

Νεφροπαθής κυστίτιση

Αναγνώριση των προειδοποιητικών ενδείξεων
για την έγκαιρη διάγνωση

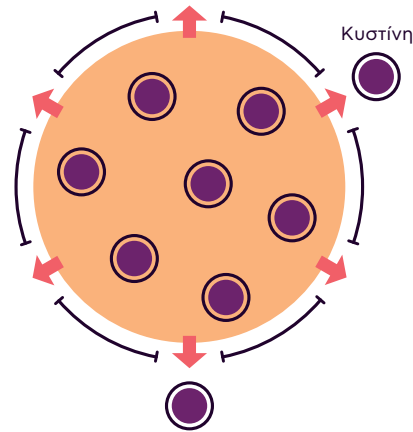


Τι είναι η κυστίωση;

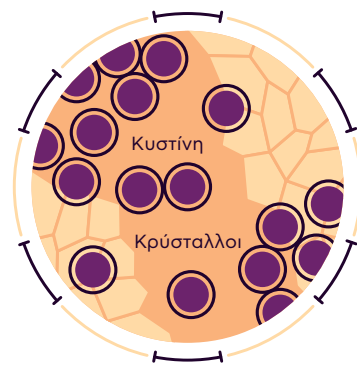
Η κυστίωση είναι μια εξαιρετικά σπάνια, εξελισσόμενη, διά βίου, πολυσυστημική αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή με επιπολασμό 1-2 άτομα ανά εκατομμύριο.^{1,2}

Υπάρχουν τρεις κλινικώς αναγνωρισμένες μορφές κυστίωσης, ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης και τη βαρύτητα της νεφροπάθειας.¹ Η πιο συχνή και βαριά μορφή είναι η νεφροπαθής κυστίωση, η οποία αφορά το 95% των ασθενών.¹

Η νεφροπαθής κυστίωση εμφανίζεται ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων στο γονίδιο CTNS, το οποίο κωδικοποιεί τον λυσοσωμικό συμμεταφορέα κυστίνης-πρωτονίων, κυστινοσίνη.^{1,3,4} Ελλείψει λειτουργικού μεταφορέα, η κυστίνη συσσωρεύεται και κρυσταλλοποιείται στο εσωτερικό του λυσοσώματος. Η συσσώρευση κυστίνης οδηγεί σε συνεχή πρόκληση βλάβης σε πολλά όργανα με την πάροδο του χρόνου.¹



**Φυσιολογικό
λυσόσωμα**



**Λυσόσωμα στη
νεφροπαθή κυστίωση**

Η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης

Λόγω της σπανιότητας της νεφροπαθούς κυστίωσης, η διάγνωση συχνά καθυστερεί. Μάλιστα, σε ορισμένους ασθενείς γίνεται διάγνωση μόνο αφού παρουσιάσουν τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD).⁵

Η διάγνωση της νεφροπαθούς κυστίωσης πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα, επειδή η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας μείωσης της κυστίνης έχει σημαντική επίδραση στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση. Οι περισσότερες από τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου μπορούν να προληφθούν ή να καθυστερήσουν με κυστεαμίνη.⁵



Συνέπειες νεφροπαθούς κυστίνωσης

Η νεφροπαθής κυστίνωση είναι η κύρια αναγνωρίσιμη αιτία του νεφρικού συνδρόμου Fanconi στα παιδιά και, εάν δεν αντιμετωπιστεί, οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής και σε εξωνεφρικές επιπλοκές καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής.¹

Προτού καταστεί διαθέσιμη η θεραπεία, τα παιδιά με νεφροπαθή κυστίνωση ανέπτυξαν προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια στην ηλικία των 10 ετών περίπου και πέθαιναν λίγο μετά εάν δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού. Ακόμα και μετά τη μεταμόσχευση, οι πολυσυστημικές επιπλοκές συνέχιζαν να εξελίσσονται και, συνήθως, οδηγούσαν σε θάνατο στα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής.⁶

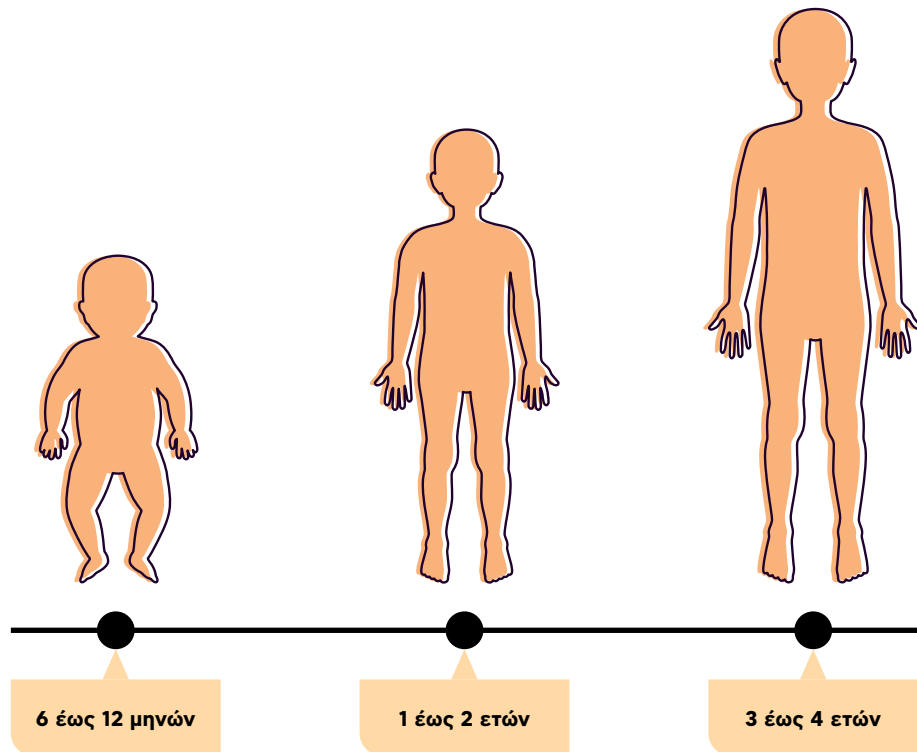
Σήμερα, η θεραπεία μείωσης της κυστίνης έχει μετατρέψει αυτήν την, άλλοτε θανατηφόρα, ασθένεια σε μια θεραπεύσιμη διαταραχή, επιτρέποντας σε άτομα με νεφροπαθή κυστίνωση να ζήσουν μέχρι τα 40 και 50 τους.^{1,6}

Το χρονοδιάγραμμα δείχνει την ηλικία εκδήλωσης των επιπλοκών σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία μείωσης της κυστίνης

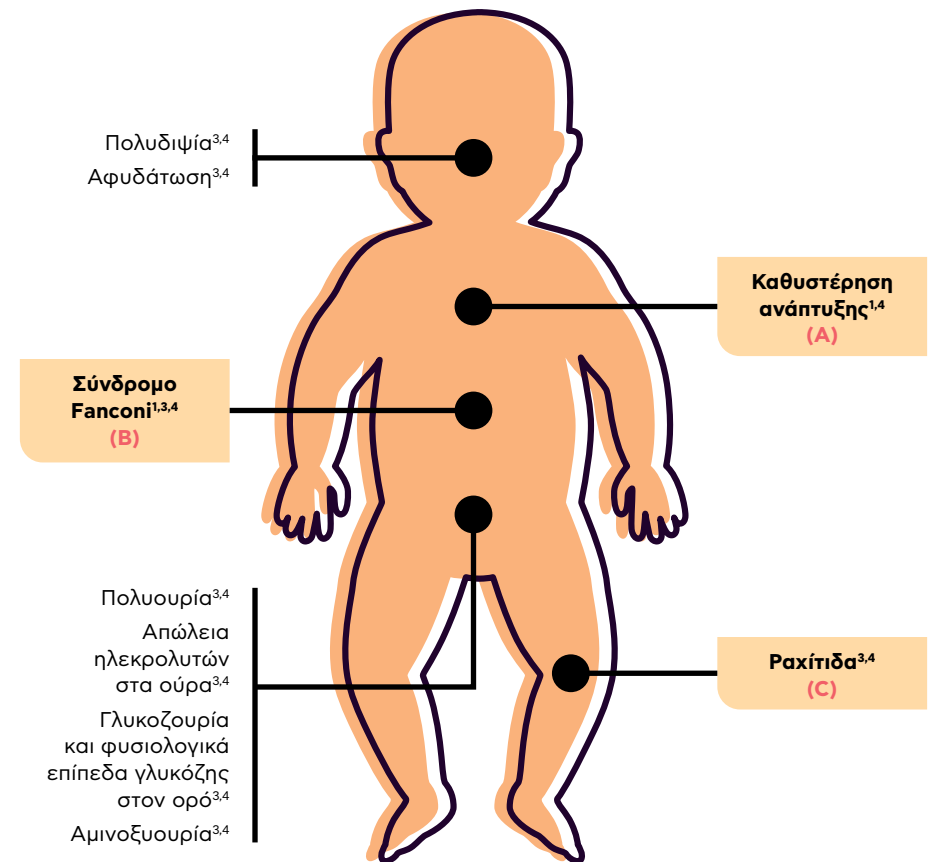


Διερεύνηση των πρώιμων συμπτωμάτων της νεφροπαθούς κυστίωσης

Τα νεογνά είναι κλινικά ασυμπτωματικά όταν γεννιούνται με φυσιολογικό βάρος γέννησης και φυσιολογικό μήκος, παρόλο που η συσσώρευση κυστίνης ξεκινά στη μήτρα.^{3,4} Τα συμπτώματα εξελίσσονται σταδιακά κατά τους πρώτους μήνες της ζωής.³

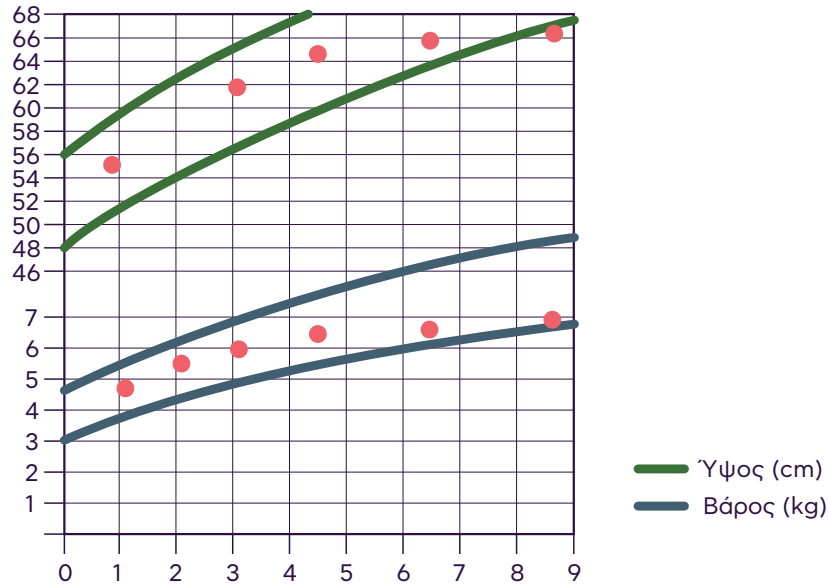


Πρώιμα συμπτώματα: 6 έως 12 μηνών



(Α) Καθυστέρηση ανάπτυξης

Οι ασθενείς εμφανίζουν φυσιολογικές παραμέτρους μήκους και βάρους κατά τη γέννηση. Μέχρι την ηλικία των 6 έως 12 μηνών, το ύψος μειώνεται στο τρίτο εκατοστημόριο και η περαιτέρω ανάπτυξη περιορίζεται σε λιγότερο από το 60% του φυσιολογικού εύρους.⁸



Προσαρμογή από
Elmonem MA, et al. 2016.⁸

Το γράφημα αναπαριστά το σύνηθες μοτίβο ανάπτυξης των ασθενών με कुστίνωση εάν δεν ξεκινήσει η χορήγηση ειδικής θεραπείας κατά το πρώτο έτος ζωής.⁸

Οι **κόκκινοι** δείκτες υποδηλώνουν το μοτίβο ανάπτυξης κατά τη γέννηση, ακολουθούμενο από μειωμένη ταχύτητα ανάπτυξης μετά από έξι μήνες.⁸

Οι **πράσινες** και οι **μπλε** γραμμές αναπαριστούν το 3ο και το 97ο εκατοστημόριο για το ύψος και το βάρος, αντίστοιχα.⁸

(Β) Σύνδρομο Fanconi

Το σύνδρομο Fanconi είναι μια δυσλειτουργία του εγγύς σωληναρίου που οδηγεί σε πολυδιψία, πολουρία, αφυδάτωση, εγγύς νεφρική σωληνιακή οξέωση, απώλεια ηλεκτρολυτών στα ούρα και καθυστέρηση ανάπτυξης.⁴

Δεδομένου ότι η कुστίνωση είναι η πιο συνηθής αιτία για το σύνδρομο Fanconi σε αυτήν την ηλικία, θα πρέπει πάντα να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση.⁴

Σε όλους τους ασθενείς με μειωμένη ανάπτυξη και ενδείξεις νεφρικού συνδρόμου Fanconi³, θα πρέπει να τίθεται η υποψία της कुστίνωσης.³

Λιγότερο συχνές αιτίες για το δευτερογενές σύνδρομο Fanconi είναι μεταξύ άλλων οι εξής:

- Νόσος του Dent⁴
- Σύνδρομο Lowe⁴
- Κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη⁴
- Γαλακτοζαιμία⁴
- Τυροσιναιμία⁴

(C) Ραχίτιδα

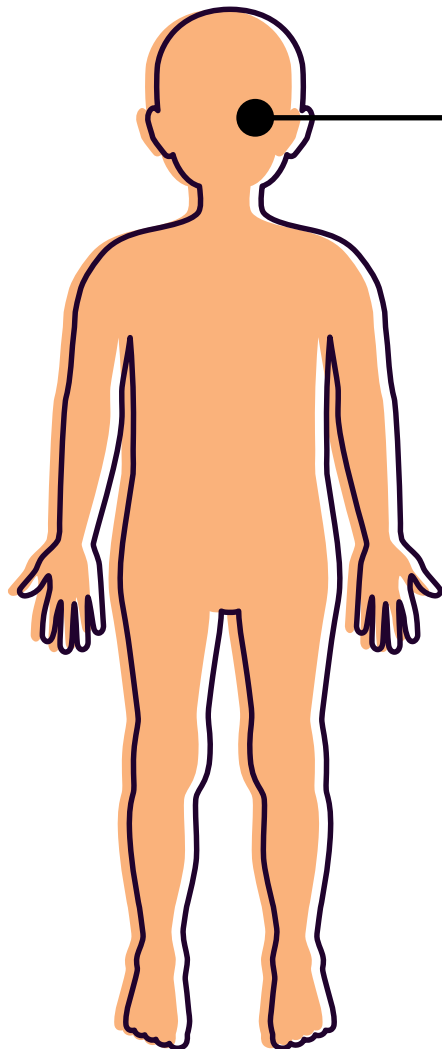
Αυξημένη απώλεια φωσφορικού άλατος και ασβεστίου στα ούρα, καθώς και διαταραχές στον μεταβολισμό της βιταμίνης D προκαλούν υποφωσφαταιμική ραχίτιδα σε ασθενείς με कुστίνωση.⁴

Κλινικές ενδείξεις είναι οι εξής:

- Ραιβοποδία⁴
- Μετωπιαία προπέτεια⁴
- Ραχιτικό κομβολόγιο⁴
- Διαπλάτυση μεταφύσεων σε ακτινογραφίες σκελετού⁴



Πρώιμα συμπτώματα: 1 έως 2 ετών



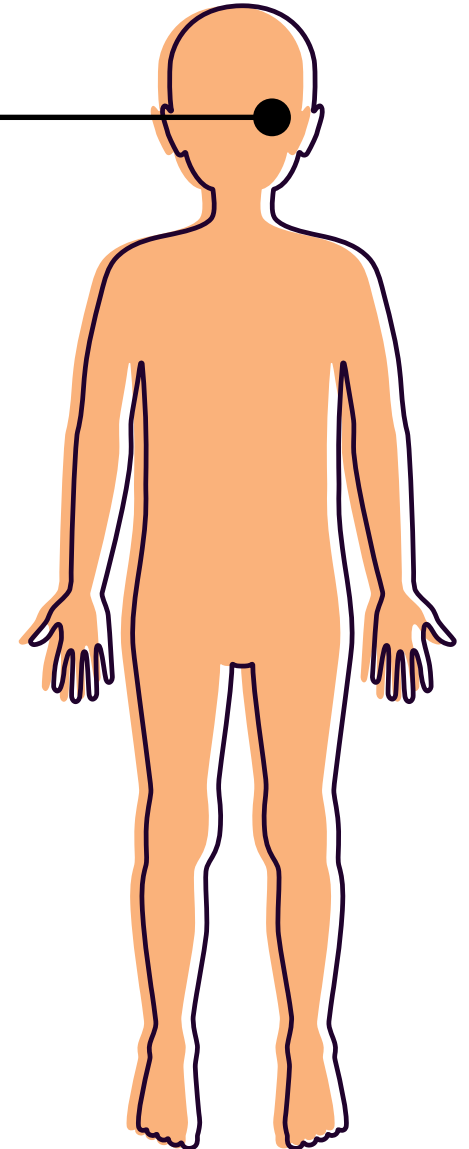
Συσσώρευση
κρυστάλλων κυστίνης
του κερατοειδούς³

Συσσώρευση κρυστάλλων κυστίνης του κερατοειδούς

Οι κρύσταλλοι κυστίνης του κερατοειδούς απουσιάζουν κατά τη γέννηση και, γενικώς, μπορούν να παρατηρηθούν από έναν έμπειρο οφθαλμίατρο με εξέταση σχισμοειδούς λυχνίας, ξεκινώντας στην ηλικία του 1 έτους.³ Οι κρύσταλλοι κερατοειδούς είναι πάντα παρόντες μετά την ηλικία των 16 μηνών.⁹

Πρώιμα συμπτώματα: 3 έως 4 ετών

Φωτοφοβία⁴



Φωτοφοβία

Οι κρύσταλλοι κυστίνης του κερατοειδούς προκαλούν αντανακλάσεις φωτός και οδηγούν σε φωτοφοβία με σημαντική βλάβη στην ηλικία των 3-4 ετών όταν δεν παρέχεται θεραπεία.³

Διαγνωστικές εξετάσεις

Εξετάσεις για την υποβοήθηση της διάγνωσης κυστίωσης

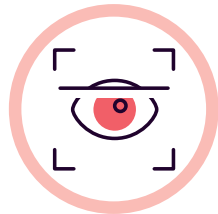


Ιστορικό ασθενή και κλινικά συμπτώματα

- Μειωμένη ανάπτυξη και καθυστέρηση της ανάπτυξης³
- Πολυουρία, πολυδιψία, έμετος, δυσκοιλιότητα³
- Ραχίτιδα³
- Πιο ανοιχτόχρωμο δέρμα και χρώμα μαλλιών (κλασσικό αλλά όχι καθολικό εύρημα)⁸

Μοριακός έλεγχος του γονιδίου CTNS (γονίδιο της κυστίωσης)

- Αποκαλύπτει το 95% των μεταλλάξεων που προκαλούν τη νόσο⁸

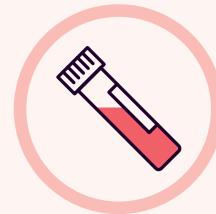


Εξέταση σχισμοειδούς λυχνίας

- Οι κρύσταλλοι κυστίνης του κερατοειδούς είναι συνήθως ορατοί σε μια εξέταση σχισμοειδούς λυχνίας και ενδέχεται να είναι το αρχικό κριτήριο διάγνωσης για ασθενείς με όψιμη έναρξη⁸

Δίδυμη φασματομετρία μάζας

- Μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού της κυστίνης των λευκοκυττάρων³
- Η πιο ευαίσθητη και ευρέως χρησιμοποιούμενη³

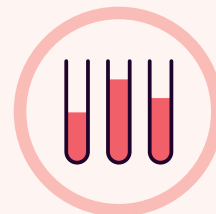


Ποσοτικός προσδιορισμός της κυστίνης των λευκοκυττάρων

- «Χρυσός κανόνας» – ευαίσθητος και ακριβής⁷
- Τα επίπεδα κυστίνης μπορούν να μετρηθούν σε ένα μικτό παρασκεύασμα WBC (λευκοκυττάρων) ή σε διαχωρισμένα κοκκιοκύτταρα (πολυμορφοπύρνα κύτταρα²)
- Οι μέθοδοι προσδιορισμού της κυστίνης και οι τιμές διαχωριστικού ορίου ποικίλλουν μεταξύ κυτταρικών τύπων¹⁰
- Οι τεχνικές μπορεί να περιλαμβάνουν υγροχρωματογραφία υψηλής απόδοσης, φασματομετρία μάζας και ποσοτικό προσδιορισμό πρωτεϊνών δέσμευσης της κυστίνης³

Εργαστηριακές εξετάσεις

- Βιοχημικές ενδείξεις που μπορεί να υποδηλώνουν κυστίωση περιλαμβάνουν απώλεια ηλεκτρολυτών, μεταλλικών στοιχείων, γλυκόζης, αμινοξέων, πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους και σοβαρή οξέωση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ορού, υπασβεσταιμία, υποφωσφαταιμία, υποκαλιαιμία^{5,11}



Άλλες διαδικασίες

- Η απεικόνιση μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση επιπλοκών που σχετίζονται με την κυστίωση⁵
- Η προγεννητική διάγνωση μπορεί να πραγματοποιηθεί αξιόπιστα σε δείγματα DNA που έχουν απομονωθεί από χοριακές λάχνες ή κύτταρα αμνιακού υγρού⁵

DNA = δεσοξυριβοζονουκλεϊνικό οξύ, WBC = λευκοκύτταρα.

Στόχοι Θεραπείας

Η διά βίου, από του στόματος θεραπεία μείωσης της κυστίνης αποτελεί την αγωγή επιλογής για όλους τους ασθενείς με νεφροπαθή κυστίωση.¹ Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά τη διάγνωση και να συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής.^{5,8}

Ο στόχος της θεραπείας μείωσης της κυστίνης είναι η διατήρηση ενός επιπέδου κυστίνης των WBC <1 nmol ημικυστίνης/mg πρωτεΐνης.⁴

Εάν η τήρηση είναι συνεπής, η θεραπεία μείωσης της κυστίνης:



Επιτυγχάνει μείωση της κυστίνης των λευκοκυττάρων έως 95% και μειώνει τα επίπεδα κυστίνης στους μύς, στο ήπαρ και σε άλλους παρεγχυματικούς ιστούς έως 95%^{12,13}



Καθυστερεί την εξασθένηση της νεφρικής λειτουργίας και την εκδήλωση νεφροπάθειας τελικού σταδίου¹⁴⁻¹⁶



Βοηθά στην πρόληψη του υποθυρεοειδισμού, του διαβήτη, των νευρομυϊκών διαταραχών και της πνευμονικής δυσλειτουργίας, και διατηρεί την παιδική ανάπτυξη^{12,16,17}



Βελτιώνει την επιβίωση¹⁶

Η έγκαιρη έναρξη και συμμόρφωση είναι ζωτικής σημασίας για την καθυστέρηση ή την πρόληψη νεφρικών και εξωνεφρικών επιπλοκών.^{6,18}

WBC = λευκοκύτταρο

Η σημασία της διεπιστημονικής προσέγγισης

Η μετάβαση των ασθενών από την παιδιατρική περίθαλψη σε παρόχους (υγείας) απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, ώστε να αντιμετωπίζονται όλες οι προκλήσεις που παρουσιάζουν οι ενήλικες ασθενείς με κυστίωση.⁵

Συνιστάται η συμμετοχή κλινικών ιατρών πέραν του παιδιατρικού νεφρολόγου. Η καθυστέρηση της εφηβείας είναι συχνή, αν και δεν επηρεάζει όλους τους ασθενείς με κυστίωση. Συνεπώς, συνιστάται συνεχής φροντίδα από ενδοκρινολόγο.²



<https://www.cystinosis-cdsp.com/en/>

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Nesterova G & Gahl WA. *Pediatr Nephrol* 2013;28(1):51–59.
2. Langman CB et al. *Kidney Int* 2016;89:1192–1203.
3. Wilmer MJ et al. *Pediatr Nephrol* 2011;26(2):205–215.
4. Bäumner S and Weber LT. *Front Pediatr* 2018; 6:58.
5. Emma F et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:iv87–iv94.
6. Emma F et al. *Kidney Int* 2021;100(5):1112–1123.
7. Gahl WA et al. *N Engl J Med* 2002;347(2):111–121.
8. Elmonem M et al. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:47.
9. Gahl WA et al. *Mol Genet Metab* 2000;71(1–2):100–120.
10. Gertsman I et al. *Clin Chem*. 2016;62:766–772.
11. Nesterova G & Gahl WA. *Gene Reviews*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1400/> [Accessed December 2021].
12. Gahl WA et al. *Ann Intern Med* 2007;147(4):242–250.
13. Gahl WA et al. *Biochem Med Metab Biol* 1992;48(3):275–285.
14. Markello T et al. *N Engl J Med* 1993;328(16):1157–1162.
15. Nesterova G et al. *Pediatr Nephrol* 2015;30:945–951.
16. Brodin-Sartorius A et al. *Kidney International* 2012;81(2):179–189.
17. Kimonis V et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3257–3261.
18. Ariceta G et al. *Nefrologia* 2015;35(3):304–321.
19. Nesterova G & Gahl WA. *Cystinosis Research Network*. Available at: <https://cystinosis.org/publications/infantile-nephropathic-cystinosis-standards-of-care/> [Accessed December 2021].

Chiesi Hellas A.E.B.E.

Πλ. Γερουλάνου & Ρένου Πόγγη 1
174 55 Αλιμος, Αθήνα
Αρ. ΓΕΜΗ 002669501000
Τηλ: 210 61 79 763
Fax: 210 61 79 786
email: chiesihellas@chiesi.com
www.chiesi.gr

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΌΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"