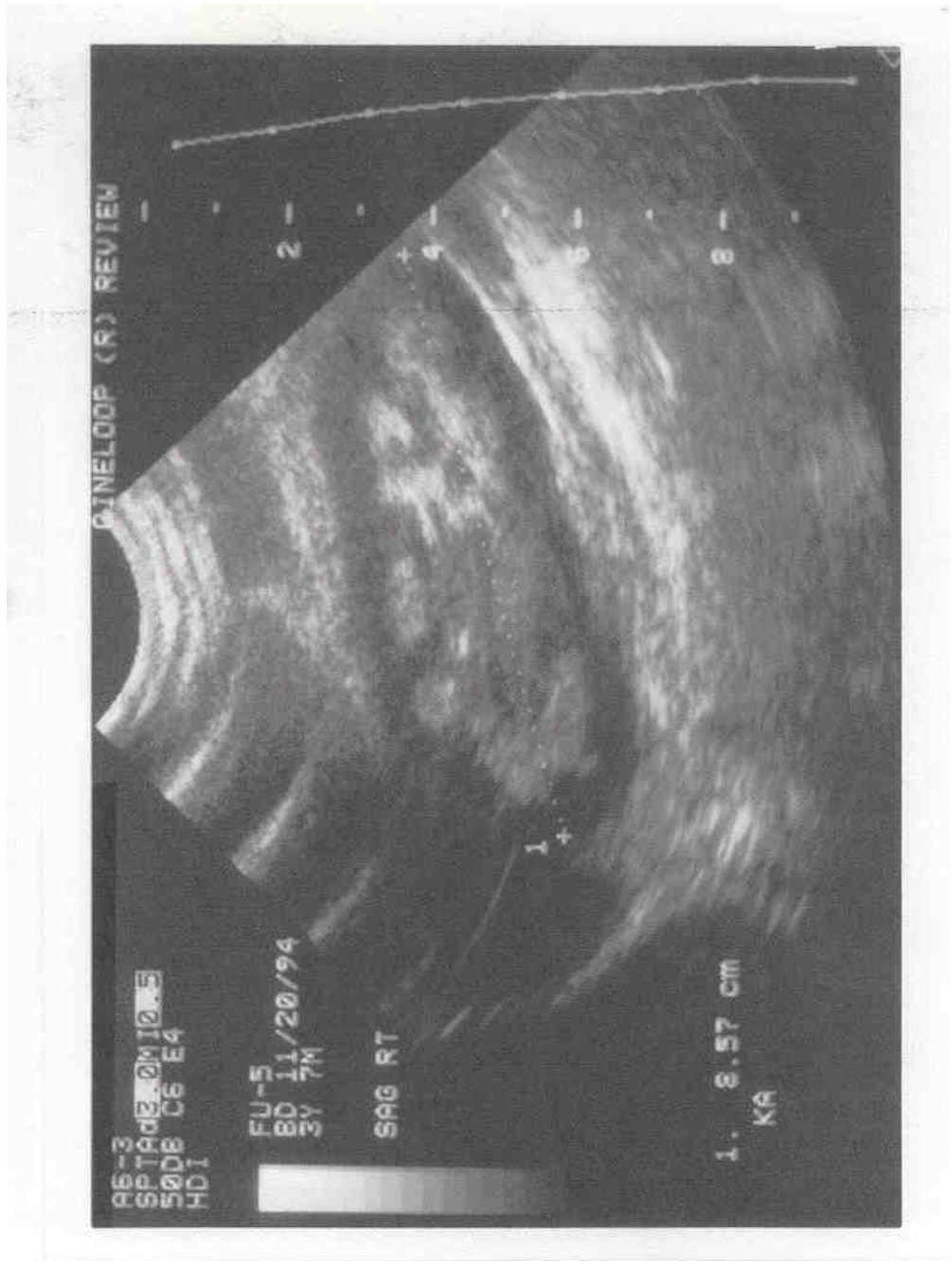
	<u>αριθμός ασθενών με:</u>	
	<u>φυσιολογικά επίπεδα PTH (10-65 pg/ml)</u>	<u>ανώτερα του φυσιολογικού επίπεδα PTH (>65 pg/ml)</u>
<u>αριθμός ασθενών με:</u> φυσιολογικό υπερηχογράφημα:	5/6*	1/6*
αυξημένη ηχογένεια φλοιού, χωρίς νεφρασβέστωση της μυελώδους μοίρας:	7/9*	2/9*
νεφρασβέστωση με ή χωρίς άλλες αλλοιώσεις (νεφρολιθίαση, αυξημένη ηχογένεια φλοιού κλπ):	15/26	11/26
σύνολο ασθενών:	27/41	14/41
*p value <0,1		



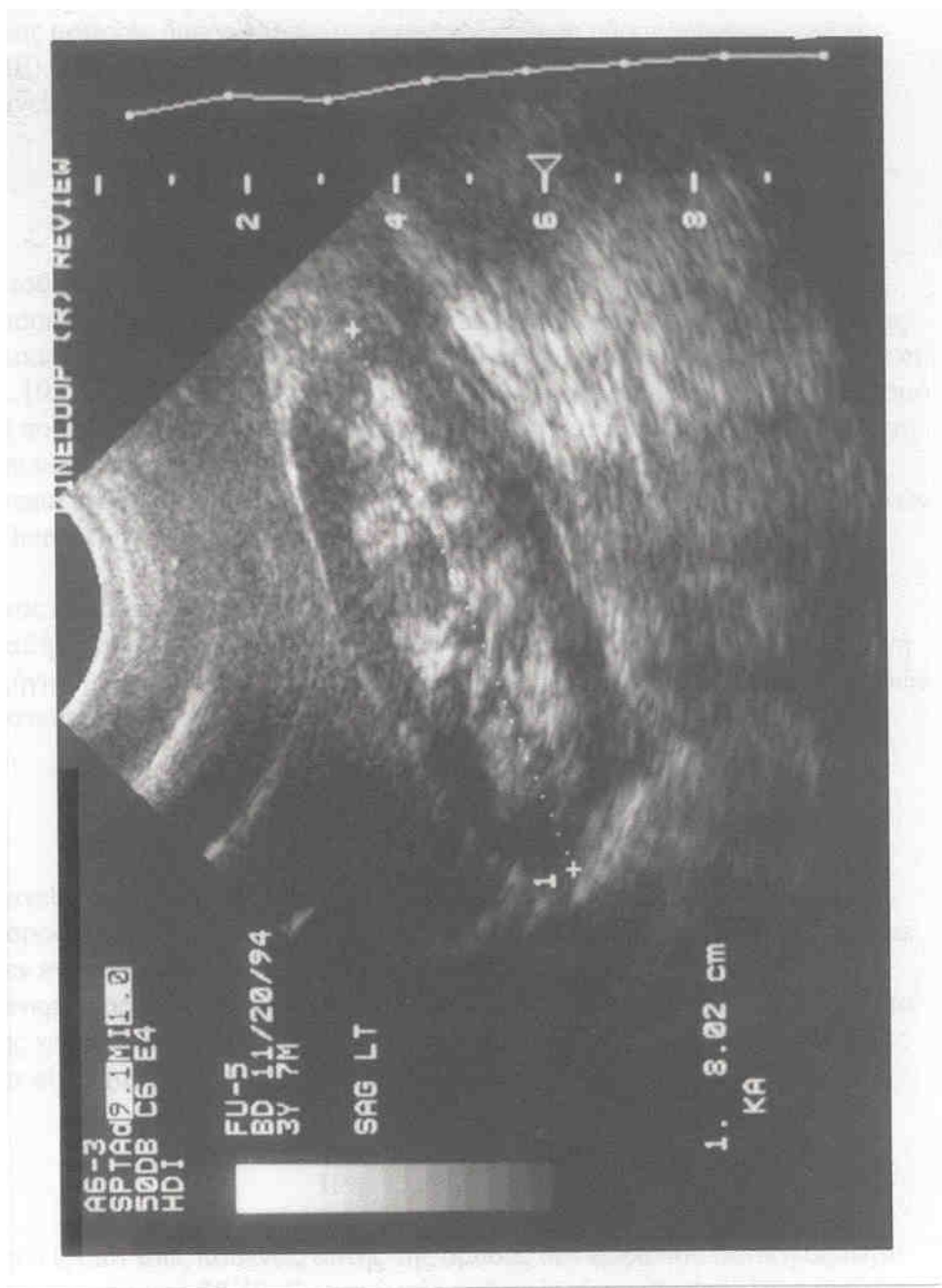
Εικόνα 22α. Φυσιολογικό υπερηχογράφημα δεξιού νεφρού (ασθενής 9Ε σε ηλικία 18 μηνών).



Εικόνα 22β. Φυσιολογικό υπερηχογράφημα αριστερού νεφρού (ασθενής 9Ε σε ηλικία 18 μηνών).



Εικόνα 23α. Νεφρασβέστωση της μυελώδους μοίρας δεξιού νεφρού (ασθενής 9Ε σε ηλικία 3 ετών).



Εικόνα 23β. Νεφρασβέστωση της μυελώδους μοίρας αριστερού νεφρού (ασθενής 9Ε σε ηλικία 3 ετών).

10ε. Υδρονέφρωση και νεφρολιθίαση

Ενας ασθενής διαγνώσθηκε με αμφοτερόπλευρη υδρονέφρωση (ασθενής 38E). Η νεφρολιθίαση διαγνώσθηκε με υπερηχογράφημα σε 5 ασθενείς, κανείς από τους οποίους δεν εμφάνισε συμπτώματα νεφρολιθίασης.

10στ. Ενδοκρινολογικές

Υποθυροειδισμός διαγνώσθηκε σε 3 ασθενείς αυτής της ομάδας (7,3%), ποσοστό χαμηλότερο από αυτό που έχει δημοσιευθεί σε ασθενείς της ίδιας ηλικίας, χωρίς αγωγή με κυστεαμίνη (20-56%) (Chan et al., 1970, Broeyer et al., 1981). Ενήλικες ασθενείς αυτής της μελέτης εμφανίζουν υποθυροειδισμό σε ποσοστό 86%. Η προοδευτική αύξηση της συχνότητας και η επιδείνωση του υποθυροειδισμού με την ηλικία, θεωρούνται συνέπειες τόσο της ανεπαρκούς θεραπείας όσο και της γενικής κατάστασης αυτών των ασθενών (Theodoropoulos et al., 1993).

Ενας ασθενής έχει διαγνωσθεί με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη. Η εναπόθεση κρυστάλλων κυστίνης θεωρείται ως η πλέον πιθανή εξήγηση. Σε ασθενείς με μόσχευμα νεφρού, η χορήγηση κορτικοστεροειδών πιστεύεται πως έχει συνεισφέρει στην ανάπτυξη αυτής της επιπλοκής.

10ζ. Γαστρεντερικό σύστημα

Κανείς από τους ασθενείς αυτής της ομάδας δεν εμφάνισε δυσκαταποσία, εισροφήσεις, ή άλλα συμπτώματα φαρυγγικής-λαρυγγικής δυσλειτουργίας. Δεν έγινε ειδικός έλεγχος για ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, που είναι γνωστή επιπλοκή της κυστίνωσης, αλλά η βαρύτητα της χρόνιας διάρροιας που παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς αυτής της ομάδας δεν είναι χαρακτηριστική παγκρεατικής ανεπάρκειας.

10η. Οφθαλμοπάθεια

Κανείς από τους ασθενείς αυτής της ομάδας δεν εμφάνισε οπτική οξύτητα χαμηλότερη από 20/40. Εικοσι εννέα ασθενείς είχαν κρυστάλλους κυστίνης στον κερατοειδή. Δέκα τέσσερις ασθενείς με κρυστάλλους κερατοειδούς είχαν ποικίλου βαθμού φωτοφοβία. Η χρήση οφθαλμικών σταγόνων κυστεαμίνης στην ομάδα αυτή ποικίλει. Ενας ασθενής χωρίς κρυστάλλους (1E) είναι 9 μηνών. Οι ασθενείς 4E, 6E, 10E, 15E, 17E, 24E, 25E, 26E, 28E, 32E, 37E δεν εμφάνισαν κρυστάλλους. Με εξαίρεση τον ασθενή 1E, όλοι οι ασθενείς που δεν εμφανίζουν κρυστάλλους στον κερατοειδή έκαναν τακτική χρήση σταγόνων κυστεαμίνης 10-16 φορές τη μέρα και ήταν σε

τακτική αγωγή με από στόματος κυστεαμίνη όπως αποδείχθηκε με προσδιορισμό επιπέδων κυστίνης λευκοκυττάρων (Πίνακας 8.).

10θ. Νευρικό σύστημα

Κανείς από τους 41 ασθενείς αυτής της ομάδας δεν παρουσίασε παθολογικά νευρολογικά ευρήματα στην κλινική εξέταση. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου έγινε σε δώδεκα ασθενείς κανείς από τους οποίους δεν παρουσίασε εγκεφαλική ατροφία ή εναπόθεση ασβεστίου, ούτε βρέθηκαν άλλα παθολογικά ευρήματα. Αξονική τομογραφία στους υπόλοιπους ασθενείς αυτής της ομάδας δεν κρίθηκε σκόπιμη από ηθική η επιστημονική άποψη. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη νοητικής καθυστέρησης σ' αυτή την ομάδα. Σημαντικά ψυχολογικά προβλήματα που να απαιτούν ειδική φροντίδα με παραπομπή σε ψυχίατρο η ψυχολόγο δεν παρατηρήθηκαν. Ανησυχία για το μέλλον, διακυμάνσεις στη διάθεση, παροδική αντιδραστική κατάθλιψη, αίσθημα απομόνωσης αναφέρθηκαν από σχεδόν όλους τους ασθενείς και αντιμετωπίζονται επιτυχώς από τον θεράποντα παιδίατρο.

10ι. Ανοσοποιητικό-αιμοποιητικό σύστημα

Τρεις ομάδες ασθενών αξιολογήθηκαν για πιθανές διαταραχές της ανοσολογικής ανταπόκρισης σε αντιγόνα: έξι ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα σε ανεπαρκή αγωγή με κυστεαμίνη (ασθενείς 3, 6, 15, 16, 20, 21), τρεις ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα σε αγωγή με κυστεαμίνη επί 2-6 έτη (ασθενείς 26, 30, 31) και έξι ασθενείς με επαρκή νεφρική λειτουργία ηλικίας άνω των 13 ετών σε μακροχρόνια (4 έως 11 έτη) αγωγή με κυστεαμίνη (ασθενείς 35E, 36E, 38E, 39E, 40E, 41E). Οι δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν ελέγχουν την ικανότητα των T λεμφοκυττάρων να αναγνωρίσουν αντιγόνα και να ανταποκριθούν και είναι οι εξής:

- α) ανταπόκριση σε πρωτεϊνικά αντιγόνα τετάνου, διφθερίτιδος, αιμοφίλου τύπου B,
- β) ανταπόκριση σε πολυσακχαριδικά αντιγόνα (εμβόλιο πνευμοκόκκου), τύποι: 1,3,7F,8,14,9N,18C,19,23,51,
- γ) αντιδράσεις καθυστερημένης υπερευαισθησίας σε *Candida* (1:100), τέτανο (1:100), παρωτίτιδα (1:50) και τριχόφυτον (1:30),
- δ) πολλαπλασιασμός λεμφοκυττάρων σε καλλιέργεια (proliferative response) μετά από έκθεση σε μιτογόνα (φυτοαιμαγλουτινίνη και κονκαναβαλίνη A) και αντιγόνα (τετάνου, στρεπτοκόκκου και σταφυλοκόκκου).

Δεν παρατηρήθηκε καμία παθολογική αντίδραση στους 15 ασθενείς που υποβλήθηκαν στις παραπάνω δοκιμασίες. Περαιτέρω αξιολόγηση η επέκταση των εξετάσεων στους λοιπούς ασθενείς δεν κρίθηκε σκόπιμη.

Από την παρακολούθηση των ασθενών αυτής της σειράς με γενικές εξετάσεις αίματος κατά τακτά χρονικά διαστήματα δεν υπάρχει καμία ένδειξη αιμοποιητικών διαταραχών η καταστολής του μυελού. Λευκοπενία η θρομβοπενία δεν παρατηρήθηκε σε κανένα από τους ασθενείς που μελετήθηκαν. Μικροκυτταρική αναιμία βρέθηκε σε ορισμένους και θεωρήθηκε επιπλοκή της χρονιότητας της κυστίνωσης. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με σίδηρο, φυλικό οξύ και βιταμίνη B₁₂ ήταν ικανοποιητική.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

11. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ασθενείς με μόσχευμα νεφρού

Οι εκδηλώσεις της νεφροπαθητικής κυστίνωσης έχουν μεταβληθεί σημαντικά στη διάρκεια των τελευταίων 40 ετών. Στη δεκαετία του 1960 η κυστίνωση θεωρείτο μία ανίατη νεφροπάθεια της παιδικής ηλικίας. Στη δεκαετία του 1970 τα σωτήρια αποτελέσματα της μεταμόσχευσης νεφρού ήταν εμφανή και έδωσαν την ευκαιρία σε ορισμένους ερευνητές να κάνουν λόγο για θεραπεία της κυστίνωσης. Στα μέσα της δεκαετίας του 1980 αυτές οι ελπίδες εγκαταλείφθηκαν όταν οι εξωνεφρικές επιπλοκές της ΝΚ άρχισαν να κάνουν την εμφάνισή τους. Κατά την ίδια περίοδο όμως τα οφέλη από τη θεραπεία με κυστεαμίνη στην ανάπτυξη και τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και της όρασης άρχισαν να εκτιμώνται. Κατά τη διάρκεια των 12 τελευταίων ετών περιγράφηκαν εκδηλώσεις της κυστίνωσης σε όργανα όπως ο εγκέφαλος, οι σκελετικοί μύες και το πάγκρεας (Jonas et al., 1987, Fink et al., 1989, Gahl et al., 1988, Fivush et al., 1987, Fivush et al., 1988, Sonies et al., 1990).

Η μελέτη των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού δίνει μία ακριβή εικόνα της φυσικής εξέλιξης της κυστίνωσης και των δυσοίωνων εξωνεφρικών εκδηλώσεών της. Από τη μελέτη αυτή προκύπτει ότι επτά ασθενείς απεβίωσαν πρόωρα. Ύψος και βάρος είναι σημαντικά χαμηλότερα από το φυσιολογικό και μεγάλος αριθμός ασθενών εμφανίζουν καθυστέρηση της οστικής ηλικίας και ενήβωσης. Πέντε από τους 36 ασθενείς (14%) είναι ουσιαστικά τυφλοί και το ένα τρίτο των ασθενών είχαν κλινικά εμφανή περιφερική μυοπάθεια. Είκοσι ένας από 35 ασθενείς (περισσότεροι από 60%) εμφανίζουν δυσκαταποσία ποικίλης βαρύτητας, 25/36 (70%) έχουν εγκεφαλική ατροφία και 31/36 (περισσότεροι από 85%) έχουν υποθυροειδισμό. Ηπιότερες οφθαλμικές εκδηλώσεις όπως θολερότητα του κερατοειδούς, οπίσθιες συνέχειες και βλεφαρόσπασμος έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής. Οι επιπλοκές της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, υπέρταση και νεφρική οστεοδυστροφία καθώς και οι παρενέργειες των κορτικοστεροειδών είναι εξ ίσου σημαντικές αιτίες νοσηρότητας.

Τα ευρήματα αντανακλούν μία αδρή χρονολογική εξέλιξη της παθολογίας της κυστίνωσης σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα. Ορισμένα όργανα όπως ο θυροειδής προσβάλλονται σε νεαρή ηλικία, περί τα 10 έτη. Αυτή είναι η αιτία της αυξημένης συχνότητας υποθυροειδισμού στους 36 ενήλικες ασθενείς που μελετήθηκαν. Σε αντίθεση με τον θυροειδή, βλάβες του αμφιβληστροειδούς όπως αξιολογούνται κλινικά με τη σταδιακή επιδείνωση της οπτικής οξύτητας, δεν παρατηρούνται μέχρι την έναρξη της δεύτερης δεκαετίας της ζωής. Στην πραγματικότητα λίγοι ασθενείς ηλικίας άνω των 20 έχουν αποφύγει βαρείες εξωνεφρικές επιπλοκές ενώ ασθενείς άνω των 30 έχουν μία γενικά δυσχερή κλινική πορεία. Κανείς από τους 8 πλέον

ηλικιωμένους ασθενείς της μελέτης δεν ήταν ελεύθερος βαρειών εξωνεφρικών επιπλοκών: 5 ήταν τυφλοί, 3 είχαν βαρεία περιφερική μυοπάθεια, 2 εμφάνισαν εγκεφαλικές εστίες εναπόθεσης ασβεστίου και 3 απεβίωσαν. Παρά την εμφανή επίδραση της ηλικίας στην επιτάχυνση της προσβολής διαφόρων επί μέρους οργάνων, είναι ασυνήθιστο για έναν ασθενή να παρουσιάσει δύο ή περισσότερες βαρείες εξωνεφρικές εκδηλώσεις. Βαρεία απώλεια όρασης, εγκεφαλικές εστίες εναπόθεσης ασβεστίου και περιφερική μυοπάθεια σπάνια συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει μία ποικιλία στην έκφραση της παθοφυσιολογίας της κυστίνωσης σε διαφόρους ιστούς, η οποία είναι ανεξήγητη με τα τρέχοντα δεδομένα.

Η επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος είναι συγκρίσιμη και ίσως καλύτερη από την επιβίωση μοσχευμάτων για άλλες νεφροπάθειες. Ο μεταμοσχευμένος νεφρός δεν υφίσταται εναπόθεση κρυστάλλων κυστίνης και παραμένει σε λειτουργία για διάστημα εφάμιλλο μοσχευμάτων ασθενων με άλλες παθήσεις. Ασθενείς με μόσχευμα νεφρού σε αγωγή με κυστεαμίνη για 2 έως 11 έτη δεν παρουσίασαν μεγαλύτερη συχνότητα απόρριψης ή δυσλειτουργίας του μοσχεύματος (Πίνακας 5.) (Thorogood et al., 1992, Theodoropoulos et al., 1993). Η νεφρική ανεπάρκεια είναι μία δικαιολογημένη ένδειξη για μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς με κυστίνωση. Η μακροχρόνια μετεγχειρητική εξέλιξη των νεφρικών μοσχευμάτων είναι ικανοποιητική και η παράταση ζωής μετά από μεταμόσχευση είναι 10 έως 24 έτη (Πίνακας 2, ασθενείς 2 και 23) για ασθενείς με ανεπαρκή θεραπεία με κυστεαμίνη. Η παράταση ζωής για ασθενείς σε αγωγή με κυστεαμίνη είναι 7 έως 24 έτη τουλάχιστον, καθώς κανείς από τους ασθενείς με μόσχευμα και αγωγή με κυστεαμίνη δεν έχει αποβιώσει (Πίνακας 2, ασθενείς 26 και 36).

Η παρούσα μελέτη περιγράφει για πρώτη φορά την διάγνωση ΝΚ σε ασυμπτωματικό ομοζυγώτη γονέα ασθενους (σελίδα 46). Η μητέρα του ασθενούς έχει ομαλή νεφρική λειτουργία και θεωρείται ότι πάσχει από όψιμη νεφροπαθητική κυστίνωση σε αντίθεση με τον γιό της ο οποίος πάσχει από νηπιακή νεφροπαθητική κυστίνωση. Καθώς η κυστίνωση κληρονομείται ως αυτοσωματικός υπολειπόμενος χαρακτήρας, το πατρικής προέλευσης γονίδιο θεωρείται ότι έχει τη βλάβη που ευθύνεται για τη νηπιακή μορφή της νεφροπαθητικής κυστίνωσης. Αυτή η περίπτωση υποδηλώνει τον επικρατούντα χαρακτήρα της νηπιακής μορφής στην όψιμη μορφή της ΝΚ.

Είναι άγνωστες οι λεπτομέρειες του μηχανισμού που επιτρέπει μιά σχεδόν ομαλή λειτουργία μεταφοράς διά μέσου της λυσοσωμιακής μεμβράνης στο νεφρό ασθενών με καλοήγη κυστίνωση ή όψιμη ΝΚ. Με τα παρόντα διαγνωστικά μέσα είναι δύσκολη η εκτίμηση της συχνότητας της όψιμης ΝΚ. Η εκτίμηση της συχνότητας της κυστίνωσης χωρίς νεφροπάθεια είναι σχεδόν αδύνατη. Ο χαρακτηρισμός του γονιδίου της ΝΚ (CTNS) θα

αναδειξει περισσότερες τέτοιες περιπτώσεις και θα εξηγήσει τη μοριακή βάση τους.

Καθώς η NK κληρονομείται ως αυτοσωματικός υπολειπόμενος χαρακτήρας, η συχνότητα του παθολογικού γονιδίου μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε συγκεκριμένους πληθυσμούς που είναι σχετικά απομονωμένοι για γεωγραφικούς, θρησκευτικούς ή άλλους λόγους. Συγγενείς ασθενών με NK μπορεί να είναι αδιάγνωστοι ομοζυγώτες για την όψιμη μορφή της NK ή για τη μη νεφροπαθή κυστίνωση. Προσδιορισμός κυστίνης λευκοκυττάρων, οφθαλμολογική εξέταση για κρυστάλλους κερατοειδούς και μοριακή γενετική ανάλυση του γονιδίου CTNS ενδείκνυνται σε όλους τους ζώντες υποψήφιους συγγενείς δότες προς αποφυγή μεταμόσχευσης νεφρού από ασυμπτωματικούς συγγενείς με όψιμη νεφροπαθητική κυστίνωση ή μη νεφροπαθητική κυστίνωση.

Ενήλικες ασθενείς με μόσχευμα νεφρού εμφανίζουν σημαντικά ενοχλήματα από την εναπόθεση κρυστάλλων κυστίνης στον κερατοειδή. Απώλεια όρασης σε βαθμό αναπηρίας παρατηρείται στο ένα τρίτο των ασθενών με μόσχευμα νεφρού (Πίνακας 12.). Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στη διατήρηση της όρασης μεταξύ ασθενών σε αγωγή με κυστεαμίνη και χωρίς θεραπεία. Το ποσοστό των ασθενών με οπτική οξύτητα μικρότερη από 20/50 είναι δεκα φορές μεγαλύτερο σε ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη κυστεαμίνης σε σύγκριση με ασθενείς με μόσχευμα νεφρού που βρίσκονται σε αγωγή με κυστεαμίνη για μέσο διάστημα 5 ετών. Επίσης η μέση οπτική οξύτητα των ασθενών σε θεραπεία ήταν υψηλότερη και τα ενοχλήματα από εναπόθεση κρυστάλλων κυστίνης ήταν ηπιότερη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς θεραπεία (Πίνακες 3 και 12.).

Ενώ η από του στόματος χορήγηση κυστεαμίνης είναι εξαιρετικά δυσάρεστη λόγω της γεύσης και της οσμής της, η χορήγηση οφθαλμικών σταγόνων δεν συνοδεύεται από τέτοιου είδους ενοχλήματα. Έχει αποδειχθεί σε καλλιέργειες κυττάρων ότι η τοπική εφαρμογή της κυστεαμίνης προκαλεί εκκένωση των κυττάρων του κερατοειδούς από κυστίνη σε μικρό χρονικό διάστημα (Kaiser-Kupfer et al., 1987a, 1987b). Η κλινική εκτίμηση της συστηματικής χρήσης οφθαλμικών σταγόνων κυστεαμίνης από τους ασθενείς δεν είναι δυνατή με τα παρόντα μέσα.

Η διαφορά συχνότητας της φωτοφοβίας από εναπόθεση κρυστάλλων κυστίνης στον κερατοειδή και μειωμένης οπτικής οξύτητας από εναπόθεση κυστίνης και συνεπακόλουθες βλάβες σε ολόκληρο τον οφθαλμό δεν έχει εμφανή εξήγηση με τα παρόντα δεδομένα. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε ασθενείς χωρίς από του στόματος αγωγή με κυστεαμίνη και με υποτιθέμενη τακτική χορήγηση οφθαλμικών σταγόνων κυστεαμίνης είναι 80% για τη φωτοφοβία και 45% για τη μειωμένη οπτική οξύτητα. Ασθενείς με μόσχευμα νεφρού και ικανοποιητική πρόσληψη σταγόνων και από του στόματος κυστεαμίνης επίσης εμφανίζουν σημαντικά ψηλότερο ποσοστό

φωτοφοβίας σε σύγκριση με το ποσοστό μειωμένης οπτικής οξύτητας (Πίνακας 14.).

Η ηλικία των ασθενών και ο χρόνος έναρξης της θεραπείας με κυστεαμίνη είναι καθοριστικοί παράγοντες για την παρεμπόδιση εναπόθεσης κρυστάλλων κυστίνης στον κερατοειδή σε σύγκριση με άλλα τμήματα του οφθαλμού. Ο κερατοειδής είναι περισσότερο ευαίσθητος στην συσσώρευση κυστίνης και στην έλλειψη της ευεργετικής επίδρασης της κυστεαμίνης σε σύγκριση με άλλα τμήματα του οφθαλμού. Η ιδιότυπη αιμάτωση του κερατοειδούς είναι μία πιθανή αιτία για το φαινόμενο αυτό. Είναι επίσης πιθανό ότι ασθενείς με ελλιπή πρόσληψη από στόματος κυστεαμίνης δεν κάνουν συστηματική χρήση οφθαλμικών σταγόνων με αποτέλεσμα την συσσώρευση κρυστάλλων στον κερατοειδή. Κοινωνικοί, ψυχολογικοί και άλλοι παράγοντες ενδέχεται να συνεισφέρουν στην ελλιπή πρόσληψη σταγόνων σε αυτούς τους ασθενείς, παρά την ευκολία της χορήγησης και τη σημαντική βελτίωση της φωτοφοβίας με τη λήψη τους. Ταχεία, απρόβλεπτη επιδείνωση της όρασης σε ασθενείς με κυστίνωση μπορεί να είναι αποτέλεσμα επιπλοκών από άλλα συστήματα όπως έλλειψη βιταμίνης B₁₂ από χρόνια διάρροια με συνεπακόλουθη οπτική νευροπάθεια. Περιοδικοί προσδιορισμοί των επιπέδων της B₁₂ αίματος ενδείκνυται.

Η συχνότητα της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης σε ασθενείς με NK είναι σημαντικά αυξημένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Τα συμπτώματα δεν διαφέρουν. Χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, καθιστική ζωή με ανομοιογενή κατανομή βάρους, τοξική δράση φαρμάκων και άλλοι παράγοντες συνεισφέρουν στην παθογένεια της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης στους ασθενείς με κυστίνωση (Theodoropoulos et al. 1999a, 1999b). Εναπόθεση κρυστάλλων κυστίνης στην γαστροοισοφαγική συμβολή και ανωμαλίες σε επίπεδο νευρικών αντανεκλαστικών τόξων είναι αντικείμενο μελετών. Παρά τη γνωστή συσχέτιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης με το άσθμα, η συχνότητα άσθματος σε ασθενείς με κυστίνωση με ή χωρίς θεραπεία με κυστεαμίνη (9 και 12,5% αντιστοίχως) δεν είναι αυξημένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Η παρούσα μελέτη προτείνει ένα σύστημα σταδιοποίησης της γλωσσικής, φαρυγγικής και λαρυγγικής δυσλειτουργίας στη NK σε τρεις κατηγορίες βαρύτητας. Το σύστημα αυτό θα επιτρέψει την παρακολούθηση αυτών των ανωμαλιών και την σύγκριση θεραπευτικών παρεμβάσεων (σελίδα 53). Η εξέλιξη της φαρυγγικής – λαρυγγικής δυσλειτουργίας είναι βραδύτερη σε ασθενείς σε θεραπεία με κυστεαμίνη, τουλάχιστον όσον αφορά την πρόοδο από ήπια σε μέτρια δυσλειτουργία (Εικόνα 15.). Η ευεργετική επίδραση της κυστεαμίνης στη φαρυγγική – λαρυγγική δυσλειτουργία ασθενών με NK είναι εμφανής σε ασθενείς με ικανοποιητική πρόσληψη για περίοδο μεγαλύτερη των 2 ετών. Η μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών σε αγωγή με κυστεαμίνη αναμένεται να αναδείξει τη φαρυγγική – λαρυγγική δυσλειτουργία σε καθοριστικό παράγοντα για την επιβίωση των ασθενών με

NK. Η περιφερική μυοπάθεια δεν φαίνεται να βελτιώνεται με θεραπεία κυστεαμίνης για 2-11 έτη, σε ασθενείς ηλικίας 17-34 ετών.

Εγκεφαλική ατροφία παρατηρήθηκε σε σημαντικό αριθμό ενηλίκων ασθενών (72,2 %). Η εκδήλωσή της σε μεταμοσχευμένους ασθενείς ήταν άμεση συνάρτηση της ηλικίας και δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση κυστεαμίνης. Η εναπόθεση ασβεστίου ακολουθεί την εκδήλωση ατροφίας. Κανείς από τους 12 ασθενείς ηλικίας 1-15 ετών, με ικανοποιητική νεφρική λειτουργία, που υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν εμφάνισε δείγματα ατροφίας.

Παρ' όλο που το δείγμα των ασθενών είναι μικρό και δεν έγινε διόρθωση για κοινωνική προέλευση και οικογενειακή κατάσταση, η σχολική απόδοση και κοινωνική προσαρμογή των ασθενών, έστω και αν άρχισαν αργά τη θεραπεία με κυστεαμίνη ήταν ανώτερη αυτών που στερήθηκαν θεραπείας.

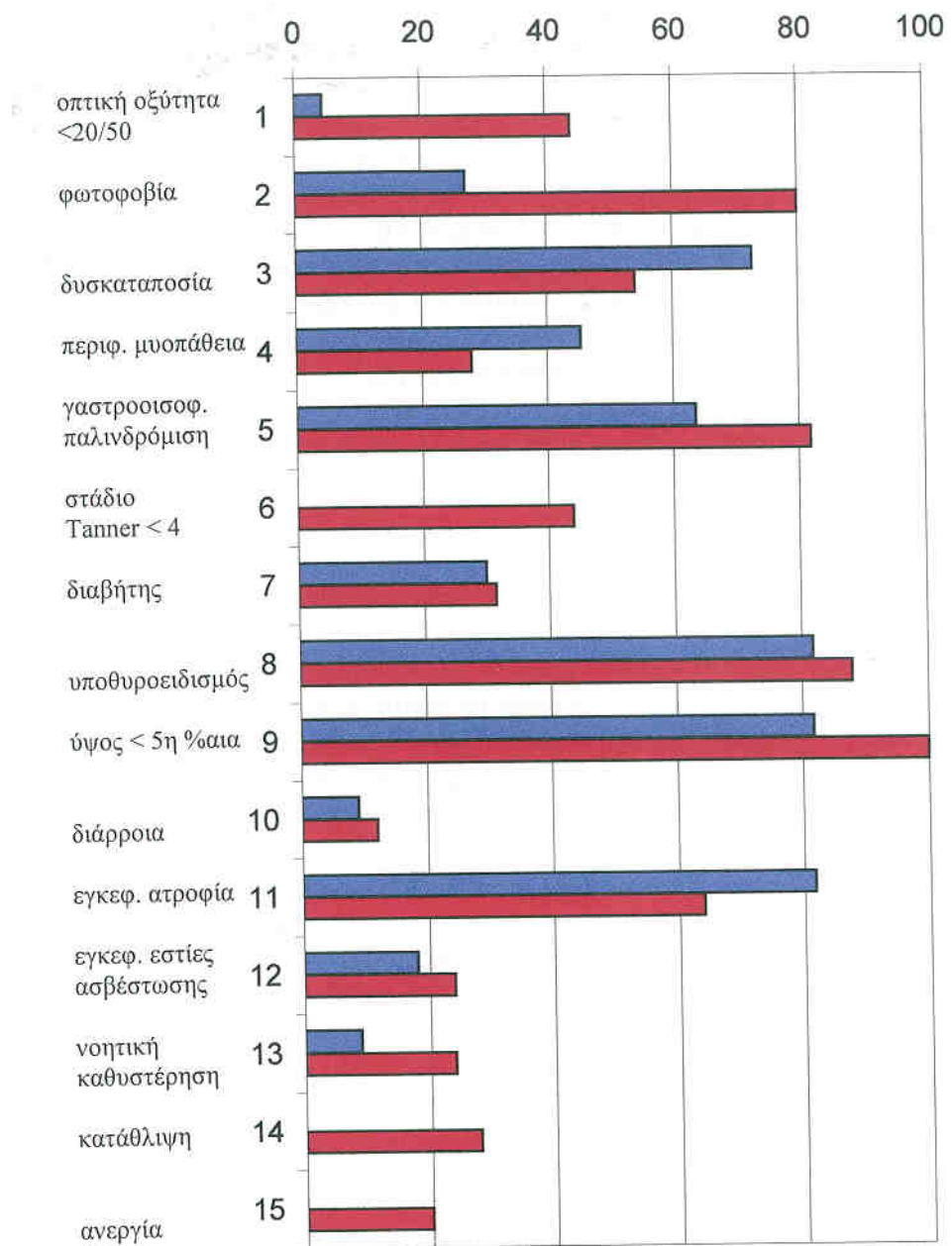
Οι ασθενείς με κυστίνωση έχουν ένα πολύτιμο πλεονέκτημα σε σύγκριση με ασθενείς με άλλες μεταβολικές-κληρονομικές παθήσεις: μιά ειδική θεραπεία κατά της πρωτογενούς μεταβολικής διαταραχής. Αυτή η θεραπεία έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της νεφρικής επιδείνωσης και στην σωματική ανάπτυξη σε παιδιά με επαρκή νεφρική λειτουργία (Gahl et al., 1987, Markello et al., 1993). Η κυστεαμίνη έχει επίσης αποδειχθεί αποτελεσματική στην εκκένωση του μυϊκού και ηπατικού ιστού από κυστίνη μετά από 4 έως 11 έτη τακτικής πρόσληψης (Gahl et al., 1992). Επί πλέον η τοπική θεραπεία με οφθαλμικές σταγόνες κυστεαμίνης 0,5% βελτιώνει θεαματικά τη φωτοφοβία, αποτρέπει την ανάπτυξη διαβρώσεων και προκαλεί την εξαφάνιση των κρυστάλλων κυστίνης μετά την ανάπτυξή τους, ακόμα και σε ασθενείς με μακροχρόνια εκτεταμένη θολερότητα του κερατοειδούς (Kaiser-Kupfer et al., 1987, Kaiser-Kupfer et al., 1990). Αυτές οι παρατηρήσεις επιβεβαιώνονται στους ασθενείς αυτής της μελέτης και παρέχουν ισχυρή μαρτυρία για την αποτελεσματικότητα της κυστεαμίνης στην πρόληψη, επιβράδυνση και αναστροφή των εξωνεφρικών εκδηλώσεων της κυστίνωσης.

Παρά την αποδεδειγμένη δράση της κυστεαμίνης, λιγότεροι από το ένα τρίτο των ασθενών με μόσχευμα νεφρού ήταν σε θέση να προσαρμοσθούν σε ένα αυστηρό πρόγραμμα θεραπείας με κυστεαμίνη. Μερικοί ασθενείς αισθάνονται ότι η ζωή τους έχει ήδη επιβαρυνθεί σε απελπιστικό βαθμό από τις επανειλημμένες εισαγωγές σε Νοσοκομεία, την υπερβολική φαρμακευτική θεραπεία και τις συχνές επεμβάσεις. Άλλοι πιστεύουν εσφαλμένα ότι η μεταμόσχευση νεφρού είναι θεραπευτική για την κυστίνωση και ορισμένοι είναι αρνητικοί. Για όλους τους ασθενείς η ναυτία, η εμετοί και η γεύση καθώς και η οσμή της κυστεαμίνης είναι ισχυροί αποτρεπτικοί παράγοντες. Φαίνεται όμως πως με υποστήριξη από το περιβάλλον του ασθενούς όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να αντιμετωπισθούν με επιτυχία. Η ηλικία έναρξης της αγωγής με κυστεαμίνη

είναι κεφαλαιώδους σημασίας όπως φαίνεται από το μεγάλο ποσοστό τακτικής πρόσληψης στην ομάδα ασθενών ηλικίας 1 έως 15 ετών.

	αριθμός ασθενών με μόσχευμα νεφρού	ασθενείς με ικανοποιητική πρόσληψη κυστεαμίνης	ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη κυστεαμίνης
<u>αριθμός ασθενών:</u>	36	11	25
<u>1. ελαττωμένη οπτική οξύτητα:</u>	13	1/22 (4,5%)*	22/50 (44%)*
<u>2. φωτοφοβία:</u>	23	3/11 (27,2%)	20/25 (80%)
<u>3. φαρυγγο-λαρυγγική δυσλειτουργία:</u>	21	8/11 (72,7%)	13/24 (54,1%)
<u>4. περιφερική μυοπάθεια:</u>	12	5/11 (45,4%)	7/25 (28%)
<u>5. γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση:</u>	25	7/11 (63,6%)	18/22 (81,8%)
<u>6. υπογοναδισμός:</u>	11	7/11 (63,6%)	18/25 (72%)
<u>7. ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης:</u>	9	3/10 (30%)	6/19 (31,5%)
<u>8. υποθυρεοειδισμός:</u>	31	9/11 (81,8%)	22/25 (88%)
<u>9. ύψος < της 5ης εκατοστιαίας:</u>	34	9/11 (81,8%)	25/25 (100%)
<u>10. χρόνια διάρροια:</u>	4	1/11 (9%)	3/25 (12%)
<u>11. εγκεφαλική ατροφία:</u>	25	9/11 (81,8%)	16/25 (64%)
<u>12. εναποθέσεις ασβεστίου στον εγκέφαλο:</u>	8	2/11 (18,1%)	6/25 (24%)
<u>13. νοητική καθυστέρηση:</u>	7	1/11 (9%)	6/25 (24%)
<u>14. κατάθλιψη:</u>	7	0	7/25 (28%)
<u>15. ανεργία/εκπαιδευτική καθυστέρηση:</u>	4	0	4/20 (20%)

Πίνακας 14. Προβλήματα υγείας ασθενών με μόσχευμα νεφρού, ηλικίας 17 έως 34 ετών. *: αριθμός οφθαλμών με οπτική οξύτητα ίση ή μικρότερη από 20/50 (τρεις ασθενείς είχαν οπτική οξύτητα μεγαλύτερη από 20/50 στον οφθαλμό με καλύτερη όραση). Υπογοναδισμός: στάδιο Tanner ίσο με 4 η χαμηλότερο.



Εικόνα 24. Προβλήματα υγείας ασθενών με ΝΚ με μόσχευμα νεφρού, ηλικίας 17 έως 34 ετών. Οι γαλάζιοι δείκτες αντιπροσωπεύουν ασθενείς με ικανοποιητική πρόσληψη κυστεαμίνης (11 ασθενείς). Οι κόκκινοι δείκτες αντιπροσωπεύουν ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη κυστεαμίνης (25 ασθενείς).

Σε ασθενείς που ανέχονται τη κυστεαμίνη, οι τιμές της κυστίνης των λευκοκυττάρων ελαττώνονται κατά 80%. Αυτή η ελάττωση αντικατοπτρίζει αντίστοιχη ελάττωση σε παρεγχυματικούς ιστούς αν και δεν είναι σαφής η ακριβής αναλογία κατά ιστό (Gahl et al., 1992). Είναι εύλογη η υπόθεση ότι η προοδευτική επιδείνωση των εξωνεφρικών βλαβών μπορεί να παρεμποδισθεί ή να επιβραδυνθεί με κατάλληλη θεραπεία με κυστεαμίνη. Αυτή η υπόθεση δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα παρόντα στοιχεία διότι οι δύο ομάδες ασθενών με μόσχευμα νεφρού δεν εμφάνισαν την ίδια συχνότητα εξωνεφρικών επιπλοκών κατά την αρχή της παρακολούθησής τους στο Κλινικό Κέντρο των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας. Επί πλέον, η διάρκεια θεραπείας (2 έως 6 έτη) είναι σχετικά σύντομη σε σύγκριση με το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την εναπόθεση κυστίνης σε εξωνεφρικούς ιστούς. Τα δεδομένα αυτής της μελέτης θα αποτελέσουν χρήσιμα συγκριτικά στοιχεία στην αξιολόγηση της κλινικής πορείας νεωτέρων ασθενών με μακροχρόνια θεραπεία κυστεαμίνης.

Ασθενείς με πρόϊμη έναρξη αγωγής με κυστεαμίνη

Όλοι οι ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 15 ετών που ακολουθούν αγωγή με κυστεαμίνη έχουν ικανοποιητική νεφρική λειτουργία. Σ' αυτό το στάδιο της μελέτης είναι απρόβλεπτη η διάρκεια της διατήρησης της νεφρικής λειτουργίας. Δέκα πέντε ασθενείς αυτής της ομάδας έχουν ήδη υπερβεί τη συνήθη ηλικία ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας (9 έτη).

Η φυσιολογική σταδιακή ελάττωση της απέκκρισης φωσφόρου στα δέκα πρώτα έτη της ζωής παρατηρείται και σε ασθενείς με ΝΚ. Δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα σε πρόσληψη ασβεστίου και φωσφόρου και νεφρική απέκκριση ασβεστίου / κρεατινίνης ή φωσφόρου / κρεατινίνης.

Η νεφρική απέκκριση ασβεστίου και φωσφόρου είναι υψηλότερη του φυσιολογικού συνεπεία του συνδρόμου Fanconi. Το σύνδρομο Fanconi της ΝΚ εμφανίζει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τα οποία το διαφοροποιούν από το σύνδρομο Fanconi άλλης αιτιολογίας. Η απώλεια αμινοξέων, ηλεκτρολυτών, αλάτων, καρνιτίνης και ύδατος είναι μεγαλύτερη στη ΝΚ. Υπερπαραθυροειδισμός είναι συχνότερος. Η συχνότητα νεφρασβέστωσης είναι σημαντικά ψηλότερη στη ΝΚ σε σύγκριση με άλλες αιτίες του συνδρόμου Fanconi (Charnas et al., 1991). Νεφρασβέστωση της μυελώδους μοίρας έχει δημοσιευθεί μόνον μία φορά σε ασθενή με νόσο Wilson και σε έναν ασθενή από 340 περιπτώσεις ενηλίκων με σύνδρομο Fanconi (Hoppe et al., 1993, Wrong et al., 1992).

Τριάντα πέντε από τους 41 ασθενείς με επαρκή νεφρική λειτουργία εμφάνισαν αυξημένη ηχογένεια του φλοιού του νεφρού στην εξέταση με υπερήχους. Η σημασία αυτού του ευρήματος και η συσχέτισή του με τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφρασβέστωσης είναι άγνωστη. Περαιτέρω

παρακολούθηση αυτών των ασθενών ενδέχεται να δείξει ότι η αυξημένη ηχογένεια του φλοιού έχει παθοφυσιολογική σημασία και μπορεί να είναι πρώιμη εκδήλωση υπερπαραθυροειδισμού.

Οι εστίες νεφρασβέστωσης σε ασθενείς με ΝΚ γεννημένους μεταξύ 1959-1976 έχουν ψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο (Gahl et al. 1992, Bernstein et al., 1998). Η προϋπαρξη ενός πρωτογενούς πυρήνα κρυστάλλων κυστίνης ως προϋπόθεση για την επικάλυψη αλάτων ασβεστίου δεν έχει αποδειχθεί σε υλικό βιοψίας ασθενών με έτος γέννησης πριν το 1976 και είναι λιγότερο πιθανή σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη θεραπείας με κυστεαμίνη. Η εναπόθεση κυστίνης ή άλλων αμινοξέων δεν θεωρείται ως αιτία της νεφρασβέστωσης στη ΝΚ, διότι οι περισσότεροι ασθενείς ήταν σε αγωγή με κυστεαμίνη, όπως αποδείχθηκε με τα επίπεδα κυστίνης λευκοκυττάρων. Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ νεφρασβέστωσης και ανεπαρκούς θεραπείας με κυστεαμίνη. Ο νεφρός είναι επιδεκτικός στη θεραπεία με κυστεαμίνη και η περιεκτικότητά του σε κυστίνη θα έπρεπε να ελλατώνεται με την πάροδο του χρόνου, ενώ η συχνότητα της νεφρασβέστωσης αυξάνει με την ηλικία στους ασθενείς αυτής της μελέτης (Gahl et al., 1986, Markello et al., 1993, Gahl et al., 1992). Το ενδοκυττάριο περιβάλλον του σωληναριακού επιθηλίου σε ασθενείς με επαρκή αγωγή με κυστεαμίνη είναι ελεύθερο από κρυστάλλους κυστίνης. Οι πρωτογενείς εστίες νεφρασβέστωσης εντοπίζονται στον εξωκυττάριο χώρο. Η εμφάνισή τους ακολουθεί την εκδήλωση του υπερπαραθυροειδισμού και σχετίζεται με την διαταραχή στην νεφρική απέκκριση ασβεστίου και φωσφόρου.

Νεφρική κυτταρική νέκρωση, είναι μία συχνή αιτία νεφρασβέστωσης. Οι ασθενείς όμως αυτής της μελέτης είχαν ομαλή νεφρική λειτουργία και καμμία ένδειξη κυτταρικής νέκρωσης (Kuzela et al., 1977, Gimenez et al., 1987). Τα παιδιά με νεφρασβέστωση είχαν μέση κρεατινίνη ορού παρόμοια με αυτή των παιδιών χωρίς νεφρασβέστωση, παρά τη μεγαλύτερη ηλικία των παιδιών με νεφρασβέστωση.

Εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στη βασική μεμβράνη είναι πρώιμο εύρημα νεφρασβέστωσης σε ασθενείς με ΝΚ με δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό (Bernstein et al., 1998). Η συσχέτιση της απουσίας νεφρασβέστωσης με φυσιολογικά επίπεδα παραθορμόνης υποδεικνύει την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου ως το πλέον πρώιμο παθολογικό γεγονός (Πίνακας 13.).

Η νεφρική απέκκριση ασβεστίου είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη νεφρασβέστωσης σε παιδιά με νεφροπαθητική κυστίνωση (Wrong et al., 1976, Wrong, 1992). Το ασβέστιο και τα φωσφορικά των ούρων είναι σημαντικά αυξημένα σε όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα στη μικρή παιδική ηλικία (Εικόνες 20α και 20β.). Οι λόγοι ασβεστίου / κρεατινίνης και φωσφορικών / κρεατινίνης ήταν ψηλότεροι από τους αναμενόμενους για την ηλικία των παιδιών με νεφρασβέστωση.

Φαίνεται ότι ασθενείς σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη νεφρασβέστωσης εμφανίζουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφορικών στα ούρα με την πάροδο των ετών. Η κρεατινίνη ούρων χρησιμοποιείται συχνά ως παρονομαστής σε μετρήσεις απέκκρισης ασβεστίου και φωσφόρου διότι διορθώνει την ανομοιογένεια στο μέγεθος των ασθενών και είναι πρακτικά χρήσιμη σε περιπτώσεις με ατελείς συλλογές ούρων. Οι λόγοι ασβεστίου / κρεατινίνης και φωσφορικών / κρεατινίνης όμως δεν είναι ενδεικτικοί του όγκου των ούρων, ο οποίος είναι συχνά 3 έως 7 λίτρα την ημέρα σε ασθενείς με κυστίωση. Η υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου είναι περισσότερο καθοριστική για τη δημιουργία εστίας κρυστάλλου φωσφορικού ασβεστίου (Pak, 1969). Στους ασθενείς αυτής της μελέτης η συγκέντρωση ασβεστίου και φωσφόρου στα ούρα συσχετίζεται με την ανάπτυξη νεφρασβέστωσης (Πίνακας 11.). Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης ασβεστίου και φωσφορικών σε ούρα 24ώρου αντικατοπτρίζει την βαρύτητα της απώλειας ασβεστίου και φωσφορικών στα ούρα και κατά συνέπεια τον κίνδυνο για ανάπτυξη νεφρασβέστωσης, αλλά είναι πρακτικά δυσχερές στα παιδιά. Αυτή η σχέση γίνεται περισσότερο εμφανής με τη μελέτη του γινομένου απέκκρισης ασβεστίου / κρεατινίνης x φωσφορικών / κρεατινίνης. Αυτή η παράμετρος η οποία δεν έχει μελετηθεί σε φυσιολογικά παιδιά, ελαττώνεται με την ηλικία σε ασθενείς με κυστίωση. Ασθενείς με βαρεία νεφρασβέστωση έχουν γινόμενο 10,3 στη μέση ηλικία των 6,4 ετών, ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρασβέστωση εμφανίζουν γινόμενο 9,1 στη μέση ηλικία των 6,9 ετών και ασθενείς με φυσιολογικό υπερηχογράφημα παρουσιάζουν γινόμενο 7,8 στη μέση ηλικία των 5,1 ετών (Εικόνα 21.). Αυτές οι μέσες τιμές εμφανίζουν μεγαλύτερη διαφορά από τη μέση τιμή ασβεστίου / κρεατινίνης x φωσφορικών / κρεατινίνης για την αντίστοιχη ηλικία σε σύγκριση με τις τιμές ασβεστίου / κρεατινίνης και φωσφορικών / κρεατινίνης για ασθενείς με βαρεία, μέτρια νεφρασβέστωση και φυσιολογικούς νεφρούς και τη διαφορά τους από τη μέση τιμή για την ηλικία. Ο δείκτης ασβέστιο / κρεατινίνη x φωσφορικά / κρεατινίνη είναι χρήσιμος στη παρακολούθηση της απώλειας ασβεστίου και φωσφορικών στα ούρα και την εκτίμηση του κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρασβέστωσης.

Η τάση των ούρων με υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου και φωσφορικών να σχηματίζουν εστίες κρυστάλλων αυξάνεται σε αλκαλικό pH (Pak, 1969, Wrong, 1992). Αντίθετα, το όξινο pH ούρων αποτρέπει τη νεφρασβέστωση η οποία προκαλείται από την εναπόθεση φωσφορικών αλάτων (Alon et al, 1993). Το pH ούρων των ασθενών αυτής της σειράς είναι αλκαλικό με τιμές 7,5 έως 8,1, όχι μόνον λόγω της απώλειας οξίνων ανθρακικών από τα νεφρικά σωληνάκια, αλλά επίσης λόγω της παρατεταμένης πρόσληψης κιτρικών, η οποία είναι 5,3 mEq/χιλιογραμμο βάρους/ημέρα (Πίνακας 11.).

Η ηλικία είναι ο πλέον ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρασβέστωσης. Με την παρουσία ψηλών συγκεντρώσεων ασβεστίου και φωσφορικών και με αλκαλικό pH ούρων, η νεφρασβέστωση της μυελώδους

μοίρας επιδεινώνεται προοδευτικά. Μόνον ένα από τα 18 παιδιά με επαρκή νεφρική λειτουργία ηλικίας κάτω των 7 ετών είχε νεφρασβέστωση, σε σύγκριση με 7 από τα 23 άνω των 7 ετών. Η παρούσα μελέτη υποστηρίζει ότι τελικά όλοι οι ασθενείς με κυστίνωση διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφρασβέστωσης με την τρέχουσα θεραπευτική αγωγή. Η συχνότητα της νεφρασβέστωσης σχετίζεται άμεσα με δύο παράγοντες: τη συχνότητα του υπερπαραθυροειδισμού και την πάροδο του χρόνου. Εβδομήντα τοις εκατό των ασθενών με ψηλά επίπεδα παραθορμόνης και νεφρογενούς cAMP/GFR είναι ηλικίας άνω των 10 ετών. Η αιτιολογική σχέση μεταξύ υπερπαραθυροειδισμού και νεφρασβέστωσης είναι γνωστή (DiGeorge, 1983). Τα αίτια του υπερπαραθυροειδισμού σε ασθενείς με ΝΚ, με επαρκή νεφρική λειτουργία χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση και μπορεί να είναι ανεξάρτητα της ΝΚ ή του συνδρόμου Fanconi. Η θεραπεία με ασβέστιο, φωσφορικά και κιτρικά άλατα συνεισφέρουν στην επιδείνωση της νεφρασβέστωσης.

Τακτικός έλεγχος με υπερήχους, τουλάχιστον κατ' έτος επιβάλλεται σε όλους τους ασθενείς ηλικίας άνω των 5 ετών. Οι παράμετροι απέκκρισης ασβεστίου και φωσφορικών και συγκέντρωσης ασβεστίου και φωσφορικών ενδείκνυνται στην παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Οι λόγοι ασβεστίου / κρεατινίνης, φωσφορικών / κρεατινίνης και το γινόμενο τους και οι καμπύλες απέκκρισης που παρουσιάζονται στην παρούσα μελέτη μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό ασθενών σε αυξημένο κίνδυνο για νεφρασβέστωση (Εικόνες 20 και 21.).

Η θεραπεία με φωσφορικά, ασβέστιο, βιταμίνη D και κιτρικά θα πρέπει να περιοριστεί στις ελάχιστες δόσεις. Σε περιπτώσεις όπου ο ραχιτισμός είναι υπό έλεγχο και οι ασθενείς προσεγγίζουν την ολοκλήρωση της σκελετικής ανάπτυξης, η διακοπή της αγωγής με φωσφορικά μπορεί να θεωρηθεί σαν ενδεδειγμένη πρακτική. Καθώς η κυστίνωση εξελίσσεται σε νόσο των ενηλίκων, παρόμοιες αποφάσεις για διακοπή ή ελαχιστοποίηση θεραπείας υποκατάστασης των νεφρικών απωλειών ενδείκνυνται για όλους τους φαρμακευτικούς παράγοντες σε χρήση (Theodoropoulos et al., 1993). Οι λόγοι ασβεστίου / κρεατινίνης, φωσφορικών / κρεατινίνης και τακτικοί προσδιορισμοί παραθορμόνης και cAMP/GFR είναι χρήσιμοι στην παρακολούθηση της σταδιακής μείωσης της θεραπείας με ασβέστιο, φωσφορικά και αλκαλοποιητικούς παράγοντες, η οποία αποσκοπεί στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των νεφρικών απωλειών του συνδρόμου Fanconi και αποφυγή της νεφρασβέστωσης.

Όσον αφορά τη βιταμίνη D, κανείς ασθενής δεν βρέθηκε να έχει επίπεδα χαμηλότερα του φυσιολογικού. Επίπεδα ανώτερα του φυσιολογικού βρέθηκαν σε 19 από 36 ασθενείς που είχαν μετρήσεις βιταμίνης D. Δέκα οκτώ ασθενείς με υπερβιταμίνωση D (95%), ήταν ηλικίας μικρότερης των 9 ετών (Πίνακας 10 και 12.). Παρά την έλλειψη ικανοποιητικών στοιχείων που να συσχετίζουν την υπερβιταμίνωση D με τη νεφρασβέστωση της ΝΚ,

ελαχιστοποίηση της δοσολογίας και παρακολούθηση με μετρήσεις της βιταμίνης D του ορού είναι απαραίτητες.

Μία ενδιαφέρουσα εξέλιξη στην αντιμετώπιση της νεφρασβέστωσης μπορεί να είναι η χρήση της ινδομεθακίνης, η οποία περιορίζει την ασβεστιουρία και έχει ήδη αποδειχθεί χρήσιμη στην αντιμετώπιση του ψευδουποαλδοστερονισμού της NK (Shalev et al., 1994). Περαιτέρω

	αριθμός ασθενών με νεφρική επάρκεια	ασθενείς με ικανοποιητική πρόσληψη κυστεαμίνης	ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη κυστεαμίνης
<u>αριθμός ασθενών:</u>	41	35	6
<u>νεφρασβέστωση:</u>	26 (63,4%):	23 (65,7%)	3 (50%)
<u>αυξημένη ηχογένεια νεφρικού φλοιού:</u>	28 (68,2%):	24 (68,5%)	4 (66%)
<u>νεφρολιθίαση:</u>	5 (12,2%):	5 (14,2%)	0
<u>υδρονέφρωση:</u>	1 (2,4%):	1 (2,8%)	0
<u>φωτοφοβία:</u>	14 (34,1%)	11 (31,4%)	3 (50%)
<u>άσθμα:</u>	7 (17%) :	5 (14,2%)	2 (33,3%)
<u>γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση:</u>	12 (29,2%):	9 (25,7%)	3 (50%)
<u>διάρροια:</u>	3 (7,3%):	1 (2,8%)	2 (33,3%)
<u>ύψος < της 5ης εκατοστιαίας:</u>	30 (73,1%):	24 (68,5%)	6 (100%)
<u>υποθυροειδισμός:</u>	3 (7,3%):	2 (5,7%)	1 (16,6%)
<u>ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης:</u>	1 (2,4%):	1 (2,8%)	0

Πίνακας 15. Προβλήματα υγείας 35 ασθενών με NK και επαρκή νεφρική λειτουργία, ηλικίας 9 μηνών έως 15 ετών. Ποσοστά ασθενών σε παρενθέσεις. Περιλαμβάνονται έξι ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη κυστεαμίνης. Ορισμένες παθήσεις με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, όπως οφθαλμοπάθεια και υπογοναδισμός, δεν παρατηρήθηκαν (Εικόνα 21.). Παθήσεις με αυξημένη συχνότητα σε ενήλικες ασθενείς, όπως εγκεφαλική ατροφία και περιφερική μυοπάθεια δεν παρατηρήθηκαν. Νοητική καθυστέρηση δεν παρατηρήθηκε.

μελέτες στην παθοφυσιολογία της νεφρασβέστωσης είναι απαραίτητες για να απαντηθεί το ερώτημα εάν ο περιορισμός της ασβεστιουρίας ή η τροποποίηση της νεφρικής σωληναριακής επαναρρόφησης του ασβεστίου είναι η ενδεδειγμένη στρατηγική για την αντιμετώπιση της νεφρασβέστωσης. Από τις μελέτες αυτές θα εξαρτηθεί η διουρητική αγωγή (θειαζίδες έναντι διουρητικών αγκύλης) για την αντιμετώπιση της νεφρασβέστωσης.

Είναι αξιοσημείωτη η σχετικά χαμηλή συχνότητα επιπλοκών οι οποίες είναι χαρακτηριστικές της ΝΚ, όπως φωτοφοβία (34%), μειωμένη οπτική οξύτητα (0%), και υπογοναδισμός (0%) σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με κυστεαμίνη (Πίνακας 15.). Παρά την εμφάνιση και αυξανόμενη συχνότητα αυτών των επιπλοκών με την πρόοδο της ηλικίας, η παρουσία τους έχει τεκμηριωθεί σε ήπιες μορφές σε ασθενείς της σχολικής ηλικίας. Η πρώιμη έναρξη θεραπείας με κυστεαμίνη έχει συνεισφέρει σημαντικά στην μειωμένη συχνότητά τους. Κρύσταλλοι κυστίνης εμφανίζονται συνήθως σε ηλικία 1 έτους και είναι παρόντες σε όλους τους ασθενείς ηλικίας 15 ετών χωρίς θεραπεία με κυστεαμίνη (Kaiser-Kupfer et al., 1986, Gahl et al., 1995). Η απουσία τους σε ορισμένους ασθενείς ηλικίας 1-15 ετών είναι ενδεικτική της αποτελεσματικότητας της τακτικής πρόσληψης κυστεαμίνης από του στόματος και οφθαλμικών σταγόνων. Ιδεώδης ρυθμός ενστάλλαξης σταγόνων κυστεαμίνης είναι 10-14 φορές ημερησίως. Δεν είναι δυνατή η αξιολόγηση της τακτικής ενστάλλαξης σταγόνων με εργαστηριακή μέθοδο, αλλά 31 από τους 41 ασθενείς αναφέρουν 10 η περισσότερες φορές ημερησίως και όλοι οι ασθενείς αναφέρουν τουλάχιστον 6 φορές την ημέρα. Η ευκολία χορήγησης των σταγόνων σε σύγκριση με την από του στόματος αγωγή με κυστεαμίνη καθώς και ο αναστρέψιμος χαρακτήρας των αλλοιώσεων του κερατοειδούς έχουν ανάγκη την κερατοπάθεια σε έλασσον πρόβλημα στην αντιμετώπιση της κυστίνωσης. Καμία από τις βαρείες οφθαλμικές επιπλοκές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με μόσχευμα, όπως διάτρηση κερατοειδούς, χρόνιες εξελκώσεις και λοιμώξεις ή ακατάσχετες αιμορραγίες δεν παρατηρήθηκαν σε ασθενείς ηλικίας 1-15 ετών. Κανείς ασθενής αυτής της σειράς δεν εμφάνισε σημαντική μείωση της οπτικής οξύτητας, αλλοίωση στην αντίληψη χρωμάτων, η νυκταλωπία. Δώδεκα ασθενείς είναι ηλικίας άνω των 10 ετών, που είναι η συνήθης ηλικία έναρξης απώλειας της όρασης. Μία μελέτη 16 παιδιών με κυστίνωση, δημοσιευμένη το 1981, έδειξε σημαντική ελάττωση της οπτικής οξύτητας σε 3 ασθενείς και ανώμαλο ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα σε 8 ασθενείς (Broyer et al., 1982). Ασθενείς με φυσιολογική όραση και πρώιμες αλλοιώσεις σε ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα έχουν αναφερθεί (Gahl et al., 1995).

Η συχνότητα υποθυροειδισμού είναι σημαντικά ελαττωμένη σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη θεραπείας με κυστεαμίνη. Υποθυροειδισμός διεγνώσθη σε 3 ασθενείς αυτής της ομάδας (7,3%). Μία παλαιότερη μελέτη σε 15 ασθενείς ηλικίας 1-13 ετών, διέγνωσε υποθυροειδισμό σε 3 ασθενείς (20%) (Chan et al., 1970). Η προοδευτική ανάπτυξη και επιδείνωση του υποθυροειδισμού με την πρόοδο της ηλικίας εξηγεί το σημαντικά υψηλότερο ποσοστό υποθυροειδισμού σε ασθενείς με μόσχευμα (86%).

Το ύψος ασθενών σε αγωγή με κυστεαμίνη υπολείπεται της 5ης εκατοστιαίας θέσης, αλλά αυξάνεται σταθερά παράλληλα με αυτή. Τριάντα ένα τοις εκατό των ασθενών με νεφρική επάρκεια σε τακτική αγωγή με κυστεαμίνη έχουν ύψος μεγαλύτερο της 5ης εκατοστιαίας θέσης σε

σύγκριση με 18% των ασθενών με μόσχευμα νεφρού και όψιμη έναρξη θεραπείας και 0% των ασθενών με μόσχευμα νεφρού και ανεπαρκή θεραπεία με κυστεαμίνη (Πίνακας 14 και 15.). Το ύψος ασθενών σε αγωγή με κυστεαμίνη είναι σημαντικά βελτιωμένο σε σχέση με αυτό των ασθενών που γεννήθηκαν στην περίοδο 1959-1976, βρίσκεται κοντά στα όρια του φυσιολογικού και εμφανίζει χαρακτηριστικές περιόδους ανάπτυξης που είναι ανάλογες με την χρονολογική ηλικία των ασθενών και είναι παράλληλες με αυτές των φυσιολογικών παιδιών (Εικόνα 19.). Αυτή η “ομαλοποίηση” της καμπύλης ανάπτυξης παρατηρείται για πρώτη φορά με τους ασθενείς αυτής της σειράς και είναι έκδηλη ακόμα και για τους ασθενείς σε όψιμη ή μη τακτική θεραπεία με κυστεαμίνη. Η σημασία αυτής της μεταβολής μπορεί να εκτιμηθεί μετά από ανασκόπηση των δεδομένων ανάπτυξης ασθενών που δεν υποβλήθηκαν ποτέ σε θεραπεία με κυστεαμίνη (Gahl et al, 1995). Η μελλοντική χρήση αυξητικής ορμόνης στα παιδιά με κυστίνωση αναμένεται να βελτιώσει το τελικό ύψος σε επίπεδα υψηλότερα της 5ης εκατοστιαίας θέσης.

Είναι ενθαρρυντική η διαπίστωση ότι όλοι οι ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 15 ετών συνεχίζουν τις σπουδές τους και κανείς δεν χρειάζεται ιδιαίτερα κατ’ οίκον μαθήματα, σ’ αντίθεση με τα σημαντικά προβλήματα παρακολούθησης μαθημάτων που είχαν αντιμετωπίσει οι ασθενείς της τωρινής ηλικίας των 17-34 ετών. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν προηγούμενες εργασίες, οι οποίες υποστηρίζουν την έναρξη πρώιμης θεραπείας με κυστεαμίνη για καλύτερα αποτελέσματα στην ανάπτυξη παιδιών με κυστίνωση (van’t Hoff et al., 1991). Επιπλοκές όπως εγκεφαλική ατροφία, περιφερική μυοπάθεια και παράλυση, οι οποίες σε ασθενείς με μόσχευμα νεφρού βρέθηκαν να έχουν αυξημένη συχνότητα με την πρόοδο της ηλικίας, ενδέχεται να εμφανισθούν αργότερα.

Η πρόσληψη κυστεαμίνης στην ομάδα των νεωτέρων ασθενών είναι ικανοποιητική με μόνον 6 ασθενείς από το σύνολο των 41 να εμφανίζουν ελλιπή πρόσληψη, όπως αποδείχθηκε με τον καθορισμό επιπέδων κυστίνης των λευκοκυττάρων. Η σύγκριση των επιπλοκών αυτών των ασθενών όταν θα έχουν συμπληρώσει την τρίτη δεκαετία με την παρούσα ομάδα των ενηλίκων θα αποδώσει πολύτιμες πληροφορίες για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας χορήγησης κυστεαμίνης.

Κλινική πορεία

Η διάγνωση της ΝΚ γίνεται σήμερα σε μικρότερη ηλικία σε σύγκριση με το παρελθόν (εικόνες 10 και 17.). Παρά την ανάπτυξη εξεζητημένων εργαστηριακών μεθόδων η κλινική παρατήρηση και η επιμονή στη διερεύνηση παθολογικών ευρημάτων είναι αναγκαίες για τη διάγνωση. Η ΝΚ είναι μια σπάνια πάθηση που περιλαμβάνεται στη διαφορική διαγνωστική της γλυκοζουρίας και υποτροπιάζοντων πυρετικών επεισοδίων.

Σημαντικές ομοιότητες έχουν παρατηρηθεί στην κλινική παρουσίαση με την Συγγενή Επινεφριδιακή Υπερπλασία και το σύνδρομο Bartter.

Η ευεργετική επίδραση της κυστεαμίνης είναι σημαντική ακόμα και σε ασθενείς στη δεύτερη και τρίτη δεκαετία της ζωής με μικρό σχετικά διάστημα επαρκούς πρόσληψης (2-6 έτη για 10 από τους 11 ασθενείς) και ελαστικά κριτήρια θεραπείας (ημι-κυστίνη λευκοκυττάρων <3,3 nmol/mg πρωτεΐνης, έναντι του φυσιολογικού 0,2 nmol/mg πρωτεΐνης). Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι ασθενείς που άρχισαν θεραπεία στην προσχολική – πρώιμη σχολική ηλικία εμφανίζουν επαρκή πρόσληψη κυστεαμίνης σε ποσοστό 85% έναντι 30% των ενηλίκων με κυστίνωση οι οποίοι άρχισαν θεραπεία στην εφηβεία ή στην τρίτη δεκαετία της ζωής. Τα κριτήρια αποτελεσματικότητας της θεραπείας είναι αυστηρότερα στους ασθενείς ηλικίας 1-15 ετών. Βελτιωμένη ανεκτικότητα στη δυσσομία και τη γεύση της κυστεαμίνης παρατηρείται με έναρξη της θεραπείας στην παιδική ηλικία.

Η τήρηση ενός τακτικού προγράμματος χορήγησης κυστεαμίνης από του στόματος και με οφθαλμικές σταγόνες στους ασθενείς ηλικίας 1-15 ετών θα δώσει πολύτιμες πληροφορίες για την εξέλιξη των εκδηλώσεων της κυστίνωσης που εμφανίζονται και επιδεινώνονται με την πρόοδο της ηλικίας όπως μυοπάθεια και εγκεφαλική ατροφία. Οσον αφορά την διατήρηση της όρασης, λειτουργία του θυροειδούς, ανάπτυξη γονάδων, νοητική λειτουργία και σκελετική ανάπτυξη, η βελτίωση που παρατηρείται με την χορήγηση κυστεαμίνης είναι εμφανής.

Σημαντικός αριθμός ασθενών (10,3%) ακολουθούν “εναλλακτικές μορφές θεραπείας” παράλληλα με την ενδεδειγμένη αγωγή. Η διαφήμιση αυτών των πρακτικών, ο κερδοσκοπικός τους χαρακτήρας και οι δυσμενείς επιπτώσεις των έχουν σχολιασθεί. Μερίδα της ιατρικής κοινότητας, συμπεριλαμβανομένης της Αμερικανικής Ακαδημίας της Παιδιατρικής (American Academy of Pediatrics) και του Αμερικανικού Ιατρικού Συλλόγου (American Medical Association), είναι ανεκτική απέναντι στις πρακτικές αυτές και εκ των πραγμάτων δυσχεραίνει την τήρηση ενός τακτικού σχήματος θεραπείας και ενθαρρύνει τη δημιουργία αμφιβολιών και συγχύσεων (AMA, 1998a,b). Η στάση αυτών των φορέων είναι εξαιρετικά επιβλαβής στην περίπτωση ασθενών με σπάνιες παθήσεις οι οποίες αντιμετωπίζονται με καινούργιες μορφές θεραπείας. Τα αντικρουόμενα μηνύματα που δίνονται στους ασθενείς με κυστίνωση λόγω της έλλειψης εμπειρίας σε αυτή την πάθηση από την πλειοψηφία των ιατρών ή λόγω οικονομικών αντικινήτρων των Νοσοκομείων και των Ιδρυμάτων που παρέχουν φροντίδα για χρόνιες παθήσεις, έχουν αρνητική επίδραση στο ηθικό των ασθενών και των οικογενειών τους. Στην περίπτωση της κυστίνωσης η θεραπεία αντιμετωπίζει επιπρόσθετες δυσκολίες λόγω της γεύσης και οσμής της κυστεαμίνης που δυσχεραίνουν την τακτική χορήγησή της, ιδίως στα χρόνια της εφηβείας. Το ποσοστό των ασθενών με κυστίνωση που ακολουθούν “εναλλακτικές μορφές θεραπείας”

δεν είναι υψηλότερο από αυτό του γενικού πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών (10,3% έναντι 20-25% για τις ΗΠΑ). Ασθενείς με χρόνιες και σπάνιες συγγενείς παθήσεις όμως, είναι ιδιαίτερα ευπρόσβλητοι και επιρρεπείς σε ανεύθυνους πειραματισμούς. Η έλλειψη επαγγελματικής πληροφόρησης μπορεί να έχει συνέπειες στην τήρηση της θεραπείας. Η αποδοχή “εναλλακτικών μορφών θεραπείας” και η περαιτέρω αμφισβήτηση του κύρους της Ιατρικής σε ασθενείς με κλωνισμένο ηθικό, έχει καταστροφικά αποτελέσματα καθώς αυτοί οι ασθενείς συχνά οδηγούνται στην παντελή στέρηση ιατρικής περίθαλψης (Theodoropoulos, 1998b, 1998c, 1998d).

Ανοσολογικές παρατηρήσεις

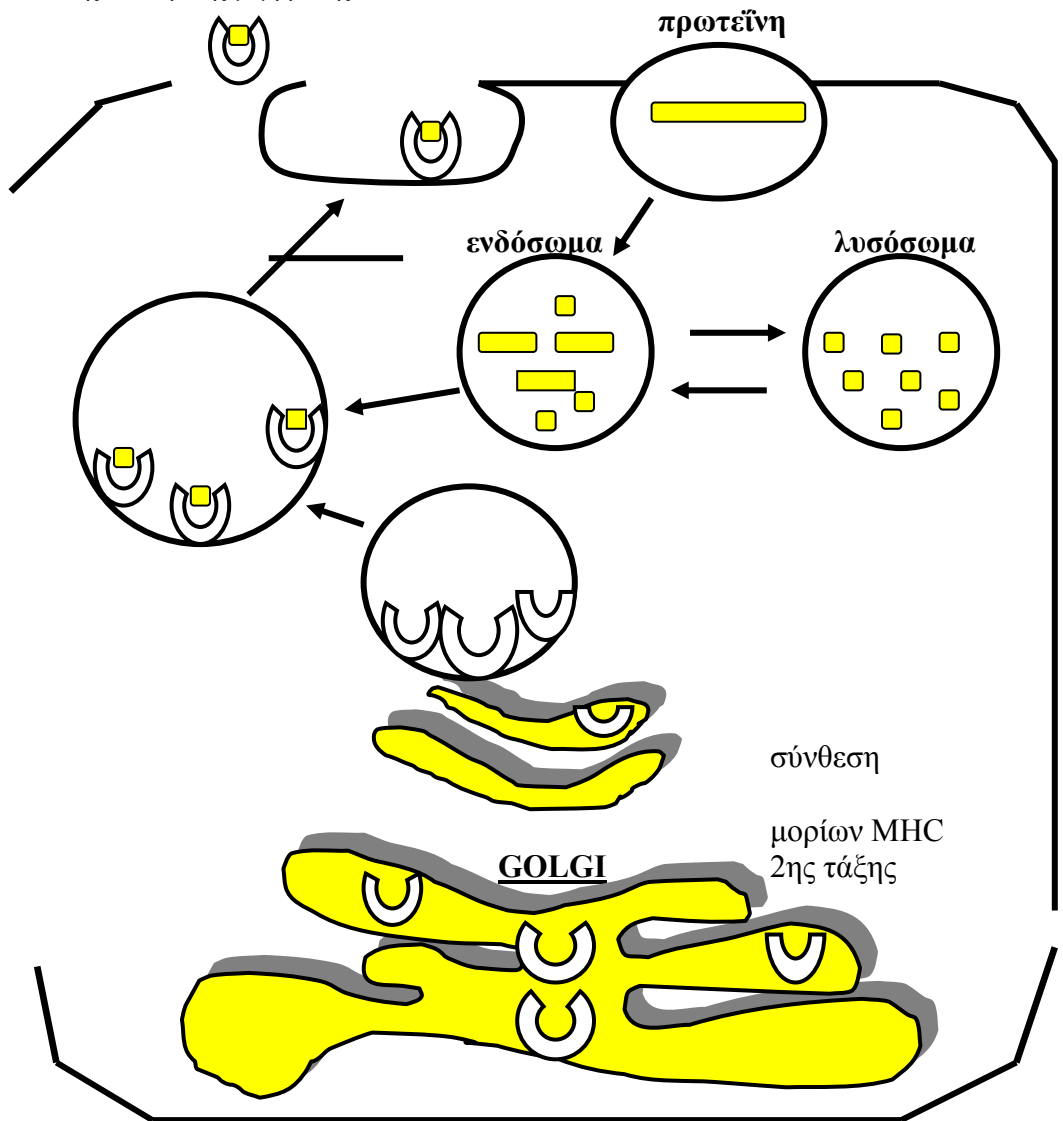
Κρύσταλλοι κυστίνης βρίσκονται στα πρόδρομα κύτταρα του μυελού των οστών. Είναι αξιοσημείωτη η έλλειψη κλινικής συμπτωματολογίας από την καταστολή του μυελού λόγω της τοξικής δράσης των κρυστάλλων κυστίνης. Παρά τη διάγνωση αναιμίας, λευκοπενίας η θρομβοπενίας κατά τη διάρκεια λοιμώξεων η άλλων επιπλοκών η κυτταρική παραγωγή και η διάρκεια ζωής των κυττάρων δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές από άλλες χρόνιες παθήσεις.

Τα λυσοσώματα έχουν μία σημαντική συνεισφορά στην παραγωγή αντιγόνων ιστοσυμβατότητας 2ης τάξης (major histocompatibility complex, MHC class II). Αυτά τα αντιγόνα παράγονται μετά από υδρόλυση εξωγενών πρωτεϊνών οι οποίες καταλήγουν στον ενδοκυττάριο χώρο μετά από ενδοκυττώση. Η διάσπαση σε πολυ- και ολιγοπεπτίδια μπορεί να ολοκληρωθεί στα ενδοσώματα. Τα λυσοσώματα συμμετέχουν στο έργο της διάσπασης σε μικρότερα πεπτίδια. Ο ρόλος τους αφορά τη συγκέντρωση και την ταχύτητα παραγωγής των μικροτέρων αυτών πεπτιδίων. Τα πεπτίδια τελικά δεσμεύονται από μόρια MHC 2ης τάξης και μεταφέρονται στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης όπου παρουσιάζονται στά “βοηθητικά” CD4+ T λεμφοκύτταρα (Εικόνα 25.).

Διαταραχές αυτού του συστήματος οδηγούν σε ανοσοανεπάρκεια και νεοπλασία. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ελαττωματικής αναγνώρισης από CD4+ λεμφοκύτταρα η ανοσοανεπάρκειας γενικά στην κυστίνωση. Δεν έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα κακοηθειών, νόσων του κολλαγόνου ή αυτοάνοσων παθήσεων στη ΝΚ. Η παράταση ζωής των ασθενών με κυστίνωση ενδέχεται να αναδειξει αυτές τις διαταραχές σε πραγματικά προβλήματα στο μέλλον.

Διαφορές στην αντιμετώπιση της κυστίνωσης δεν συνοδεύονται από εμφανείς διαφορές στην ανοσολογική αξιολόγηση των ασθενών. Ασθενείς με μόσχευμα νεφρού, ασθενείς με μόσχευμα και καθυστερημένη ή βραχύχρονη θεραπεία με κυστεαμίνη και ασθενείς με νεφρική επάρκεια και

πεπτιδίου –
MHC μορίου 2ης τάξης
στην επιφάνεια
της κυτταρικής μεμβράνης



Εικόνα 25. Η σημασία των λυσοσωμάτων στην παραγωγή αντιγόνων MHC 2ας τάξεως. Τα μόρια MHC 2ης τάξης προέρχονται από εξωγενείς πρωτεΐνες, οι οποίες μετά από ενδοκύττωση, διασπώνται σε ανοσογόνα πεπτιδία στο εσωτερικό των ενδοσωμάτων. Περαιτέρω διάσπαση σε ολιγοπεπτιδία ακολουθεί στα λυσοσώματα. Μικρού μεγέθους πεπτιδία επανεισέρχονται στα ενδοσώματα όπου ακολουθεί σύντηξη με τα κυστίδια τα οποία μεταφέρουν μόρια MHC 2ης τάξης. Το σύμπλεγμα ανοσογόνου πεπτιδίου – MHC μορίου 2ης τάξης καθιλώνεται στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης μετά από σύντηξη του ενδοσώματος με την κυτταρική μεμβράνη. Το σύμπλεγμα πεπτιδίου – MHC μορίου 2ης τάξης αναγνωρίζεται από CD4+ T λεμφοκύτταρα.

πρώιμη έναρξη θεραπείας με κυστεαμίνη εμφανίζουν παρόμοια ευρήματα.

Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι ένας μικρός αριθμός λυσοσωμάτων παραμένει ενεργός σε ασθενείς με μακροχρόνια έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις κυστίνης. Μία άλλη πιθανότητα είναι ότι τα ενδοσώματα, τα οποία είναι λιγότερο ευαίσθητα στη συσσώρευση κυστίνης, είναι σε θέση να διεκπεραιώσουν τη διάσπαση και επεξεργασία των εξωγενών πρωτεϊνών χωρίς τη συνεισφορά των λυσοσωμάτων.

Παρακολούθηση ασθενών

Με βάση τις παρατηρήσεις αυτής της μελέτης προτείνεται το ακόλουθο σχήμα μακροχρόνιας παρακολούθησης:

- α) Κλινική αξιολόγηση από τον θεράποντα ιατρό κάθε 1-2 μήνες με ιδιαίτερη προσοχή στη καταγραφή των παραμέτρων ανάπτυξης (ύψος, βάρος, περίμετρος κεφαλής).
- β) Εξέταση των οφθαλμών για πρώιμη διάγνωση εναπόθεσης κρυστάλλων κυστίνης στον κερατοειδή.
- γ) Εναρξη θεραπείας αμέσως μετά τη διάγνωση. Σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό και διάγνωση στη βρεφική ηλικία, η θεραπεία με κυστεαμίνη πρέπει να αρχίζει στους πρώτους μήνες της ζωής.
- δ) Συζήτηση με τους γονείς για την πορεία της νόσου και τις αναμενόμενες επιπλοκές είναι απαραίτητη σε συχνά διαστήματα. Οι γονείς πρέπει να κατανοήσουν τον πολυσυστηματικό χαρακτήρα της νόσου και την πολλαπλή προσέγγιση της θεραπείας. Η θεραπεία της κυστίνωσης δεν εξαντλείται με τη μεταμόσχευση νεφρού ή την αγωγή με κυστεαμίνη. Παράλληλα με την ενημέρωση, ένα αίσθημα δικαιολογημένης αισιοδοξίας πρέπει να καλλιεργηθεί.

ε) Τακτικές επαφές με δασκάλους και καθηγητές χρειάζονται για τις οφθαλμικές εκδηλώσεις της κυστίνωσης, τις ψυχολογικές επιπλοκές της και τη δυσσομία της κυστεαμίνης. Η κυστεαμίνη απεκκρίνεται από τους ιδρωτοποιούς αδένες με επακόλουθη κακοσομία μετά από άσκηση και εφίδρωση. Οι δάσκαλοι θα πρέπει να ενημερωθούν για την ανάγκη χορήγησης οφθαλμικών σταγόνων κυστεαμίνης και τη δυνατότητα συμμετοχής τους στη θεραπεία των παιδιών με κυστίνωση που λόγω ηλικίας δεν είναι σε θέση να κάνουν χρήση των σταγόνων.

στ) Γενικές εξετάσεις αίματος, ηπατικών ενζύμων, ουρίας, κρεατινίνης και θυρεοτρόπου ορμόνης συνιστώνται ανά 3-6 μήνες. Η οξεοβασική ισορροπία και το pH των ούρων μπορούν να εκτιμηθούν κατά την ίδια επίσκεψη. Μέτρηση ασβεστίου και φωσφορικών σε ούρα 24ώρου δεν είναι απαραίτητη, εκτός εάν ο ασθενής είναι ιδιαίτερα συνεργάσιμος η συμμετέχει σε περαιτέρω ερευνητικές μελέτες. Προδιορισμός των λόγων ασβετίου / κρεατινίνης, φωσφορικών / κρεατινίνης και του γινομένου (ασβεστίου x φωσφορικών) / κρεατινίνης σε ένα δείγμα ούρων, είναι χρήσιμος για την εκτίμηση της απώλειας ασβεστίου και φωσφορικών και την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης νεφρασβέστωσης. Ο τακτικός προσδιορισμός παραμέτρων απέκκρισης ασβεστίου και φωσφορικών κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών με κυστίνωση θεωρείται ήδη καθιερωμένη πρακτική για την αντιμετώπιση της νεφρασβέστωσης και νεφρολιθίασης (Fischbach et al., 1997).

ζ) Υπερηχογραφικός έλεγχος και οφθαλμολογική εξέταση από οφθαλμίατρο με καταγραφή των ευρημάτων και σύγκριση με προηγούμενες εξετάσεις επίσης συνιστώνται ανά 6 μήνες.

η) Αξιολόγηση από ενδοκρινολόγο πριν τη συμπλήρωση του δεκάτου έτους της ηλικίας είναι χρήσιμη καθώς η ανάπτυξη υποθυροειδισμού είναι πρώιμη εκδήλωση της ΝΚ. Παρά την σπανιότητά του, ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία σοβαρή εκδήλωση της ΝΚ, με δύσκολη διάγνωση λόγω της προϋπάρχουσας γλυκοζουρίας του συνδρόμου Fanconi.

θ) Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η οξαλουρία ενέχεται στην ανάπτυξη νεφρασβέστωσης η νεφρολιθίασης σε ασθενείς με κυστίνωση. Παγκρεατική ανεπάρκεια και βλάβες του εντερικού επιθηλίου με συνεπακόλουθη δυσαπορρόφηση χολικών αλάτων και λιπών έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με κυστίνωση. Αυξημένη απορρόφηση οξαλικών και υπεροξαλουρία έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με σύνδρομο δυσαπορρόφησης ως αποτέλεσμα της αυξημένης χημικής συγγένειας του ασβεστίου με το λίπος στον εντερικό αυλό (Chadwick et al., 1973, Yendt et al., 1986). Ασθενείς με αποδεδειγμένο σύνδρομο δυσαπορρόφησης θα πρέπει να έχουν τακτικές εξετάσεις ούρων για πιθανή υπεροξαλουρία. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν συγκριτικά στοιχεία για την απέκκριση οξαλικού στα ούρα ασθενών με σύνδρομο Fanconi. Περιπτώσεις με αποδεδειγμένη

υπεροξαλουρία μπορούν να αντιμετωπισθούν με έλεγχο του συνδρόμου δυσαπορρόφησης και πυριδοξίνη (Hruska et al., 1997). Ασθενείς με τεκμηριωμένη δυσαπορρόφηση χρειάζονται επίσης κατάλληλη θεραπεία με λιποδιαλυτές βιταμίνες και παγκρεατικά ένζυμα. Υποβιταμίνωση B₁₂ είναι μία επί πλέον αιτία οφθαλμοπάθειας για αυτή την υποκατηγορία ασθενών (Theodoropoulos 1998a).

ι) Μέτρηση της οστικής πυκνότητας κάθε 12-18 μήνες είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της οστεοπενίας. Τακτική παρακολούθηση επιπέδων βιταμίνης D είναι απαραίτητη. Είναι αξιοσημείωτη η παρατήρηση ότι επίπεδα υψηλότερα του φυσιολογικού βρέθηκαν σε 52% των ασθενών ηλικίας 1-15 ετών με νεφρική επάρκεια (Πίνακας 12.). Οι περισσότεροι ασθενείς με υπερβιταμίνωση D (95%) είναι ηλικίας μικρότερης των 9 ετών (σελίδα 68). Αυτά τα στοιχεία υποδηλώνουν υπερβολική χρήση της βιταμίνης D, η οποία ενδεχομένως να μην είναι αναγκαία και να σχετίζεται με τις νεφρικές αλλοιώσεις της νεφρασβέστωσης, της αυξημένης ηχογένειας του νεφρικού φλοιού και της νεφρολιθίασης. Συντηρητικές δόσεις και ενδεχόμενη διακοπή της χορήγησης βιταμίνης D συνιστώνται για αποτελεσματικότερο έλεγχο του κινδύνου ανάπτυξης νεφρασβέστωσης. Τα επίπεδα της παραθορμόνης σε ετήσια βάση είναι χρήσιμα για τη ρύθμιση των δόσεων του ασβεστίου και των φωσφορικών για αποφυγή της νεφρασβέστωσης χωρίς την ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού και νεφρικής οστεοδυστροφίας. Φυσιολογικά επίπεδα παραθορμόνης σχετίζονται με χαμηλή συχνότητα ανωμάτων ευρημάτων στον υπερηχογραφικό έλεγχο (Πίνακας 13.). Εγκαιρη διάγνωση του υπερπαραθυροειδισμού είναι απαραίτητη για τη κατάλληλη αγωγή. Εάν ο δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός συμβάλλει στην αυξημένη ηχογένεια του φλοιού, δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με τα παρόντα δεδομένα. Είναι εύλογη όμως η υπόθεση ότι διατήρηση όλων των παραμέτρων ομοιόστασης ασβεστίου και φωσφόρου σε ομαλά ή σχεδόν ομαλά επίπεδα με τις πλέον συντηρητικές θεραπευτικές ενέργειες είναι η ασφαλέστερη προσέγγιση.

ια) Τα επίπεδα της κυστίνης των λευκοκυττάρων και η αξιολόγηση από ειδικευμένο νεφρολόγο με εμπειρία στη κυστίνωση είναι απαραίτητα στοιχεία της θεραπείας. Στα πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση, παρακολούθηση με ολιγοήμερη εισαγωγή σε ειδικό κέντρο απαιτείται κάθε 4-8 μήνες. Αργότερα τα μεσοδιαστήματα μπορούν να αυξηθούν σε 12-24 μήνες.

ιβ) Ο επαγγελματικός προσανατολισμός στην εφηβεία είναι αποδοτικός. Πολλοί ασθενείς έχουν βρεί την ενασχόληση με ηλεκτρονικούς υπολογιστές ενδιαφέρονσα και χρήσιμη και έχουν διακριθεί σε σχετικά επαγγέλματα. Ανάμιξη ψυχολόγου ή ψυχιάτρου στη φροντίδα ασθενών με κυστίνωση είναι αναγκαία σε ορισμένες περιπτώσεις.

ιγ) Μετά την ηλικία των 18 ετών η αξιολόγηση της γλωσσικής-φαρυγγικής-λαρυγγικής λειτουργίας με κατάποση βαρίου η υπερηχογράμμα είναι αναγκαία σε ετήσια βάση. Εγκαιρη παραπομπή σε ειδικό λογοθεραπευτή για κατάλληλες ασκήσεις μπορεί να αποτρέψει τις αναπνευστικές επιπλοκές της δυσκαταποσίας. Παράλληλη θεραπεία συνυπάρχουσας γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ενδείκνυται.

ιδ) Αξονική τομογραφία εγκεφάλου για διάγνωση εγκεφαλικής ατροφίας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 25 ετών, κλινική αξιολόγηση της μυϊκής ισχύος σε κάθε επίσκεψη και παραπομπή σε νευρολόγο για αντιμετώπιση των νευρο-μυϊκών εκδηλώσεων της κυστίνωσης είναι σημαντικά στοιχεία της παρακολούθησης αυτών των ασθενών. Ο θεράπων παιδίατρος θα πρέπει να είναι εξοικειωμένος με αυτές της εκδηλώσεις, καθώς οι ασθενείς με κυστίνωση παρακολουθούνται κατά κανόνα από τον παιδίατρό τους ανεξαρτήτως ηλικίας.

ιε) Μετά την ηλικία των 38 ετών αυξημένη προσοχή επιβάλλεται στην έγκαιρη διάγνωση των ανοσολογικών και αιματολογικών διαταραχών οι οποίες αναμένονται να παρατηρηθούν εξ αιτίας της ελαττωματικής επεξεργασίας των μορίων 2ης τάξης (class II MHC molecules) στα λυσοσώματα. Η υποτιθέμενη ανεπαρκής παρουσίαση εξωγενών αντιγονικών ομάδων στα CD4(+) T λεμφοκύτταρα ενδέχεται να προδιαθέσει σε αυξημένη συχνότητα / βαρύτητα λοιμώξεων με ερπητικούς ιούς, ιό Epstein Barr και CMV. Η απώλεια ανοσοσφαιρινών λόγω του συνδρόμου Fanconi μπορεί να επιβαρύνει λοιμώξεις και επεισόδια σπληναιμίας.

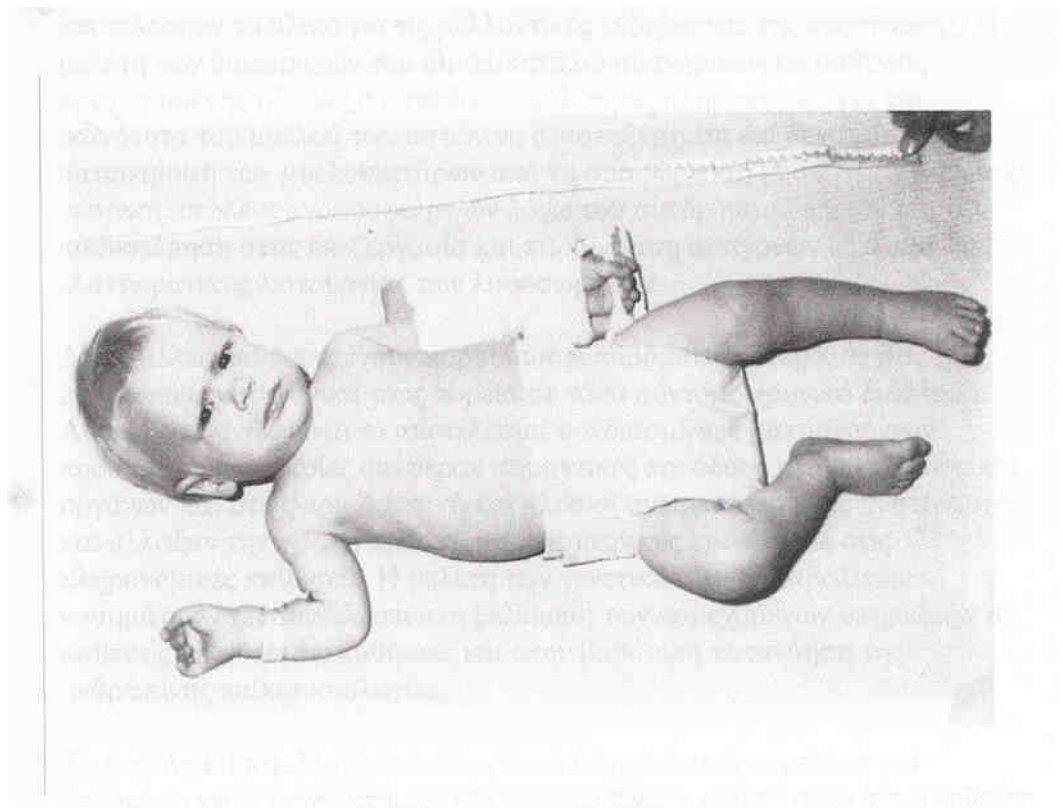
Πρόωρη καταστροφή των μυελοκυττάρων λόγω εναπόθεσης κυστίνης και εξάντληση του δυναμικού του μυελού για ανανέωση μπορεί να οδηγήσει σε μυελοδυσπλασία και ανεπάρκεια. Ασθενείς με κυστίνωση μπορεί να χρειαστούν μεταμόσχευση μυελού. Παρόμοια προσοχή χρειάζεται για άλλες παθήσεις με αυξανούσα συχνότητα σε ώριμες ηλικίες για τις οποίες ελάχιστα είναι γνωστά όσον αφορά τη κυστίνωση.

Επίλογος

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης είναι σημαντικά για την κατανόηση της κυστίνωσης και για την εκτίμηση των αλλαγών που έχουν σημειωθεί στην πορεία της. Η κυστίνωση ήταν άγνωστη μέχρι το 1903. Ασθενείς με NK πέθαιναν χωρίς εξαίρεση, πριν συμπληρώσουν το πρώτο τους έτος, εξ αιτίας της βαρειάς αφυδάτωσης. Η αναγνώριση και αντιμετώπιση των μεταβολικών διαταραχών επέτρεψε την επιβίωση αυτών των παιδιών μέχρι την ηλικία των 10 ετών με αναπόφευκτη ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας και ουραιμίας.

Στην περίοδο 1960-1990 ασθενείς με ΝΚ για πρώτη φορά συμπλήρωσαν το 36ο έτος της ηλικίας ενώ τα συμπτώματα και αίτια της θνητότητας της ΝΚ εστιάσθηκαν σε νευρολογικές, μυϊκές και αναπνευστικές εκδηλώσεις. Το προσδόκιμο επιβίωσης παιδιών με κυστίνωση που γεννήθηκαν στη δεκαετία του 1990 υπερβαίνει τα 40 έτη και υπάρχουν εύλογες ελπίδες για μία ομαλή ανάπτυξη και κοινωνική εξέλιξη. Οι νεφρικές επιπλοκές, το χαμηλό ύψος, ο υποθυροειδισμός και η αμφιβληστροειδοπάθεια αντιμετωπίζονται ικανοποιητικά.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με κυστίνωση δεν περιορίζεται πλέον στην αναγνώριση της νόσου όπως στις αρχές του αιώνα. Μακρύτερη επιβίωση με καλύτερη ποιότητα ζωής είναι σήμερα εφικτές για ασθενείς με κυστίνωση



Εικόνα 26. Ασθενής με κυστίνωση, 21 μηνών (National Institutes of Health Clinical Center).

με κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση. Η μακροχρόνια εξέλιξη των ασθενών σε πρώιμη θεραπεία με κυστεαμίνη θα παρουσιάσει νέα ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά. Εκδηλώσεις της κυστίνωσης με περιορισμένη ανταπόκριση στη θεραπεία με κυστεαμίνη όπως φαρυγγική-λαρυγγική δυσλειτουργία, εγκεφαλική ατροφία, περιφερική μυοπάθεια και υποθυροειδισμός μπορεί να παρουσιάσουν μία ευνοϊκότερη πορεία. Δεν είναι δυνατή η πρόβλεψη της ανταπόκρισης των νεφρών στη θεραπεία ούτε υπάρχουν στοιχεία για την πιθανότητα εξέλιξης σε νεφρική ανεπάρκεια μετά από δεκαετίες χρήσης κυστεαμίνης. Η εξέλιξη και η ανταπόκριση της νεφρασβέστωσης στη θεραπεία πρέπει να εκτιμηθούν μετά από παρακολούθηση των ασθενών με αυτή την επιπλοκή. Αγνωστες μέχρι σήμερα επιπλοκές ενδέχεται να παρουσιαστούν στο μέλλον. Ιστοί που μέχρι σήμερα δεν έδειξαν σημεία αυξημένης εναπόθεσης κυστίνης, λόγω θανάτου σε νεαρή ηλικία, θα αποτελέσουν το υλικό για τις μελλοντικές εκδηλώσεις της κυστίνωσης. Η μελέτη των διαταραχών του αιμοποιητικού συστήματος σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας θα αποδώσει πολύτιμες πληροφορίες για την ικανότητα του μυελού των οστών να ανταπεξέρχεται επί δεκαετίες την καταστροφή των μυελοκυττάρων από τη συσσώρευση κυστίνης, την συνεχή νεφρική απώλεια ανοσοσφαιρινών λόγω του συνδρόμου Fanconi και την καθυστέρηση στην επεξεργασία και παρουσίαση αντιγόνων εξ αιτίας της ελαττωματικής λειτουργίας των λυσοσωμάτων.

Λίγες άλλες παθήσεις έχουν παρουσιάσει παρόμοιες μεταβολές στις εκδηλώσεις και κλινική τους πορεία σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα. Αυτές οι αλλαγές είναι το αποτέλεσμα συνδιασμένων μακροχρόνιων προσπαθειών οι οποίες απέφεραν σημαντικές προόδους στη μεταμόσχευση οργάνων και στη φαρμακευτική και κλινική αντιμετώπιση της κυστίνωσης και άλλαξαν την γενική προσέγγιση της ιατρικής κοινότητας στις κληρονομικές παθήσεις. Η μελέτη των γενετικών και μεταβολικών νοσημάτων έχει συντελέσει στη βελτίωση των παρεχομένων υπηρεσιών σε ασθενείς με αυτές τις παθήσεις και στην βαθύτερη κατανόηση της ανθρώπινης παθοφυσιολογίας.

Τα παρόντα αποτελέσματα ενθαρρύνουν την περαιτέρω μελέτη και εφαρμογή νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών μέτρων στην αντιμετώπιση κληρονομικών και μεταβολικών νόσων. Η σημασία της κλινικής εμπειρίας και της μακροχρόνιας τακτικής παρακολούθησης επιβεβαιώνονται από αυτή τη μελέτη. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας και τα τεχνικά επιτεύγματα της ιατρικής γενετικής στην αντιμετώπιση της κυστίνωσης στηρίζονται στην κλινική παρατήρηση και το αμείωτο ενδιαφέρον για τον ασθενή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

12. Περίληψη

Ασθενείς με μόσχευμα νεφρού

Σημαντικές αλλαγές παρατηρούνται στην φυσική εξέλιξη και στις επιπλοκές της κυστίωσης (NK), συνεπεία της μεταμόσχευσης νεφρού σε ασθενείς με κυστίωση στη δεκαετία του 1960 και της εφαρμογής συστηματικής θεραπείας με κυστεαμίνη μετά το 1982. Το προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με νεφροπαθητική κυστίωση υπερβαίνει την τρίτη δεκαετία μετά από μεταμόσχευση νεφρού ακόμη και με ατελή ή βραχείας διάρκειας χορήγηση κυστεαμίνης. Τριάντα έξι ασθενείς ηλικίας 17 έως 34 ετών περιλαμβάνονται σ' αυτή την κατηγορία. Είκοσι πέντε δεν ανέχονται τη θεραπεία με κυστεαμίνη λόγω της δυσάρεστης γεύσης και οσμής, δέκα παίρνουν κυστεαμίνη για χρονική διάρκεια 2 έως 6 ετών και 1 ασθενής παίρνει κυστεαμίνη για 11 έτη. Ούτε η κυστίωση, ούτε η χρήση κυστεαμίνης επηρεάζουν αρνητικά την επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος η οποία είναι συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρείται σε μοσχεύματα για άλλες παθήσεις (Thorogood et al., 1992). Η νεφρική ανεπάρκεια έχει περιοριστεί θεαματικά σαν αιτία θανάτου στην κυστίωση. Από τους 7 ασθενείς αυτής της μελέτης, που πέθαναν, 5 είχαν νεφρικό μόσχευμα με ικανοποιητική λειτουργία.

Η οπτική οξύτητα, η ανάπτυξη των γονάδων, η νοητική λειτουργία, η ψυχική υγεία και η επαγγελματική-κοινωνική αποκατάσταση ήταν βελτιωμένες σε ασθενείς με μόσχευμα νεφρού, σε αγωγή με κυστεαμίνη. Η βελτίωση είναι εμφανής παρά την σύντομη διάρκεια χορήγησης της κυστεαμίνης και την ελαστικότητα στην τήρηση της δοσολογίας (Πίνακας 3β.). Αυτές οι παρατηρήσεις ενδέχεται να αντικατοπτρίζουν διαφορές στην κοινωνική προέλευση των ασθενών και αυξημένη χρήση των διαθέσιμων υπηρεσιών από ασθενείς με ικανοποιητική πρόσληψη κυστεαμίνης.

Σημαντικός αριθμός ασθενών εμφανίζει εγκεφαλική ατροφία, εναπόθεση ασβεστίου στον εγκέφαλο και περιφερική μυοπάθεια. Επίσης συχνή είναι η δυσκαταποσία με διαταραχές του συντονισμού των φαρυγγο-λαρυγγικών μυών. Αυτές οι εκδηλώσεις της ΝΚ παρατηρούνται μόνον σε ασθενείς ηλικίας άνω των 17 και ήταν άγνωστες πριν την μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς με ΝΚ. Οι νευρομυϊκές εκδηλώσεις της ΝΚ είναι σημαντική αιτία νοσηρότητας και θανάτου σε ασθενείς με μόσχευμα νεφρού με χρήση κυστεαμίνης για λιγότερο από 7 έτη. Η συχνότητα αυτών των εκδηλώσεων και η βαρύτητά τους επηρεάζεται από την συστηματική χορήγηση κυστεαμίνης.

Ασθενείς σε πρώιμη θεραπεία με κυστεαμίνη

Η χρήση κυστεαμίνης διατηρεί φυσιολογική τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με κυστίνωση. Η μακροχρόνια έκβαση της νεφρικής λειτουργίας είναι άγνωστη, αλλά κανείς από τους 41 ασθενείς που άρχισαν θεραπεία σε μικρή ηλικία δεν εμφανίζει σημεία νεφρικής ανεπάρκειας, ενώ 15 ασθενείς έχουν υπερβεί τη μέση ηλικία ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας που είναι 9 έτη (Gahl et al., 1995).

Νεφρασβέστωση ποικίλης βαρύτητας διαγνώσθηκε στο 63% των ασθενών που βρίσκονται σε θεραπεία με κυστεαμίνη. Η νεφρασβέστωση στην κυστίνωση είναι συχνότερη και βαρύτερη από αυτήν άλλων παθήσεων που παρουσιάζουν σύνδρομο Fanconi. Σ' αυτή την ομάδα ασθενών η νεφρασβέστωση είναι απειλητικός παράγοντας κινδύνου για μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη. Εμφανίζεται μετά το πέμπτο έτος, μπορεί να διαγνωσθεί με υπερηχογράφημα και επιπλέκεται συχνά με νεφρολιθίαση. Η νεφρική απέκκριση ασβεστίου (UCa/UCrea) και φωσφορικών (UPO₄/UCrea) και το γινόμενο τους έχουν προγνωστική αξία. Ανάλυση ούρων και μετρήσεις ουρίας, κρεατινίνης και ηλεκτρολυτών πλάσματος δεν είναι χρήσιμα στην πρόβλεψη του κινδύνου ανάπτυξης νεφρασβέστωσης. Η αντιμετώπιση της νεφρασβέστωσης είναι ιδιαίτερα σημαντική εάν οι ασθενείς με ΝΚ πρόκειται να ακολουθήσουν αγωγή με κυστεαμίνη με στόχο τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας. Τα τρέχοντα δεδομένα δεν στηρίζουν αλλά ούτε και αποκλείουν τον ρόλο της αγωγής με ασβέστιο, φωσφόρο, κιτρικά και βιταμίνη D στην πρόκληση νεφρασβέστωσης στη ΝΚ. Όλοι αυτοί οι παράγοντες όμως έχουν ενοχοποιηθεί στην ανάπτυξη νεφρασβέστωσης σε άλλες παθήσεις (Polisson et al. 1985, Stickler et al., 1989), η δε χρήση τους σε ασθενείς με ΝΚ μπορεί να περιορισθεί στο ελάχιστο με την επιτυχή μακροχρόνια χρήση της κυστεαμίνης. Η δοσολογία των παραγόντων αυτών πρέπει να είναι τέτοια που να εξισορροπεί τους κινδύνους της νεφρικής οστεοδυστροφίας και της νεφρασβέστωσης.

Συντηρητική χορήγηση των μικροτέρων δυνατών δόσεων ασβεστίου, φωσφόρου και αλκαλοποιητικών παραγόντων με επανειλημμένες τροποποιήσεις της δοσολογίας αποσκοπούν στην διατήρηση λόγων απεκκρίσεως Ca/crea, PO₄/crea και τού γινομένου τους αφ' ενός, και των επιπέδων παραθορμόνης και cAMP/GFR και pH ούρων αφ' ετέρου, στα χαμηλότερα δυνατά επίπεδα για ασθενείς με σύνδρομο Fanconi. Η παθογένεια της νεφρασβέστωσης δεν είναι απόλυτα κατανοητή. Η διατήρηση των λόγων Ca/crea και PO₄/crea σε χαμηλά επίπεδα είναι ενδεικτική χαμηλής φόρτισης των νεφρικών σωληναρίων με ασβέστιο και φωσφορικά και περιορίζει το κίνδυνο της νεφρασβέστωσης.

Η μακροχρόνια ενστάλλαξη οφθαλμικών σταγόνων κυστεαμίνης έχει ελαττώσει σημαντικά τις οφθαλμικές εκδηλώσεις και επιπλοκές της ΝΚ σε παιδιά 1-15 ετών, όπως φαίνεται σε συγκρίσεις με προηγούμενες μελέτες (Broyer et al., 1981). Ο υποθυροειδισμός και ο υπογοναδισμός αντιμετωπίζονται αποτελεσματικότερα σε ασθενείς με χρόνια συστηματική θεραπεία με κυστεαμίνη (Chan et al., 1970, Broyer et al., 1981). Το ύψος παιδιών 1-15 ετών είναι σημαντικά βελτιωμένο σε σχέση με παλαιότερες μελέτες (Gahl et al., 1995). Ασθενείς σε χρόνια αγωγή με κυστεαμίνη αναπτύσσονται χαμηλότερα αλλά παράλληλα με τη 5η εκατοστιαία θέση για την ηλικία και με μικρό σχετικά έλλειμμα ύψους από αυτή. Η σχολική επίδοση και κοινωνική εξέλιξη εμφανίζουν σημαντική βελτίωση σε όλους τους ασθενείς σε χρόνια αγωγή με κυστεαμίνη από την πρώιμη παιδική ηλικία.

SUMMARY

13. Summary

Patients with renal transplant.

Significant changes have occurred in the natural course, manifestations and complications of nephropathic cystinosis (NC) following the implementation of renal transplantation in the 1960's and treatment with cysteamine in the 1980's. Life expectancy of patients with NC increases past the third decade of life following kidney transplantation. Thirty six patients aged 17–34 years are included in this group. Twenty five patients did not tolerate treatment with cysteamine, ten have been compliant to treatment for 2-6 years and one patient has been on cysteamine for 11 years. In patients with renal transplant, neither NC, nor its treatment with cysteamine has had an adverse effect on the survival of the transplant. The survival of the renal transplant is comparable with the ones observed in transplantation for other diseases. Renal failure as a cause of death in patients with nephropathic cystinosis has declined dramatically. Five out of seven deceased patients had a functioning kidney transplant at the time of death.

Visual acuity, gonadal development, mental function, psychic health and professional/social integration are significantly improved in transplanted patients treated with cysteamine for 2 to 11 years. Improvement is demonstrated in spite of the short duration of treatment and suboptimal compliance. These observations may reflect differences in the patients' social background and access to available resources, as well as the therapeutic effect of cysteamine.

A significant number of patients present brain atrophy, brain calcifications and peripheral myopathy. Swallowing dysfunction with impaired coordination of pharyngeal-laryngeal muscles is common. These manifestations of NC are only observed in patients older than 17 years and were therefore unknown prior to the use of renal transplant for patients with NC. The neuromuscular manifestations of NC and their pulmonary complications are significant causes of morbidity and mortality in adult patients with renal transplant and treatment with cysteamine for less than 7 years. Frequency and severity of these manifestations is affected favorably by the use of cysteamine in adulthood.

Patients on early treatment with cysteamine.

The use of cysteamine maintains renal function in patients with NC. The long term outcome for renal function is unknown, but none of the 41 patients who started treatment with cysteamine early in life presents any

evidence of renal failure, while 15 patients are older than the average age of onset of renal failure in NC (9 years).

Nephrocalcinosis was diagnosed in 63% of children currently treated with cysteamine. In this age group nephrocalcinosis represents a high risk factor for irreversible renal damage. It manifests after the fifth year of life, can be diagnosed by ultrasound of the retroperitoneal space and can be further complicated by nephrolithiasis. Renal function parameters and urinalysis are of poor predictive value for the development of nephrocalcinosis. Current data neither support nor exclude the role of oral administration of calcium, phosphates or vitamin D in the pathogenesis of nephrocalcinosis in NC. However, all these factors have been incriminated in the development of nephrocalcinosis in other diseases. Their use can be minimized with successful long term use of cysteamine. The risk for nephrocalcinosis is to be weighed against the potential for renal osteodystrophy. Limited use of the smallest possible doses of calcium, phosphates and vitamin D with close monitoring of calcium and phosphate excretion and their product is proposed by this study. Although the pathogenesis of nephrocalcinosis is not fully delineated, maintenance of low calcium and phosphate excretion is indicative of low calcium and phosphate burden on renal tubules and therefore beneficial in averting nephrocalcinosis.

The long term use of cysteamine ophthalmic drops in combination with oral cysteamine controls the ophthalmic manifestations and complications of NC in patients with satisfactory compliance. Hypothyroidism and hypogonadism are treated more effectively with long term therapy with cysteamine. Average height gain is below the 5th percentile for age but remains parallel to it, in patients treated with cysteamine since early childhood. School performance and social integration show significant improvement in younger patients compliant to their treatment with cysteamine.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

14. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abderhalden E. Familiare Cystindiathese. Z. Physiol. Chemie 1903; 38:557

Alon U, Donaldson DL, Hellerstein S, Warady BA, Harris DJ. Metabolic and histologic investigation of the nature of nephrocalcinosis in children with hypophosphatemic rickets and in the Hyp mouse. J Pediatr 1992; 120:899

Alon U, Berenbom M, Hellerstein S, Warady BA, Langman CB. Phosphate-induced nephrocalcinosis (NC): protective effect of urine acidification (abstract). Pediatr Res 1993; 33:2083

Alon U, Newsome H, Chan JCM. Hyperparathyroidism in patients with X-linked dominant hypophosphatemic rickets. Application of the calcium unfusion test as an indicator for parathyroidectomy. Int J Pediatr Nephrol 1984; 5:39

American Medical Association. Alternative and Complementary Medicine, Arch Intern Med 1998; 158:20

American Medical Association. Alternative Medicine Theme Issue. JAMA 1998; 280:18:1549

Baar HS, Bickel H. Morbid anatomy, histology and pathogenesis of Lignac-Fanconi disease. Acta Paediatr (suppl 90) 1952; 42:171

Bernstein J, Churg J. Heritable metabolic diseases. In JC Jennette, JL Olson, MM Schwartz and FG Silva (eds) Heptinstall's Pathology of the Kidney, 5th edition, volume 2, New York, Lippincott-Raven Publishers, 1998; 1287

Beumer H, Wepler W. Ueber die Cystinkrankheit der ersten Lebenszeit. Klin Wochenschr 1937; 16:8

Bickel H, Smallwood WC, Smellie JM, Baar HS, Hickmann EM. Cystine storage disease with aminoaciduria and dwarfism (Lignac-Fanconi disease). Acta Paediatr 1952; 42(suppl.)90:1

Brewer ED, Tsai HC, Morris RC. Evidence for impairment of metabolism of 25-hydroxyvitamin D₃ in children with Fanconi syndrome. Clin Res. 1976; 24:154

Brewer ED, Tsai HC, Szato KS, Morris RC. Maleic acid induced impaired conversion of 25(OH)D₃ to 1,25(OH)₂D₃: implications for Fanconi syndrome. Kidney Int 1977; 12:244

Brodehl J, Bickel H. Aminoaciduria and hyperaminoaciduria in childhood. *Clin Nephrol* 1973; 1:149

Brodehl J. Tubular Fanconi syndrome with bone involvement. In H Bickel and J Stern (eds) *Inborn errors of calcium and bone metabolism*. Lancaster, MTP Press 1976; 191

Brodehl J, Ehrich JHH, Krohn JP et al. Kidney transplantation in nephropathic cystinosis. In J Brodehl and JHH Ehrich (eds) *Pediatric Nephrology*. Berlin, Springer-Verlag, 1984; 172

Broyer M, Guillot M, Gubler M-C, Habib R. Infantile cystinosis: a reappraisal of early and late symptoms. In J Hamburger, J Crosnier, J-P Gruenfeld and MH Maxwell (eds) *Advances in Nephrology*. Chicago, Year Book, 1981; 137

Casey TP. Cystine storage disease. A case report with a note on the extraction of cystine from formalin-fixed tissues. *Aust Ann Med* 1966; 15:61

Chadwick VS, Modha K, Dowling RH. Mechanism for hyperoxaluria in patients with ileal dysfunction. *NEJM* 1973; 289:4:172

Chan AM, Lynch MJ, Bailey JD, Ezrin C, Fraser D. Hypothyroidism in cystinosis. A clinical, endocrinologic and histologic study involving sixteen patients with cystinosis. *Am J Med* 1970; 48:678

Chantler C, Carter JE, Berwick M et al. 10 years' experience with regular haemodialysis and renal transplantation. *Arch Dis Childh* 1980; 55:435

Chesney RW, Harrison HE. Fanconi syndrome after bowel surgery and hepatitis reversed by 25-hydroxycalciferol. *J Pediatr* 1975; 86:857

Cochat P, Drachman R, Gagnadoux M-F et al. Cerebral atrophy and nephropathic cystinosis. *Arch Dis Childh* 1986; 61:401

Cogan DG, Kuwabara T. Ocular pathology of cystinosis. *Arch Ophthalmol* 1960; 63:51

Cunningham J, Fraher LJ, Clemens TL, Revell PA, Papadopoulos SE. Chronic acidosis with metabolic bone disease. Effect of alkali on bone morphology and vitamin D metabolism. *Am J Med* 1982; 73:199

Danpure CJ, Jennings PR, Fyfe DA. Further studies on the effect of chloroquine on the uptake, metabolism and intracellular translocation of cystine in cystinotic fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1986; 885:256

Dent CE. The amino-aciduria in Fanconi syndrome. A study making extensive use of techniques based on paper partition chromatography. *Biochem J* 1947; 41:240

DiGeorge A. Disorders of the parathyroid glands. In RE Behrman and VC Vaughan (eds) *Nelson's Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983; 1467

Dodd MJ, Pusin SM, Green WR. Adult cystinosis. A case report. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:1054

Fanconi G. Der fruhe infantile nephrotisch-glycosurische Zwergwuchs mit hypophosphatemischer Rachitis. *Jahrb Kinderheilk* 1936; 147:299

Fink JK, Brouwers P, Barton N et al. Neurologic complications in long standing nephropathic cystinosis. *Arch Neurol* 1989; 46:543

Fischbach M, Terzic J, Cavalier A, Mambrini P, Geisert J. Renal stones in nephropathic cystinosis treated with phosphocysteamine (letter). *Pediatric Nephrology* 1997; 11(6):787

Fivush B, Green OC, Porter CC, Balfe JW, O'Regan S, Gahl WA. Pancreatic endocrine insufficiency in post-transplant cystinosis. *Am J Dis Child* 1987; 41:1087

Fivush B, Flick JA, Gahl WA. Pancreatic exocrine insufficiency in a patient with nephropathic cystinosis. *J Pediatr* 1988; 112:49

Foreman JW. Fanconi syndrome and cystinosis. In MA Holiday, TM Barratt and ED Avner (eds) *Pediatric Nephrology*, 3rd edition. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994; 537

Freudentberg E. Cystinosis: cystine disease (Lignac's disease) in children. *Adv Pediatr* 1949; 4:265

Gahl WA, Bashan N, Tietze F, Bernardini I, Schulman JD. Cystine transport is defective in isolated leukocyte lysosomes from patients with cystinosis. *Science* 1982; 217:1263

Gahl WA, Tietze F, Bashan N, Steinherz R, Sculman JD. Defective cystine exodus from isolated lysosome-rich fractions of cystinotic leucocytes. *J Biol Chem* 1982; 257:9570

Gahl WA, Tietze F, Bashan N, Bernardini I, Raiford D, Schulman JD. Characteristics of cystine counter-transport in normal and cystinotic lysosome-rich leucocyte granular fractions. *Biochem J* 1983; 216:393

Gahl WA, Adamson M, Kaiser-Kupfer MI, Ludwig IH, O'Connell HJ, Cohen W, Barranger J. Biochemical phenotyping of a single sibship with both cystinosis and Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 1985; 8:127

Gahl WA. Cystinosis coming of age. *Adv Pediatr* 1986; 33:95

Gahl WA, Schneider JA, Thoene JG, Chesney R. Course of nephropathic cystinosis after age 10 years. *J Pediatr* 1986; 109:605

Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. Complications of nephropathic cystinosis after renal failure. *Pediatr Nephrol* 1987; 1:260

Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, Denman DW, Schlesselman JJ, Corden BJ, Schneider JA. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 1987; 316:971

Gahl WA, Dalakas MC, Charnas L, Chen KT, Pezeshkpur GH, Kuwabara T, Davis SL, Chesney RW, Fink J, Hutchison HT. Myopathy and cystine storage in muscles in a patient with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 1988; 319:1461

Gahl WA, Renlund M, Thoene JG. Lysosomal transport disorders: cystinosis and sialic acid storage disorders. In CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly and D Valle (eds) *The metabolic basis of inherited disease*. 6th edition. New York, NY, McGraw-Hill International Book Co 1989; 2619

Gahl WA, Schneider JA, Schulman JD, Reed GF. Predicted reciprocal serum creatinine at age 10 years as a measure of renal function in children with nephropathic cystinosis treated with oral cysteamine. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:129

Gahl WA, Charnas L, Markello T, Bernardini I, Ishak KG, Dalakas MC. Parenchymal organ cystine depletion with long-term cysteamine therapy. *Biochem Med Metabol Biol* 1992; 48:275

Gahl WA, Schneider JA, Aula PP. Lysosomal transport disorders: cystinosis and sialic acid storage disorders. In CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly and D Valle (eds) *The metabolic basis of inherited disease*. 7th edition, volume 3. New York, NY, McGraw-Hill International Book Co 1995; 3763

- Gimenez LF, Solez K, Walker WG. Relation between renal calcium content and renal impairment in 246 human renal biopsies. *Kidney Int* 1987; 31:93
- Gorin G, Doughty G. Equilibrium constants for the reaction of glutathione with cystine and their relative oxidation-reduction potentials. *Arch Biochem Biophys* 1968; 126:547
- Gretz N, Manz F, Augustin R et al. Survival time in cystinosis: collaborative study. *Proc Europ Dial Transplant Assoc* 1983; 19:582
- Gross U, Masshoff W, Korz R. Die Milz in allgemein pathologischer Sicht. *Internist (Berlin)* 1968; 9:1
- Haase P. The development of nephrocalcinosis in the rat following injection of neutral sodium phosphate. *J Anat* 1975; 119:19
- Harms E, Schneider JA. The lysosomal localization of free cystine in normal and cystinotic cells. *Clin Res* 1979; 27A
- Haynes MD, Carter RF, Pollard AC, Carey WF. Light and electron microscopy of infantile and foetal tissues in cystinosis. *Micron* 1980; 11:443
- Holzapple PG, Genel M, Yakovac WC, Hummeler K, Segal S. Diagnosis of cystinosis by rectal biopsy. *N Engl J Med* 1969; 281:143
- Hoppe B, Neuhaus T, Superti-Furga A, Forster I, Leumann E. Hypercalciuria and nephrocalcinosis, a feature of Wilson's Disease. *Nephron* 1993; 65:460
- Hruska KA, Seltzer JR, Grieff M. Nephrolithiasis. In Schrier, RW and Gottschalk, CW (editors) *Kidney diseases*, 6th edition. Toronto, Little, Brown and Company, 1997; 1:739
- Hufnagle KG, Khan SN, Penn D, Cacciarelli A, Williams P. Renal calcification: a complication of long term furosemide therapy in preterm infants. *Pediatrics* 1982; 70:360
- Jocelyn PC. The standard redox potential of cysteine-cystine from the thiol-disulphide exchange reaction with glutathione and lipoic acid. *Eur J Biochem* 1967; 2:327
- Jonas AJ, Conley SB, Marshall R, Johnson RA, Marks M, Rosenberg H. Nephropathic cystinosis with central nervous involvement. *Am J Med* 1987; 83:966
- Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:706

Kaiser-Kupfer MI, Fujikawa L, Kuwabara T, Jain S, Gahl WA. Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 1987a; 316:775

Kaiser-Kupfer MI, Chan C-C, Rodrigues M, Datiles MB, Gahl WA. Nephropathic cystinosis: immunohistochemical and histopathologic studies of cornea, conjunctiva and iris. *Curr Eye Res* 1987b; 6:617

Kaiser-Kupfer MI, Gazzo MA, Datiles MB, Caruso RC, Kuehl EM, Gahl WA. A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:689

Korn D. Demonstration of cystine crystals in peripheral white blood cells in a patient with cystinosis. *N Engl J Med* 1960; 262:545

Krasnewich DM, Gahl WA. Cystinosis, a treatable lysosomal storage disease. *Endocrinologist* 1991; 1:111

Krant JA, Gordon EM, Parson JC et al. Effect of chronic metabolic acidosis on vitamin D metabolism in humans. *Kidney Int* 1983; 24:644

Kruse K, Kracht U. Urinary adenosine 3',5'-monophosphate excretion in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:1251

Kruse K. Vitamin D and parathyroid. In NB Ranke (ed) *Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents*. Mannheim, J&Jverlag 1992; 153

Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, Winter SD, Hammond WS. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 1977; 86:403

Lambie AT, Harris PJ. Kidney. In JM Forrester, R Passmore and JS Robson (eds) *A companion to medical studies*, 3rd edition. Oxford 1985; 31.1

Lee SW, Russell J, Avioli LV. 25-hydroxycalciferol conversion impaired by systemic acidosis. *Science* 1977; 195:944

Lewis H. The metabolism of sulfur. The effect of repeated administration of small amounts of cystine. *J Biol Chem* 1925; 65:187

Lietman PS, Frazier PD, Wong VG, Shotton D, Seegmiller JE. Adult cystinosis-a benign disorder. *Am J Med* 1966; 40:511

Lucky AW, Howley PM, Megyesi K, Spielberg SP, Schulman JD. Endocrine studies in cystinosis: compensated primary hypothyroidism. *J Pediatr* 1977; 91:204

Manz F, Gretz N. Cystinosis in the Federal Republic of Germany: coordination and analysis of data. *J Inher Metab Dis* 1985; 8:2

Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med* 1993; 328:1157

McDowell G, Isogai T, Tanigami A, Hazelwood S, Ledbetter D, Polymeropoulos MH, Lichter-Konecki U, Konecki D, Town MM, van't Hoff WV, Weissenbach J, Gahl WA. Fine mapping of the cystinosis gene using an integrated genetic and physical map of a region within human chromosome band 17p13. *Biochem Molec Med* 1996; 58(2):135

Meister A. *Biochemistry of the aminoacids*. New York, Academic, volume 1, 1965; 28

Morecki R, Paunier L, Hamilton JR. Intestinal mucosa in cystinosis. A fine structure study. *Arch Pathol* 1968; 86:297

National Institutes of Health Clinical Center. *Clinical pathology and transfusion medicine guide*. 8th edition, Bethesda, Maryland, June 1992

Nordin BEC, Fraser R. Assessment of urinary phosphate excretion. *Lancet* 1960; I:947

O'Regan S, Mongeau J-G, Robitaille PO. A patient with cystinosis presenting with features of Bartter's syndrome. *Acta Paediatr Belg* 1980; 33:51

Pak CYC. Physicochemical basis for formation of renal stones of calcium phosphate origin: calculation of the degree of saturation of urine with respect to brushite. *J Clin Invest* 1969; 48:1914

Patrick AD, Lake BD. Cystinosis: electron microscopic evidence of lysosomal storage of cystine in lymph node. *J Clin Pathol* 1968; 21:571

Pisoni RL, Thoene JG, Christensen HN. Detection and characterization of carrier mediated cationic aminoacid transport in lysosomes of normal and cystinotic human fibroblasts: role in therapeutic cystine removal. *J Biol Chem* 1985; 260:4791

Polisson RP, Martinez S, Khoury M, Harrell RM, Lyles KW, Friedman N, Harrelson JM, Reisner E, Drezner NK. Calcification of entheses associated with X-linked hypophosphatemic osteomalacia. *N Engl J Med* 1985; 313:1

Reiss RE, Kuwabara T, Smith ML, Gahl WA. Successful pregnancy despite placental cystine crystals in a woman with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 1988; 319:223

Ritskes-Hoitinga J, Matthot JNJJ, Lemmens AG, Danse LHJC, Meijer GW, van Tintelen A, Beynen AC. Long term phosphorus restriction prevents corticomedullary nephrocalcinosis and sustains reproductive performance but delays bone mineralization in rats. *J Nutr* 1993; 123 (suppl. 4):754

Schneider JA, Nolan SP, Seegmiller JE. Appendicitis in a child with cystinosis. *Arch Surg* 1968; 97:565

Schneider JA, Wong V, Seegmiller JE. The early diagnosis of cystinosis. *J Pediatr* 1969; 74:114

Schneider JA, Seegmiller JE. Cystinosis. In JB Stanbury, JB Wyngaarden, DS Fredrickson, JL Goldstein and MS Brown (eds) *The metabolic basis of inherited disease*, 5th edition. New York, McGraw-Hill 1983; 1844

Schulman JD. Cystine storage disease. Investigations at the cellular and subcellular levels. In NAJ Carson and DN Raine (eds) *Inherited disorders of sulphur metabolism*. Edinburgh and London, Churchill Livingstone, 1971; 123

Schulman JD, Gahl WA, Tietze F, Bashan N, Steinherz R, Rizzo WB, Butler J. Gamma-glutamyl transpeptidase deficiency and cystinosis. In A Larsson (ed) *Functions of glutathione: biochemical, physiological, toxicological and clinical aspects*. New York, Raven, 1983; 355

Scotto JM, Stralin HG. Ultrastructure of the liver in a case of childhood cystinosis. *Virchow Arch* 1977; (A)377:43

Shalev H, Ohali M, Abramson O, Phillip M. Nephrocalcinosis in pseudohypoaldosteronism and the effect of indomethacin therapy. *J Pediatr* 1994; 125:246

Shaw NJ, Wheeldom J, Brockenbank JT. Indices of intact serum parathyroid hormone and renal excretion of calcium, phosphate and magnesium. *Arch Dis Child* 1990; 65:1208

Shotelersuk V, Larson D, Anikster Y, McDowell G, Lemons R, Bernardini I, Guo J, Thoene J, Gahl WA. CTNS mutations in an American based population of cystinosis patients. *Am J Hum Genet* 1998; 63(5):1352

Smolin LA, Clark KF, Thoene JG, Gahl WA, Schneider JA. A comparison of the effectiveness of cysteamine and phosphocysteamine in elevating plasma cysteamine concentration and decreasing leucocyte free cystine in nephropathic cystinosis. *Pediatr Res* 1988; 23:616

Sonies BC, Ekman EF, Andersson HC et al. Swallowing dysfunction in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 1990; 323:565

Spear GS, Slusser RJ, Tousimis AJ, Taylor CG, Schulman JD. Cystinosis: an ultrstructural and electron probe study of the kidney with unusual findings. *Arch Pathol* 1971; 9:206

Spear GS. Pathology of the kidney in cystinosis. *Pathol Annu* 1974; 9:81

Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G, Roy S III. Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics* 1982; 69:594

Stickler GB, Morgenstern BZ. Hypophosphatemic rickets: final height and clinical symptoms in adults. *Lancet* 1989; II:902

Thalassinos NC, Leese B, Latham SC, Joplin GF Urinary excretion of phosphate in normal children. *Arch Dis Child* 1970; 45:269

Theodoropoulos DS, Krasnewich D, Kaiser-Kupfer MI, Gahl WA. Classic nephropathic cystinosis as an adult disease. *JAMA* 1993; 270:18:2200

Theodoropoulos DS, Shawker TH, Heinrichs C, Gahl WA. Medullary nephrocalcinosis in nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:412

Theodoropoulos DS. Reply to Eisenberg. *JAMA* 1995; 274:20:1588

Theodoropoulos DS. Medical conservatism and molecular genetics. *JAMA* 1997;12:962

Theodoropoulos DS. Optic neuropathy and vitamin B₁₂ deficiency. *Lancet* 1998a ; 352:146

Theodoropoulos DS. Modern Medicine and chaos theory. *JAMA* 1998b; 279:11:835

Theodoropoulos DS. Professional identity and its responsibilities. Arch Pediatr Adolesc Med 1998c; 152:606

Theodoropoulos DS. Professional identity and its responsibilities. Arch Pediatr Adolesc Med 1998d; 152:1154

Theodoropoulos DS, Lockey RF, Boyce, HW, Jr, Bukantz SC. Gastroesophageal reflux and asthma: a review of pathogenesis, diagnosis and therapy. Allergy, 1999a; 54:7:651

Theodoropoulos DS, Lockey RF, Rodriguez J, Johnson M, Boyce, Jr, HW, Ledford DK. Upper respiratory symptoms in patients with gastroesophageal reflux (abstract). American Thoracic Society annual meeting, San Diego, April 23-28, Am J Resp Critic Care Med 1999b; 159:3:A123

Thoene JG, Oshima RG, Crawhall JC, Olson DL, Schneider JA. Cystinosis: intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. J Clin Invest 1976; 58:180

Thoene JG, Lemons R. Cystine depletion of cystinotic tissues by phosphocysteamine (WR638). J Pediatr 1980; 96:1043

Thorogood J, van Houwelingen JC, van Rood JJ, Zantvoort FA, Schreuder GMT, Persijn GG. Factors contributing to long-term kidney graft survival in Eurotransplant. Transplantation 1992; 54:152

Tietze F, Rome LH, Butler JDEB, Harper GS, Gahl WA. Impaired clearance of free cystine from lysosome enriched granular fractions of I-cell disease fibroblasts. Biochem J 1983; 216:393

Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, Callen DF, Gribouval O, Broyer M, Bates GP, van't Hoff W, Antignac C. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. Nature Genetics 1998; 18(4):319

Trauner DA, Chase CH, Scheller JM, Fontanesi J, Katz B, Schneider JA. Neurologic and cognitive deficits in cystinosis. Pediatr Res 1987; 21:498A

Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. N Engl J Med 1991; 325:1843

van't Hoff WG, Baker T, Dalton RN, Duke LC, Smith SP, Chantler C, Haycock GB. The effects of oral phosphocysteamine and rectal cysteamine in cystinosis. Arch Dis Child 1991; 66:1434

Yendt ER, Cohanin M. Absorptive hyperoxaluria: a new clinical entity – successful treatment with hydrochlorothiazide. *Clin Invest Med* 1986; 9:1:44

Wong VG. The eye and cystinosis. In JD Schulman (ed), *Cystinosis*. Washington, DC, DHEW publication no. NIH-72-249, Government Printing Office 1973; 23

Wrong OM, Freest TG. Nephrocalcinosis. In DK Peters (ed). *Advanced Medicine*. London, Pitman Medical Publishers. 1976; 12:394

Wrong OM. Nephrocalcinosis. In S Cameron, AM Davison, J-P Gruenfeld, D Kerr, E Ritz (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, volume 3. Oxford, Oxford University Press, 1992; 1882

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ
ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΩΝ

15. Ευρετήριο πινάκων

	σελίδα
1. Αιτίες νεφρικού σωληναριακού συνδρόμου Fanconi	23
2. Διάγνωση, μεταμόσχευση και αποβίωση σε ασθενείς με NK	41
3. Χαρακτηριστικά ασθενών με NK με μόσχευμα νεφρού	44
4. Επιβίωση μοσχεύματος	46
5. Επιβίωση μοσχεύματος σε σύγκριση με το eurotransplant	47
6. Οπτική οξύτητα σε ασθενείς με μόσχευμα νεφρού	49
7. Επαγγελματική και κοινωνική κατάσταση	58
8. Χαρακτηριστικά ασθενών με κυστίνωση με νεφρική επάρκεια	63
9. Χαρακτηριστικά ασθενών με κυστίνωση με νεφρική επάρκεια	72
10. Νεφρασβέστωση σε ασθενείς με NK με νεφρική επάρκεια	76
11. Ασβεστιουρία-φωσφατουρία σε ασθενείς με νεφρασβέστωση	77
12. Βιταμίνη D και υπερηχογραφικές αλλοιώσεις	77
13. Παραθορμόνη και υπερηχογραφικές αλλοιώσεις	78
14. Προβλήματα υγείας ασθενών με μόσχευμα	92
15. Προβλήματα υγείας ασθενών με νεφρική επάρκεια	98

Ευρετήριο εικόνων

	σελίδα
1. Κρύσταλλοι κυστίνης στην επιφάνεια κυττάρου Kupffer	14
2. Περιγραφή της NK από τον E. Abderhalden	17
3. Ερανος για πρόγραμμα μεταμόσχευσης νεφρού	18
4. Μοριακή δομή κυστεΐνης και κυστίνης	20
5. Ατροφία εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων	24
6. Αλλοιώσεις εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου	26
7. Ασθενής με σύνδρομο Fanconi	27
8. Κρύσταλλος κυστίνης	31
9. Μηχανισμός δράσεως κυστεαμίνης	33
10. Ηλικία διάγνωσης NK σε ασθενείς με μόσχευμα	39
11. Ασθενής 20 ετών με κυστίνωση	42
12. Ύψος ασθενών με μόσχευμα	43
13. Επιβίωση μοσχεύματος	48
14. Αλλοιώσεις κερατοειδούς	51
15. Εξέλιξη φαρυγγικής – λαρυγγικής δυσλειτουργίας	54
16. Ασθενής σε αγωγή με κυστεαμίνη	60
17. Ηλικία διάγνωσης σε ασθενείς με νεφρική επάρκεια	62
18. Μέσο ύψος ασθενών με νεφρική επάρκεια	65
19. Συγκριτικές καμπύλες ύψους	67
20. Απέκκριση ασβεστίου, φωσφορικών/κρεατινίνης	69
21. Απέκκριση ασβεστίου/κρεατινίνης x φωσφορικών/κρεατινίνης	71
22. Υπερηχογράμμα φυσιολογικού νεφρού	79
23. Νεφρασβέστωση μυελώδους μοίρας	81
24. Κατά σύστημα προβλήματα υγείας ασθενών με μόσχευμα	93
25. Ο ρόλος των λυσοσωμάτων στην παραγωγή MHC μορίων	103
26. Ασθενής με κυστίνωση, 21 μηνών	108
27. Ασθενής με κυστίνωση	132

