

Pädiatrische Nephrologie: Chronische Niereninsuffizienz

Themen

- **Pädiatrische Nierenpatienten**
- **(Non-) compliance / Transition**
- **Chronische Dialyse**
- **Akute Dialyse**



Inzidenz in CH: terminales = endgültiges Nierenversagen

- 40 - 50 x ↓ als bei Erwachsenen
 - 1.0 – 1.4 Kinder / Mio. Einwohner pro Jahr
 - 4.0 – 6.6 Kinder / Mio. Kinder pro Jahr
- **7 – 10 Kinder < 16 Jahren / Jahr mit chronischer Nierenersatztherapie → 2/3 in Zürich**



Zürich: 1970 – 10.12.2007

- **170 Patienten (106 m, 64 f):** 2 Wochen – 20 Jahre
- **144: 1° Dialyse**
 - initial **97 x HD / 47 x PD**
 - **124: TPL:** 27 Lebendspende
 - inkl. 1 x auswärts, 1 x Adult, 1 x Ausland
 - **1. TPL 15.12.1970:** heute Krea \approx 80 μ mol/l
- **26: preemptive TPL:** 24 Lebendspende
- Lebendspende seit 1992



Zürich: TPL seit 1992

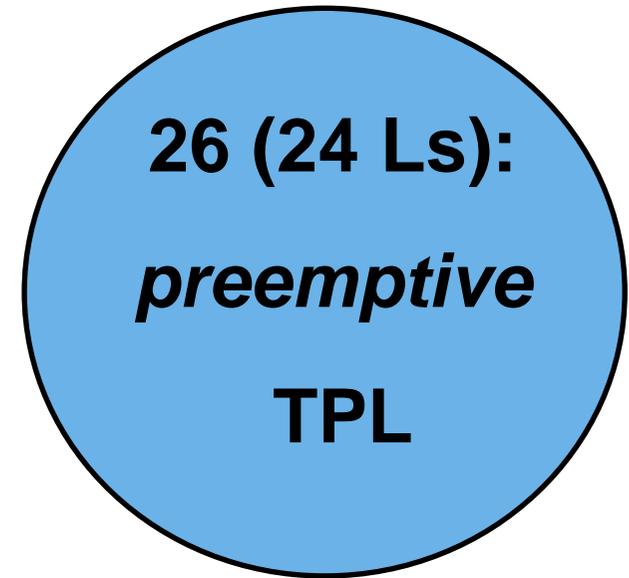
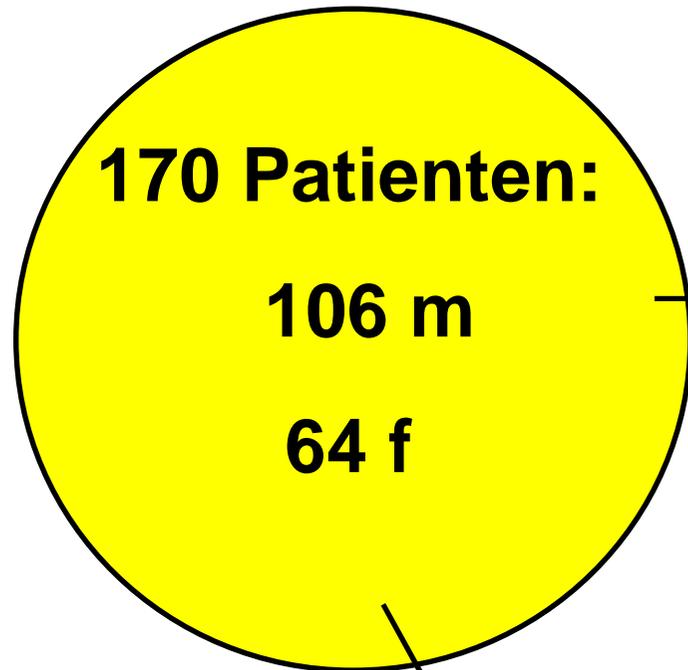
- **86 x 1. TPL in ZH: 49 LS** (Mütter, Väter, Gm, Tante)
 - *inkl. 5 x kombinierte Leber-Nieren-TPL*
 - *plus 1 x auswärts, 1 x Adult, 1 x Ausland*
 - *plus 9 x 2. TPL (davon 3 LS) im Kispi*
- **71 / 86: gute Nierenfunktion**
 - 15 Nieren „verloren“ inkl.
 - 5 x Non-compliance nach Transfer → Adultmedizin
 - 2 x † mit normaler Nierenfunktion



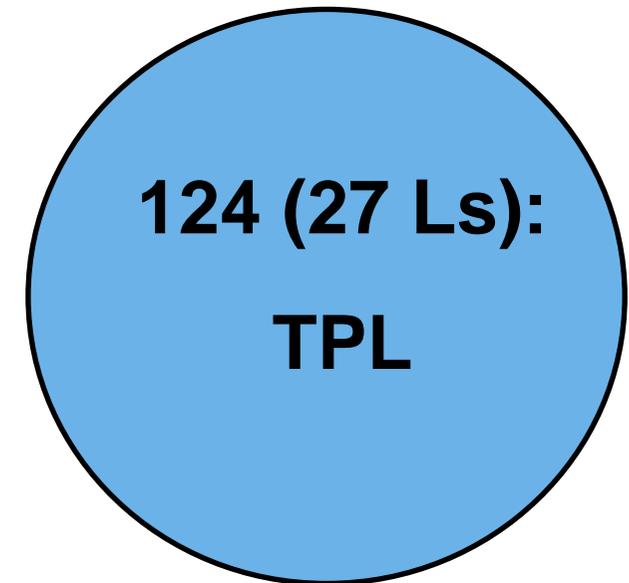
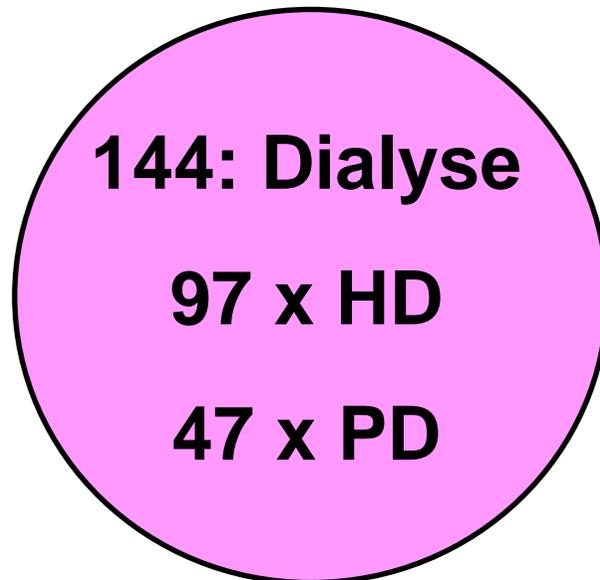
Zürich: TPL seit 1992

- **5 x PTLD, resp. Lymphom** (EBV-PCR im Blut: negativ!)
 - 3 x B-NHL im ORL-Bereich (EBV 1 x +, 2 x -)
 - 1 x B-NHL Abdomen (EBV +)
 - 1 x Hodgkin Hals (EBV +)
- **7 Patienten seit 1992 †: PD, HD und TPL**
 - 3 x kardial: je 1 x PD / HD / TPL
 - 2 x 1°Krankheit: je 1 x PD / HD (Immundefekt, Leber)
 - 1 x Lymphom (PTLD) nach TPL
 - 1 x ? an HD
- **BK (Polyomavirus)-Nephropathie seit 2006: n = 2**

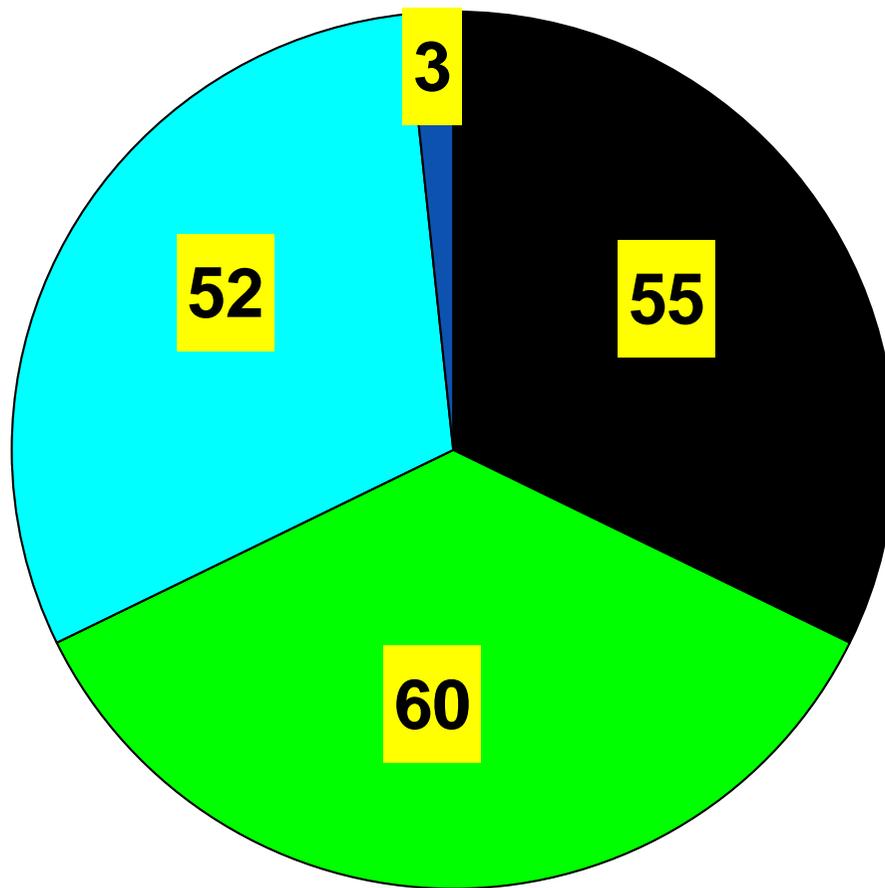




+



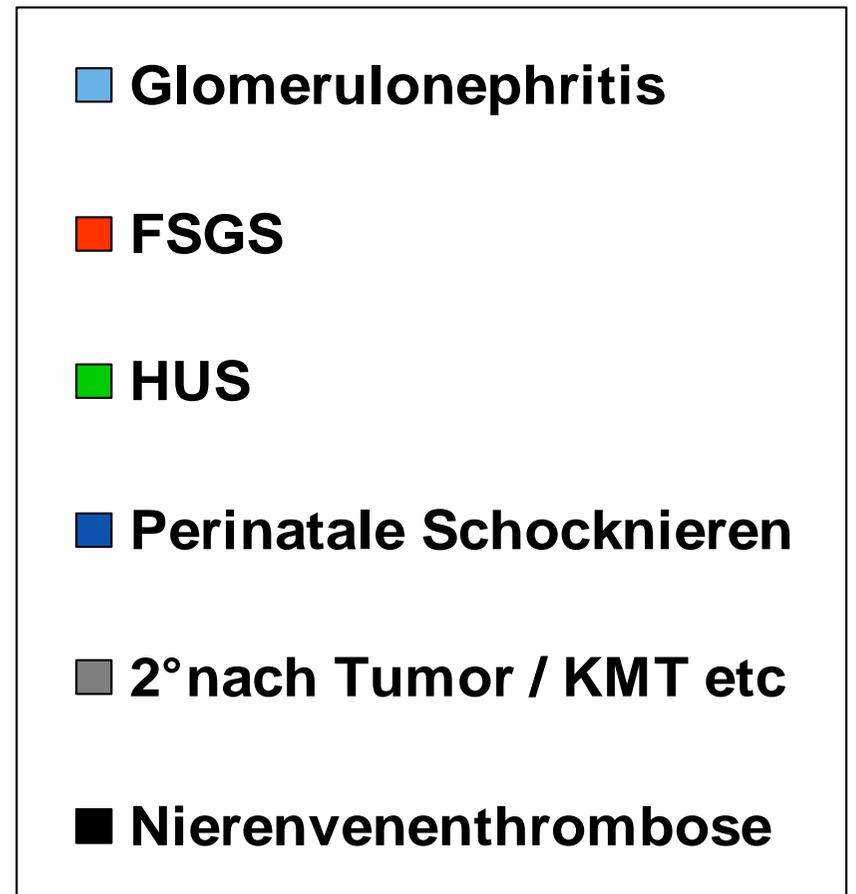
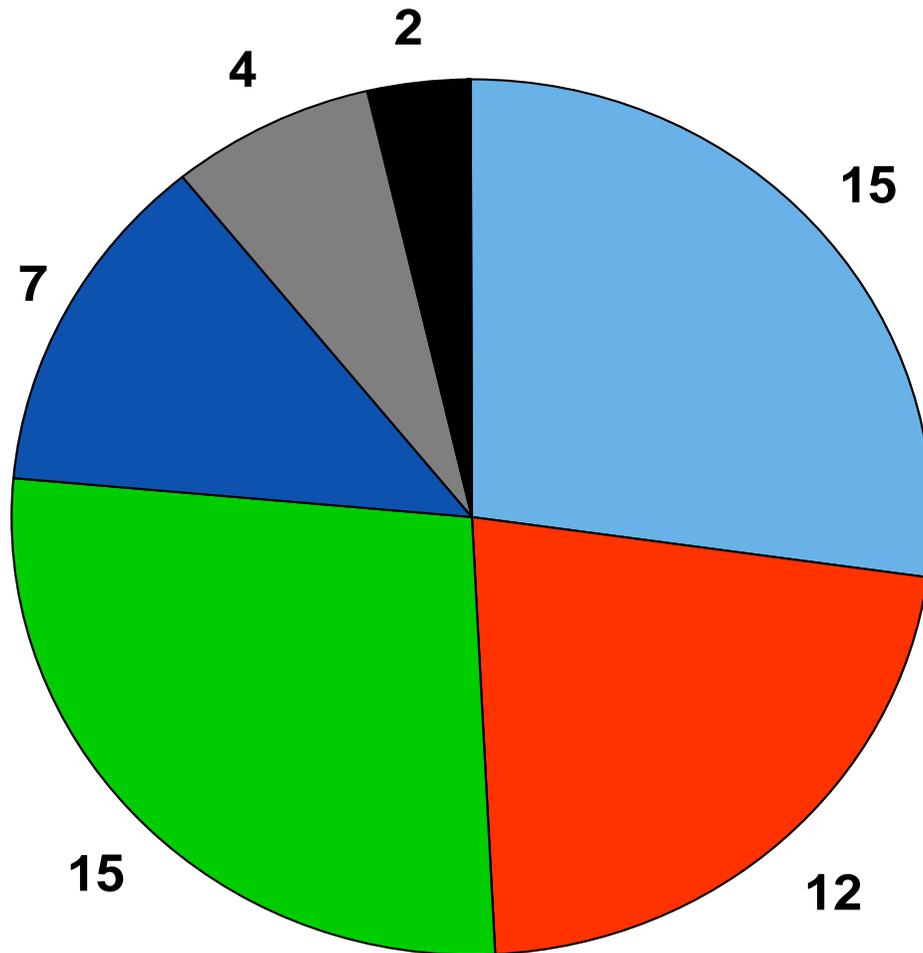
170 Kinder und Jugendliche



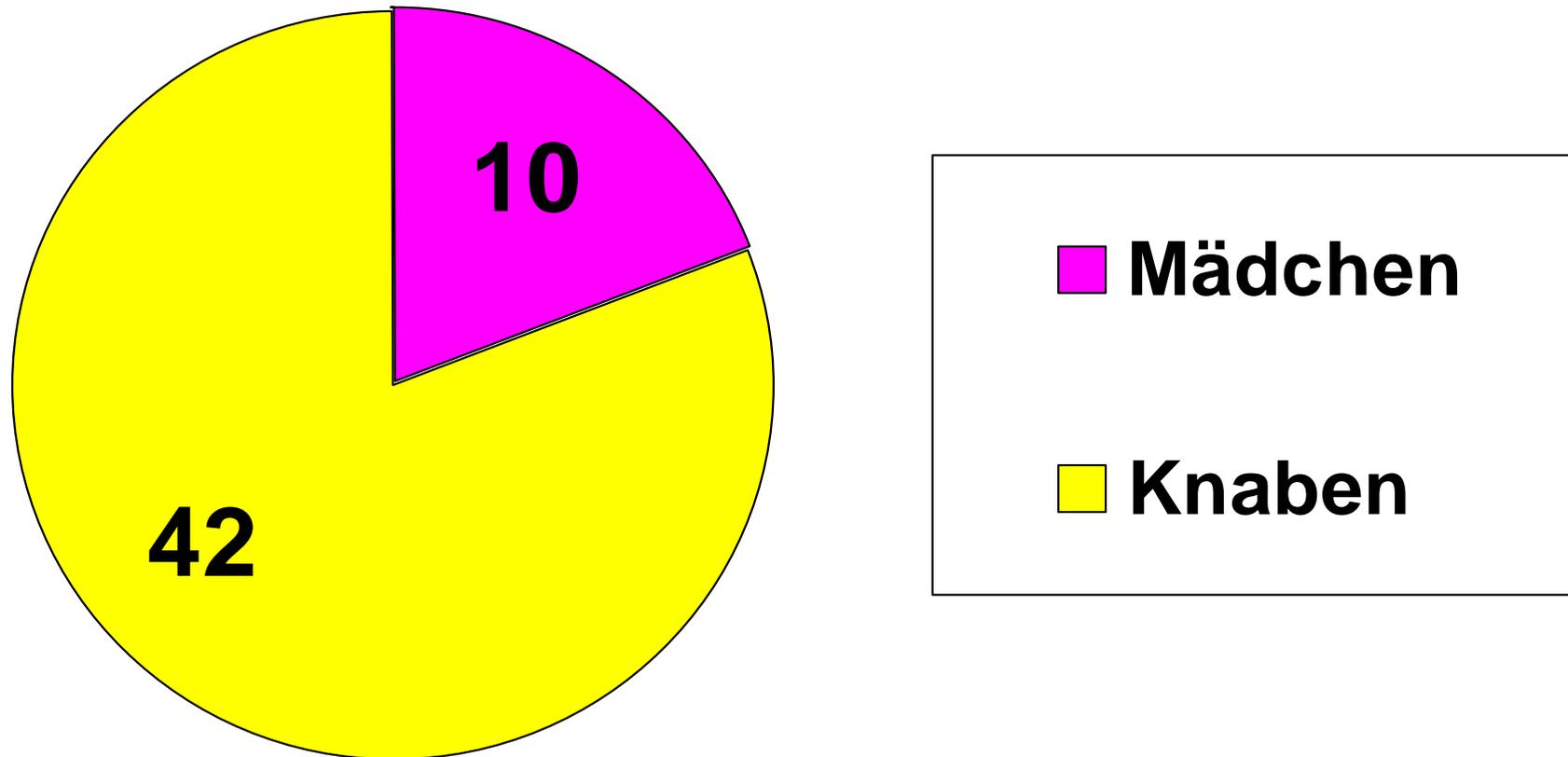
- erworbene Krankheit
- Erbkrankheit = monogen vererbt
- Multifaktorielle Malformation
- noch unklar



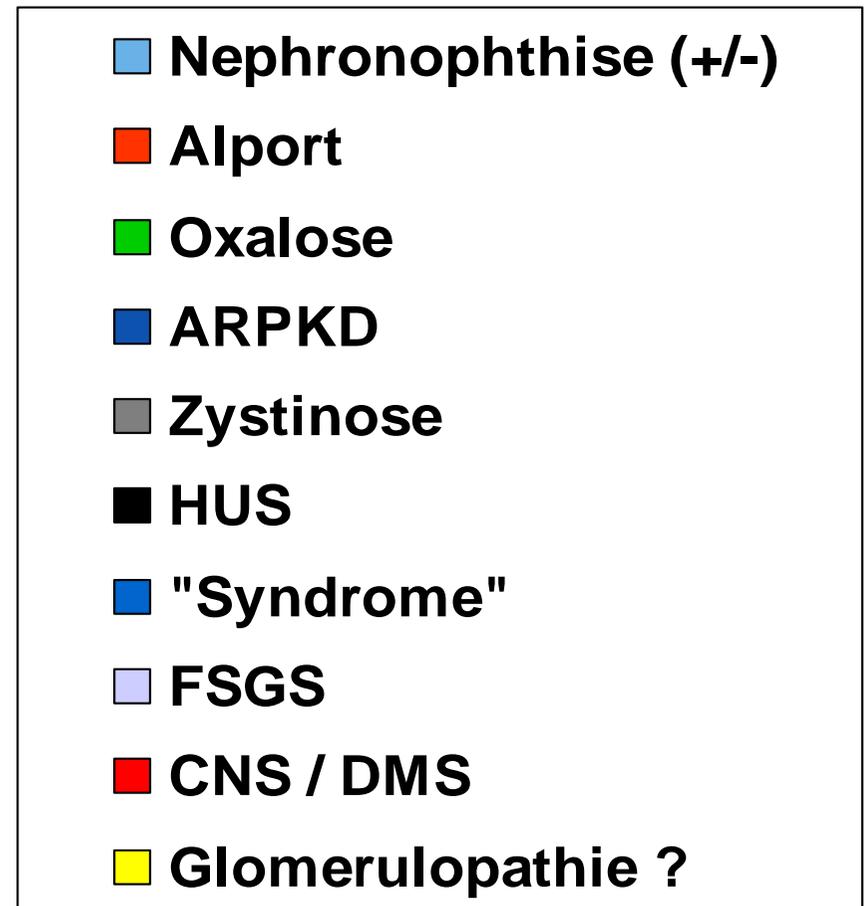
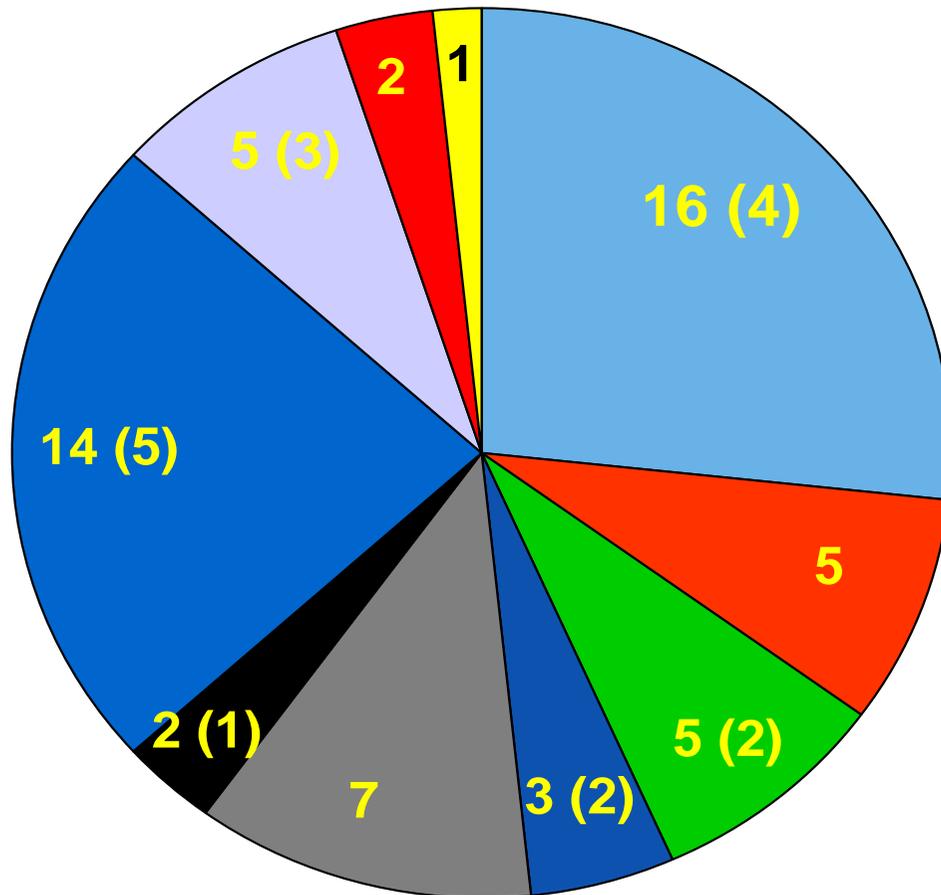
55 (33%): Krankheit erworben



52 (31%): angeborene Fehlbildungen Nieren / Harnwege

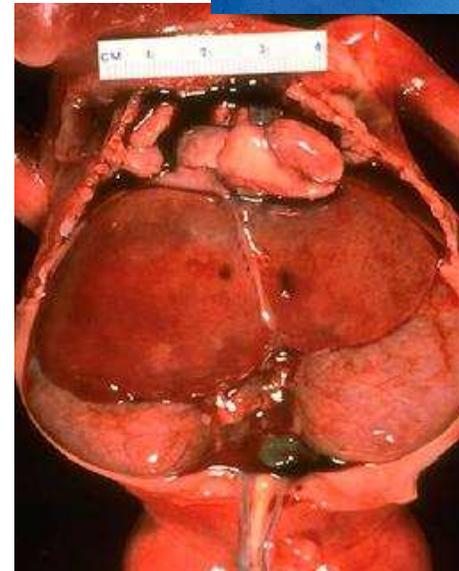
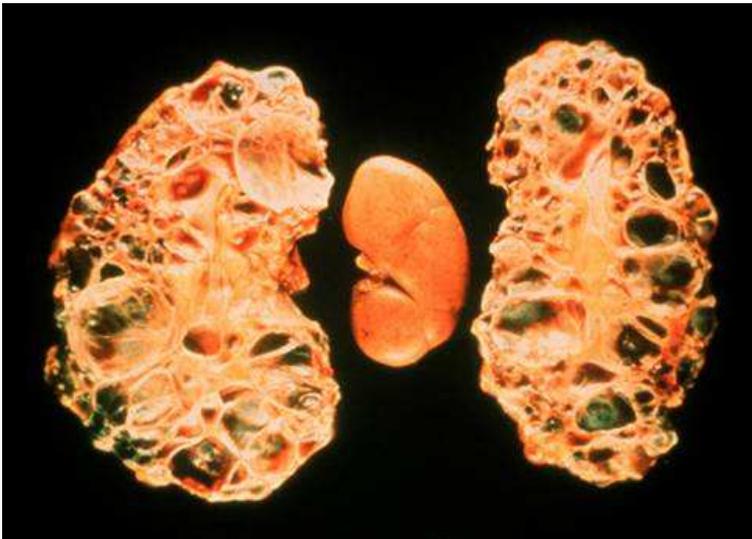
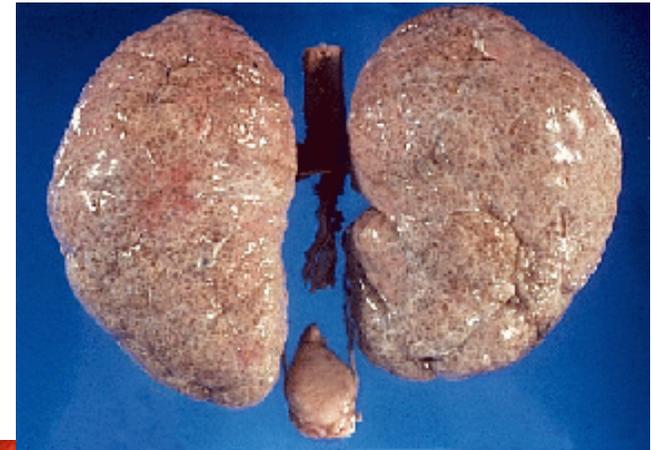


60 (36%): vererbt (+ 3 x ?)



Zystennieren – Nierenzysten

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



„Adult-Pathologie: heute“

Zystennieren - Nierenzysten

Bisceglia M et al.

Renal cystic diseases: a review.

Adv Anat Pathol

2006;13:26-56

17 (!) Unterformen ...

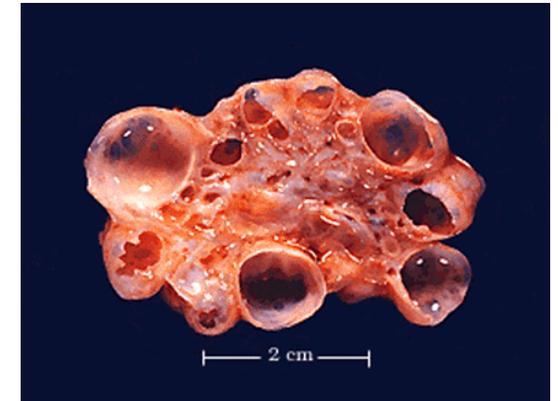
1. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)
 - i. Classic ADPKD of adults and older children
 - ii. ADPKD in infants (in the spectrum of glomerulocystic disease)
 - iii. Classic ADPKD associated with, tuberous sclerosis (“contiguous gene syndrome”: *ADPKD-TSC/TSC2-PKD1*)
2. Autosomal recessive 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 CMNJ])
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 / peripelvic-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)



Nieren + Zysten in der Pädiatrie

■ Multizystische Dysplasie (MCDK)

- unilateral / segmental / bilateral
- +/- kontralaterale renale / urologische Malformationen
- isoliert / syndromal: Gruber-Meckel / Jeune ...



■ „Medullary cystic disease“

□ AR: Nephronophthise

- > 9 Gen-Loci (*jedes Jahr: + 1...*)
- +/- extrarenale Manifestationen
 - Joubert Syndrom
 - Leberfibrose
 - Amaurose ...



Fanconi
1951
Klinik / Histo



Hildebrandt
1997
Genetik



■ 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 (> 12 Gene ...)

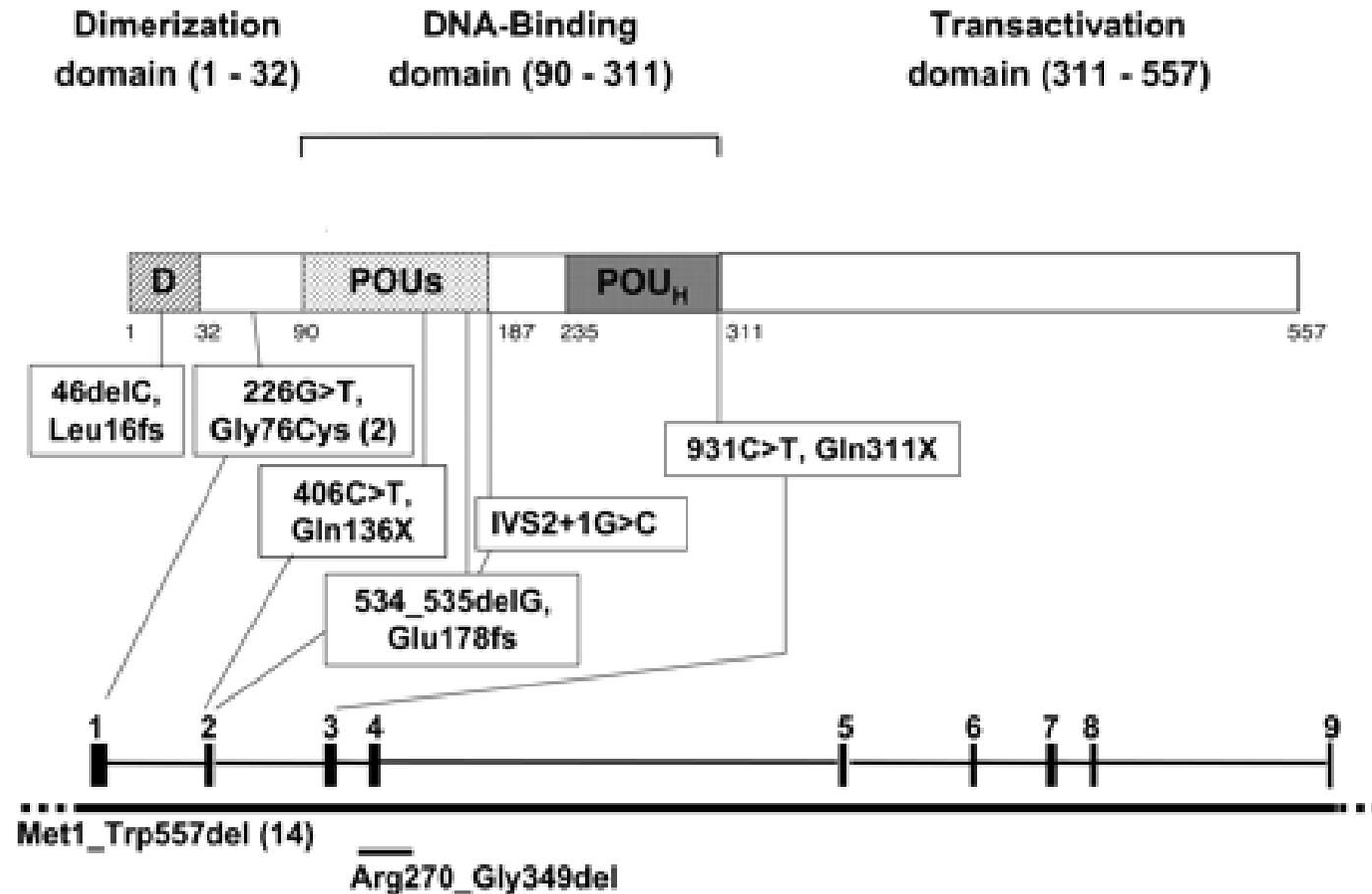
□ XL: Oro-facio-digitales Syndrom Typ 1 und

■ **Zystische Tumoren:** benigne / maligne

■ **Isolierte Nierenzysten:** selten bei Kindern



■ „Renal paediatric gene of the year 2006“ ??



HNF-1 β = Hepatocyte nuclear factor-1 β

■ Kinder mit

- 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
- **MODY-5**: selten bei Kindern, > 50% bei Adulten

■ „Klassifikation“

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

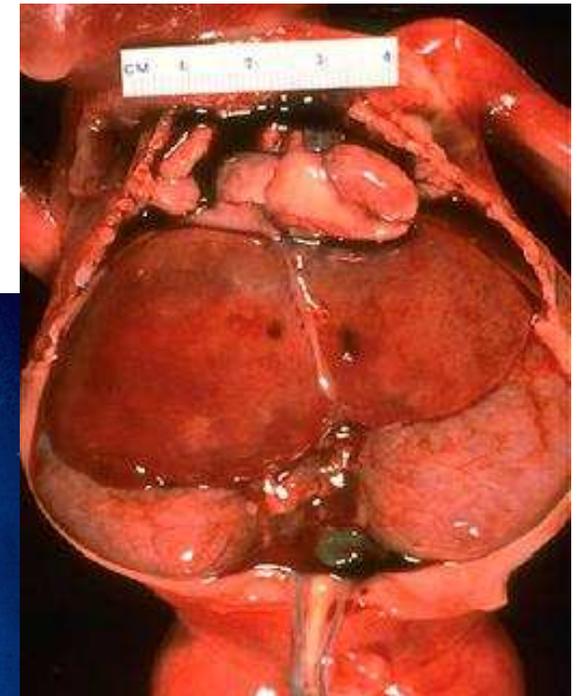
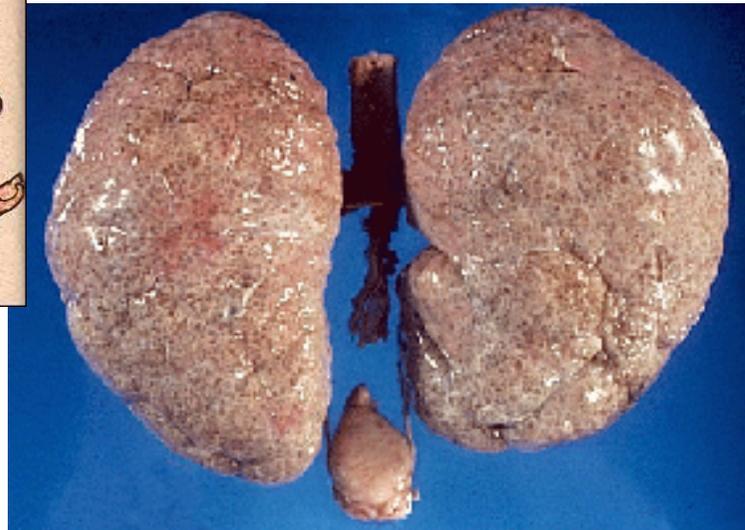
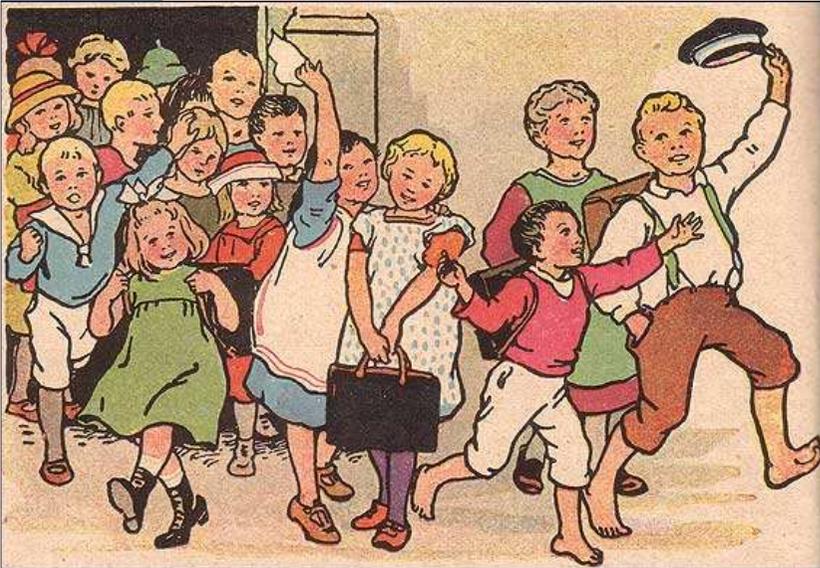


ARPKD: AR polyzystische Nieren

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 ?

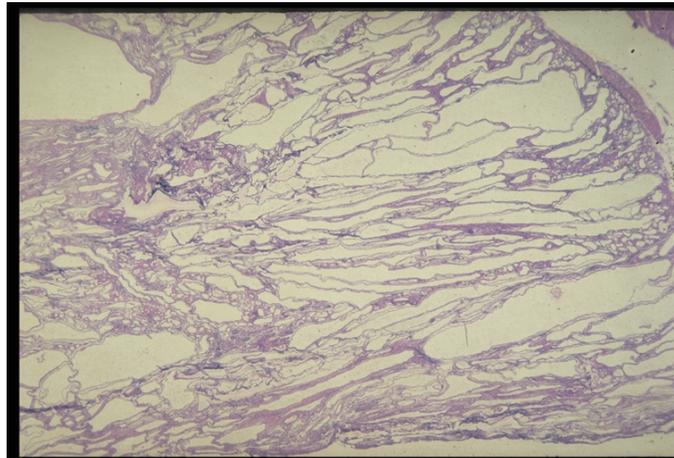
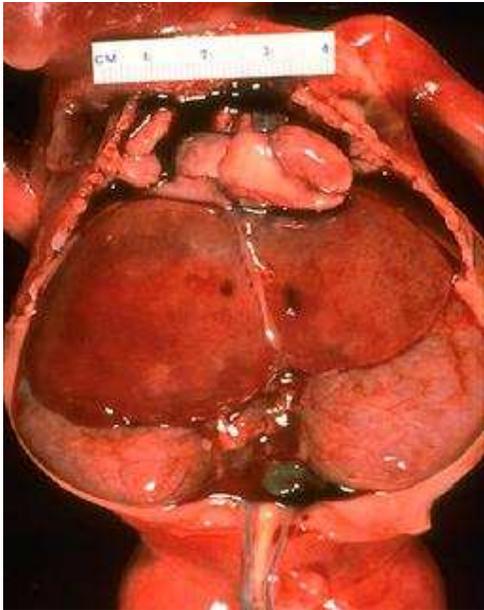
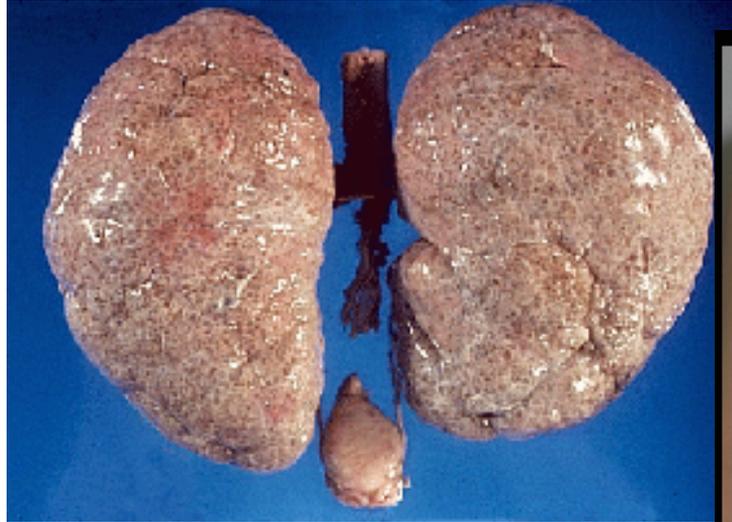
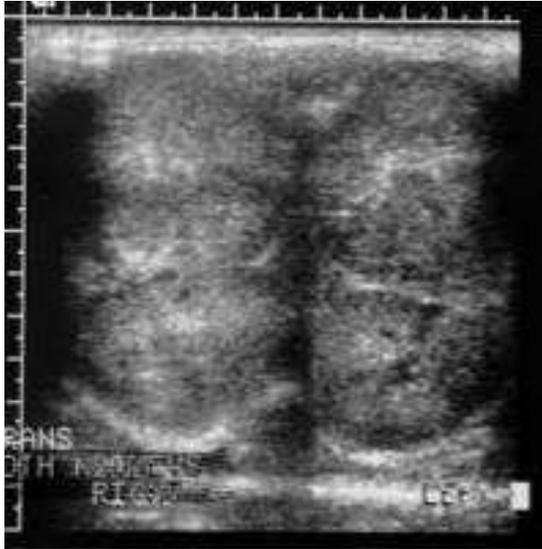
- Pathologe
- Geburtshelfer
- Genetiker
- Neonatologe
- Pädiater
- Pädiatrischer Nephrologe
- „Adult“-Nephrologe

- Werden sich die Antworten unterscheiden?

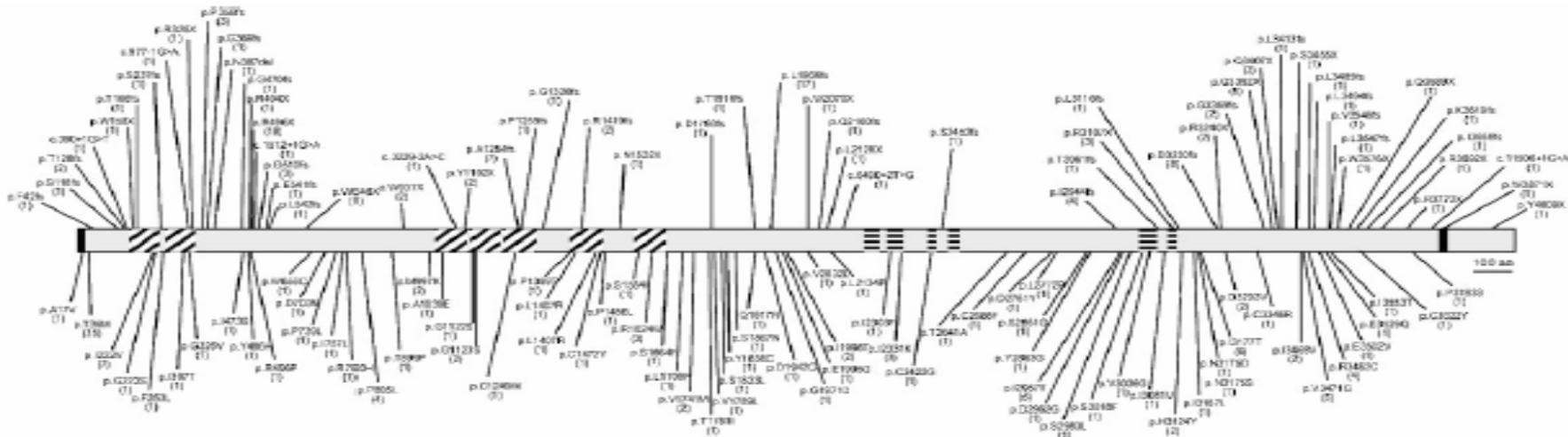
- wenn ja, warum ...



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: „Null Funktion“

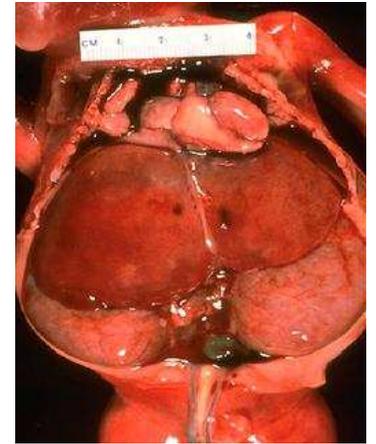
■ Genträger: 1 : 70 → Inzidenz: $70 \times 70 \times 4 \approx 1 : 20'000$



Klinik ARPKD

■ Breites Spektrum

- Interruptio bei 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“

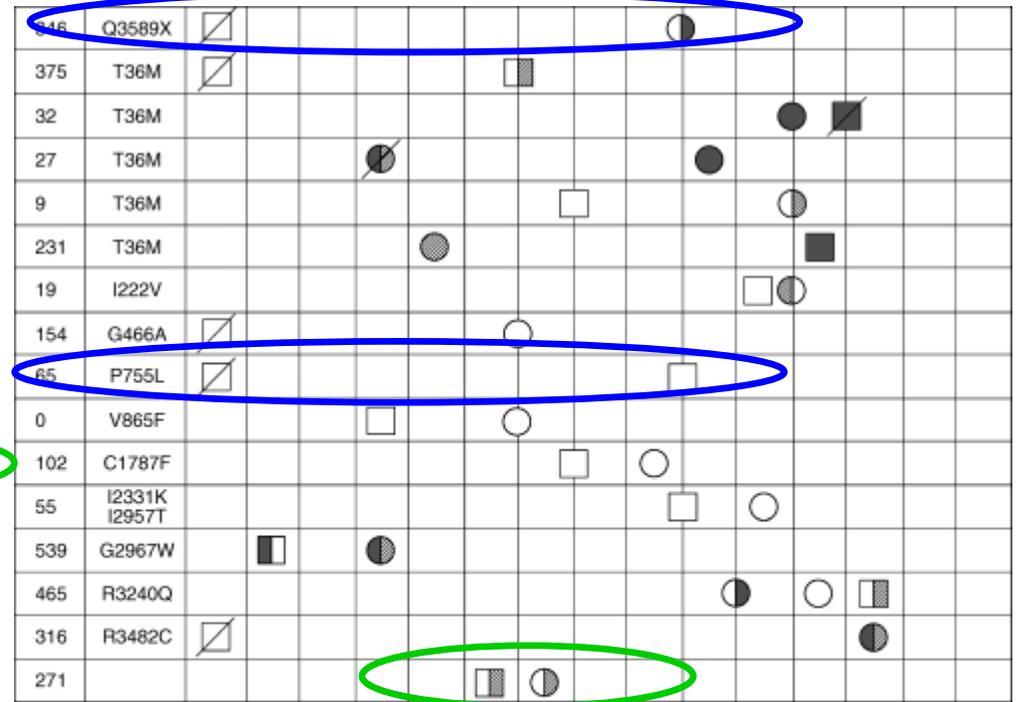
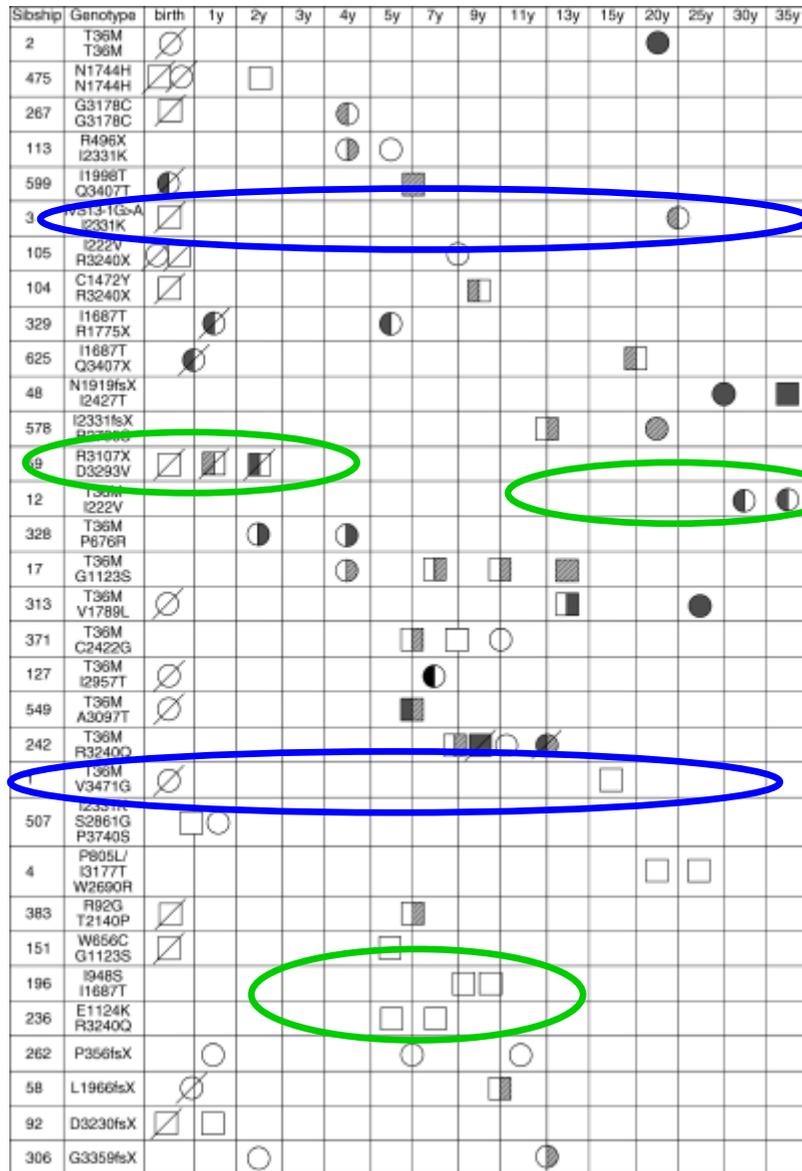
- **Beobachtungsperiode:** maximal 35 Jahre
- **Patienten-Überleben**
 - 1 J: 85%; 10 J: 82%
 - Exitus: Uro-/Cholangio-Sepsis, Nierenversagen
- **Nierenfunktion**
 - Insuffizienz: mean: ab 4 J
 - Ersatzverfahren: 5 J: 14%; 10 J: 29%; 20 J: 58%
- **Hypertonie:** ab Geburt / im Verlauf 75% (Pathogenese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



Korrelation: Genotyp – Phänotyp

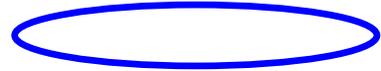
- **Genotyp:** nicht Ort, sondern Art der Mutation
- **Patienten-Überleben**
 - falls 2 x „Truncating“ Mutation
 - immer Exitus fetal oder neonatal
 - falls mindestens 1 „Missense“ Mutation
 - neonatales Überleben möglich, aber nicht garantiert
- **Prognose der Nierenfunktion**
 - 2 x „Missense“ > als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



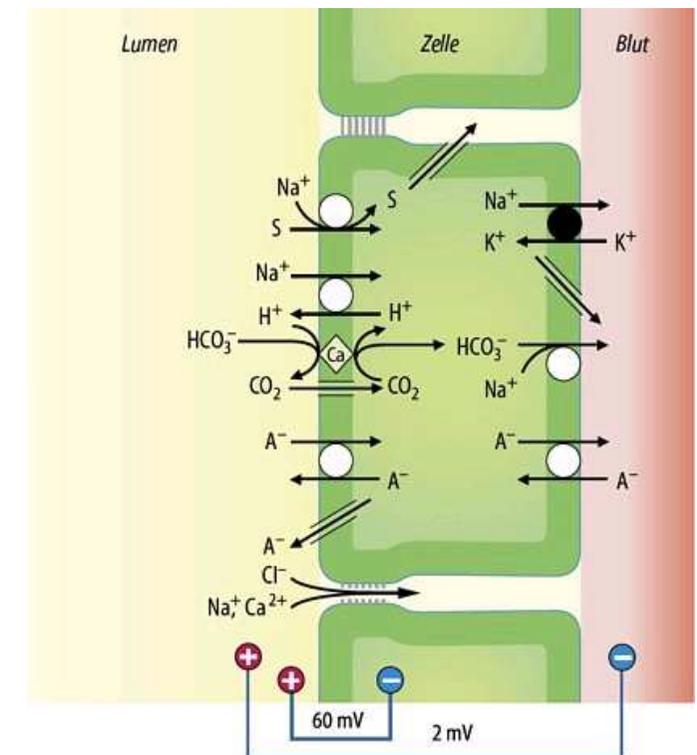
Konklusion ARPKD

- **Phänotyp:** Spektrum wird immer breiter ...
 - **Je nach Blickwinkel: verschiedene Prognose / Beratung ...**
 - Geburtshelfer, Pathologe, Genetiker, Neonatologe, Pädiater ..
- „Integration notwendig“
- im Netzwerk arbeiten ...



Cystinose = generalisierte proximale Tubulopathie

- Autosomal rezessiv
- Mutation in **lysosomalem Gen**
= **Cystin-Transporter in Membran**
- führt zu 2° Defekten aller proximaler
Transportsysteme
= **Renales Fanconi-Syndrom**



Cystinose – Proximaler Tubulus

■ Renaler Verlust von

- Wasser Dehydrierung, Hypotonie
- Natrium Hyponatriämie
- Kalium Hypokaliämie
- Phosphat Rachitis
- Bicarbonat Azidose

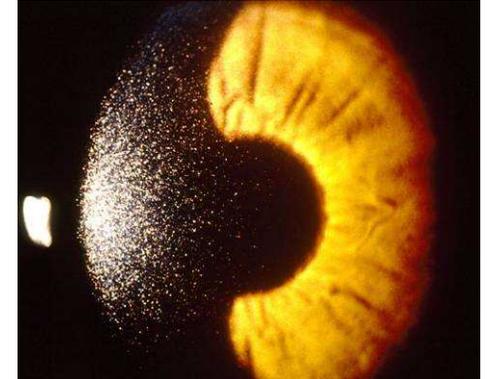
→ **chronische Niereninsuffizienz,
Kleinwuchs, Gedeihstörung,
helle Haut, blonde Haare,
Photophobie ...**



Cystinose – Systemkrankheit

■ Beteiligung extrarenaler Organe:

- | | |
|---|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> Kornea, Retina | Cystin-Kristalle |
| <input type="checkbox"/> Knochen | Rachitis |
| <input type="checkbox"/> Pankreas | Diabetes mellitus |
| <input type="checkbox"/> Schilddrüse | Hypothyreose |
| <input type="checkbox"/> Hoden | Infertilität |
| <input type="checkbox"/> Oesophagus | Schluckstörung |
| <input type="checkbox"/> Gehirn | Denkstörungen ... |



Kriterien zur Modalität der chronischen Dialyse

- Alter / Grösse
- Familiensituation, Belastbarkeit ...
- Wohnort, Distanz zu Kispi Zürich
- Grundkrankheit
- Nebendiagnosen (Thrombophilie ...)
- Gefäss-Status (für AV-Fistel oder HD-Katheter)

- **Achtung ! bei Kindern und Jugendlichen:
Dialyse immer Weg zum Ziel = Nieren-TPL**



















Akute Dialyse: Indikationen

- Schocknieren:
 - Status nach (Herz-) Operation
 - Sepsis
- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS):
 - D+HUS >> D-HUS
- Stoffwechselstörung: z.B. neonatal Ammoniak ↑↑
- Akute Glomerulonephritis
- Infektionen (Malaria)
- Tumorlyse-Syndrom, v.a. Leukämie und Lymphom:
Phosphat-load, Niereninfiltration, Harnsäure-load (↓
„dank“ Fasturtec® = Rasburicase)



Akute Dialyse: Modalität

- **Patienten auf IPS:**

- Peritonealdialyse**
- Hämofiltration CVVH**

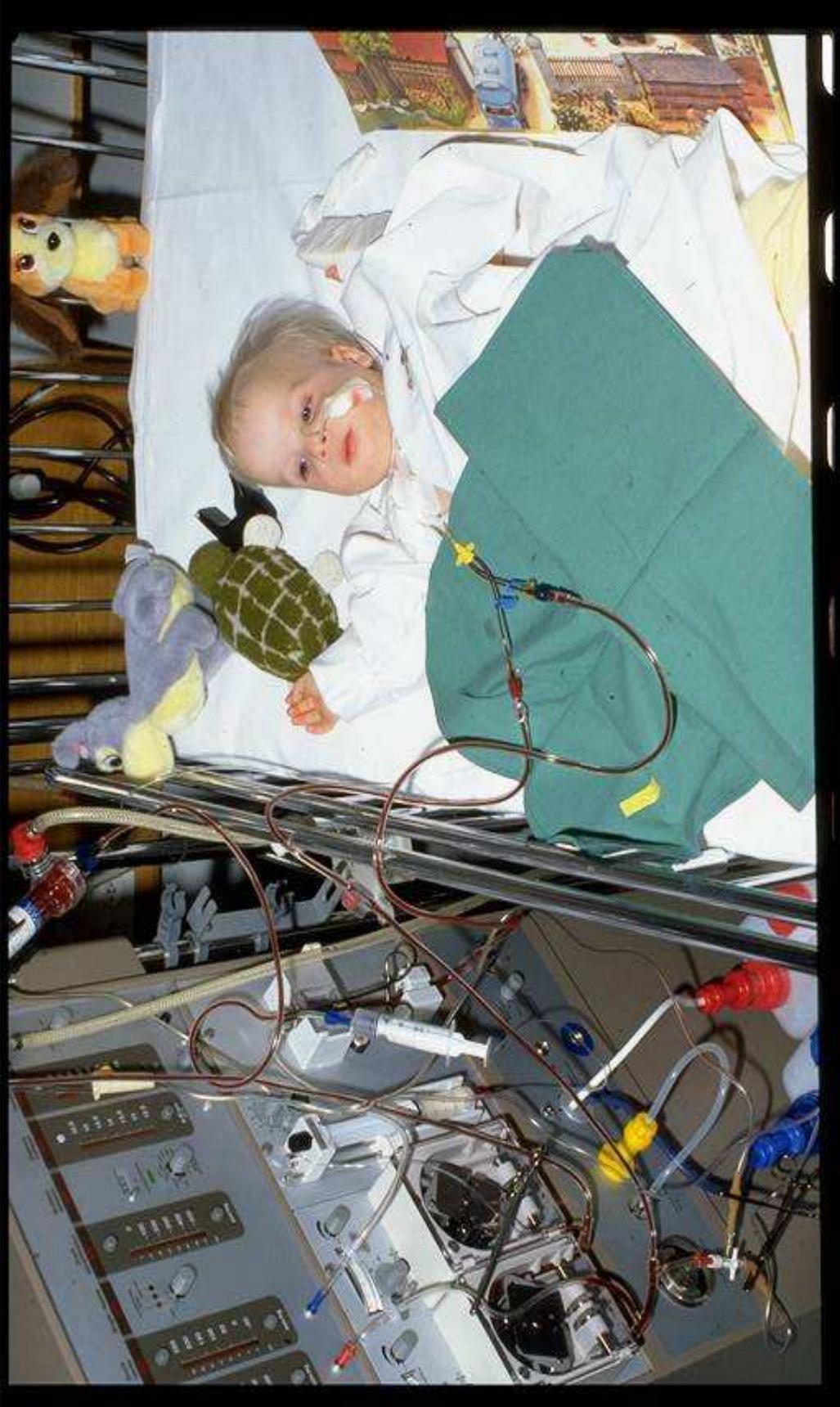
Achtung: Letalität hoch: ca. 50%

- **Patienten auf Abteilung:**

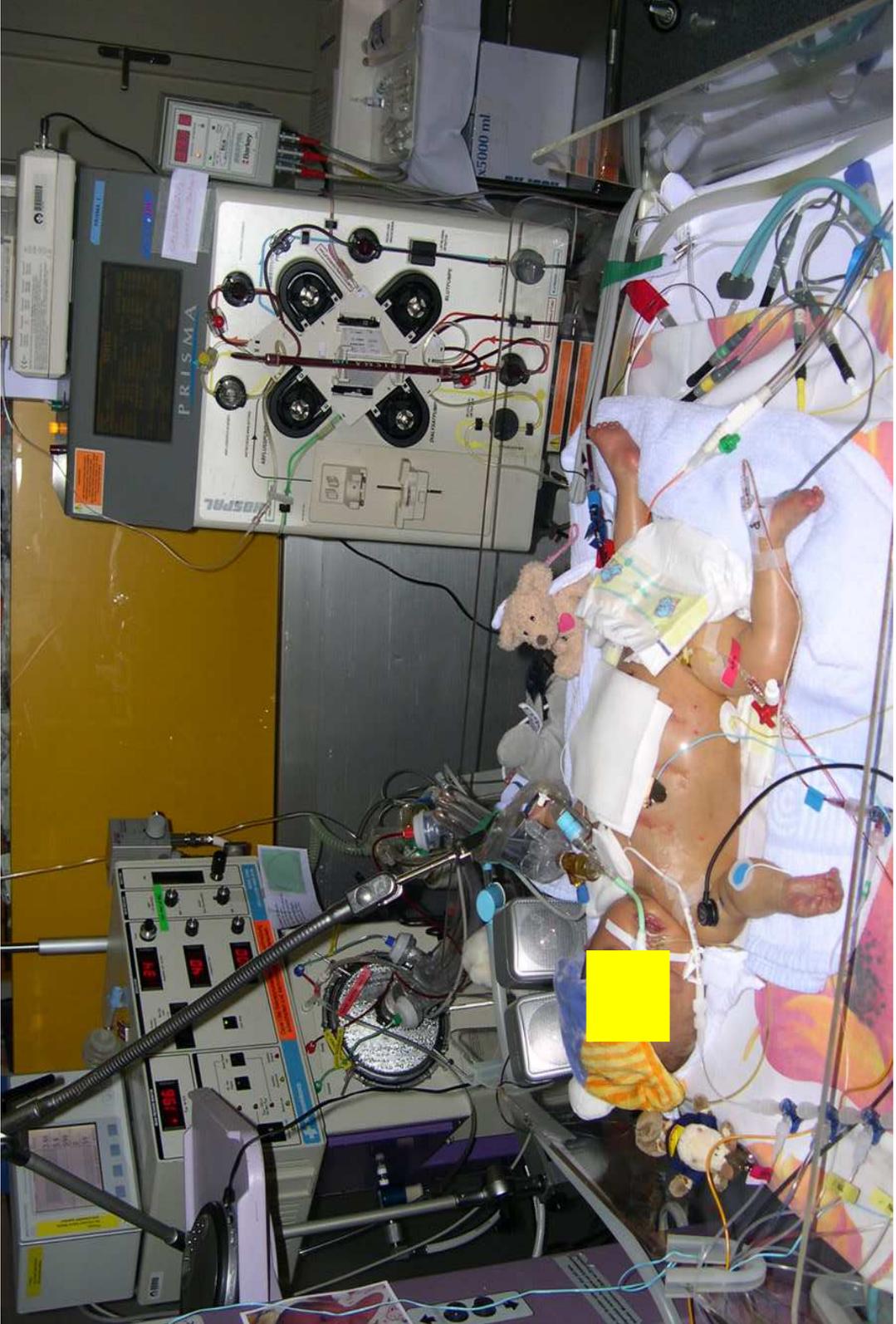
- Peritonealdialyse** bei Kleinkindern
- Hämodialyse** bei grösseren Kindern und Jugendlichen











Behandlung und Betreuung: „Treatment and Caring“ im Team

Päd. Nephrologe „Renal nurse“ Kinderarzt / Hausarzt

Dialysepflegende Psychologe /Psychiaterin

Sozialarbeiterin Kindergärtnerin/Lehrerin

Ergotherapeutin Ernähr.beraterin/Sekretärin

Kinder-Spitex freiwillige Helferinnen

stationäre Abteilung TPL-Team

**Patient
und
Familie**



„Neue“ Patienten

- Nierenersatzverfahren bei Säuglingen und Neonaten
- Neu entdeckte (genetische) Krankheiten
- Behinderte Patienten: „*früher*“ *keine aktive Therapie*
- Chronische Niereninsuffizienz als Folge einer schweren Grunderkrankung, resp. deren Therapie (z.B. Chemotherapie, KMT)
- 2. TPL bei Kindern und Jugendlichen



Non-compliance (NC)

- - Adoleszente vor und v.a. nach Übertritt
- Kleinkinder bei überforderten Eltern
- vor / an Dialyse und nach TPL
- *aber: NC ist normal, nur Ausmass ist entscheidend !*
- „Prävention“-Programm für Jugendliche:
 - Kontrollen 1 x alle 1 - 2 Wochen, wenn NC vermutet
 - Individuelle Ausbildung (durch Pflegeberaterin)
 - Armbanduhr mit Wecker (2 Alarme) nach TPL
 - 1 x / Jahr: Compliance-Nachmittag im Dialyselager

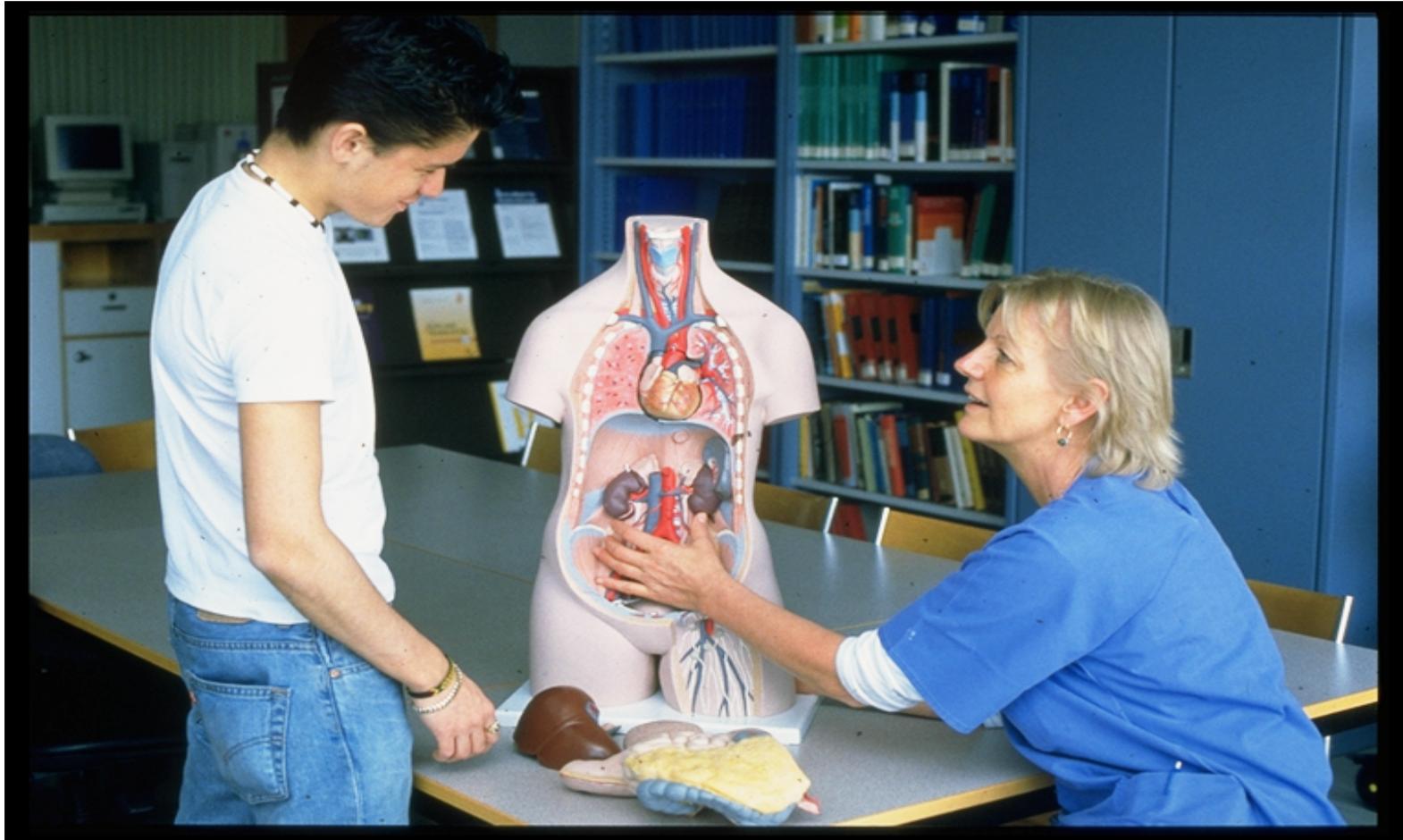


Übertritt: Transfer → Transition

- **früher: Transfer = vorwiegend rational-technisch**
↓
- **heute: Transition = plus psycho-emotional**
 - Individuell planen
 - Nicht bevor Schule oder Lehre beendet
 - Dennoch klarer Zielbereich: +/- 20. Geburtstag
 - Kontrollen alleine ab 16 Jahren (ohne Mutter/Vater)
 - Kooperation mit Hausarzt: abwechselnde Kontrollen
 - 1. Kontrolle bei Adult-Nephrologen: Begleitung durch Pflegeberaterin
 - “Wunsch” für erste Zeit bei Adult-Medizin: feste Bezugsperson (Arzt + Pflege) und “häufige” Ko.



Individuelle Ausbildung



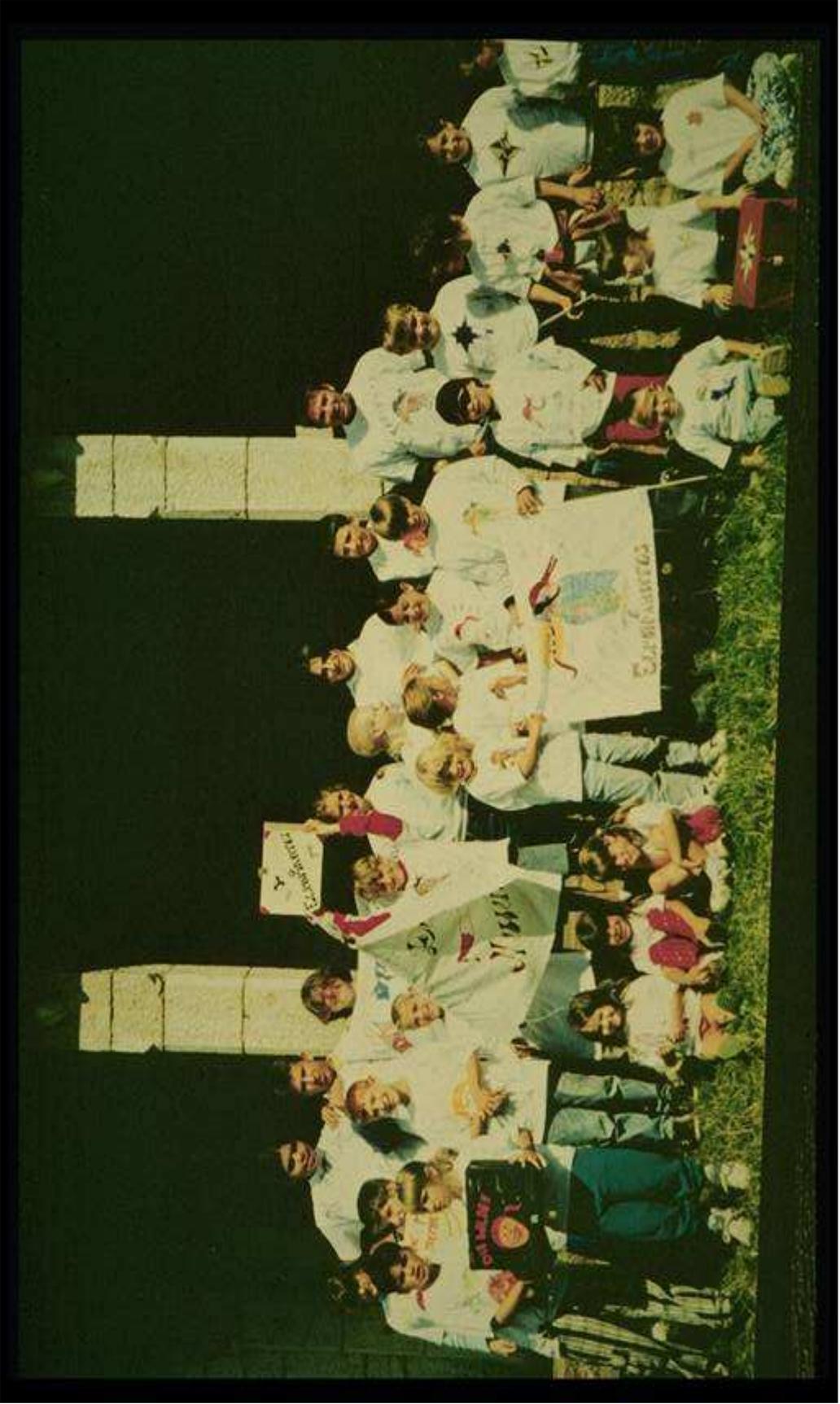
Uhr mit Wecker (2 Alarme)

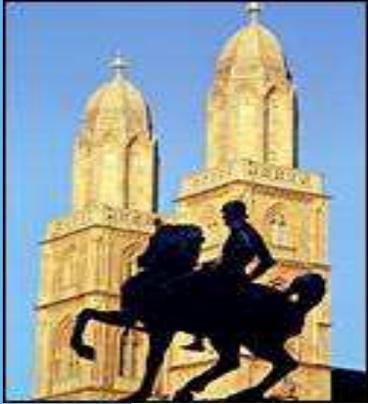


Ziel aller Anstrengungen

- **möglichst optimale = normale Lebensqualität und altersentsprechende Entwicklung der Kinder und Jugendlichen:**
 - **somatisch: Wachstum und Pubertät**
 - **kognitiv - intellektuell: Schule und Beruf**
 - **sozial und psychologisch: Familie und Freunde**







**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit !!**

**Das „Experiment“ = 4 h
pädiatrische
Nephrologie ist nun
vorbei**

