



Nierenzysten- Zystennieren:

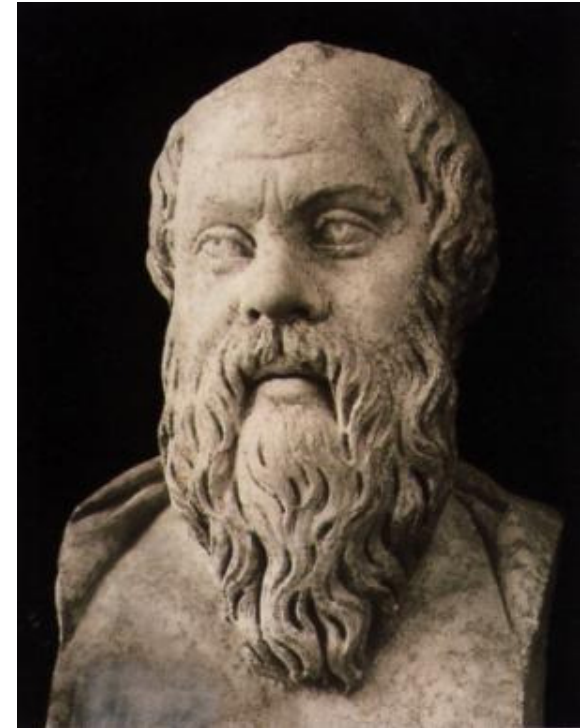
Das Lehrbuch ist immer Jahre zurück...

oder

warum die Genetik die kleine Schwester der Pädiatrie ist.



οἶδα οὐκ εἰδώς oîda ouk eidōs!



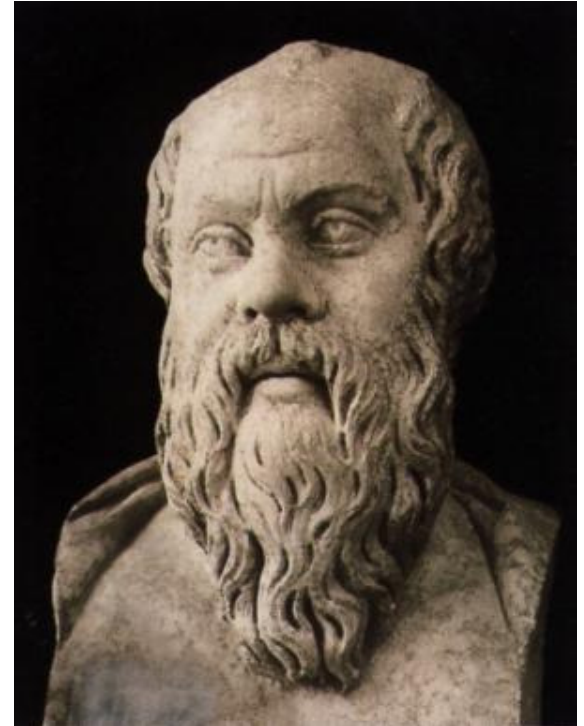
Cogito, ergo sum!

TTC21B?

οἶδα οὐκ εἰδώς oîda ouk eidōs -

→ Ich weiss, dass ich nichts weiss!

→ Was tun...?



- 1. Neue (?!) Krankheit
- 2. Klassifikation: Nierenzysten - Zystennieren
- 3. Spektrum der autosomal rezessiven polyzystischen Nieren (ARPKD)

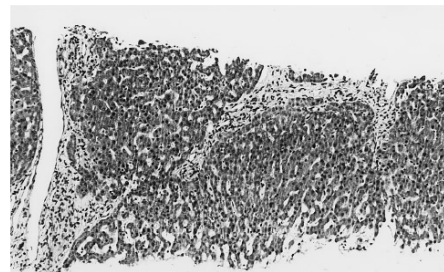
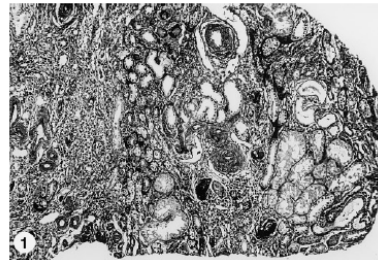
1. Familie S

- 5 Monate altes Mädchen: Fieber und trüber Urin

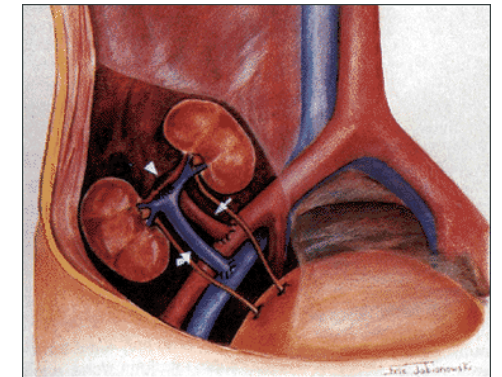


?

„Familiensaga“ S: Schwester und Bruder



Infant-en bloc
Transplantation



OMIM: MIM ID 602114

Human Mutation: 2010

Schwester S * 15.5.1990

- 2. Kind nicht verwandter gesunder Schweizer Eltern

- Schwangerschaft und Geburt: unauffällig

- **5 Monate (1990)**

- ☐ trüber Urin

- ☐ Fieber

- ☐ Ultraschall: Nieren etwas hyperechogen

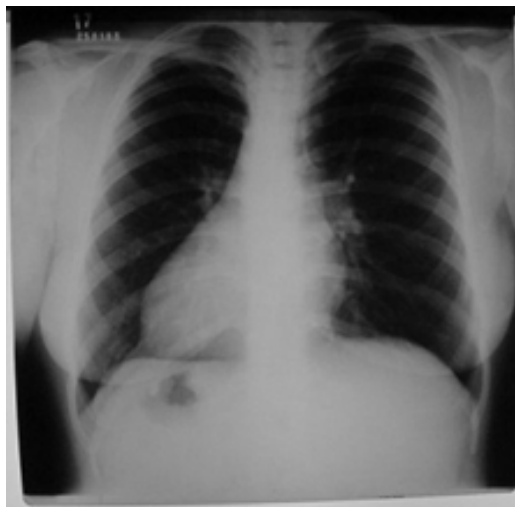
→ **Pyelonephritis**



Abklärungen

- Situs inversus totalis
- Vesiko-ureteraler Reflux (VUR) beidseits
- Plasma-Kreatinin: leicht $\uparrow$ (51 $\mu\text{mol/l} \approx 0,6 \text{ mg/dl}$)
- Proteinurie: 3,5 g/d, aber klinisch keine Ödeme

→ **keine „simple“ Pyelonephritis mit VUR, aber ??**



Verlauf (1)

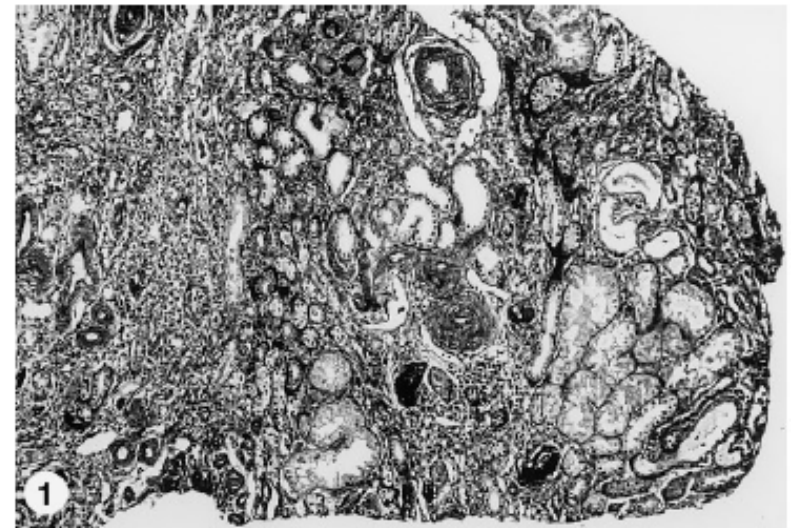
■ 15 Monate

- ☐ Persistenz der Proteinurie
- ☐ Kreatinin $\uparrow$: 80 $\mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl)

■ Nierenbiopsie

- ☐ sklerosierte Glomeruli
- ☐ atrophe Tubuli
- ☐ Lymphozyten im Interstitium
- ☐ keine Zysten
- ☐ keine „Dysplasie“

→ **keine spezifische Diagnose /
Klassifikation möglich**



Verlauf (2)

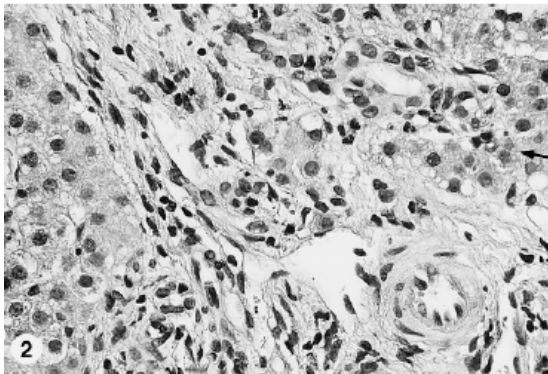
■ 2 Jahre

- hypertensive Krise: 185 mm Hg systolisch
- terminales Nierenversagen → Peritonealdialyse

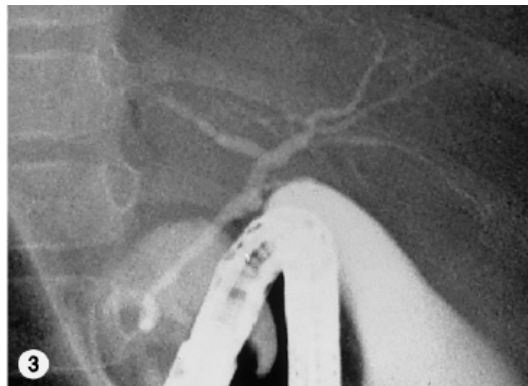
■ 3,5 Jahre

- Leber: ↑ AST/ALT, ↑↑↑ gamma-GT; Ultraschall „normal“

■ Leberbiopsie



ERCP



Literatur / Collegae

- PubMed
- OMIM
- ... alle ratlos



Diagnose(n)

■ Nieren

- ☐ nicht klassifizierbare tubulo-interstitielle Nephropathie

■ Leber / Gallenwege

- ☐ vereinbar mit primär sklerosierender Cholangitis
- ☐ alle möglichen DD (Infekte, Stoffwechsel..) ausgeschlossen

■ Varia:

- ☐ vesiko-ureteraler Reflux
- ☐ Situs inversus totalis
- ☐ normale kognitive Entwicklung

Fragen ??

■ Differentialdiagnose(n) / Ursachen ...

- ☐ angeborene Malformation: multigenetisch, toxisch ...?
- ☐ Korrelation: Nieren - Leber - S. inversus... Ciliendysfunktion ?
- ☐ „Sequenz“ / Syndrom: passt zu nichts ..., auch nicht zu „Renal-hepatic-pancreatic dysplasia“
- ☐ neue (?) monogenetische Krankheit → Untersuchung Familie

■ Lebererkrankung

- ☐ Diagnose ? Autoimmune / immunologische Krankheit?
- ☐ Prognose ?
- ☐ Therapie ? Immunsuppression nach Nieren-TPL

Bruder S * 4.11.1988

- 1. Kind
- Schwangerschaft und Geburt: unauffällig
- **4 Jahre (1992)**
 - ☐ **Anamnese von Eltern**
 - ☐ bisher immer gesund
 - ☐ **Aerzte**
 - ☐ Vorsichtig: Krankheit der Schwester vererbt?

Befunde

- „gesunder“ Knabe, aber Hypertonie: 140 / 100 mm Hg
- kein Situs inversus, kein vesikoureteraler Reflux
- Kreatinin ↑: 91 $\mu\text{mol/l}$ (1,1 mg/dl)
- Urinstix: milde Proteinurie (1+)
- Leber: gamma-GT leicht ↑
- Ultraschall: Nieren hyperechogen; Leber / Gallenwege „normal“
- **6 Jahre**
 - terminales Nierenversagen → Hämodialyse
 - gamma-GT ↑ ↑ → Leberbiopsie / ERCP: wie bei Schwester

Schwester und Bruder

■ Nieren-Transplantation mit Infant-en bloc

- ☐ immer sehr gute Funktion
- ☐ aktuell:
 - ☐ Alter: 20 / 22 Jahre
 - ☐ Kreatinin: 13 / 14 Jahre nach TPL: < 100 $\mu\text{mol/l}$

■ Leber

- ☐ gamma-GT weiterhin leicht $\uparrow$: 100 – 200 U/l
- ☐ Funktion normal
- ☐ Ultraschall: Leber und Gallenwege „normal“
 - keine weiteren Abklärungen: MRCP, Biopsie ...

Konklusion Familie S (1)

- „Progressive tubulointerstitial nephropathy with cholestatic liver disease“
- wahrscheinlich autosomal rezessiv: OMIM: MIM ID 602114
 - One Mendelian Inheritance in Man
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>
- ? defektes Protein in Cilien
 - seit 1992 Suche nach Gen-Mutation

Konklusion Familie S (2)

■ Patient genau untersuchen

- ☐ Suche nach weiteren Befunden
- ☐ unpassende Befunde hinterfragen ...

■ Familienuntersuchung: Genetische Ursache ?

- ☐ Anamnese
- ☐ auch „gesunde“ Geschwister genau untersuchen

■ erfahrene Collegae um Rat fragen

■ Literatursuche

- ☐ Internet: Pubmed – OMIM – ...

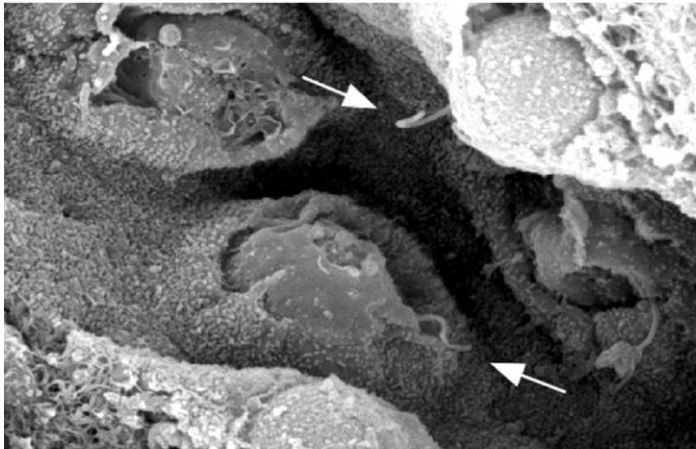
→ **Lehre: Lehrbuch ist leer und Jahre zurück**



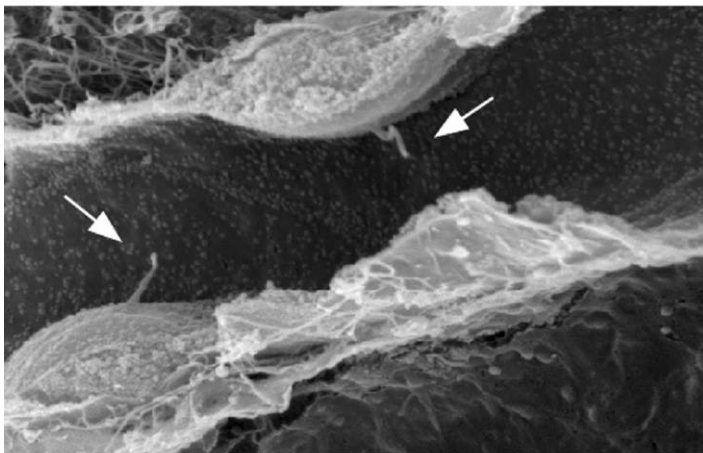
Konklusion Familie S (3)

- **Dranbleiben 20 Jahre lang = 1990 - 2010**
- Davis EE ... Neuhaus TJ ... Hildebrandt F ... (2011) **TTC21B** contributes both causal and modifying alleles across the ciliopathy spectrum. Nature Genetics
- Otto EA Neuhaus TJ ... Hildebrandt F (2011) **Mutation analysis of 18 nephronophthisis-associated ciliopathy disease genes using a DNA pooling and next-generation sequencing strategy.** J Med Genet
- **TTC21B: compound heterozygote Mutation**
 - c.448T>C p.W150R
 - c.3264-3C>G Splice site

B

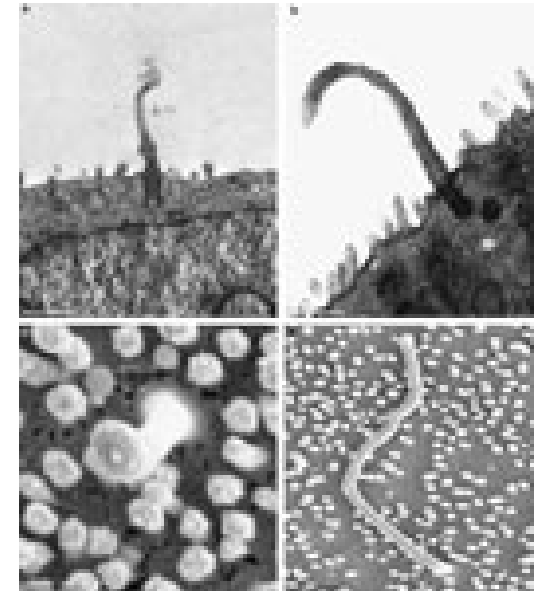


C



Renal tubules

[www.pnas.org/content/101/23/8664/
F5.large.jpg](http://www.pnas.org/content/101/23/8664/F5.large.jpg)



Cholangiozyten

[www.nature.com/.../v86/n9/thu
mbs/3700448f5th.jpg](http://www.nature.com/.../v86/n9/thu
mbs/3700448f5th.jpg)

■ **TTC21B**

- **Cilienprotein**

- **compound heterozygote Mutation**

■ c.448T>C p.W150R

- **Mis-sense** Mutation: DNA Nukleotid Position 448:T>C

- AA Nr. 150: Austausch (W)Tryptophan → (R)Arginin

■ c.3264-3C>G Splice site Mutation

- 3. letzte Position am Ende des Introns (Beginn nächstes Exon)

- C>G

- Störung des Splicing

Konklusion Familie S (4)

- Progressive tubulointerstitial nephropathy and cholestatic liver disease
 - AR-Cilienerkrankung der Nierentubuli und Gallenwege
 - keine "-itis" (z.B. Sclerosing cholangitis)
- Langzeitprognose der Gallenwegserkrankung?
- Andere Organe?
 - Hirn: normale intellektuelle Entwicklung
 - Augen: bisher normal / keine Retinitis pigmentosa
 - Situs inversus (Risiko 50%!)
 - ...



<http://www.HGVS.org/mutnomen/>
HUGO-MDI initiative

■ DNA

□ *A, G, C, T* **A**denin - **G**uanin - **C**ytosin - **T**hymidin

□ *c.957*

■ RNA

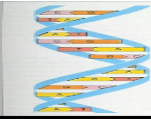
□ *a, g, c, u* statt T (DNA) **U**racil

□ *r.957a*

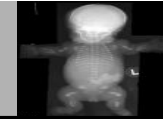
■ Protein

□ *three / one letter amino acid code*

□ *X = stop codon*



Fehler im genetischen Code Mutationen



Mutationstypen - Beispiele

Normalfall: DIE KUH IST GUT UND HAT MUT

Missense: DIE KUH IST GUT UND HAT **WUT**

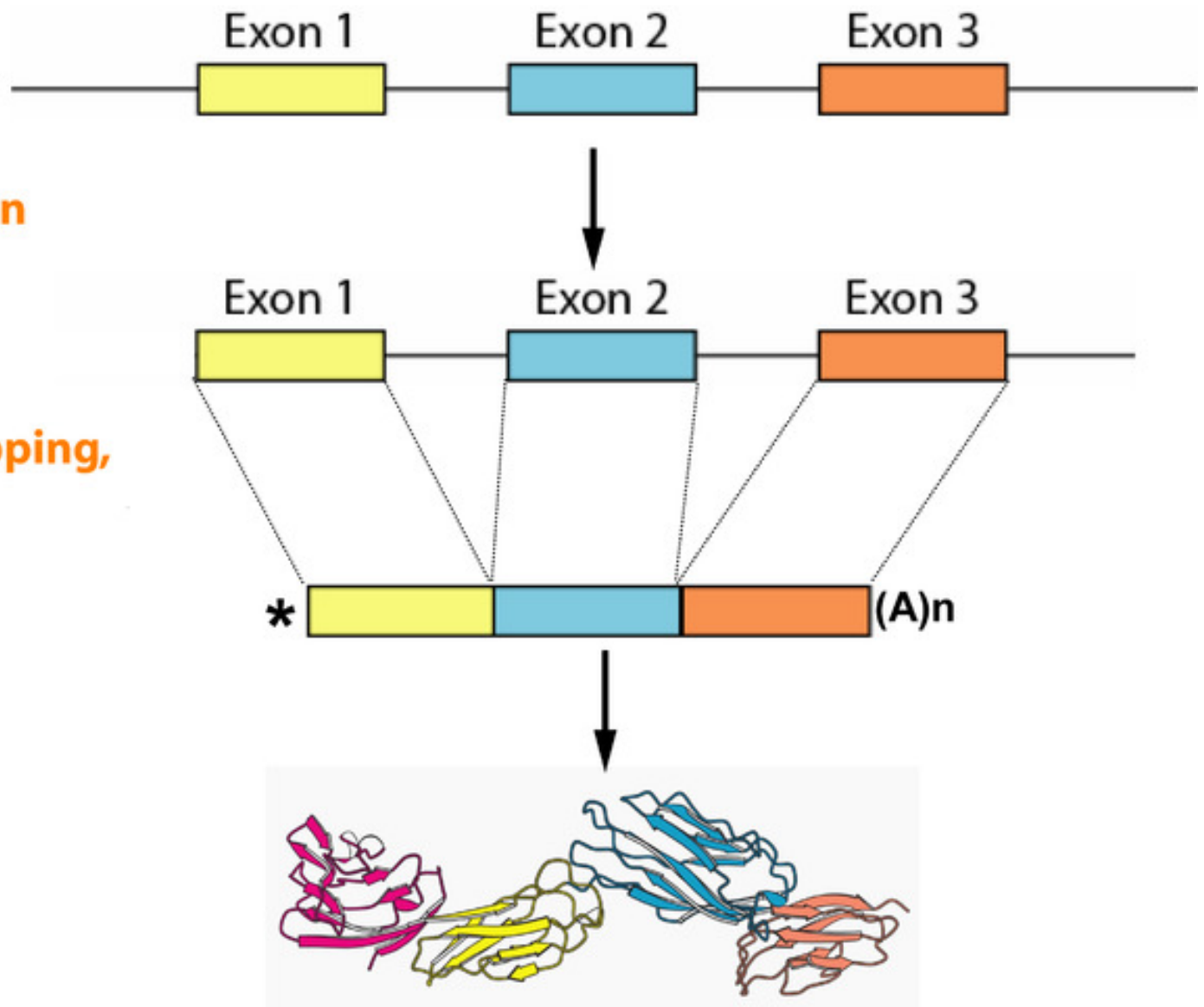
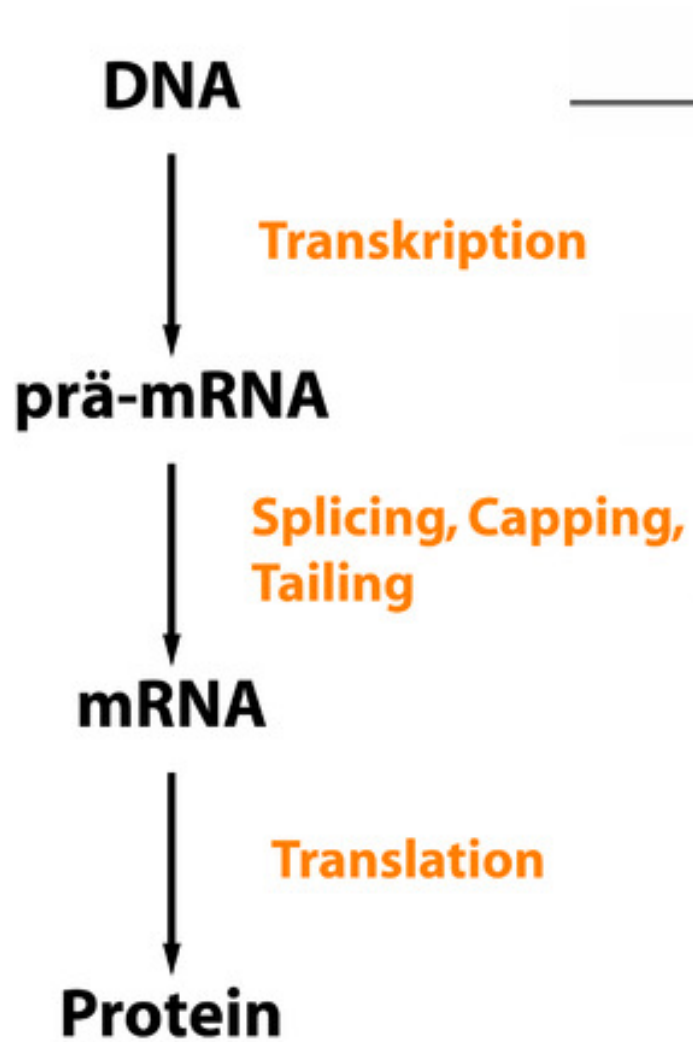
Nonsense: DIE KUH IST **GUX** UND HAT MUT

Insertion: DIE KUH IST **DAS** GUT UND HAT MUT

Duplikation: DIE KUH IST GUT **GUT** UND HAT MUT

Deletion: DIE KUH HAT MUT

Frameshift: DIE KUH **ISS TGU TUN DHA TMU**



Nomenklatur Nukleotide - Aminosäuren

One letter code	Three letter code	Amino acids	64 (=4 ³) Possible codons Adenin - Cytosin - Guanin - Thyminidin (RNA: statt T Uracil)
A	Ala	Alanine	GCA, GCC, GCG, GCT
B	Asx	Asparagine or Aspartic acid	AAC, AAT, GAC, GAT
C	Cys	Cysteine	TGC, TGT
D	Asp	Aspartic acid	GAC, GAT
E	Glu	Glutamic acid	GAA, GAG
F	Phe	Phenylalanine	TTC, TTT
G	Gly	Glycine	GGA, GGC, GGG, GGT
H	His	Histidine	CAC, CAT
I	Ile	Isoleucine	ATA, ATC, ATT
K	Lys	Lysine	AAA, AAG
L	Leu	Leucine	CTA, CTC, CTG, CTT, TTA, TTG
M	Met	Methionine	ATG = Translations-Initiator / Start-Codon

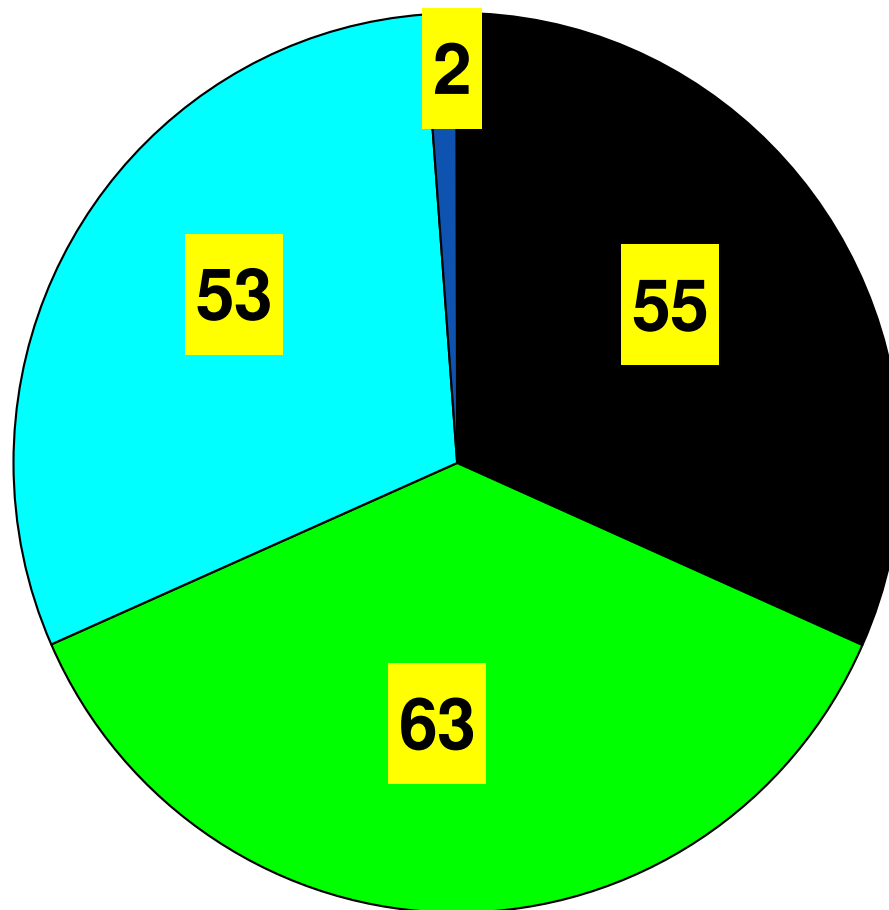
Nomenklatur Nukleotide / Aminosäuren

N	Asn	Asparagine	AAC, AAT
P	Pro	Proline	CCA, CCC, CCG, CCT
Q	Gln	Glutamine	CAA, CAG
R	Arg	Arginine	AGA, AGG, CGA, CGC, CGG, CGT
S	Ser	Serine	AGC, AGT, TCA, TCC, TCG, TCT
T	Thr	Threonine	ACA, ACC, ACG, ACT
V	Val	Valine	GTA, GTC, GTG, GTT
W	Trp	Tryptophan	TGG
X	X	Stop codon (oder Nonsense codon)	TAA, TAG, TGA
Y	Tyr	Tyrosine	TAC, TAT
Z	Glx	Glutamine or Glutamic acid	CAA, CAG, GAA, GAG

OMIM: **TTC21B** = **TETRATRICOPEPTIDE REPEAT DOMAIN 21B**

[Tran et al. \(2008\)](#) found that the 'alien' (aln) locus in mouse encodes a **novel protein** which [Tran et al. \(2008\)](#) called **Thm1 for 'tetratricopeptide repeat-containing hedgehog modulator-1' which localizes to cilia**. Aln mutant cilia have bulb-like structures at their tips in which intraflagellar transport (IFT) proteins such as Ift88 ([600595](#)) are sequestered, characteristic of *Chlamydomonas reinhardtii* and *Caenorhabditis elegans* retrograde IFT mutants. RNA interference knockdown of **TTC21B, the gene which encodes Thm1**, in mouse intermedullary collecting duct cells expressing an Ift88-enhanced yellow fluorescent protein fusion recapitulated the aln-mutant cilia phenotype, and live imaging of these cells revealed impaired retrograde intraflagellar transport. In contrast to previously described IFT mutants, Smoothened ([601500](#)) and full-length glioblastoma (GLI; [165220](#)) proteins localize to aln-mutant cilia. [Tran et al. \(2008\)](#) hypothesized that the aln retrograde IFT defect causes sequestration of IFT proteins in aln-mutant cilia and leads to the overactivated Sonic hedgehog (SHH; [600725](#)) signaling phenotype. Specifically, the aln mutation uncouples the roles of anterograde and retrograde transport in Sonic hedgehog signaling, suggesting that anterograde IFT is required for GLI activation and that retrograde IFT modulates this event.

173 Kinder mit ESRF: 1970-2008



■ erworbene
Krankheit

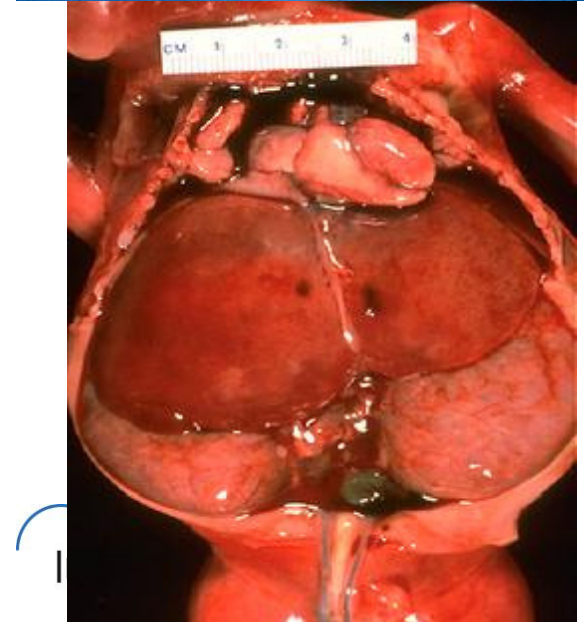
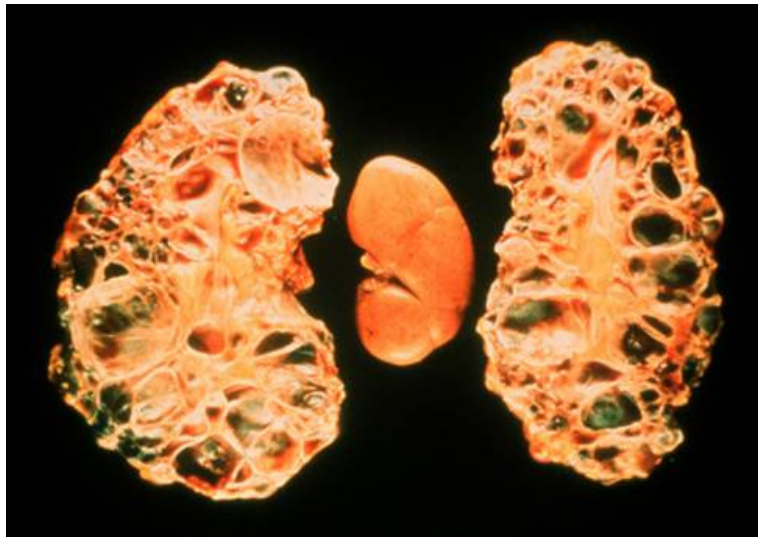
■ Erbkrankheit =
monogen vererbt

■ Multifaktorielle
Malformation

■ noch unklar

2. Zystennieren – Nierenzysten

- In alten Lehrbüchern „erfrischend“ simpel...
 - Autoren: meistens Pathologen
 - adulte vs infantile Zystennieren →



„Adult-Pathologie: heute“

Zystennieren - Nierenzysten

Bisceglia M et al.

Renal cystic diseases: a review.

Adv Anat Pathol

2006;13:26-56

mindestens 17 (!) Unterformen ...

1. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)
 - i. Classic ADPKD of adults and older children
 - ii. ADPKD in infants (in the spectrum of glomerulocystic disease)
 - iii. Classic ADPKD associated with, tuberous sclerosis ("*contiguous gene syndrome*": *ADPKD-TSC/TSC2-PKD1*)
2. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)
 - i. Classic ARPKD of newborn and young infants
 - ii. ARPKD and congenital hepatic fibrosis in older children and adults
3. Unilateral renal cystic disease (URCD) or localized or segmental cystic disease of the kidney
4. Solitary and multiple renal simple cysts
5. Dysplastic kidney
 - i. Multicystic dysplastic kidney
 - ii. Hypoplastic dysplastic kidney
 - iii. Dysplasia associated with lower tract obstruction
 - iv. Segmental dysplasia
6. Pluricystic kidney of multiple malformations syndromes (e.g., diffuse cystic dysplasia of the kidney: see at 11iii)
7. Juvenile nephronophthisis (JNPHP) and medullary cystic kidney disease (MCKD)
8. Medullary sponge kidney
9. Glomerulocystic kidney disease (GCKD)
 - i. familial infantile ADPKD-GCKD
 - ii. familial GCKD in older individuals
 - iii. sporadic GCKD
 - iv. familial hypoplastic GCKD
 - v. hypertrophic GCKD and (secondary) glomerulocystic kidney (GCK)
10. Multilocular renal cyst - cystic nephroma (MLC-CN) and congeners (cystic partially differentiated nephroblastoma [CPDN]; nephroblastoma with cysts; cystic congenital mesoblastic nephroma [cystic CMN])
11. Renal cysts in hereditary syndromes
 - i. tuberous sclerosis (TSC) (classical cystic kidney; cystic kidney of ADPKD phenotype [ADPKD-TSC / TSC2-PKD1]; cystic kidney of GCK phenotype)
 - ii. von Hippel-Lindau syndrome (vHL)
 - iii. diffuse cystic dysplasia of the kidney of multiple congenital malformations (see at 6 Meckel's syndrome and variants; other genetic syndromes)
12. Renal lymphangioma / peripyelic-pericalyceal lymphangiectasis (hygroma renalis)
13. Pyelo-calyceal cyst; peripelvic/parapelvic cyst; peripelvic/perinephric pseudocyst; lymphocele
14. Acquired renal cystic disease
15. Renal cell carcinoma with cystic change
 - i. Multilocular cystic renal cell carcinoma
 - ii. Unilocular cystic renal cell carcinoma
 - iii. Carcinoma arising in a unilocular cyst
 - iv. Necrotic cystic renal cell carcinoma
 - a. Extensively necrotic (>99%) cystic renal cell carcinoma
 - b. Necrotic (>50%) cystic renal cell carcinoma with readily identifiable nests of tumor cells
 - v. Carcinoma arising in the background of ADPKD
 - vi. Tubulo-cystic carcinoma of the kidney
 - vii. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney
 - viii. Renal medullary carcinoma
16. Primary renal sarcoma
 - i. Renal synovial sarcoma
 - ii. Clear cell sarcoma
17. Pseudo-cystic change of the kidney (hydronephrosis)

Varia:

- Chronische Hypokaliämie
- renale distal tubuläre Azidose
-

■ **Potter Syndrome**

- **Edith Potter, Chicago (1901-93)**

- **frühere Einteilung der pränatalen "Befunde"**

- **Type I:** Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD)

- **Type II:** Bilateral Renal Adysplasia / renal agenesis

- **Type III:** Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

Type 1, 2 (3?)

- **Type IV:** longstanding obstruction leading to cystic kidneys

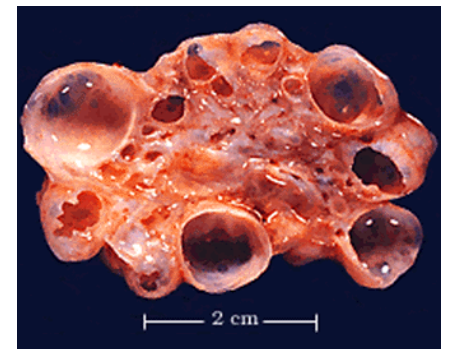
- **Cave!**

- **Korrelation Genotyp - Phänotyp oft **nicht** eindeutig!**

- **Potter-Klassifikation nicht mehr verwenden**

Nieren + Zysten in der Pädiatrie

- **Isolierte Nierenzysten:** selten bei Kindern
- **Renale Dysplasie / Hypoplasie / Hypodysplasie**
 - ganze Niere vs segmental - Oberpol - Unterpol
 - unilateral - bilateral
- **Multizystische Dysplasie (MCDK)**
 - funktionslose Niere
 - unilateral / segmental / bilateral (†)
- **Cave!**
 - +/- kontralaterale renale / urologische Malform.
 - isoliert / syndromal: Gruber-Meckel / Jeune ...



Nieren + Zysten in der Pädiatrie

■ Nephronophthise (Medullary cystic disease)

- Häufigste AR Nieren-Krankheit in CH

- ≥ 18 Gen-Loci (*jedes Jahr: + 1...*)

- +/- extrarenale Manifestationen

- Retinitis pigmentosa

- Joubert Syndrom

- Leberfibrose

- Amaurose ...



Fanconi

1951

Klinik /

Histologie

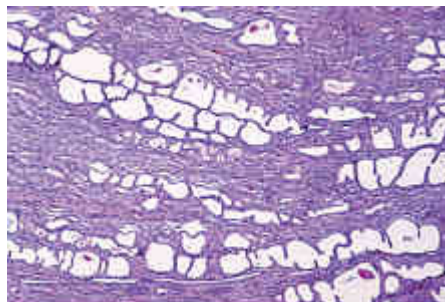


Hildebrandt

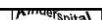
1997

Genetik /

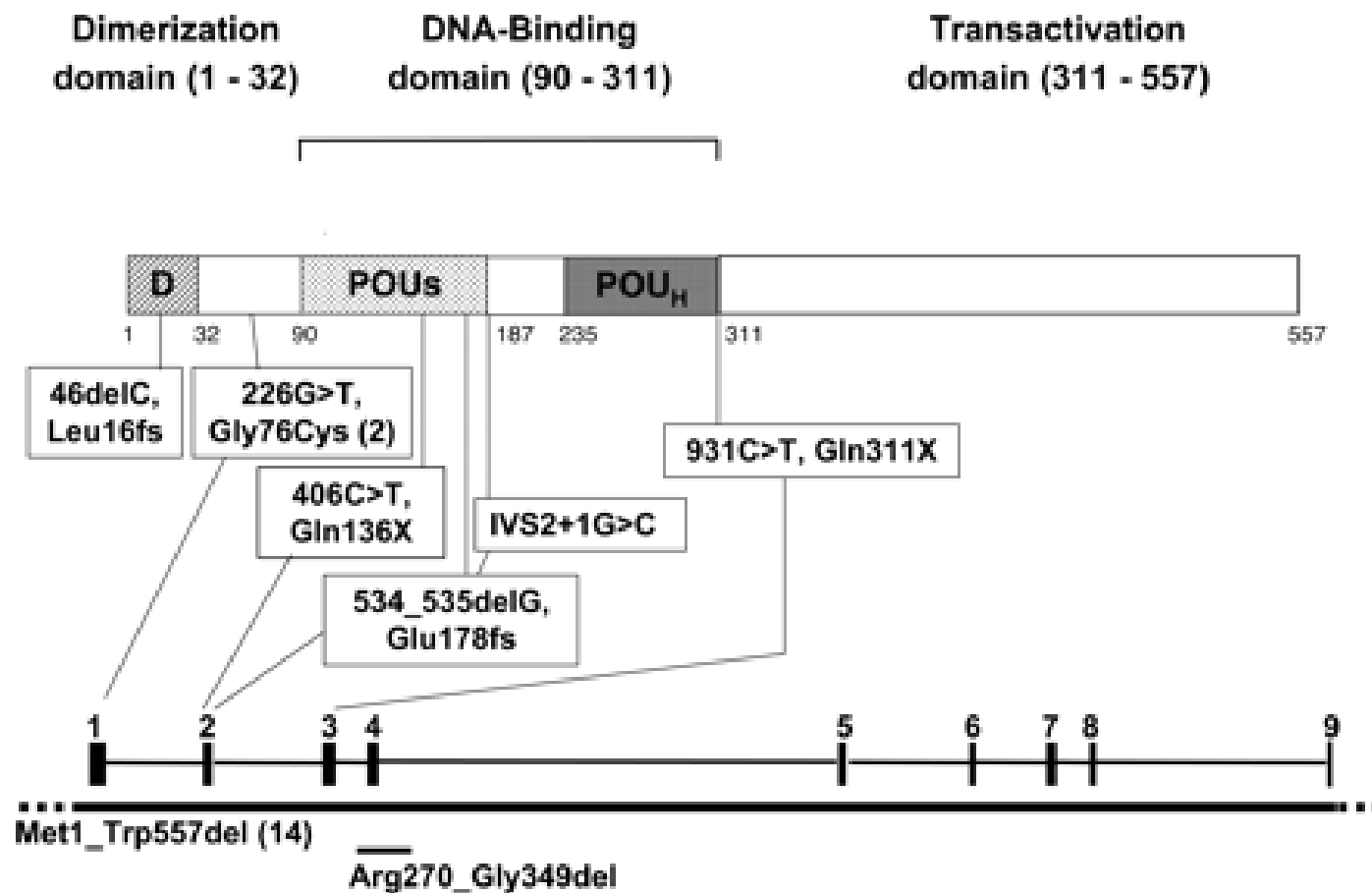
www.renalgenes.org



© 2000 Elsevier Inc.

KINDERHOSPITAL LOZERN 

■ „Renal paediatric gene of the year 2006“?



HNF-1 β = Hepatocyte nuclear factor-1 β

- MCDK und kontralaterale Nephropathie
- bilaterale Nierenzysten (im US "atypisch" für ARPKD/ADPKD)
- bilaterale Hypo-/dysplasie

→ **20 – 50%: Mutationen im HNF-1 β** (Ulinski et al 2006, JASN)
AD, 50% de novo, meistens Deletion

■ Phänotyp

- progressive N'insuffizienz, selten Dialyse/TPL bei Kindern
- **Mg ↓**: HNF-1 β aktiviert FXYD2 → renale Mg-Resorption ↑
- **MODY-5**: selten bei Kindern, > 50% bei Adulten

■ „Klassifikation“

- früher: „Familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease“
- heute: **„Renal cysts and diabetes syndrome“: RCAD**





■ Weitere monogenetische Krankheiten mit Nierenzysten

- **ARPKD: autosomal rezessiv polyzystische Nieren**

- **ADPKD: AD polyzystische Nieren**

- AD: Medullary cystic disease (Typ 1, 2 ...?)

- AD: Tuberöse Sklerose (Typ 1, 2 ...?)

- AD: von Hippel-Lindau

- AD / AR ? : Medulläre Schwammnieren

- AR: Bardet-Biedl (> 16 Gene ...)

- XL: Oro-facio-digitaless Syndrom Typ 1

- und

■ **Zystische Tumoren:** benigne / maligne

→ „**Lehre**“: **Journals lesen, lesen, lesen** ...

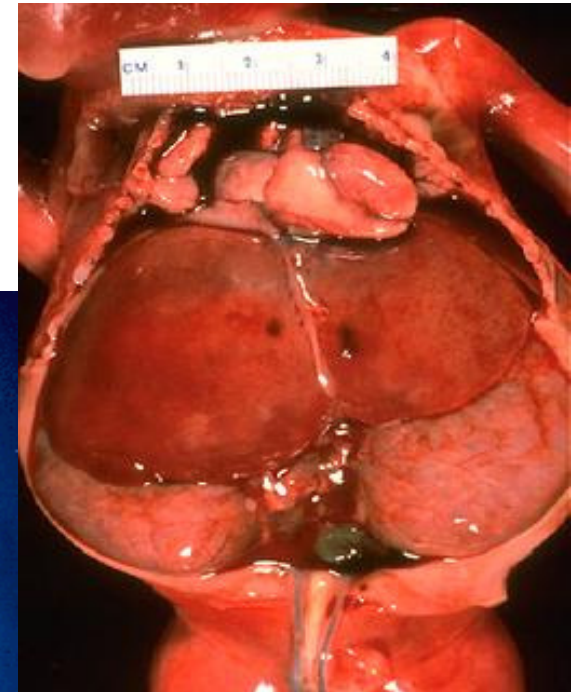
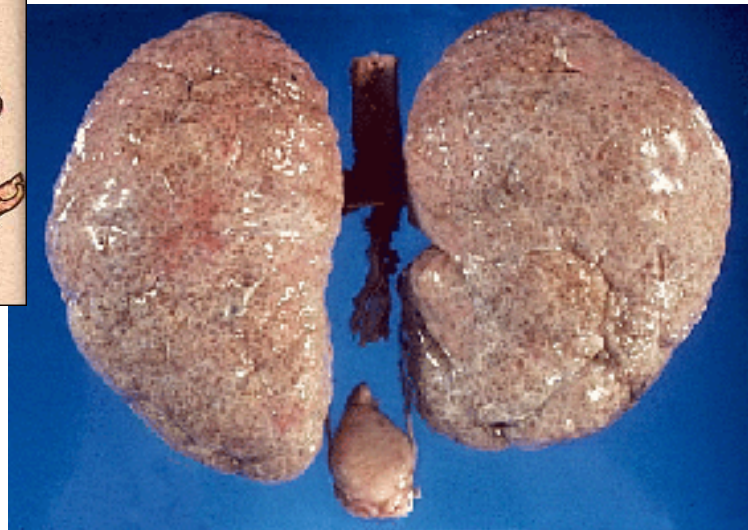
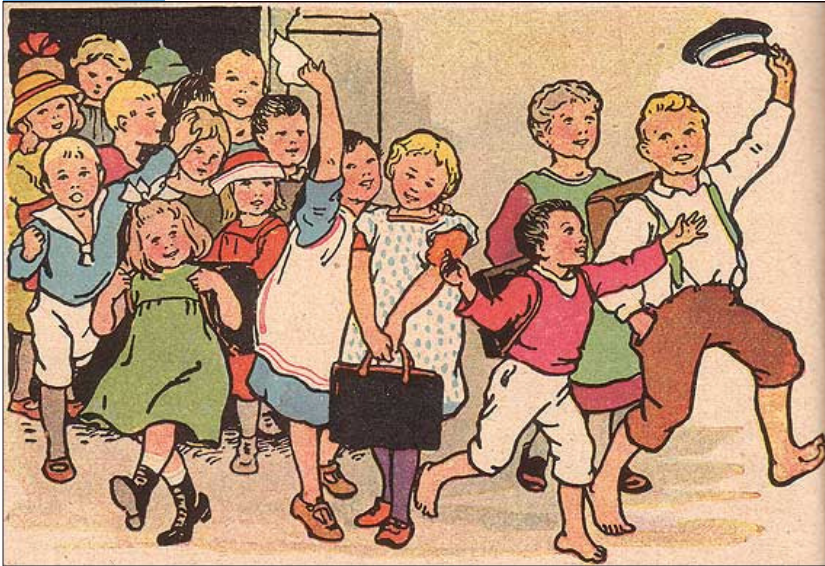


3. ARPKD

Gen: PKHD1 = polycystic kidney and hepatic disease 1

Protein: Fibrocystin/Polyductin: Membranprotein in Cilien

**Assoziation
zu ARPKD ?**



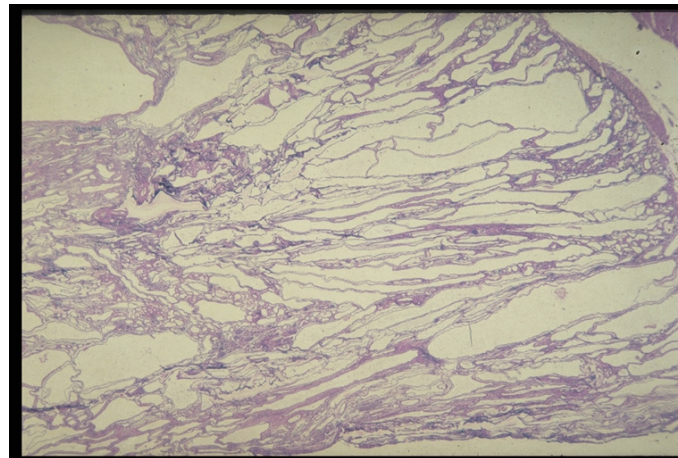
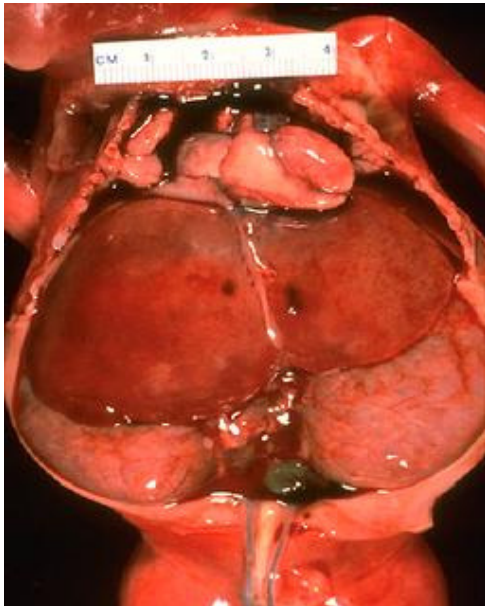
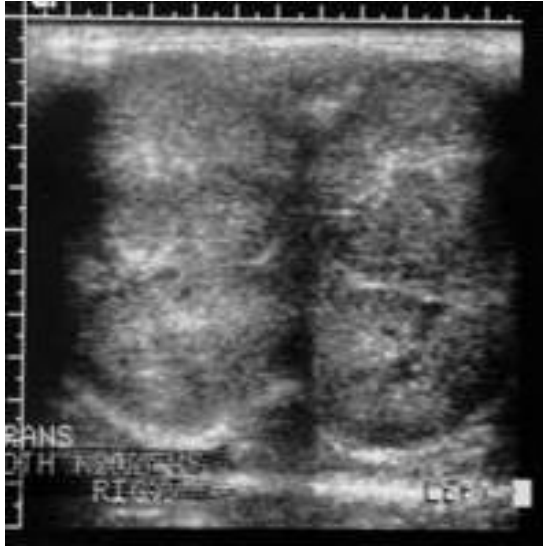
Sie erhalten Anfrage betreffend Prognose ARPKD

- Da Sie sich etwas unsicher fühlen, fragen Sie weiter.
Sie wenden sich an ?

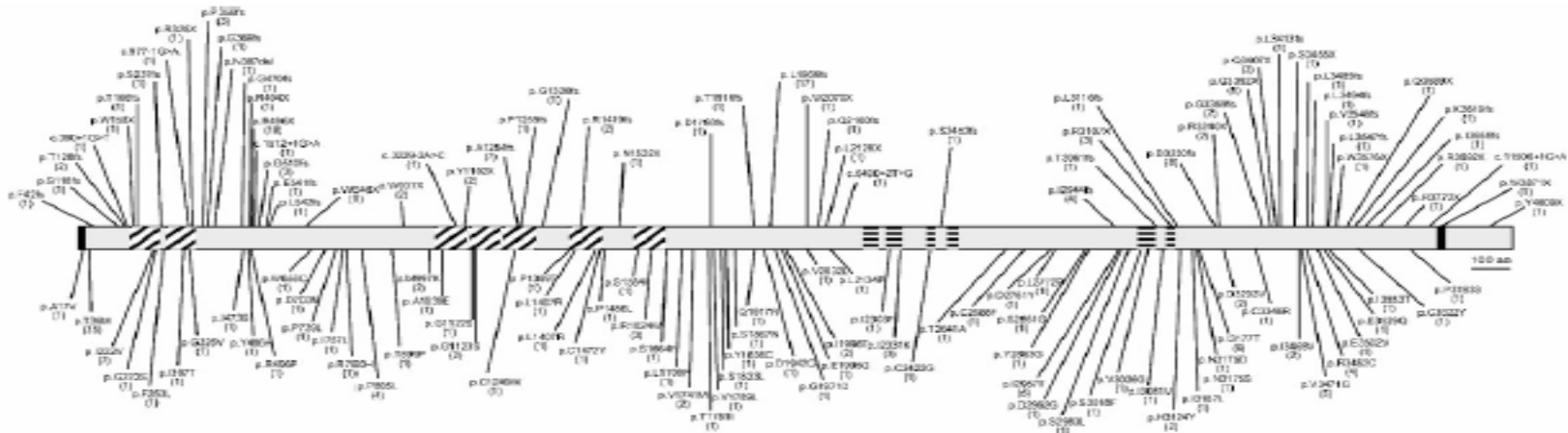
- ☐ Pathologe
- ☐ Geburtshelfer
- ☐ Genetiker
- ☐ Neonatologe
- ☐ Pädiater
- ☐ Pädiatrischer Nephrologe
- ☐ „Adult“-Nephrologe

- Werden sich die Antworten unterscheiden?
 - ☐ wenn ja, warum ...

Pathologie ARPKD



Genetik ARPKD (Bergmann et al 2004, Hum Mutat)



■ PKHD1-Gen ist riesig mit vielen Mutationen ...

- oft „privat“ = jede Familie hat eigene Mutation
- „Missense“ = Protein hat noch „Restfunktion“
- „Truncating“ = nonsense / frameshift deletions, insertions, duplications / splice-site = meist *Null-Funktion*

■ Genträger: 1 : 70 → Inzidenz: $70 \times 70 \times 4 \approx 1 : 20'000$

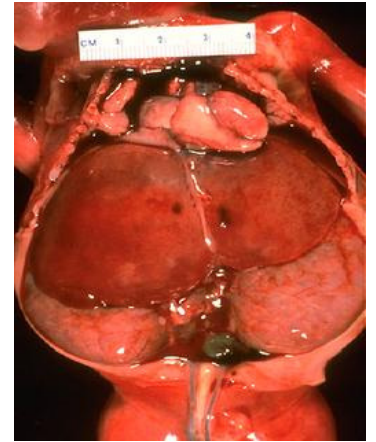
Klinik ARPKD

■ Breites Spektrum

- Interruptio bei Oligo-/Ahydramnion
- Klassische ARPKD: Neugeborene/Kleinkinder
- **Zufallsbefund: Klein- und Schulkinder**
US: hyperechogene Nieren + Leber

■ Verschiedene Blickwinkel → Prognose ↓ ↑

- Geburtshelfer ↓
- Pathologe ↓
- Genetiker ↓ ↑
- Neonatologie ↓ ↑
- Pädiater / Päd. Nephrologie ? ↑

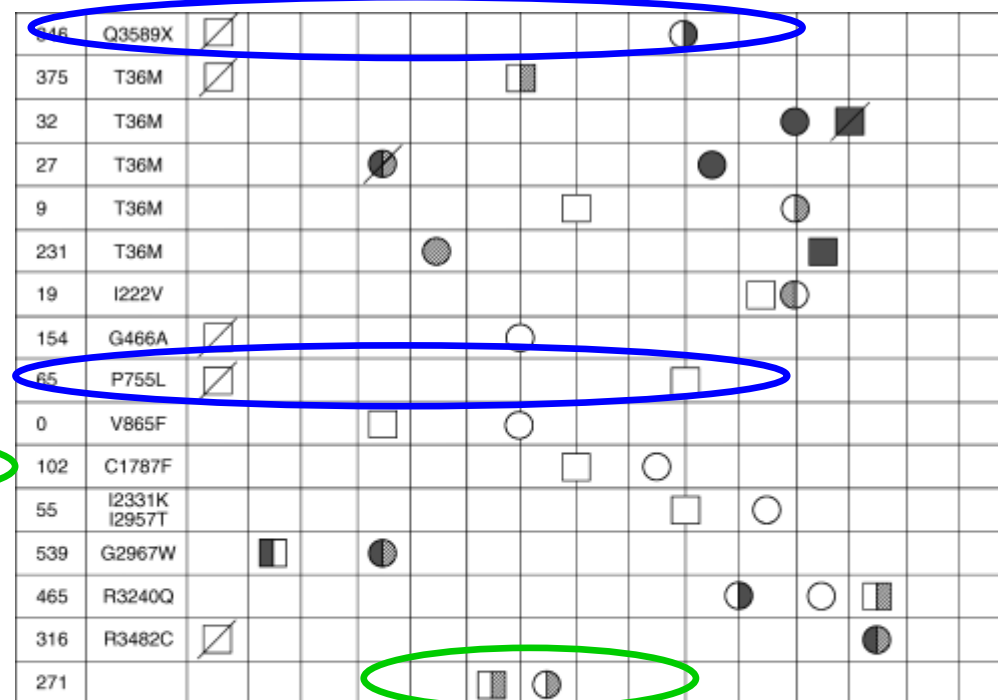
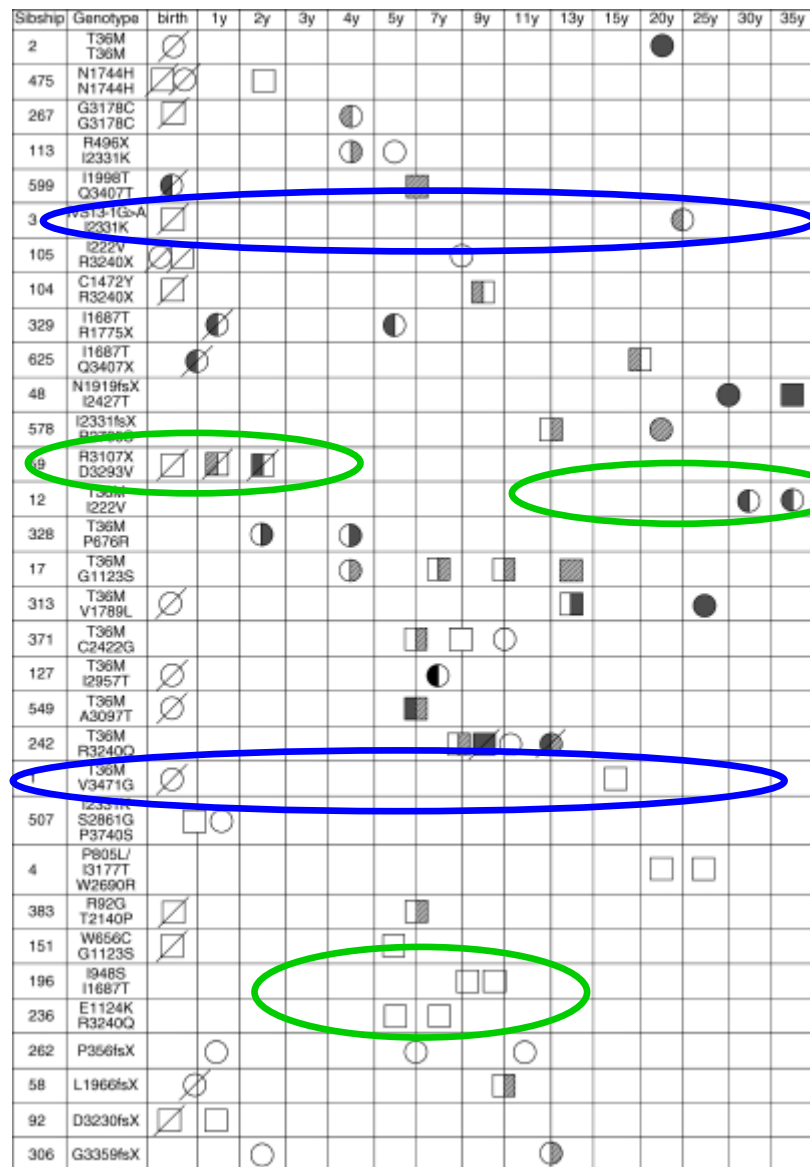


Klinik ARPKD: 164 „neonatal survivors“

- **Beobachtungsperiode:** maximal 35 Jahre
- **Patienten-Überleben**
 - 1 J: 85%; 10 J: 82%
 - Exitus: Uro-/Cholangio-Sepsis, Nierenversagen
- **Nierenfunktion**
 - Insuffizienz: mean: ab 4 J
 - Ersatzverfahren: 5 J: 14%; 10 J: 29%; 20 J: 58%
- **Hypertonie:** ab Geburt / im Verlauf 75% (Pathogenese ?)
- **Leberfibrose / Caroli / portale Hypertension:** im Verlauf 44%
- **Positive Korrelation: Verlauf Nieren – Leber**

Korrelation: Genotyp – Phänotyp

- **Genotyp:** nicht Ort, sondern Art der Mutation
- **Patienten-Überleben**
 - falls 2 x „Truncating“ Mutation
 - immer Exitus fetal oder neonatal
 - falls mindestens 1 „Missense“ Mutation
 - neonatales Überleben möglich, aber nicht garantiert
- **Prognose der Nierenfunktion**
 - 2 x „Missense“ > als „1 x Missense + 1 x Truncating“
- aber: einige Familien mit grosser intrafamiliärer **Diskordanz !**



- ⊗ Peri-/neonatal demise
- ● SCr >200 μmol/L
- ● RTX/CAPD/HD
- ● Portal HTN/splenomegaly/Caroli's disease
- ● Esophageal varices/variceal bleeding/ascites/LTX

Bergmann et al 2005, KI



Diskordanz



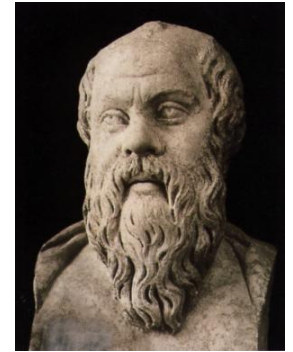
Konkordanz



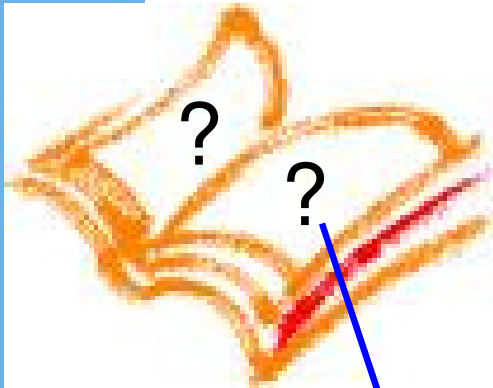
Konklusion ARPKD

- **Phänotyp:** Spektrum wird immer breiter ...
 - **Korrelation: Phänotyp – Genotyp**
 - Ja: 2 „truncating mutations“: Exitus in utero/neonatal
 - **Ja** und **nein**: **Konkordanz** + **Diskordanz** innerhalb Familie
 - **Je nach Blickwinkel: verschiedene Prognose / Beratung ...**
 - Geburtshelfer, Pathologe, Genetiker, Neonatologe, Pädiater ..
- **Netzwerk - Integration notwendig**

*οἶδα οὐκ εἰδώς oída ouk eidōs -
scio me nihil scire!*



***Das Unmögliche
denken ...***



Journals lesen ...



im Netzwerk arbeiten ...

→ ***Collegae fragen***

→ ***Studien***

→ ***Internet: Pubmed, OMIM ...***