

Εκφραστικότητα του γόνου της πολυκυστικής νόσου των νεφρών - είναι διαφορετική μέσα στην ίδια οικογένεια;

Τ. Τσίτσιος, Ν. Σωτηρακόπουλος, Μ. Μουρατίδου, Σ. Παπαναστασίου, Κ. Μαυροματίδης

Μονάδα Τεχνητού Νεφρού (MTN) Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Κομοτηνής

Είναι γνωστό ότι η πολυκυστική νόσος των νεφρών κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και ότι ο παθολογικός γόνος, ο υπεύθυνος για αυτή, έχει ποικίλη διεισδυτικότητα και εκφραστικότητα ανάμεσα στις διάφορες οικογένειες. Βέβαια μέσα στην ίδια οικογένεια, μέχρι πρόσφατα η εκφραστικότητα του γόνου θεωρούνταν ενιαία και η αναμενόμενη επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας με την πρόοδο του χρόνου αντίστοιχη σε όλα τα μέλη της. Με αφορμή την ανεύρεση μέλους οικογένειας που κληρονόμησε την πολυκυστική νόσο των νεφρών και δεν είχε την αναμενόμενη εξέλιξη (όσον αφορά το βαθμό επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας), έγινε εκτίμηση της ύπαρξης και άλλων τέτοιων περιπτώσεων μέσα σε ένα υλικό 102 οικογενειακών δένδρων με τη νόσο αυτή.

Διαπιστώθηκε ότι σε τέσσερις οικογένειες με πολυκυστική νόσο των νεφρών, που περιλάμβαναν

15 μέλη με τη νόσο, 4 γυναίκες (μία σε κάθε οικογένεια), δεν είχαν την αναμενόμενη εξέλιξη, όσον αφορά τη νεφρική νόσο. Ειδικότερα ενώ αναμένονταν σύμφωνα με την ηλικία τους και την εργαστηριακή εικόνα των άλλων μελών της οικογένειας με τη νόσο, να έχουν σημαντική επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας ή ακόμη και τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ), αυτές διατηρούσαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, παρά το ότι είχαν όλοι τους ίδιους επιβαρυντικούς παράγοντες (όπως υπέρταση, λευκωματούχος διαίτα, επεισόδια οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Από τη μελέτη αυτή φαίνεται ότι η εκφραστικότητα του γόνου της πολυκυστικής νόσου των νεφρών δεν είναι ενιαία μέσα στην ίδια οικογένεια, γεγονός που ίσως αποτελεί ελπίδα για ορισμένους ασθενείς που κληρονόμησαν τον παθολογικό γόνο.

Ιπποκράτεια 2000, 4 (2): 85-89

Η πολυκυστική νόσος των νεφρών είναι κληρονομική και μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα¹. Η εκφραστικότητα του γόνου (ων) της είναι ποικίλη, ωστόσο είναι βιβλιογραφικά γνωστό ότι αυτή είναι περίπου ίδια μέσα στην ίδια οικογένεια². Δηλαδή αναμένεται η πορεία της νεφρικής βλάβης ενδοοικογενειακά να είναι αντίστοιχη και η νόσος όπως θα εκφραστεί σε ένα από τα επηρεασμένα μέλη της, έτσι περίπου θα εκφραστεί και στα άλλα. Αφορμή για τη μελέτη αυτή αποτέλεσε η διαπίστωση ότι ορισμένοι ασθενείς με πολυκυστική νόσο των νεφρών τύπου ενπλίκων (ΠΚΝΕ) δεν παρουσίαζαν αντί-

στοιχη επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας με την πρόοδο του χρόνου σε σχέση με τα λοιπά μέλη της οικογενείας τους.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη αυτή έγινε καταγραφή των μελών 102 οικογενειακών δένδρων με ΠΚΝΕ, τόσο αυτών με τη νόσο, όσο και αυτών που δεν έφεραν τον παθολογικό γόνο και εκτιμήθηκε η νεφρική τους λειτουργία. Στη συνέχεια εντοπίστηκαν 4 οικογένειες στις οποίες διαπιστώθηκε ότι σε ένα τουλάχιστον μέλος τους η επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας ήταν ηπιότερη έναντι των άλλων

μελών. Στα μέλη των 4 αυτών οικογενειών που έφεραν τον παθολογικό γόνο (n=15) καταγράφηκε το φύλο, η ηλικία, οι ασθενείς που έκαναν έναρξη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με εξωνεφρική κάθαρση και η χρονική στιγμή της έναρξης, όπως και τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού σε όσους δεν ήταν σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης. Καταγράφηκε ακόμη στους ασθενείς αυτούς η παρουσία υπέρτασης, όπως και η τήρηση ή μη του διαιτολογίου όσον αφορά την προσλαμβανόμενη ποσότητα λευκώματος, όπως επίσης και τα επεισόδια οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ) που είχαν μέχρι τη μελέτη.

Η διάγνωση της νόσου τέθηκε από την παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού στην οικογένεια και την ύπαρξη κύστεων στους νεφρούς κατά τον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο (γνωστά κριτήρια)^{3,4}. Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας έγινε με βάση τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού (φ.τ. εργαστηρίου έως 1.6 mg/dl). Θεωρήθηκε ότι ο/η ασθενής τηρούσε τις διατροφικές οδηγίες όσον αφορά την προσλαμβανόμενη ποσότητα λευκώματος όταν παρακολουθούνταν από το νεφρολογικό εξωτερικό ιατρείο και δήλωνε ότι τις ακολουθούσε και παράλληλα αυτό τεκμηριώνονταν από την εκτίμηση των επιπέδων του αζώτου της ουρίας των ούρων 24ώρου σε δύο μετρήσεις για κάθε περίπτωση. Υπέρτασικός θεωρούνταν ο ασθενής που είχε συστολική αρτηριακή πίεση >150 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση >90 mmHg ή όταν είχε οποιαδήποτε επίπεδα αρτηριακής πίεσης ενώ βρισκόνταν υπό αντιυπερτασική αγωγή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τα 102 οικογενειακά δένδρα, σε τέσσερις οικογένειες που περιλάμβαναν 9 άνδρες (Α) και 6 γυναίκες (Γ) που έπασχαν από ΠΚΝΕ, διαπιστώθηκε διαφορετική (μη ενιαία) εκφραστικότητα του γόνου της τελευταίας. Ειδικότερα σε κάθε μία τις από οικογένειες αυτές¹⁻⁴ ένα μέλος της δεν ακολούθησε την πορεία των άλλων όσον αφορά στο βαθμό επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας (Πίνακας 1). Έτσι σε κάθε οικογένεια μία γυναίκα ανάμεσα στα αδέρφια που κληρονόμησαν τη νόσο είχε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, παρά το ότι αναμένονταν να έχει σημαντική έκπτωσης της ή να έχει καταλήξει σε τελικό στάδιο ΧΝΑ, όπως δηλαδή συνέβη με τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειάς της που επίσης κληρονόμησαν τη νόσο.

Πίνακας 1. Οικογένειες (1-4), φύλο (Α ή Γ), νεφρική λειτουργία και η αντίστοιχη ηλικία των ασθενών (HD=αιμοκάθαρση, ΣΦΠΚ=συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση) (μέσα σε παρένθεση τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού κατά την έναρξη της μελέτης αυτής)

Ασθενής/φύλο (ανά οικογένεια)	Νεφρική λειτουργία (Cr mg/dl)	Ηλικία σήμερα
1Α	(4.4 mg/dl)	46 θάνατος
1Γ	(1.0 mg/dl)	52
1Γ	HD από 46 ετών	54
2Γ	(1.2 mg/dl)	50
2Α	ΣΦΠΚ από 54 ετών	59
2Γ	HD από 50 ετών	69
2Γ	HD από 58 ετών	65
3Α	(4.5 mg/dl)	42 θάνατος
3Α	HD από 35 ετών	44
3Γ	(0.8 mg/dl)	47
3Α	(2.8 mg/dl)	37
4Α	HD από 52 ετών	60
4Α	HD από 42 ετών	54
4Α	HD από 45 ετών	52
4Γ	(0.9 mg/dl)	48

Πίνακας 2. Ασθενείς από τις οικογένειες με υπέρταση, επεισόδια ΟΝΑ και όσοι τήρησαν υπολευκωματούχο δίαιτα

Οικογένεια	Υπέρταση	Λευκωματούχος δίαιτα	Επεισόδια ΟΝΑ
1	0/3	ΙΔΙΑ 4/4	1/3
2	4/4	ΙΔΙΑ 4/4	1/4
3	4/4	ΙΔΙΑ 4/4	0/4
4	2 (υπό HD)/4	1 ΟΧΙ/3 ΝΑΙ	0/4

Η παρουσία υπέρτασης που θα μπορούσε να θεωρηθεί επιβαρυντικός παράγοντας σε κάθε μία από τις τρεις πρώτες οικογένειες δεν διέφερε μεταξύ των μελών τους (0/3, 4/4, 4/4 αντίστοιχα), όπως επίσης ίδια ήταν και η τήρηση διαιτολογίου, όσον αφορά στα λευκώματα (χ^2 -test, p=NS). Στην τέταρτη οικογένεια οι δύο από τους τέσσερις ασθενείς είχαν υπέρταση (και οι δύο ήταν υπό αιμοκάθαρση) και ο ένας δεν ακολούθησε κάποιο διαιτολόγιο όσον αφορά την προσλαμβανόμενη ποσότητα λευκώματος (βρισκόνταν σε τελικό στάδιο ΧΝΑ όταν τέθηκε η διάγνωση της ΠΚΝΕ και αποτέλεσε την αφορμή να ερευνηθούν και τα αδέρφια του). Στην πρώτη και τη δεύτερη

οικογένεια διαπιστώθηκε αντίστοιχα ένα επεισόδιο ONA σε ένα ασθενή κάθε μιας, ενώ οι υπόλοιποι δεν είχαν κανένα επεισόδιο (Πίνακας 2), διαφορές που δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (χ^2 , $p=NS$). Στις δύο οικογένειες ο παθολογικός γόνος κληρονομήθηκε από τον πατέρα και στις άλλες δύο από τη μητέρα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Βιβλιογραφικά θεωρείται ότι περισσότεροι άνδρες από ότι γυναίκες εντάσσονται σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης⁵ και μάλιστα φθάνουν σε τελικό στάδιο ΧΝΑ νωρίτερα από ότι οι γυναίκες⁶⁻¹⁰, γεγονός που διαπιστώσαμε κι εμείς, όπου ανάμεσα σε 46 ασθενείς με τελικό στάδιο ΧΝΑ (27Α, 19Γ), οι άνδρες κατέληξαν σε αυτό στατιστικά σημαντικά νωρίτερα έναντι των γυναικών (46,6±7,1 Vs 51,6±8,7, $p<0,04$)¹¹. Ωστόσο ορισμένοι συγγραφείς δεν βρήκαν τέτοιες διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα¹² και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι διαφορές αυτές έχουν τη σημασία τους σε πρώιμα στάδια ΧΝΑ (κρεατινίνη ορού <3,0 mg/dl) και ότι σε αυτή τη διαφορετική εκφραστικότητα, σημαντικό ρόλο παίζουν τα υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης που έχουν οι άνδρες ($p<0,03$) ή η συχνότερη παρουσία υπέρτασης σε αυτούς, όπως υποστήριξαν παλαιότερα άλλοι συγγραφείς¹³. Αντίστοιχα άλλοι συγγραφείς υπέθεσαν ότι οι ορμόνες του φύλου (οιστρογόνα και ανδρογόνα) και η σχέση των δύο αυτών παίζουν κριτικό ρόλο στη ρύθμιση της σπειραματικής διήθησης και στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης¹⁴.

Έχει ανακοινωθεί ότι η διαφορετική εκφραστικότητα στην ΠΚΝΕ σχετίζεται με το αν η γενετικά μεταδιδόμενη νόσος κληρονομήθηκε από τον πατέρα ή την μητέρα. Έτσι ο Bear και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι όταν ο παθολογικός γόνος κληρονομούνταν από τη μητέρα το τελικό στάδιο της ΧΝΑ επέρχονταν σημαντικά νωρίτερα έναντι αυτών στους οποίους κληρονομούνταν από τον πατέρα¹⁵, κάτι που επιβεβαιώθηκε και από άλλους συγγραφείς^{9,16-18}, γεγονός βέβαια που δεν διαπιστώθηκε στο δικό μας υλικό, αφού από τις τέσσερις οικογένειες που αναφέρονται, στις δύο ο γόνος κληρονομήθηκε από τη μητέρα και στις άλλες δύο από τον πατέρα.

Αυτό που εμείς διαπιστώσαμε στις τέσσερις οικογένειες που αναφέρθηκαν παραπάνω δεν ήταν απλά η καλύτερη πορεία της ΠΚΝΕ, όσον αφορά

τη νεφρική λειτουργία σε ορισμένες γυναίκες, αλλά η διατήρησή της σε φυσιολογικά επίπεδα, έναντι των άλλων μελών που τις περισσότερες φορές με αντίστοιχη ηλικία είχαν ήδη φθάσει σε τελικό στάδιο ΧΝΑ (Πίνακας 1). Με τα δεδομένα αυτά συμφωνούν και ο Milutinovic και οι συνεργάτες του που διαπίστωσαν ενδοοικογενειακά μη ομοιογενή πρόοδο της νεφρικής βλάβης στο 38% των ασθενών που έφεραν τον παθολογικό γόνο, όταν η σύγκριση γίνονταν με βάση την κρεατινίνη του ορού¹⁹, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και από άλλους συγγραφείς¹⁸.

Στο υλικό μας διαπιστώθηκαν διαφορές στην εκφραστικότητα που δε θα μπορούσαν να δικαιολογηθούν από την παρουσία ή μη παραγόντων που επιβαρύνουν τη νεφρική λειτουργία, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η διαίτα ως προς το λεύκωμα και τα επεισόδια οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αφού οι παράγοντες αυτοί δε διέφεραν μεταξύ των μελών των οικογενειών. Ίσως τη διαφορετική πορεία της νόσου μέσα στην ίδια οικογένεια θα μπορούσε να εξηγήσει η κλινική φαινοτυπική ετερογένεια από ασθενή σε ασθενή, αλλά και στον κάθε ένα νεφρό χωριστά. Έτσι διαπιστώθηκε ότι οι νεφρώνες που εξελίσσονται σε κύστεις είναι αυτοί που εκτός από τον παθολογικό γόνο που φέρουν, έχουν υποστεί και μία δεύτερη μετάλλαξη στο αλληλόμορφο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την έκφραση της ΠΚΝΕ και το οποίο κληρονομήθηκε από τον φυσιολογικό γονέα²⁰. Δηλαδή μετά τη σύλληψη του εμβρύου και κατά τη διάρκεια της ζωής, συμβαίνουν σωματικές μεταλλάξεις στο δεύτερο αλληλόμορφο γονίδιο, με αποτέλεσμα τελικά να φαίνεται ότι δεν αρκεί να κληρονομηθεί μόνο ένας παθολογικός γόνος, όπως λ.χ. στην προκείμενη περίπτωση δεν αναπτύσσονται οι νεφρικές κύστεις, αν δεν μεταλλαχθεί και το αντίστοιχο αλληλόμορφο γονίδιο. Αυτό σημαίνει ότι τελικά η ΠΚΝΕ δεν μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, αλλά λειτουργεί σαν αυτοσωματικά υποτελής νόσος²¹. Η δεύτερη αυτή μετάλλαξη είναι τυχαία, συμβαίνει σποραδικά και αποδίδεται σε περιβαλλοντολογικές ή άλλες αιτίες²². Με τα δεδομένα αυτά συμφωνούν και άλλοι συγγραφείς που υποστήριξαν ότι η ΠΚΝΕ αποτελεί γενετική νόσο που χαρακτηρίζεται από ασταθές κληρονομούμενο DNA¹⁷.

Συμπεραίνεται ότι η εκφραστικότητα του γόνου της ΠΚΝΕ όσον αφορά στη νεφρική βλάβη δεν

είναι ενιαία μέσα στην ίδια οικογένεια και πιθανά να είναι ηπιότερη στις γυναίκες. Έτσι υπάρχει η πιθανότητα ορισμένοι ασθενείς που κληρονόμησαν τη νόσο, να μην την εκφράσουν στο βαθμό που θα δημιουργήσει σημαντικό πρόβλημα στη νεφρική τους λειτουργία.

ABSTRACT

Tsitsios T, Sotirakopoulos N, Mouratidou M, Papanastasiou S, Mavromatidis K. The gene expression of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Is there any difference within families? Hippokratia 2000, 4 (2): 85-89

Polycystic kidney disease is caused by mutation in more than two genes and is characterized by an autosomal dominant transmission. It is known that the age at which the onset of end stage renal disease appears is more homogeneous within families than between families. We studied 102 genetic trees with ADPKD, and we found that in four families, 15 patients suffered from the disease, four women (one from each family) had a different renal expression of their abnormal gene. Especially one woman in each of the above four families continued to have normal renal function while the other members of the same family had end stage renal disease or severe renal failure. It is emphasized that there were no any differences between the members of the same family, regarding the existence of hypertension or their protein diet e.t.c., that in turn could influence their renal function. So we concluded that patients with ADPKD from the same family could have different renal expression of their abnormal gene.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μαυροματίδης Κ, Σόμπολος Κ. Η πολυκυστική νόσος των νεφρών. Εκδότες: Μαυροματίδης Κ, Σόμπολος Κ, Θεσσαλονίκη 1991
2. Zeier M, Geberth S, Stier E, Ritz E. Evolution of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is more homogenous within families. Int Congress in Nephrology, Jerusalem 1993, p. 610
3. Raviine D, Gibson RN, Walter RC, Sheffield IJ, Kincid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnosis criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet 1994, 343: 229-234
4. Gabow PA, Kimberling WJ, Strain JD, Manco-Johnson ML, Johnson AM. Utility of ultrasonography in the diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 1997, 8: 105-110
5. Brunner FP, Broyer M, Brynner H. Survival on renal replacement therapy. Data from EDTA Registry. Nephrol Dial Transplant 1988, 2: 109-122
6. Gretz N, Zeier M, Geberth S, Strauch M, Ritz E. Is gender a determinant for evolution of renal failure? A study in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 1989, 14: 178-183
7. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 1992, 41: 1311-1319
8. Stewart JH. End-stage renal failure appears earlier in man than in women with polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 1994, 24: 181-183
9. Geberth St, Ritz E, Zeier M, Stier E. Anticipation of age at renal death in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)? Nephrol Dial Transplant 1995, 10: 1603-1606
10. Simon P. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephron 1995, 71: 247-248
11. Μαυροματίδης Κ. Εκφραστικότητα και διεισδυτικότητα του γόνου της ΠΚΝΕ και η συμπεριφορά των Ελλήνων πιθανών φορέων του παθολογικού γόνου. Στο Ζηρογιάννης ΠΝ, Αγραφιώτης Αθ., (Εκδ). Κληρονομικές παθήσεις των νεφρών, Αθήνα, 2000, σελ. 157-164
12. Covic A, Mititiuc I, Goldsmith DJ, Covic M. The progression factors in autosomal dominant polycystic disease. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 1996, 100: 78-84
13. Gordon T. Blood pressure of adults by race and area, United States 1960-62. Vital Health Stat 1964, 11: 1-20
14. Blantz PC, Peterson OW, Blantz ER, et al. Sexual differences in glomerular ultrafiltration : Effects of androgen administration in ovariectomized rats. Endocrinology 1988, 122: 767-773
15. Bear JC, Parfrey PS, Morgan JM, Martin CJ, Cramer BC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: New information for genetic counseling. Am J Med Genet 1992, 43: 548-553
16. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Deget F. Routine examination of the children at risk of autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet 1992, 339: 1356-1357
17. Fick GM, Johnson AM, Gabow P. Is there evidence for anticipation in autosomal-dominant polycystic kidney disease? Kidney Int 1994, 45: 1153-1162
18. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. On genetic heterogeneity, anticipation, and imprinting in polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 1995, 10: 7-9
19. Milutinovic J, Rust PF, Fialkow PJ, Agodoa LY, Philligs LA, Rudd TG. Intrafamilial phenotypic expression of autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 1992, 19: 465-472
20. Qian F, Watnick TJ, Luiz F, Onuchil LF, Germino GG. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. Cell 1996, 87: 979-987
21. Κωνσταντίνου Δέλτας Κ, Πτερίδης Α, Δημητρίου Κ, Κοππίδης Μ. Πολυκυστική νόσος των νεφρών. Μοριακή γενετική

- και μοριακή παθογένεια. Ελληνική Νεφρολογία 1998, 10: 268-277
22. Brasier JL, Henske EP. Loss of the polycystic kidney disease (PKD1) region of 16p 13 in renal cyst cells supports a loss-of-function model for cyst pathogenesis. J Clin Invest 1997, 99: 194-199

Αλληλογραφία
Κώστας Μαυροματίδης
Αντ. Ρωσίδη 7
Ν. Μοσινούπολη
69100 Κομοτηνή
Τηλ. 0531 57149

Corresponding author
Mavromatidis K,
7 Ant. Rossidi str.
691 00 Κομοτηνή
Greece
tel. +30 531 57149