

BÖLÜM 3

ÇOCUKLARDA GENETİK KİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI

Cemaliye BAŞARAN¹
Demet ALAYGUT²

Çocuklarda kistik böbrek hastalıkları, böbrekte tübül epitel hücrelerindeki primer (immutil) siliyaların yapısını oluşturan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşur. Böbrek ve böbrek dışı bulgularla ortaya çıkan ve “siliyopati” adı verilen büyük bir hastalık grubunun parçasıdır. Primer siliyalar epitelyal ve endotelyal hücrelerde, hücrenin içine doğru uzanır ve mekanik sinyalleri kimyasal sinyallere çeviren mekanosensörler olarak görev yapar.

Kistik böbrek hastalıklarının henüz tam bir sınıflaması yapılamamış olsa da bu bölümde çocuklardaki genetik kaynaklı kistik böbrek hastalıkları içinde en sık görülen Polikistik böbrek hastalığı (otozomal resesif ve otozomal dominant), Nefronofitizis, Otozomal dominant tübülointerstisyel böbrek hastalığı (Medüller kistik hastalık), Hepatosit nükleer faktör 1-beta nefropati ve Oro-fasio-dijital sendrom gözden geçirilecektir.

POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI

OTOZOMAL RESESİF POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH); konjenital hepatorenal fibrokistik sendrom grubuna ait olup erken başlangıçlı konjenital bir hastalıktır. Böbrek toplayıcı tübüllerinin obstrüktif olmayan fuziform genişlemesi ve duktal gelişim malformasyonu sonucu karaciğerde konjenital hepatik fibrozis ile karakterizedir (1,2). Çocuklarda böbrek ve karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Eskiden kullanılan “İnfanfil Polikistik Böbrek Hastalığı” tanımı hastalığın genetik temelini ve infanfil dönemden sonra da ortaya çıkabileceği gerçeğini yansıtmadığından artık kullanılmamaktadır (3).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği

² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği

Epidemiyoloji

ORPBH'nin tahmini insidansı 1:20.000 canlı doğumdur (4). İntrauterin ve post-natal mortalite yüksek olduğundan bazı bebeklerin kesin tanı alacak kadar yaşam süreleri bulunmamaktadır. Hastaların yaklaşık 1/3'ü 1 yaşından önce, 1/3'ü 1-20 yaş arasında ve kalan 1/3'ü ise 20 yaşından sonra tanı alır (5). Otozomal resesif (OR) kalıtmında beklenildiği gibi her iki cinsiyet eşit derecede etkilenir ve her gebelikte tekrarlama riski %25'tir. Bazı popülasyonlarda yaklaşık 1:70'lik taşıyıcılık oranı mevcuttur (6). Heterozigot taşıyıcılar klinik belirti göstermez, ancak polikistik karaciğer hastalığı için artmış bir riske sahip olabilir (7).

Patogenez

PKHD1 mutasyonu: Hastalarının çoğunda membran proteini olan fibrosistini (poliduktin) kodlayan kromozom 6p21 üzerinde bulunan PKHD1 geninde mutasyon saptanır (8). 750'den fazla PKHD1 mutasyonu rapor edilmiştir (9). Vasküllerin %20'sini oluşturan ve en yaygın olan ekson 3 c.107C>T'deki "missense" mutasyondur. Hastaların çoğu iki farklı mutant allel taşıyan bileşik heterozigotlardır. İki "truncating" mutasyonu olanlarda hastalık bulguları daha ağır ve mortalite daha yüksektir (10).

Fibrosistinin işlevi bilinmemekle birlikte, kortikal ve medüller toplayıcı kanallarda ve böbreğin kalın çıkan kolunda ve hepatik safra kanalının epitel hücrelerinde bulunur. Karaciğer, pankreas, nöral tüp ve akciğerlerde de eksprese edilir. Böbrekte fibrosistin renal tübüler hücrelerin primer siliya ve bazal gövdelerine yerleşir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) ile bağlantılı proteinlerle birlikte eksprese edilir (11). Bu, fibrosistindeki kusurların renal silyaların normal işleyişini bozduğunu ve iki hastalıkta kist oluşumunun ortak bir patogeneze işaret ettiğini gösterir. PKD1, PKD2 ve PKHD1 gen mutasyonlarının kist oluşumunu ve büyümesini etkileyen faktörler; epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve ligandlarının fonksiyon anomalileri, hücreSEL Src (sistojenik sinyal yolağında önemli bir ara madde olarak tanımlanmıştır)'nin anormal aktivitesi, anormal hücre içi c-AMP sinyalinin hücre içi kalsiyumun azalmasına neden olması, primer silyanın anormal yapı ve fonksiyonu, hücre-hücre veya hücre-matriks etkileşimlerindeki değişiklikler ve interstisyel makrofajların aktivasyonudur.

PKHD1 genindeki mutasyonun gerçek pozisyonu fenotipi açıklamamaktadır (12). Ayrıca aile içinde bile mutasyon kombinasyonlarına, epigenetik faktörlere, hormonal ve çevresel etkilere bağlı olarak fenotipik değişkenlik görülebilmektedir (7,13).

DZIP1L mutasyonu: Son zamanlarda PKHD1'deki varyantlardan daha nadir görülen, orta derecede klinik seyri olan hastalarda DZIP1L'de de mutasyonlar tanımlanmıştır (14).

Patoloji

ORPBH'de en fazla etkilenen böbrek ve hepatobiliyer sistemdir. Böbrekler; medulladan kortekse parankim boyunca radyal olarak yayılan mikrokistler (genellikle <2 mm) ile büyür. Histolojik incelemede epitelde düzleşme ile birlikte toplayıcı kanalların kistik genişlemeleri görülür. Kistler ODPBH'nin aksine tübüler obstrüksiyon geliştirmez. İdrar akışı kist gelişimi ve büyümesiyle ilişkilidir (15,16). Hastalığın şiddeti, kistlerden etkilenen nefron miktarı ile orantılıdır. Zamanla, böbrek fonksiyonunun ilerleyici bozulmasına katkıda bulunan daha büyük böbrek kistleri ve interstisyel fibrozis gelişir.

ORPBH, embriyolojik safra kanalı yapılarının kalıcılığı nedeniyle her zaman biliyer disgenezi ile ilişkilidir. Bu da intrahepatik safra yollarının genişlemesine ve hepatik fibrozise yol açar (17). Histolojik incelemede normal karaciğer parankimi ile artan sayıda hiperplastik, genişlemiş safra kanallarını çevreleyen portal fibrozis ile duktal plak malformasyonunu görülür. Bunlar ORPBH'yi diğer kistik böbrek hastalıklarından ayırır.

Klinik Belirti ve Bulgular

Klinik bulgular; semptomların başlama yaşına ve karaciğer ya da böbrek tutulumunun ağırlığına göre değişir. Yenidoğan döneminde ölüm oranının %30, kalan olgularda ise 10 yıllık sağkalımın %80 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Çocukların %30'undan fazlasının yaşamın ilk 10 yılında Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH)'na ilerlediği ve %20-%30'unun ise adolesan çağda SDBH geliştirdiği tahmin edilmektedir (18). Belirtiler tipik olarak çok erken dönemde ortaya çıkar ve daha ağırdır. Vakaların çoğu gebelikte ultrasonografi (US)de kortikomedüller diferansiyasyonun bozulduğu belirgin şekilde büyümüş ekojenik böbreklerin görülmesiyle saptanır. Makrokistler doğumda yoktur, hastalığın progresyonu ile artar. Etkilenmiş bir fetüste oligohidroamniyoz ile ilişkili düşük kulaklar, mikrog-nati, basık burun, ekstremitte bozuklukları, büyüme geriliği ile birlikte pulmoner hipoplazi ("Potter" fenotipi") görülebilir (19). Yenidoğanların büyük kısmı pulmoner hipoplazi ve büyümüş böbreklerin yaptığı bası nedeniyle kısa süre içerisinde solunum yetmezliğinden kaybedilir. Büyümüş böbreklere bağlı diyafragma hareketlerinin sınırlanması ve daha az saptanan pnömotoraks da solunumun bozulmasına neden olabilir.

Böbrekte konsantrasyon defekti nedeniyle görülen poliüri ve polidipsi; böbrek fonksiyon bozukluğunun ilk göstergesidir. Dilate kistler ve böbreklerdeki belirgin

büyüme; hipertansiyon (HT) ve ilerleyici böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hastaların çoğunda görülebilen HT genellikle ilk aylarda ortaya çıkar. Lokal renin anjiotensin sisteminin aktivasyonuna veya distal toplayıcı kanalda artan sodyum geri emilimine bağlı olduğu düşünülür (20). İdrar çıkışı genellikle azalmaz, ancak bazen hayatın ilk haftasında oligüri ve akut böbrek yetmezliği de görülebilir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, metabolik asidoz hafif proteinüri, glikozüri, hiperfosfatüri, hipermağneziüri ve idrarın maksimum düzeyde seyreltilmemesi nedeniyle yaşamın ilk birkaç haftasında hiponatremi saptanabilir. Böbrek fonksiyonları renal replasman tedavisi gerektirecek kadar bozulabilir. Etkilenen yenidoğanların %70-80'inde görülen böbrek fonksiyon bozukluğu bazı hastalarda solunumun düzelmesi ve normal böbrek gelişiminin devamı ile bir süre düzelebilmektedir (21).

Hastaların tümünde doğumda hepatik fibrozis mevcuttur ancak klinik bulgular herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. ORPBH olan ve izole hepatik fibrozis ile tanı alan erişkin vakalar da vardır (20). Karaciğerdeki periportal konjenital hepatik fibrozis, biliyer disgenezi ve safra kanal dilatasyonuna duktal plak malformasyonu neden olmaktadır. Karaciğer fonksiyonları çoğu zaman normaldir. Portal HT, splenomegali, hipersplenizm, trombositopeni, özofagus veya mide varisleri, protein kaybettiren enteropati ve gastrointestinal kanama görülebilir (22,23). Hastalarda konjenital hepatik fibrozise ek olarak intrahepatik safra kanallarının nonobstrüktif dilatasyonu (Caroli sendromu) ve ortak safra kanalında dilatasyon görülür. Asendan kolanjit ve sepsis riski artmıştır (24). Kolestaz, yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) emilim bozukluğuna yol açabilir. Biliyer hücrelerinin anormal çoğalmasının ileri yaşlarda özellikle kolanjiokarsinoma yol açtığı bildirilmiştir (25).

ORPBH'li bebekler ve çocuklar büyüme geriliği, anemi, renal osteodistrofi açısından da risk altındadır; böbrek fonksiyonları azaldıkça bu riskler artar (26). Ayrıca bu çocukların nörokognitif fonksiyon bozukluğu açısından da risk altında olduğu ileri sürülmektedir (27). Kalpte sistolik disfonksiyona bağlı sol ventrikül hipertrofisi de görülebilmektedir (28).

Tanı

Tanı genellikle klinik ve radyolojik bulgular ile konulur. Genetik analiz ile kesinleştirilir. Prenatal değerlendirmelerde ve yenidoğanda bilateral büyümüş ve ekojenitesi difüz olarak artmış böbrekler görüldüğünde ORPBH'den şüphelenilmelidir. ORPBH için risk altındaki bireylerin (ailede daha önce hasta çocuk doğum öyküsünün olması) erken teşhisi ve yakın izlemi, gelecekteki yeni tedavilerden yararlanma ve gelişebilecek hastalık komplikasyonlarını daha erken yakalama veya önleme fırsatı sağlar.

Tanı için kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında US, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulunur. US; 1-1,5 cm arasındaki kistleri tespit edebilir; yaygın kullanılan ucuz bir görüntüleme yöntemidir. BT; 0,5 cm kadar küçük kistleri saptayabilir, US' den daha hassastır. Maliyeti ve radyasyon içermesi çocuklarda rutin kullanımını sınırlamaktadır. BT, US' nin şüpheli olduğu veya tümör olasılığı durumlarında kullanılabilir. MRG ise BT' den de daha duyarlıdır. Ancak US'nin BT veya MRG'ye göre kullanım kolaylığı, yaygın olarak bulunması ve düşük maliyeti tanıda en yaygın kullanılan görüntüleme tekniği olmasını sağlar. ORPBH'nin tipik US görünümü; kortikomedüller ayrımın kaybolduğu çok sayıda küçük kist bulunan büyük ekojenik böbreklerdir (1).

ORPBH için kesin tanı kriterleri henüz belirlenmemiştir. Bununla birlikte, Zerres ve arkadaşları tarafından önerilen ve daha sonra düzenlenen kriterler, pediatrik nefrologlar tarafından en yaygın kullanılan kriterlerdir (29) (Tablo 1).

Tablo 1. ORPBH için tanı kriterleri

Zayıf kortikomedüller ayrımın eşlik ettiği büyük ekojenik böbrekler ve aşağıdakilerden biri veya daha fazlası:

a	Her iki ebeveynde de US ile renal kist yokluğu, özellikle 40 yaş üzerinde ise
b	Klinik, laboratuvar veya radyografik olarak konjenital hepatik fibrozis kanıtı
c	Karakteristik hepatik duktal gelişim anormallikleri
d	Patolojik veya genetik olarak hastalık tanısı alan kardeşin bulunması
e	Otozomal resesif kalıtımı destekleyen ebeveynler arasında akrabalık olması

ORPBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, US: Ultrasonografi

Daha ileri yaşta başvuran çocuklarda hepatik anomaliler sıklıkla öne çıkar. US bulguları hepatomegali, ekojenite artışı ve periferik intrahepatik kanallarda ve ana safra kanallarında dilatasyon, varsa karaciğer kistleri ve portal HT belirtileridir (30). MRG veya endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ile intrahepatik safra yollarının obstrüktif olmayan dilatasyonları da görüntülenebilir (16).

Renal biyopsi genellikle ORPBH için klasik kriterleri karşılayan ve/veya genetik testi olan hastalar için endike değildir (2).

Moleküler genetik testler tanıda altın standarttır. Mutasyon analizinin güçlü klinik ve radyolojik kanıtlarla birlikte hastaların %90'ından fazlasında mutasyonları tespit ettiği bildirilmiştir (31). Birden çok kistik böbrek hastalığı geninin aynı anda incelenmesine olanak tanıyan Yeni Nesil Dizi Analizi (Next Generation Sequencing-NGS) yöntemleri giderek daha fazla kullanılmaktadır (4). Görüntü-

leme yöntemlerine rağmen tanının konulamadığı vakalarda, güvenilir prenatal tanı istendiğinde, PKHD1 geninin patolojik varyantlarının taşıyıcılarını belirlemek için genetik danışmanlık gerektiğinde genetik testlerin yapılması önerilir. Bununla birlikte genotip ve fenotipi ilişkilendirmek zor olduğundan, doğum öncesi genetik test sonuçlarına dayalı karar verilirken dikkatli olunmalıdır.

Tedavi

ORPBH' nin tedavisi aslında destekleyici tedaviden ibarettir. Multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Perinatal dönemde olası tanılı bir hastanın yakın takibi gerekir. Ailelerin bilgilendirilmesi ve doğumun yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkezde mümkünse sezaryen doğum şeklinde olması önerilmektedir. Pulmoner hipoplaziye veya büyümüş böbreklere bağlı solunum sıkıntısı olan yenidoğanlara öncelikle mekanik ventilasyon da dahil olacak şekilde solunum desteği uygulanır. Aşırı derecede büyümüş böbrekler diyafragma hareketini engellediğinde ve/veya şiddetli beslenme intoleransına neden olduğunda tek taraflı veya iki taraflı nefrektomi gerekebilir (32). Yenidoğanları değerlendirirken kan basıncı (KB), böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolit seviyelerinin ve idrar çıkışının yakın takibi yapılmalıdır. Oligüri veya anürisi olan yenidoğanlar ilk günlerde periton diyalizi gerektirebilir. Önemli derecede böbrek yetmezliği olmasa bile mevcut renal konsantrasyon bozukluğu önemli bir dehidratasyon riski yaratır. Nazogastrik veya gastrostomi tüpleri aracılığıyla ek besleme gerekebilir. Şiddetli poliürili hastalarda distal nefronda su ve solüt atılımını azalttıkları için tiyazit diüretikler, metabolik asidozu olan hastalarda bikarbonat kullanılabilir.

Hastalarda KB'nın yakın takibinin KBH'nın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Bu nedenle ORPBH'li çocuklarda hedef KB'nı <90 persantil olarak hedeflemek uygun görünmektedir (1). HT tedavisinde öncelikle anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) tercih edilir. Bazen birden çok antihipertansif ilaç gerektirecek kadar şiddetli olabilir (19). Çoğu hasta SDBH'ye ilerler, ancak SDBH başlangıç yaşı değişkendir. Semptomatik SDBH, progresif anemi, büyüme ve gelişim geriliği durumunda renal replasman tedavisi gerekebilir. Küçük bebeklerde hemodiyalizin teknik zorlukları nedeniyle genellikle periton diyalizi tercih edilir (4).

ORPBH'li hastalarda özofagus varisleri beta bloker ile tedavi edilebilir veya endoskopik bantlama veya skleroterapi yapılması gerekebilir. Ursodeoksikolik asit tedavisi, safra asidi miktarını artırabilir ve/veya safra taşı oluşumunu azaltabilir. Şiddetli portal HT'u ve dalak disfonksiyonu varsa kapsüllü bakterilere karşı aşılama önerilir. Palivizumab (Respiratuar sinsityal virüs monoklonal antikoru) kronik akciğer hastalığı ve/veya prematüre olan 24 aylıktan küçük çocuklar için

önerilir. Asendan kolanjit gelişme riski yüksek olanlara antibiyotik profilaksisi önerilir (19). Sağ üst kadranda ağrısı, ateş varlığında özellikle kolanjit akla gelmeli, uygun antibiyotik ile tedavi edilmelidir (26).

Hastalığın prognozu oldukça heterojendir. PKHD1 mutasyonları için genotip-fenotip korelasyonları ya da herhangi bir klinik özellik; böbrek hastalığının hepatobiliyer hastalığa göre ciddiyetini öngörmez. Hastalarında böbrek sağkalımı 5 ve 20 yaşında sırasıyla %86 ve %42 olarak bildirilmiştir (31). Yenidoğanlardan hayatta kalanların %40'ında ciddi ikili organ hastalığı olduğu tahmin edilmektedir, geri kalanı da şiddetli böbrek/hafif hepatobiliyer hastalık, hafif böbrek/şiddetli hepatobiliyer hastalık ve hafif çift organ tutulumu olanlar şeklinde eşit dağılım gösterir. ORPBH'li bireylerde eş zamanlı karaciğer-böbrek transplantasyonu önerilmektedir (33,34).

Henüz kullanıma girmemiş olan tesevatinib (TSV); c-Src'yi inhibe ederek EGFR aksı ve c-AMP yolağının aktivitesini azaltır. Safra kanalları bozukluklarını da kontrol edebilmektedir (35).

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır (36). Böbrekte tübül epitel hücrelerinden köken alan içi sıvı dolu kistlerin genişlemesi, progresif büyümesi ve hastalarda genç-orta yaşlarda SDBH gelişmesi ile karakterizedir. Ek olarak karaciğer, pankreas, dalak, seminal veziküller gibi diğer organlarda da kist gelişimi, intrakraniyal anevrizma, erken başlangıçlı HT, aort kökü dilatasyonu, karın duvarı fıtığı gibi anomaliler görülebilmektedir. Eskiden “erişkin tip polikistik böbrek hastalığı” olarak bilinmesine rağmen, son yıllarda çocuklarda ve hatta küçük bebeklerde de saptandığı için artık bu tanımlama kullanılmamaktadır.

Epidemiyoloji

ODPBH 1/400-1/1000 canlı doğumda ortaya çıkan genetik bir bozukluktur (26). Tüm ırklar ve her iki cinsiyet eşit derecede etkilenmesine rağmen; böbrek bulguları erkeklerde karaciğer bulguları ise kadınlarda daha şiddetli olabilmektedir (16). Etkilenen bireyler genellikle yetişkinliğe kadar semptom göstermezler. Nadiren asemptomatik çocuklara aile ODPBH öyküsü nedeniyle veya herhangi bir nedenle görüntüleme yapılırken tanımlanabilir. Bununla birlikte, ODPBH'li bireylerin küçük bir yüzdesi, bebeklik ve çocukluk döneminde erken başlangıçlı ve hızla ilerleyen hastalıkla ortaya çıkabilmektedir (37). ODPBH'de aile içindeki bireylerde farklı fenotipin görülmesi epigenetik faktörlerin ve çevresel faktörlerin etkili olduğunu gösterir.

Patogenez

Hastalıktan sorumlu tanımlanmış genler PKD1 ve PKD2 genleridir (38).

PKD1 mutasyonu: PKD1 geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalizedir ve hastaların %80'inden sorumludur. Polisistin-1'i kodlar.

PKD2 mutasyonu: PKD2 geni ise, 4. kromozomun uzun kolunda (4q21) lokalize olup hastaların %15'inden sorumludur (47). Polisistin-2'yi kodlar.

Etkilenen bireylerin %5'inin de novo mutasyona sahip olduğu gösterilmiştir (39). Genelde kistik hastalık başlangıç yaşı, HT ve böbrek yetmezliği gelişimi PKD2 mutasyonu taşıyanlarda PKD1 mutasyonu taşıyanlara göre gecikmiştir. SDBH gelişme yaşı PKD1 mutasyonu olanlarda ortalama 54 iken, PKD2 mutasyonu olanlarda 74'tür (40). PKD1 ve PKD2 böbreklerindeki kistlerin benzer oranlarda büyüdüğü ancak PKD1 mutasyonlu böbrekler daha fazla kist içerdiği için PKD2 mutasyonlu böbreklere göre daha hızlı büyüdüğü gösterilmiştir (41). Tek başına genetik etkilenme ile bu durum açıklanamaz. PKD1 inaktivasyonunun gelişme zamanı, polisistin-1 dozundaki fonksiyonel azalma, nefronun polisistin-1 dozlarına farklı duyarlılık göstermesi ve kartopu etkisi ile komşu nefronlardaki kist gelişimi de kist oluşumunu ve büyümesini etkilemektedir. Ayrıca polikistik karaciğer hastalığı ile ilişkili bulunan PKD-3 geni (GANAB) de (11q12.3) hastalık nedeni kabul edilmektedir. Bu hastalarda böbrek yetmezliği genellikle ortaya çıkmaz ancak ciddi karaciğer tutulumu olabilmektedir (42).

Patoloji

ODPBH'li etkilenen bireylerde böbrek tutulumu; bowman boşluğu ve tüm tübüler segmentler dahil nefronun tüm bölümlerinde kistik genişlemeler şeklinde başlar. Bu durumun matürasyon duraklamasına bağlı kist epitelinde hiperplazi gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nefronla bağlantılarını sürdürdükleri dönemde glomerüler filtrasyonla dolan kistler büyüdükçe interstisyel fibrozise bağlı olarak bağlantılarını kaybederler. Büyüme kist içine sıvı sekresyonu sonucu gerçekleşir. ORPBH' den farklı olarak kistler tübül lümeninden ve idrar akımından bağımsızdır.

Klinik Belirti ve Bulgular

Hastalarda belirtilerin başlama yaşı, böbrek ve karaciğer tutulumunun derecesi birbirinden oldukça farklıdır. Genellikle yaşamın ortalarına kadar asemptomatiktir. Bazı hastalar ise geç çocukluk döneminde karaciğer fibrozisi belirtileri ile başvurabilir.

Olguların bir kısmı yenidoğan döneminde böbrek yetmezliği ve akciğer hipoplazisi gibi ORPBH'yi taklit eden klinik bulgular gösterebilir ve yalnızca histo-

lojik veya genetik analizle tanı alabilir (43). 18 aydan önce oligohidramnios, HT, bozulmuş böbrek fonksiyonu gibi belirti ve semptomları bulunan ve “çok erken başlangıçlı” ODPBH’ye sahip çocuklar daha fazla kist içeren daha büyük böbreklere sahiptir (44,45). Erken başlangıçlı hastalık varsa kardeşlerinde de erken hastalık riski daha yüksektir. Mutasyon dışındaki birçok faktör (epigenetik, diyet, çevresel faktörler vb.) ODPBH’nin klinik seyrini etkilemektedir (16).

İlk taramada %17 oranında tek taraflı böbrek bulguları saptanırken daha sonra kortekste ve medullada makrokistlerin oluşumu nedeniyle her iki böbrek de büyür (46). Hastalarda böbrek başına 202 ± 36 ml’lik normal yetişkin hacmine kıyasla, 1500 ml’ye ulaşan böbrek hacimleri ile ilerleyici nefromegali karakteristiktir (47). Çocuklarda böbrek boyutlarındaki artışın prognozu belirlemede kullanılacak ana faktör olduğu, kistlerin olmadığı erken dönemlerde bile böbrek boyutlarının yaşitlarına göre daha büyük olduğu ve bunun HT, sol ventrikül kitle indeksinde artış gibi komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (48). Glomerüler filtrasyon hızı çoğu hastada 30-40 yaşına kadar iyi korunmuştur. 40 ile 70 yaşları arasında böbrek fonksiyonları hızla düşer. Bununla birlikte, glomerüler hiperfiltrasyon yaygındır ve ilerleme riskinin habercisidir.

HT; ODPBH’li yenidoğan veya infantlarda da görülebilmese rağmen çocuk ve genç erişkinlerde yaygın bir bulgudur (49). Genelde böbrek fonksiyonları bozulmadan önce farkedilir. ODPBH olan ebeveynde HT varsa risk daha yüksektir (50). HT’nin büyüyen kistlerin basısına bağlı renal kan akımının azalmasının renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonunu tetiklenmesine ve sodyum geri emilimindeki artışa bağlı olduğu öne sürülmektedir (51). Hastalarda gece HT saptanması nedeniyle KB’ni değerlendirmek için yaşam içi kan basıncı izleminin (YİKBİ) kullanılması daha uygundur (52). Bu hastalarda “nocturnal dipping” te bozulmuştur. HT; SDBH’ye hızlı ilerleme ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. Sol ventrikül hipertrofisi %44’e varan oranda görülür (16). Erişkinlerde sık görülen mitral valv prolapsusu çocuklarda da bildirilmiştir (53). Mid-sistolik klik sesi ile birlikte olan geç sistolik üfürüm tipiktir.

Renal konsantrasyon defektine bağlı poliüri, polidipsi görülebilir. Çocukların yaklaşık %10’unda mikroskobik veya makroskobik hematüri saptanır (48). İdrar yolu enfeksiyonu ve ağır egzersiz de hematüriye sebep olabilir. Hematürinin oluşmasından kist duvarının yırtılarak kistin toplayıcı sisteme açılması sorumlu tutulmuştur. Böbrek taşı da diğer bir hematüri nedenidir (54). Taş oluşumunun nedeni bu hastalarda saptanan idrar akışındaki staz, hipositratüri, amonyum atılımında azalma ve düşük idrar pH’sı olabilir (55). Belirgin proteinüri daha ileri evre böbrek hastalığı ile ilişkilidir (48).

Ağrı; çocuklarda %10 civarında görülmektedir ve böbrek boyutlarının büyüklüğü ile korele, künt vasıfta bir ağrıdır. Büyüyen kistlerin komşu dokulara yaptıkları bası ve böbrek kapsülünün gerilmesi kronik ağrıya neden olabilmektedir (56). Bazı hastalarda ise kronik ağrının üstüne rüptür, kanama veya enfeksiyon kaynaklı akut ağrı eklenebilir.

Renal hücreli karsinom genel popülasyon ile benzer sıklıkta görülmesine rağmen ODPBH'li erişkinlerde daha erken yaşta prezentasyon, bilateral, multisentrik ve metastatik olma eğilimi gösterir (57).

ODPBH'nin en yaygın böbrek dışı bulgusu kistik karaciğer hastalığıdır, ancak karaciğer kistleri genellikle nadir görülür, iyi huyludur ve karaciğer fonksiyonunu etkilemez (16). Kist sıklığı yaşla artar. Genelde asemptomatik olduklarından görüntüleme çalışmalarında sıklık daha da yükselir. MRG çalışmalarında, 15 ile 46 yaş arasındaki bireylerin %83'ünde ve 15-25 yaş arasındaki hastaların %55'inde karaciğer kistlerinin bulunduğu saptanmıştır (58). Kadınlarda daha sık görülür ve kist boyutları erkeklere göre daha büyüktür. Şiddetli karaciğer kistik hastalığı, herhangi bir böbrek tutulumu ile ilişkili olmayan OD polikistik karaciğer hastalığında da görülebilir (16). Karaciğer kistlerinin varlığı ODPBH'nin ORPBH'den ayrılmasını sağlar.

İntrakraniyal anevrizmalar ODPBH' de aile hikayesi negatif olan olguların %6'sında, aile öyküsü pozitif olanların ise %16'sında görülür (59). Genelde asemptomatiktir. Anevrizma basısı sonucu kraniyal sinir felçleri, konvülsiyonlar görülebilir. Çocuklarda çok nadir serebral anevrizma rüptürü bildirilmistir. Takiplerde özellikle ailede rüptür öyküsü olan hastalarda 20 yaşından itibaren tarama önerilir (60).

Pankreasta ve beyinde araknoit membranlarda kistlerin yanı sıra ODPBH olan bazı erkeklerde seminal vezikül kistleri bildirilmiştir. Kolon divertikülleri ve divertikülit, inguinal herni ve karın duvarı fıtıklarının görülme olasılığı da normal popülasyona göre artmıştır.

Tanı

ODPBH tanısı klinik olarak hastanın öykü ve fizik muayenesine dayanır. Tanıyı doğrulamak için görüntüleme yöntemleri veya genetik testler gereklidir. ODPBH'den şu durumlarda şüphelenilmelidir (Tablo 2) (61).

Tablo 2. ODPBH tanısı için şüpheli durumlar

Çok sayıda bilateral renal kist varlığı ve farklı renal kistik hastalığı düşündüren belirtilerin olmaması

Diğer organlarda, özellikle karaciğer, seminal veziküller, pankreas ve araknoit membranda kistlerin görülmesi

Fizik muayenede böbrek veya karaciğerin büyük saptanması

35 yaşından küçük bir bireyde HT varlığı

İntrakraniyal anevrizma varlığı

Ailede ODPBH öyküsü olması

ODPBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, HT: Hipertansiyon

US, çocuklarda ODPBH taraması için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ailede ODPBH öyküsü olan bir fetüs veya yenidoğanda, ultrasonografide hiperekojenik ve/veya büyümüş böbrekler (>2 SD) ODPBH'yi akla getirmelidir.

Pozitif aile öyküsü olan 15 yaş altı bir çocukta böbreklerde kortikomedüller diferansiyasyon kaybı ile birlikte bir veya daha fazla böbrek kistinin tespiti büyük oranda ODPBH'yi düşündürmektedir. Riskli bir çocukta böbrek US normal ise bu bulgu ODPBH'yi dışlamaz. Etkilenen bireylerin 20 yaşına kadar yaklaşık %95'inde, 30 yaşına kadar neredeyse tamamında ODPBH'nin ultrasonografik kanıtı saptanır. Başlangıçta US ile kist saptanmayan çocuklar daha sonra tekrar değerlendirilmelidir. Ancak US ile tanı konulması isteniyorsa 3 yıldan daha kısa aralıklarla yeniden tarama yapılmasına gerek yoktur (62).

US'de böbrek kisti saptanan çocuklarda ebeveynlere böbrek US yapılmalı ve her iki ebeveynde de böbrek kistleri tespit edilirse ODPBH tanısı konulmalıdır. Ebeveynlerin genç olduğu ailelerde (30 yaşın altında), tanıyı koymak için büyükanne ve büyükbabanın da US ile değerlendirmesi gerekebilir.

Pozitif aile öyküsü olan hastalarda ODPBH tanısı veya dışlanması için oluşturulan US temelli kriterlere göre 15-30 yaş arasındaki hastalarda ≥ 3 kist saptanması %100 pozitif prediktif değere sahiptir (63).

De-novo mutasyonlar, mozaizm, göreceli olarak daha hafif hastalığa neden olan PKD2 mutasyonları veya farkı ebeveynlik, ebeveynlerin tıbbi kayıtlarına ulaşamaması nedeniyle hastaların %5'inde pozitif bir aile öyküsü olmayabilir (64).

Genetik testler; görüntüleme yöntemleri ile kesin sonuç alınamayan veya aile içinde 30 yaşın altında olup, nakil öncesinde potansiyel böbrek donörü olan olgularda yapılmalıdır. NGS; daha hızlı, daha uygun maliyetli ve daha güvenilir genetik teşhise izin veren ve önerilen metodoloji haline gelmiştir (53). Tek kisti olan, ekstrarenal bulgusu olmayan ve ailede ODPBH öyküsü negatif olan hastalarda genetik test önerilmemektedir (62).

Tedavi

ODPBH'nin tedavisi hastalığın böbrek ve böbrek dışı komplikasyonlarına bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yöneliktir. Spesifik bir tedavi yöntemi yoktur.

Tüm ODPBH hastalarına diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. ODPBH olan veya risk altındaki çocukların düşük diyet tuzu almaları önerilir (62). Risk taşıyan asemptomatik çocuklar özellikle HT, poliüri, hematüri, protei-nüri veya palpabl abdominal kitlelerin gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

ODPBH'de HT'nin tedavisi SDBH'ye ilerlemeyi yavaşlatmak için çok önemlidir. Antihipertansif tedavi seçiminde ACE inhibitörleri ve ARB'ler ilk sırada yer almaktadır. Bu ajanlar renal kan akımını artırır ve düşük bir yan etki profiline sahiptir (65). Yan etkilerinden dolayı birlikte kullanılmaları önerilmemektedir. ODPBH'li çocukların KB 90. persantili aşarsa (≥ 16 yaş çocuklarda $>130/85$ mmHg ise) tedavi başlanması, hipertansif çocuklarda hedef KB'nin 75. persantilin altında (≥ 16 yaş çocuklarda ise $<125/72$ mmHg) olması önerilir (62). Bu nedenle ODPBH olan veya risk altındaki tüm çocuklarda yılda en az bir kez KB ölçümü, 5 yaşından itibaren yılda en az bir kez YİKBİ ile değerlendirilme ve antihipertansif ilaç kullanan çocukların düzenli ev kan basıncı ölçümleri ile izlenmesi önerilir (62).

Proteinürinin böbrek hastalığının ilerlemesi ile olan ilişkisinden ötürü protein atılımı yıllık kontrollerde izlenmelidir. ACE inhibitörleri veya ARB'ler protein atılımını azaltmak için kullanılabilir. Yeterli kanıt bulunmadığından diyetle protein kısıtlaması önerilmez (62).

ODPBH'li çocuklarda ağrı varlığında asetaminofen tercih edilir, kist kanaması riskinin artması ve nefrotoksitesi nedeniyle nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlardan kaçınılmalıdır (62). Medikal tedavi yetersiz kaldığında görüntüleme eşliğinde kistler aspire edilebilir, tekrar sıvı toplanmaması için sklerozan maddeler kullanılabilir. Bazı hastalarda ise laparoskopi ile kist dekortikasyonu daha kalıcı bir rahatlama sağlayabilir.

Küçük travmaların kist rüptürü riskinde artışa sebep olmaları nedeniyle fazla sayıda ve büyük kistlere sahip çocukların temas sporlarından kaçınmaları önerilir.

Kist enfeksiyonlarının tedavisi; kist içine antibiyotik geçişinin yetersiz olması nedeni ile zordur. Tedaviye yanıt alınamayan durumlarda perkütan veya cerrahi olarak kist drenajı veya kistin çıkarılması son seçenek olarak değerlendirilebilir.

Hastalara böbrek taşı gelişme riski nedeniyle bol su içmeleri önerilmelidir. Nefrolitiazisin yönetimi bu hastalarda farklı değildir. Uygun vakalarda ekstra-korporeal şok dalga litotripsi ve perkütan litotomi teknikleri ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir (66).

Kafein kaynaklı fosfodiesteraz inhibisyonu, tübül epitelinde c-AMP birikimini arttırdığı için kafein alımından kaçınılması önerilir (67).

Karaciğer kistleri sıklıkla tedavi gerektirmez. Ağır kistik hastalığı olan kadınlarda östrojen kullanımından kaçınılması önemlidir.

ODPBH'de SDBH geliştiğinde bazı çocuklarda renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulacaktır (68). Periton diyalizi böbrek boyutları çok büyük olmadığında düşünülebilir, ancak herni riski daha yüksektir (69). Nakil gerektiğinde canlıdan böbrek nakli tercih edilmeli ancak potansiyel aile donörleri ODPBH için taranmalıdır (70). Kist enfeksiyonları, kanama, inatçı ağrı öyküsü olan olgularda nakil öncesi nefrektomi planlanabilir. Teknik olarak laparoskopik nefrektomi giderek daha fazla kullanılmaktadır (61).

Lezyonların çoğunun küçük ve rüptür riskinin düşük olması nedeniyle intrakraniyal anevrizma açısından her hastaya rutin tarama önerilmez. Asemptomatik anevrizmalarda çapı 5 mm'den küçük olanlar yıllık aralıklarla takip edilebilir. 10 mm veya daha büyük anevrizmalarda ise cerrahi endikasyonu vardır.

Artan sıvı alımı, kist büyümesini inhibe eden endojen vazopressin üretimini baskılar. Bu nedenle çocuklar su içmeye ve hipovolemi ataklarından kaçınmaya teşvik edilmelidir (62,63). Moleküler seviyede vazopressin adenilat siklazı aktive eder, c-AMP seviyelerini artırır. Hem epitelyal hücre proliferasyonuna hem de klor atılımını teşvik ederek kistin genişlemesine neden olur. Yetişkinlerde hastalığın ilerlemesini yavaşlatması için onaylanmış tek tedavi olan vazopressin V2 reseptör antagonisti olan tolvaaptanın etkileri hakkında pediatrik hastalarda çok az veri mevcuttur. Susuzluk ve poliüri gibi başlıca yan etkileri yetişkinler tarafından genellikle iyi tolere edilse de çocuklarda kullanımı zor olabilir (71,72).

Somatostatin analogu olan oktreetit ile hastaların böbrek hacimlerinde daha az artışın saptanması umut vericidir. Fakat oktreetitin büyüme hormonu üzerindeki etkisi, glikoz intoleransı ve safra taşı riski nedeniyle çocuklukta kullanımı durdurulmuştur (73).

Potansiyel yararı olduğu düşünülen diğer bir ilaç Sirolimus'tur. ODPKBH'de mTOR aktivasyonunun durdurulamaması hücre hiperplazisi ile sonuçlandığı için

Sirolimus (Rapamisin) mTOR inhibisyonu yaparak hücre büyümesini engeller. İmmüsupresyon, diyare, akne, mukozit gibi yan etkileri bulunmaktadır. Böbrek nakli yapılan çocuklarda kullanımı onaylansa da mTOR inhibitörleri ODPBH olan çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır (62).

Metformin de dolaylı yoldan mTOR inhibisyonu yaptığı için deneme aşamasında olan bir tedavi yöntemidir.

Statinlerin endotel disfonksiyonu üzerine olumlu yöndeki etkilerinden ötürü ODPBH'li 91 çocuk ve genç erişkinin katıldığı bir çalışmada, pravastatinin HT, sol ventrikül hipertrofisi, idrar mikroalbümin atılımı ve kist büyümesi üzerine faydalı etkiye sahip olduğu bulunmasına rağmen henüz çocuklarda kullanılması önerilmemektedir (74).

Kist oluşumu özellikle ERB, Src, CDK, STAT3/STAT6 gibi sinyallerin inhibisyonuna bağlı olarak etkilenebilir. Hayvan çalışmalarında CDK'nın Roscovitine; EGFR'nin ise EKI-785 ve EKB-569 ile inhibisyonunun kist oluşumunu yavaşlattığı gösterilmiştir. Ayrıca Bosutinib (Src tirozin kinaz inhibitörü), triptolit (polisistin 2 agonisti), Sorafinib (RAF inhibitörü), KD019 (EGFR inhibitörü) de henüz kullanıma girmemiş fakat üzerinde çalışılan ajanlardır (75).

Erkek cinsiyet, 30 yaşından önce tanı almak, 30 yaşından önce ilk hematüri atağının olması, 35 yaşından önce HT başlangıcı, hiperlipidemi ve yüksek vücut kitle indeksi, yüksek idrar sodyum atılımı, düşük renal kan akımı, düşük serum HDL kolesterolü, yüksek toplam böbrek hacmi büyüklüğü ve PKD1 gen mutasyonu varlığı kötü prognostik faktörlerdir (61).

NEFRONOFİTİZİS

Nefronofitizis (NPHP); kelime olarak nefronların ayrışması anlamına gelmektedir (76). OR geçişli, tipik olarak SDBH' ye ilerleyen kistik bir böbrek hastalığıdır (77). 1/50.000 civarında görülür. NPHP ilk kez 1945 yılında refrakter anemi ve böbrek yetmezliği ile başvuran bir çocuğun ölüm sonrası muayenesinde histolojik olarak tanımlanmıştır (78).

Epidemiyoloji

NPHP, erkeklerde ve kızlarda eşit olarak görülür. Yaşamın ilk üç dekadında SDBH için en sık genetik nedenlerden biridir (79). SDBH başlama yaşına göre infantil, juvenil ve adolesan olmak üzere üç gruba ayrılır. NPHP'nin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocuklarda SDBH vakalarının yaklaşık %2,4'ünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (80). Avrupadan yapılan çalışmalarda ise %15'lik bir sıklık dikkati çekmektedir (77).

Genetik

Primer siliya, bazal cisim ve sentrozomların işlevinde yer alan proteinleri kodlayan çok sayıda gendeki mutasyonlardan kaynaklanır (81, 82). Bu mutasyonlar sonucunda doku büyümesinde düzensizlik ve kist oluşumu meydana gelir. Ayrıca retinal dejenerasyon, serebellar vermis aplazisi, karaciğer fibrozisi ve koni biçimli epifizler gibi böbrek dışı belirtilere de neden olur.

NPHP1 geninin mutasyonları en yaygın olanıdır ve vakaların yaklaşık %20'sinde bildirilmektedir (81, 83). Diğer genlerin her birindeki mutasyonlar %3'ten daha azdır. NPHP'li hastaların %30'unda dahil olan gen bilinmemektedir. Bu gen kusurları, NPHP'nin karakteristik bulgularıyla sonuçlanır: a) OR kalıtım, b) İdrar konsantrasyon yeteneğinde ve sodyum geri emiliminde bozulma, c) İlimli idrar bulguları (proteinüri, hematüri vs.), d) Kronik tübülointerstisyel nefrit ve genellikle 20 yaşından önce SDBH'ye ilerleme.

Klinik Bulgular ve Genetik

Klinik bulgular ilgili gene göre değişir.

NPHP1: 2q12.3 kromozomu üzerinde yer alır, nefrosistin – 1'i kodlar. Hastalar genellikle juvenil NPHP ile başvurur. Belirtiler çocuklukta mevcuttur ve 20 yaşından önce SDBH'ye ilerler. NPHP1 gen mutasyonları, orta dereceli retinitis pigmentosa, okülomotor apraksili Cogan sendromu ve Joubert sendromu olan bir grup bireyle ilişkili olarak da tanımlanmıştır (84).

NPHP2: Kromozom 9q21-22 üzerinde yer alır, inversini (nefrosistin-2) kodlar. Bu gendeki kusurlar NPHP'nin infantil formundan sorumludur (85). Kortikal mikrokistlerle birlikte kronik tübülointerstisyel nefropati ve daha büyük böbrek boyutları ile diğer NPHP'lerden farklıdır. SDBH'nin başlangıç yaşı dört yıldan azdır. HT sürekli bir bulgudur.

NPHP3: Kromozom 3q22 üzerinde yer alır, nefrosistin-I ile etkileşime giren bir tübülün-tirozin ligaz alanına sahip bir proteini kodlar. NPHP'nin adolesan varyantı ile ilişkilidir (86).

NPHP4: Kromozom 1p36 üzerinde yer alır ve nephrocystin-4'ü kodlar. Primer siliya, bazal cisim, nephrocystin-1 ile etkileşime girer, nephroretinin olarak da adlandırılır (87).

NPHP5: Kromozom 3q21'de bulunur ve nephrocystin-5 kodlar. Hem nefrosistin-5 hem de retinitis pigmentosa GTPaz düzenleyicisi, fotoreseptörün bağlantı silyalarında ve renal epitel hücrelerinin primer silyalarında eksprese edilir (88).

NPHP6: NPHP6 geni olarak da bilinen CEP290, kromozom 12q21 üzerinde bulunan ATF4 ile etkileşir. ATF4 geninin mutasyonları, c-AMP'ye bağlı böbrek

kisti oluşumu ile ilişkilidir. Joubert sendromu, Senior-Loken sendromu, Bardet-Biedl sendromu ve Meckel-Gruber sendromu olan ailelerde çeşitli mutasyonlar bildirilmiştir (89). Ayrıca NPHP6 gen mutasyonları doğuştan şiddetli görme bozukluğu veya körlüğün resesif bir bozukluğu olan Leber'in konjenital amaurosisinin (LCA) en yaygın nedenlerinden biridir (90).

NPHP7: Kromozom 16p üzerinde bulunan GLIS2 genindeki mutasyonlar, NPHP'nin nadir bir nedenidir. Bu genin mutasyonları, sekiz yaşında SDBH geliştiren üç çocuğu olan tek bir ailede rapor edilmiştir (91). Bir hayvan çalışmasında ise NPHP7 gen mutasyonu ile şiddetli böbrek atrofisi ve fibrozis geliştiği gösterilmiştir (92).

NPHP8: NPHP8 geni (RPGRIP1L) kromozom 16q'da bulunur. Joubert sendromu ve Meckel Gruber sendromu ile ilişkilidir (93).

NPHP9: NPHP9 (NEK8 gen) mutasyonları nadir görülür.

NPHP10: SDCCAG8' (kolon kanseri antijeni 8, sentrozomal kolon kanseri otoantijen proteini [CCCAP]) kodlayan genin mutasyonları retinitis pigmentosa ve NPHP' li 10 ailede tanımlanmıştır (94). SDCCAG8 hem renal epitelyal hem de retinal fotoreseptör hücrelerinin merkezinde lokalizedir.

NPHP11: NPHP11 (MKS3 ve TMEM67) geni 8q22'de yer alır. Primer siliyaların tabanında yer alan Meckelin'i kodlar (82). Bu gen defekti olan hastalar Joubert sendromu veya Meckel-Gruber sendromunun klinik özelliklerine sahiptir.

NPHP12: NPHP12 geni (TTC21B, JBS11, SRTD4 veya ATD4 geni) 2. kromozom üzerinde yer alan IFT139'u kodlar (95). Mutasyonlar izole NPHP'li hastalarda, hepatik fibrozisli veya kemik anomalili NPHP'li hastalarda rapor edilmiştir.

NPHP13: WRD19, SRDT5, ATD5 veya CED4, IFT144, intraflagellar ulaşım ile bir kompleksin başka bir alt birimini kodlar. İzole NPHP, NPHP ve hepatik fibrozis, Senior-Loken sendromu, Caroli hastalığı, Sensenbrenner sendromu, Joubert sendromu ve Jeune sendromu olan hastalarda bu gen mutasyonları tanımlanmıştır.

Farklı NPHP genlerinde mutasyonların meydana geldiği bireylerde oligojenik kalıtım bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada altı aileden gelen hastalarda NPHP1, NPHP3 ve NPHP4 genlerinde iki veya daha fazla mutasyon saptanmıştır (96).

Patogeneze

Temel bozukluk siliyer disfonksiyondur. Mutasyonların siliya işlevini değiştirmesi; siliyer mekanosensörlerin lümen akış hızlarını doğru bir şekilde algılayamamasına neden olur (83). Bu da düzensiz doku büyümesi ve böbrek kistlerinin gelişmesine neden olur. Mutasyonlar sadece renal tübüler epitel hücrelerinde değil aynı zamanda beyin, göz, karaciğer, kemik gibi diğer organlardaki siliyaların fonksiyonlarını da bozar.

Patoloji

Jüvenil ve adolesan tip NPHP: NPHP'nin jüvenil ve adolesan tiplerinde, böbrekler kortikomedüller kistler ile büyük ölçüde normal veya küçülmüş görünümündedir. Histolojik değişiklikler; başlangıçta interstisyel fibrozisi ve sınırlı inflamasyon belirtilerini, daha sonraki dönemlerde kalınlaşmış ve çok katmanlı bazal membranlara sahip atrofik tübüllerle karakterize ciddi tübüler hasarı içerir (81). Glomerüller genellikle normaldir, ancak ilerlemiş hastalıkta sekonder segmental skleroz görülebilir.

İnfantil tip NPHP: İnversin/NPHP2 mutasyonlarına bağlı olarak histolojik değişiklikler difüz kronik tübülointerstisyel hasarı, kortikal tübüllerin mikrokistik dilatasyonunu ve minimal tübüler bazal membran değişikliklerini içerir (86).

NPHP, immün aracılı bir hastalık değildir ve sonuç olarak immün veya kompleks birikimi yoktur (97).

KLİNİK BULGULAR

NPHP, SDBH'nin sinsi başlangıcı ile karakterizedir. Retinitis pigmentosa, hepatik fibrozis ve iskelet defektleri gibi böbrek dışı belirtiler mevcuttur. Ek olarak NPHP; Senior-Loken, Joubert, Meckel-Gruber, Cogan ve Sensenbrenner sendromları ve Asfiktik Torasik Distrofi (ATD; Jeune sendromu) gibi çeşitli sendromlarda önemli bir klinik bulgudur.

Böbrek Bulguları: En belirgin bulgu hastaların %80'inde görülen böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğinin bozulması sonucunda idrar ozmolaritesinde azalma, poliüri ve polidipsidir. Daha önce tanı almamış hastalar gece su içme isteği ve idrara çıkma yakınması ile başvurabilir. KBH ilerledikçe hastalarda anemi, metabolik asidoz, bulantı, iştahsızlık ve güçsüzlük gibi erken üremik semptomlar gelişir. Hastaların çoğu bozulmuş idrar konsantrasyonu ve tuz kaybının neden olduğu hipovolemiden dolayı normotansiftir. Erken evrelerde tipik olarak hematüri, proteinüri yoktur. Geç dönemde sekonder glomerüloskleroz nedeniyle glomerüller proteinüri gelişebilir (83). SDBH'ye ilerleme hızı, kısmen genetik kusurun tipi ve ciddiyetine göre belirlenir. Klinik varyantlar, SDBH beklenen yaşa göre sınıflandırılır (tablo 3). İnanfil NPHP nadirdir ve NPHP'nin en şiddetli şeklidir (86, 98). US'de böbrekler büyük olabilir ve oligohidramniosla bağlı pulmoner sorunlar, ekstremitte deformiteleri, fasiyal dismorfizm görülebilir. En yaygın görülen şekli ise jüvenil tipidir (98). Jüvenil tipte belirtiler 4-6 yaş arasında başlar. 9 yaşından sonra hızla ilerleyip ortalama 13 yaşında SDBH geliştirir (99). Böbrek kistleri tipik olarak ilk US' de tanımlanmaz, ancak hastalığın daha sonraki bir aşamasında ortaya çıkabilir.

Tablo 3. Nefronofitizis tipleriSDBH: Son dönem böbrek hastalığı, US: Ultrasonografi, HT: Hipertansiyon (100).				
Tip	SDBH başlama yaşı	Böbrek bulguları	Böbrek dışı bulgular	Etkilene gen
İnfanıl	1 yaşı	*Şiddetli HT *Prenatal dönemde oligohidramni- yoz *US: Değişik büyüklükte hiperektoje- mik böbrekler	*Karaciğer tutulumu (%50) Kalp kapağı veya septal defektler (% 20) Tekrarlayan bronşiyal enfeksiyonlar (% 18) *İnversini (nefrosistin-2) kodlayan NPHP2 geninin mutasyonları situs inversus ile ilişkili	*NPHP2 ve NPHP3
Jüvenil	13 yaşı	*Normotansiyon *Poliüri, polidipsi ve enürezis *Anemi *US: Artmış ekojenite ve kortikome- düller farklılaşma kaybı ile normal veya biraz küçülmüş böbrekler	İlişkili sendromlara özgü bulgular: *Retinitis pigmentosa: Senior-Loken sendromu *Okülomotor apraksi: Cogan sendromu *Koni biçimli epifizler: Mainzer-Saldino send- romu *Serebellar vermiş hipoplazisi: Joubert send- romu	*NPHP1 *İlişkili sendromlara özgü genler
Adole- san	19 yaşı	*Normotansiyon *Poliüri, polidipsi *US: Artmış ekojenite ve kortikome- düller farklılaşma kaybı ile normal veya biraz küçülmüş böbrekler	*Nadir	NPHP1

Böbrek dışı bulgular: Siliyer disfonksiyona bağlı olarak NPHP' li hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Sıklıkla sendromik NPHP'de görülürler. Ekstremitelerin ve kaburgaların kısalması, skolyoz, polidaktili, brakidaktili, kraniyosinostoz ve koni şeklindeki epifizler dahil olmak üzere çeşitli iskelet kusurları; retina displazisi, dejenerasyonu, retinitis pigmentosa gibi göz kusurları; serebral ataksi, hipotoni ve ciddi gelişimsel gecikmeyi içeren nörolojik anormallikler; hepatosplenomegali, portal fibrozis, situs inversus, kardiyak septal ve kapak defektleri görülebilir (88).

NPHP-İLİŞKİLİ SENDROMLAR

Siliyer disfonksiyon ve NPHP ile ilişkili sendromlar, Senior-Loken, Joubert, Meckel-Gruber ve Sensenbrenner sendromlarını ve ATD'yi içerir (101).

Senior-Loken sendromu: NPHP'ye retinal pigmentlerin artması, retina damarlarının zayıflaması ve optik diskte solukluk ile karakterize retinitis pigmentosa'nın (tapetoretinal dejenerasyon) eşlik etmesi ile karakterizedir (88). En sık NPHP5 ve NPHP6 genlerindeki mutasyonlarla birlikte gözlenir. Erken başlangıçlı formda (ilk 2 yaşta) Leber konjenital amorosis için doğuştan körlük, elektoretinografide cevap olmaması veya azalması ve nistagmus bulguları tipiktir. Geç başlangıçlı form okul çağında gece körlüğü ile belirti verir. Tipik gözdibi bulguları 10 yaşında gelişir.

Joubert sendromu: Ataksi, polidaktili, hipotoni, yenidoğanda solunum güçlüğü ve anormal göz hareketleriyle sonuçlanan serebellar vermis hipoplazisi ile karakterize OR nörolojik bir bozukluktur. NPHP; hastaların %20-30'unda bulunur. Kranial MRG'de orta beyin-arka beyin birleşiminde "molar diş işareti" patognomoniktir (102). Ayrıca karaciğerde konjenital fibrozis, gözde koloboma, retinal distrofi ve kemiklerde polidaktili görülebilir (103).

Meckel sendromu: NPHP6, NPHP8 ve MKS genlerindeki mutasyonlar neden olabilir. Merkezi sinir sistemi malformasyonları (okspital ensefalosel), iki taraflı kistik böbrek hastalığı, yarı damak, polidaktili, karaciğer fibrozisi, pulmoner hipoplazi ve situs inversus ile karakterize OR bir hastalıktır. Erken yaşlarda öldürücüdür (104). Kesin tanı genetik testlerle konulabilir.

Asfiktik torasik distrofi: Çoklu organ tutulumu olan iskelet displazisi ile karakterize OR hastalıktır. IFT80, DYNC2H1, TTC21B ve WDR19 genlerinde mutasyonlar tanımlanmıştır.

Sensenbrenner sendromu (Kranioektodermal displazi): Kraniyosinostoz, yüz anomalileri, kısa ekstremiteler, brakidaktili ve göğüs kafesinde daralma ile karakterize, OR geçişli bozukluktur (105).

Tanı

NPHP tanısı, karakteristik klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri ve genetik testlerle konulur. Her iki böbreği tutar ve diğer organlarda kist yoktur (99).

US'de normal veya küçülmüş böbreklerde hiperekojenite, kortikomedüller bileşke ayrımının kaybolması en tipik bulgulardır. NPHP tanısında böbrek kistleri olguların %70'inde bulunur. Fakat tanı kriteri değildir. Genelde yerleşim yeri kortikomedüller bileşkedir.

NPHP'yi düşündüren klinik özellikler yaşa göre değişir. Böbrek hastalığı bulguları ile beraberinde böbrek dışı bulgulara (retina hastalığı, anormal göz hareketleri, ataksi, kardiyak malformasyonlar, nörolojik anormallikler gibi) sahip bir çocukta NPHP tanısı şüphesi artar.

Moleküler genetik tarama, vakalarının %70'inde gen tanımlamasına izin verir. Klinik olarak NPHP tanısı konan herhangi bir hasta için tam ekzom dizileme panelleri kullanılarak genetik test yapılması önerilir. Ayrıca hastaların klinik belirtilerine dayanarak spesifik genlerin testi yapılabilir. Örneğin; şiddetli retinitis pigmentosa vakalarında NPHP5 geni, nörolojik semptomları olan hastalarda NPHP6 ve NPHP8 genleri çalışılabilir (86).

NPHP saptandıktan sonra varsa kardeş taraması da yapılmalıdır, asemptomatik ise klinik ve US ile yıllık periyotlarla izlenmeli semptom varsa genetik test yapılmalıdır (106).

Klinik bulguları NPHP ile uyumlu olan bir hastada genetik test negatifse veya genetik testler mevcut olmadığında ve klinik tanı belirsiz kaldığında böbrek biyopsisi yapılır. Biyopside tübül bazal membranların kalınlaşmasıyla birlikte kronik tübülointerstisyel değişikliklerin gösterilmesi tanıyı düşündürür.

Ayırıcı Tanı

Çocuklarda kist oluşumuna neden olan genetik siliyopatiler arasında erken başlangıçlı ODPBH ve ORPBH bulunur. Bu iki bozukluk, genellikle NPHP'nin infantil formu olan hastalarda ayırıcı tanıda yer alır. Polikistik böbrekler genellikle büyük böbrek ile karakterizedir. Aile öyküsünün olmadığı ve görüntülemenin şüpheli olduğu durumlarda kesin tanı koymak için genetik testler yapılmalıdır.

Renal US'de önemli ölçüde daha küçük böbreklerin varlığı (<2 SD) genellikle renal hipodisplaziyi düşündürürken NPHP'de normal veya biraz daha küçük böbrekler vardır.

Tedavi

NPHP için spesifik bir tedavi yoktur. Böbrek fonksiyonu bozulmadan hastalığın erken evresindeki çocukların tedavisi destekleyicidir.

Öncelikle etkilenen çocuklarda KB kontrolü sağlanmalıdır. Sıvı ve elektrolit dengesinin korunması, aneminin tedavisi için gerekirse eritropoietin ve demir uygulanması, sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalara aktif D vitamini analogları verilmesi ve bu hastalarda normal büyümenin desteklenmesi önemlidir.

Vazopressin V2 reseptör antagonisti olan OPC-31260 ve Tolvaptan; hücre siklusunu inhibörünü olan Roscovitine; siliya yapısında bulunan mikrotübül iskeletini stabilize eden bir kemoterapotik ajan olan Paklitakselin deneme aşamasında olan ajanlardır (107, 108).

NPHP'li hastalar, SDBH'ye eşit şekilde ilerler. Böbrek nakli tercih edilen renal replasman tedavisidir, çünkü hastalık nakil böbrekte tekrarlamaz.

Hastalığın prognozu semptomların ortaya çıkma zamanı ve böbrek dışı bulguların eşlik edip etmemesine bağlıdır (109).

OTOZOMAL DOMİNANT TÜBÜLOİNERSTİSYEL BÖBREK HASTALIĞI (MEDÜLLER KİSTİK BÖBREK HASTALIĞI)

Otozomal dominant tübulointerstisyel böbrek hastalığı (ODTBH), böbrek fonksiyonunda ilerleyici kayıp görülen, genellikle böbreği etkileyen ve böbrek dışı belirtilerin az olduğu, nadir görülen OD kalıtım gösteren genetik bir bozukluktur (110).

ODTBH'nin bilinen üç ana genetik nedeni vardır ve bunlar tablo 4'te özetlenmiştir.

UMOD mutasyonlarına bağlı ODTBH (ODTBH – UMOD)

En sık görülen tipidir, hastaların yaklaşık %70'ini oluşturur. Üromodülün (Tamm-horsfall proteini) kodlayan UMOD geni mutasyonları sonucunda böbrekte henle kulunun çıkan kalın kolunda biriken üromodülün hem tübüler hücreye zarar verir hem de üromodülün atılımında azalmaya neden olur. Sonuçta hastalığın başlıca iki bulgusu olan ürat atılımının azalmasından kaynaklanan hiperürisemi ve KBH gelişir (111).

Hastalarda gut, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk ve pozitif aile öyküsü vardır. Hiperürisemiye bağlı olarak ortalama yirmili yaşlarda gut gelişebilir. Asemptomatik hiperürisemi de sık görülen bir bulgudur. KBH başlangıç yaşı ve seyri oldukça değişkendir.

Tanı klinik bulgular ile konur, genetik testler ile doğrulanır. Böbrek biyopsisinde tübulointerstisyel fibrozis ve tübüler kistlere dönüşebilen tübüler dilatasyonlar mevcut olabilir, ancak ürik asit kristalleri görülmez (112).

ODTBH'nin tedavisi gut tedavisinin yanı sıra ilerleyici KBH'nin yönetimini içerir. Gut tedavisinde Allopurinol ilk seçenek olarak tercih edilir (113). Nakil sonrası hastalık tekrarlamadığından ve gut dışında başka sistemik belirtiler olmadığından bu hastalarda böbrek nakli uygun bir renal replasman tercihidir. Aile üyelerinin donör olması durumunda böbrek fonksiyonları normal olsa bile genetik test yapılmalıdır.

REN mutasyonlarına bağlı ODTBH (ODTBH – REN)

ODTBH'nin %5'ini oluşturur, en az görülen nedenidir. Mutasyon sonucunda renin üretiminin azalması tübüler hasar ve apopitozise yol açar (114). Sonuç olarak SDBH gelişir. Hastalarda düşük normal KB, hafif hiperkalemi, asidoz, prerenal azotemiye eğilim, anemi mevcuttur. KBH'nin ilerlemesi yavaştır ve hastalarda değişkendir. Hiperürisemi çocukluktan itibaren mevcuttur ve gut erken erişkinlik yıllarında görülebilir.

Tanı klinik bulgular ve aile öyküsü ile konulabilir. Genetik testlerle doğrulanır. Renin seviyesi ve böbrek biyopsisi tanıda yardımcı değildir.

Tedavide Fludrokortizon ve yüksek sodyumlu bir diyet kullanılır.

mUC1 mutasyonlarına bağlı ODTBH (ODTBH – mUC1)

Müsin-1'i kodlayan MUC1 genindeki mutasyonlar sonucunda gelişir. ODTBH'nin yaklaşık %30'unu oluşturur.

Hastalar başka nedenlerle yapılan laboratuvar testleri sırasında açıklanamayan yüksek serum kreatinin düzeyi ile başvururlar veya açıklanamayan ilerleyici KBH'leri vardır. Hiperürisemi ve gut hastalığının bu tipinde sık görülmez. HT böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte.

Böbrek kistleri yaygındır ancak tanınal değildir. Medüller kistler ancak BT, intravenöz piyelografi, US veya MRG gibi çeşitli görüntüleme çalışmalarında görülebilir (115).

Tanı klinik belirtiler ve aile öyküsü ile konur, genetik testlerle doğrulanabilir.

ODTBH – mUC1 olan hastalar için spesifik bir tedavi yoktur.

Tablo 4. Otozomal dominant tubulointerstisyel böbrek hastalığı (ODTBH)

- * OD kalıtım
- * Tipik olarak genç yaşlarda ortaya çıkan böbrek fonksiyonlarında bozukluk, 20 ila 70 yaşları arasında değişen SDBH başlangıcı,
- * Minimal idrar bulguları
- * US' de başlangıçta normal böbrek boyutlu hiperekojen böbrekler, KBH geliştiğçe küçülmüş böbrekler saptanır.
- * Biyopside nonspesifik interstisyel fibrozis görülür.
- * Kesin tanı genetik analiz ile konur.

	UMOD mutasyonlarına bağlı ODTBH (ODTBH – UMOD)	REN mutasyonlarına bağlı ODTBH (ODTBH – REN)	MUC1 mutasyonlarına bağlı ODTBH (ODTBH – MUC1)
Mutasyon	Üromodülin (Tamm-horsfall proteini) kodlayan UMOD geni mutasyonları	Renin kodlayan REN geni mutasyonları	Müsin1 kodlayan MUC1 genindeki mutasyonları
Klinik bulgular	Gut	Düşük normal kan basıncı Anemi Hafif hiperkalemi Hiperürisemi	İlerleyici KBH
Eski isimler	Medüller kistik böbrek hastalığı tip 2 Familiyal juvenil hiperürisemik nefropati Üromodülin ile ilişkili böbrek hastalığı Glomerülolitik böbrek hastalığı Hiperürisemi ve gut ile ilişkili kalıtsal nefropati	Familiyal juvenil hiperürisemik nefropati tip 2	Medüller kistik böbrek hastalığı tip 1

HEPATOSİT NÜKLEER FAKTÖR 1 BETA (HNF1- β) NEFROPATİ

HNF1- β mutasyonları, bilateral kistik displazi ve KBH'nin başlıca nedenidir. HNF1- β böbreğin kistik hastalığından sorumlu birçok genin (PKHD1, PKD2, UMOD) transkripsiyonunu kontrol eder. Temel olarak üreter tomurcuğundan, proksimal ve distal tübüllerden salgılanır, sonuçta tübüllerde intrauterin obstrüksiyon gelişir (116). HNF1- β , karaciğer, bağırsak ve pankreas gibi çeşitli organlarda da gen ekspresyonunun düzenleyicisidir ve bu mutasyon literatürde glomerülo-kistik böbrek hastalığı ve erken başlangıçlı diyabet, CAKUT ile beraber olacak şekilde bildirilmiştir (117).

Prenatal US 'de büyümüş displastik ya da hiperekojenik böbrekler, böbrek kistleri, multikistik böbrek hastalığı veya tek taraflı böbrek agenezisi şeklinde saptanabilir. HNF1- β 'lı yenidoğanların çoğunda kistler bulunan normal veya küçük boyutlu böbrekler bulunur (118). Böbrek hastalığının ciddiyeti çok şiddetli doğum öncesi böbrek yetmezliğinden yetişkinlikteki normal böbrek fonksiyonuna kadar değişkendir (119). Fenotip ve genotip arasında korelasyon yoktur (119). Hastaların %50'sinde de-novo mutasyonlar saptanabilir.

Hastalığın kesin tedavisi yoktur.

Böbrek kistleri ve diyabet (RCAD) sendromu ise, geç başlangıçlı çocukluk çağı diyabetinin bir şeklidir. Böbrek kistleri, diabetes mellitus, artmış otizm riski, yüksek karaciğer enzimleri, hiperürisemi ve pankreas ve genital malformasyonlardan oluşan OD bir hastalıktır. HNF1- β geninin patolojik varyantlarından kaynaklanır (120).

ORO-FASİO-DİJİTAL SENDROM

Oro-fasio-dijital sendrom (OFDS) yüz, ağız boşluğu ve parmaklarda şekil bozukluğu ile karakterize hastalıktır. Dokuz farklı tipi tanımlanmıştır. En sık görüleni OFDS1'dir. İlk olarak Fransız diş hekimleri Papillon Leage ve Psaume Jean tarafından tanımlandığı için Papillon-League ve Psaume sendromu olarak da adlandırılır (121). OFDS1 X'e bağlı dominant geçişlidir. OFDS1'de X kromozomunun kısa kolundaki (Xp22.2-p22.3) CXORF5 genindeki mutasyon sorumludur. Erkek fetüsler, kalp ve beyin anomalilerinin neden olduğu intrauterin ölümler nedeniyle kaybedilirler. Dişilerde yüz asimetrisi, hipertelorizm, mikrognați gibi kraniofasial anomaliler, yarı damak, yarı dudak, lobüle dil gibi oral malformasyonlar, brakidaktili, sindaktili, klinodaktili ve polidaktili gibi parmak anomalileri görülür. Hastaların bir kısmında intraserebral kistler, korpus kallozum agenezisi, serebellar agenezi şeklinde nörolojik anomaliler ve zihinsel yetersizlik bulunur (122,123). Çoğunluğu glomerüler kistler olmak üzere bilateral renal kistik hastalığı olan hastalar böbrek yetmezliğine ilerleyebilir (124).

KAYNAKLAR

1. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. *Pediatrics*. 2014;134(3):e833-45.
2. Sweeney WE, Avner ED. Polycystic kidney disease, autosomal recessive. *GeneReviews*. 2014. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1326/#pkd-ar.REF.roy.1997.302 (Accessed on December 02, 2014).
3. Macrae Dell K. The Spectrum of Polycystic Kidney Disease in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(5):339-47.
4. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, et al. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *J Pediatr* 2014; 165:611.
5. Bergmann C. Early and Severe Polycystic Kidney Disease and Related Ciliopathies: An Emerging Field of Interest. *Nephron*. 2019;141(1):50-60.
6. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:1.
7. Bergmann C. Genetics of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Its Differential Diagnoses. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:221.
8. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, et al. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet* 2002; 70:1305.
9. Department of Human Genetics, RWTH Aachen University, Pauwelsstraße 30, D-52074 Aachen, Germany. Mutation Database Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD/PKHD1). www.humgen.rwth-aachen.de (Accessed on January 27, 2015).
10. Bergmann C, Senderek J, Sedlacek B, Pegiazoglou I, Puglia P, Eggermann T, et al. Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1). *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(1):76-89.
11. Menezes LF, Cai Y, Nagasawa Y, et al. Polyductin, the PKHD1 gene product, comprises isoforms expressed in plasma membrane, primary cilium, and cytoplasm. *Kidney Int* 2004; 66:1345.
12. Burgmaier K, Brinker L, Erger F, et al. Refining genotype-phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and PKHD1 gene variants. *Kidney Int* 2021; 100:650.
13. Barth RA, Guillot AP, Capeless EL, Clemmons JJ. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease: variable outcome within one family. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:560.
14. Lu H, Galeano MCR, Ott E, Kaeslin G, et al: Mutations in *dzip11*, which encodes a ciliary transition – zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nat Genet* 2017; 49: 1025-1034.
15. Holthöfer H, Kumpulainen T, Rapola J. Polycystic disease of the kidney. Evaluation and classification based on nephron segment and cell-type specific markers. *Lab Invest* 1990; 62:363.
16. Sweeney WE., Gunay-Aygun M., Patil A., Avner ED. Childhood Polycystic Kidney Disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, eds. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg; 2016. p. 1103-1155.
17. Bernstein J. Hepatic involvement in hereditary renal syndromes. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1987; 23:115.
18. Chen H, Chen H. Polycystic Kidney Disease: Autosomal Recessive Type. *Atlas Genet Diagnosis Couns*. 2017;2347-55.
19. Sweeney WE, Avner ED. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

20. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009;151:296-306.
21. Cole BR, Conley SB, Stapleton FB. Polycystic kidney disease in the first year of life. *J Pediatr* 1987; 111:693.
22. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, et al. Correlation of kidney function, volume and imaging findings, and PKHD1 mutations in 73 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:972.
23. Fonck C, Chauveau D, Gagnadoux MF, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1648.
24. Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:580.
25. Scott J, Shousha S, Thomas HC, Sherlock S. Bile duct carcinoma: a late complication of congenital hepatic fibrosis. Case report and review of literature. *Am J Gastroenterol* 1980; 73:113.
26. Patil A, Sweeney WE, Jr., Avner ED, Pan C. Childhood Polycystic Kidney Disease. In: Li X, editor. *Polycystic Kidney Disease*. Brisbane (AU): Codon Publications Copyright: The Authors.; 2015.
27. Hooper SR. Risk Factors for Neurocognitive Functioning in Children with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:107.
28. Chinali M, Lucchetti L, Ricotta A, et al. Cardiac Abnormalities in Children with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Cardiorenal Med* 2019; 9:180.
29. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Deget F, Holtkamp U, Brodehl J, Geisert J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische, Nephrologie. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1996;85(4):437-45.
30. Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF). *Pediatr Radiol* 2009; 39:100.
31. Raina R, Chakraborty R, Sethi SK, Kumar D, Gibson K, Bergmann C. Diagnosis and Management of Renal Cystic Disease of the Newborn: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(1):125-141.
32. Shukla AR, Kiddoo DA, Canning DA. Unilateral nephrectomy as palliative therapy in an infant with autosomal recessive polycystic kidney disease. *The Journal of urology*. 2004;172(5 Pt 1):2000-1
33. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005; 67:829.
34. Telega G, Cronin D, Avner ED. New approaches to the autosomal recessive polycystic kidney disease patient with dual kidney-liver complications. *Pediatr Transplant* 2013;17:328-35.
35. Sweeney WE, Frost P, Avner ED. Tesevatinib ameliorates progression of polycystic kidney disease in rodent models of autosomal recessive polycystic kidney disease. *World J Nephrol* 2017;6(4):188-200.
36. Willey, C. J. et al. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol. Dial. Transplant*. **32**, 1356–1363 (2017).
37. Boyer, O. et al. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. *Pediatr. Nephrol*. **22**, 380–388 (2007).
38. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2019;393(10174):919–35.
39. Rossetti S, Strmecki L, Gamble V, Burton S, Sneddon V, Peral B, Roy S, Bakkaloglu A, Komel R, Winearls CG, Harris PC. Mutation analysis of the entire PKD1 gene: genetic and diagnostic implications. *Am J Hum Genet*. 2001;68(1):46-63.
40. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggat-Malik AK, San Millan JL, Torra R, Breuning M, Ravine D. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet*. 1999; 353 (9147):103-7.

41. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006; 354:2122–2130.
42. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *American journal of human genetics.* 2016;98(6):1193–207.
43. Mehler K, Beck BB, Kaul I, et al. Respiratory and general outcome in neonates with renal oligo-hydramnios—a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3514.
44. Shamsirsaz A, Bekheirnia RM, Kamgar M, et al. Autosomal-dominant poly-cystic kidney disease in infancy and childhood: progression and outcome. *Kidney Int.* 2005; 68:2218–2224.
45. MacDermot KD, Saggat-Malik AK, Economides DL, Jeffery S. Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1) presenting *in utero* and prognosis for very early onset disease. *J Med Genet.* 1998; 35:13–16.
46. Tee JB, Acott PD, McLellan DH, Crocker JF (2004) Phenotypic heterogeneity in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease at first presentation: a single-center, 20-year review. *Am J Kidney Dis* 43(2):296–303
47. Cheong B, Muthupillai R, Rubin MF, Flamm SD. Normal values for renal length and volume as measured by magnetic resonance imaging. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2007;2(1):38–45.
48. Fick-Brosnahan GM, Tran ZV, Johnson AM, Strain JD, Gabow PA. Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney Int.* 2001;59(5):1654–62.
49. Massella L, Mekahli D, Paripović D, et al. Prevalence of Hypertension in Children with Early-Stage ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:874.
50. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(4):221–8.
51. Rizk D, Chapman A. Treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the new horizon for children with ADPKD. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2008;23(7):1029–36.
52. Seeman T, Dusek J, Vondrichová H, Kyncl M, John U, Misselwitz J, Janda J. Ambulatory blood pressure correlates with renal volume and number of renal cysts in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Blood Press Monit.* 2003;8(3):107–10.
53. Bergmann, C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr. Nephrol.* **30**, 15–30 (2015).
54. Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, Cintra SM, Ajzen SA, Heilberg IP. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2009;4(4):838–44.
55. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW (1993) Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 22(4):513–519
56. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2001;60(5):1631–44.
57. Keith DS, Torres VE, King BF, Zinck H, Farrow GM. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4(9):1661–9.
58. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Baumgarten DA, King BF Jr, Wetzel LH, Kenney PJ, Brummer ME, Bennett WM, Klahr S, Meyers CM, Zhang X, Thompson PA, Miller JP; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):64–9.
59. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):269–76.
60. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, Kaehny WD, Hughes RL, Rubinstein D, et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. *Journal of the American So-*

ciety of Nephrology : JASN. 2004;15(4):1023-8.

61. Harris PC, Torres VE. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. GeneReviews(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993
62. Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15:713.
63. Chapman, A. B. et al. Autosomal – dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a KidneyDisease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* **88**, 17–27 (2015).
64. Reed B, McFann K, Kimberling WJ, Pei Y, Gabow PA, Christopher K, et al. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation.* 2008;52(6):1042-50.
65. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, et al. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:820.
66. Umbreit EC, Childs MA, Patterson DE, Torres VE, LeRoy AJ, Gettman MT. Percutaneous nephrolithotomy for large or multiple upper tract calculi and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol.* 2010;183(1):183-7.
67. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, et al. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2723–2729.
68. Nowak KL, Cadnapaphornchai MA, Chonchol MB, et al. Long-Term Outcomes in Patients with Very-Early Onset Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2016; 44:171.
69. Abbott KC, Agodoa LY. Polycystic kidney disease in patients on the renaltransplant waiting list: trends in hematocrit and survival. *BMC Nephrol.* 2002;23;3:7.
70. Niaudet P. Living donor kidney transplantation in patients with hereditary nephropathies. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:736.
71. Ong, A. C., Devuyt, O., Knebelmann, B. & Walz, G., ERA – EDTA Working Group for Inherited Kidney Diseases. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet* **385**, 1993–2002 (2015).
72. Casteleijn, N. F. et al. Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 69, 210–219 (2017).
73. Ruggerenti P, Remuzzi A, Ondei P, Fasolini G, Antiga L, Ene-Iordache B, Remuzzi G, Epstein FH. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(1):206-16.
74. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, Schrier RW (2014) Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 9(5):889–896
75. Riella C, Czarnecki PG, Steinman TI (2014) Therapeutic advances in the treatment of polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 28(3–4):297–302
76. Wolf MT, Hildebrandt F. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 2011;26(2):181-94.
77. Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1855.
78. Smith CH, Graham JB. Congenital medullary cysts of the kidneys with severe refractory anemia. *Am J Dis Child* 1945;69:369-77.
79. Pramod AB, Foster J, Carvelli L. SLC6 transporters: structure, function, regulation, disease

- association and therapeutics. *Mol Aspects Med.* 2013;34:197–219.
80. Alexander SR, Sullivan EK, Harmon WE, et al. Maintenance dialysis in North American children and adolescents: a preliminary report. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Kidney Int Suppl* 1993; 43:S104.
 81. Srivastava S, Molinari E, Raman S, Sayer JA. Many Genes-One Disease? Genetics of Nephronophthisis (NPHP) and NPHP-Associated Disorders. *Front Pediatr* 2017; 5:287.
 82. Chaki M, Hoefele J, Allen SJ, et al. Genotype-phenotype correlation in 440 patients with NPHP-related ciliopathies. *Kidney Int* 2011; 80:1239.
 83. Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:23.
 84. Caridi G, Dagnino M, Rossi A, et al. Nephronophthisis type 1 deletion syndrome with neurological symptoms: prevalence and significance of the association. *Kidney Int* 2006; 70:1342.
 85. Otto EA, Schermer B, Obara T, et al. Mutations in INVS encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination. *Nat Genet* 2003; 34:413.
 86. Tory K, Rousset-Rouvière C, Gubler MC, et al. Mutations of NPHP2 and NPHP3 in infantile nephronophthisis. *Kidney Int* 2009; 75:839.
 87. Mollet G, Salomon R, Gribouval O, et al. The gene mutated in juvenile nephronophthisis type 4 encodes a novel protein that interacts with nephrocystin. *Nat Genet* 2002; 32:300.
 88. Otto EA, Loeys B, Khanna H, et al. Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nat Genet* 2005; 37:282.
 89. Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF, et al. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nat Genet* 2006; 38:674.
 90. Perrault I, Delphin N, Hanein S, et al. Spectrum of NPHP6/CEP290 mutations in Leber congenital amaurosis and delineation of the associated phenotype. *Hum Mutat* 2007; 28:416.
 91. Attanasio M, Uhlenhaut NH, Sousa VH, et al. Loss of GLIS2 causes nephronophthisis in humans and mice by increased apoptosis and fibrosis. *Nat Genet* 2007; 39:1018.
 92. Kim YS, Kang HS, Herbert R, et al. Kruppel-like zinc finger protein Glis2 is essential for the maintenance of normal renal functions. *Mol Cell Biol* 2008; 28:2358.
 93. Khanna H, Davis EE, Murga-Zamalloa CA, et al. A common allele in RPGRIP1L is a modifier of retinal degeneration in ciliopathies. *Nat Genet* 2009; 41:739.
 94. Otto EA, Hurd TW, Airik R, et al. Candidate exome capture identifies mutation of SDCCAG8 as the cause of a retinal-renal ciliopathy. *Nat Genet* 2010; 42:840.
 95. Taschner M, Bhogaraju S, Lorentzen E. Architecture and function of IFT complex proteins in ciliogenesis. *Differentiation* 2012; 83:S12.
 96. Hoefele J, Wolf MT, O'Toole JF, et al. Evidence of oligogenic inheritance in nephronophthisis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2789.
 97. Waldherr R, Lennert T, Weber HP, Fodisch HJ, Schare K. The nephronophthisis complex. A clinicopathologic study in children. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982;394(3):235-54.
 98. Srivastava S, Sayer JA. Nephronophthisis. *J Pediatr Genet* 2014; 3:103.
 99. Braun DA, Hildebrandt. Ciliopathies. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9(3).
 100. Niaudet P. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of nephronophthisis. Mattoo TK, Perrone RD (Eds), In: *UpToDate* Dec 2021.
 101. Wolf MT. Nephronophthisis and related syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27:201.
 102. Tory K, Lacoste T, Burglen L, et al. High NPHP1 and NPHP6 mutation rate in patients with Joubert syndrome and nephronophthisis: potential epistatic effect of NPHP6 and AHI1 mutations in patients with NPHP1 mutations. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1566
 103. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol* 2013;12:894-905.
 104. Baala L, Romano S, Khaddour R, et al. The Meckel-Gruber syndrome gene, MKS3, is mutated in Joubert syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80:186.
 105. Arts H, Knoers N. Cranioectodermal Dysplasia. *Gene Reviews* 2013;1993-2018.

106. Hildebrandt F. Nephronophthisis and Medullary Cystic Kidney Disease in Children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, eds. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg; 2016. p. 1079-101.
107. Bukanov NO, Smith LA, Klinger KW, Ledbetter SR, Ibraghimov-Beskrovnaya O. Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature* 2006;444(7121):949-52.
108. Slaats GG, Lilien MR, Giles RH. Nephronophthisis:should we target cysts or fibrosis? *Pediatr Nephrol* 2016;31(4):545-54.
109. Loftus H, Ong AC. Cystic kidney diseases: many ways to form a cyst. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(1):33-49.
110. Bleyer AJ, Hart PS, Kmoch S. Hereditary interstitial kidney disease. *Semin Nephrol* 2010; 30:366.
111. Dahan K, Devuyst O, Smaers M, et al. A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2883.
112. Puig JG, Miranda ME, Mateos FA, et al. Hereditary nephropathy associated with hyperuricemia and gout. *Arch Intern Med* 1993; 153:357.
113. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002; 39:882.
114. Bleyer AJ, Zivná M, Hulková H, et al. Clinical and molecular characterization of a family with a dominant renin gene mutation and response to treatment with fludrocortisone. *Clin Nephrol* 2010; 74:411.
115. Katabathina VS, Kota G, Dasyam AK, et al. Adult renal cystic disease: a genetic, biological, and developmental primer. *Radiographics* 2010; 30:1509.
116. Borges Oliva MR, Hsing J, Rybicki FJ, Fennessy F, Mortele KJ, Ros PR. Glomerulocystic kidney disease: MRI findings. *Abdom Imaging* 2003;28:889-92.
117. Nakayama M, Nozu K, Goto Y, et al. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:1073-9
118. Bellanne-Chantelot C, Chauveau Dominique, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med*. 2004;140:510-7.
119. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A, et al. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1079-90.
120. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JF, Nijenhuis T. Hepatocyte nuclear factor 1beta-associated kidney disease: more than renal cysts and diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:345-53.
121. Papillon-Léage, Psaume J. Une malformation héréditaire de la maqueuse buccale: brides et freins anormaux. *Rev Stomatol* 1954; 55: 209-227.
122. Usefian E, Khozeime F. A case of the rare orofaciadigital syndrome type I. *J Research Med Sci* 2005; 10: 231-235.
123. Leao MJ, Ribeiro-Silva ML. Orofacioidigital syndrome type I in a patient with severe CNS defects. *Pediatr Neurol* 1995; 13: 247-251.
124. Saal S, Faivre L, Aral B, Gigot N, Toutain A. Et al. Renal insufficiency, a frequent complication with age in oral-facial-digital syndrome type I. *Clin Genet*. 2010;77(3):258-65.