

Kalıtımsal Kistik Böbrek Hastalıklarına Yaklaşım

Approach to Inherited Cystic Kidney Disease

Aysel Taktak, Nilgün Çakar

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye



Öz

Kistik böbrek hastalıkları, kalıtımsal böbrek hastalıkları içinde en sık görülen grup olup, her biri farklı etiyoloji, patogenezi, klinik prezentasyon ve prognoza sahiptir. Hastalığın tanısı aile öyküsü, klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleriyle konulabilmektedir ancak bazı olgularda kesin tanı için genetik çalışma gerekebilir. Son on yıl içerisinde kistik böbrek hastalıklarının etyopatogeneziyle ilgili birçok yeni bilgi kazanılmıştır. Edinilen bilgiler özellikle primer siliyanın bozulmuş mekanik algılama fonksiyonu, artmış proliferasyon ve iletişim yollarının kist gelişiminin temelini oluşturduğunu işaret etmektedir. Bu derlemede kalıtımsal kistik böbrek hastalıklarının patogenezi, belirtileri ve tanıda genetik incelemenin yeri tartışılmıştır.

Abstract

Cystic kidney diseases are the most frequent form of inherited kidney diseases which have different etiology, pathogenesis, clinical presentation and prognosis. Although diagnosis based on family history, clinical presentation and imaging modalities, in some circumstances genetic testing can be required. In the last decade a lot of new information about the pathogenesis of cystic kidney diseases have been reported. It has been showed that, deteriorated mechanical sensing function of primary cilia, increased proliferation and signaling pathways constitute the basis of cyst development. In this review the pathogenesis, clinical presentation and genetic evaluation of inherited cystic kidney diseases have been discussed.

Anahtar kelimeler

Kistik böbrek hastalıkları, kalıtımsal

Keywords

Cystic kidney disease, inherited

Geliş Tarihi/Received : 25.02.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 17.02.2015

DOI:10.4274/jcp.40427

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Aysel Taktak, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 255 42 17
E-posta: aysel.taktak@gmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Kistik böbrek hastalıkları, kalıtımsal böbrek hastalıklarının önemli bir kısmını oluşturur. Farklı etiyoloji, patogenezi ve prognoza sahip, heterojen bir hastalık grubudur. Günümüze kadar kistik böbrek hastalıkları farklı şekillerde sınıflandırılmasına rağmen henüz uygun bir sınıflandırma sistemi yoktur.

Hastalığın tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanır. Tanıda önemli yeri olan ultrasonografi (USG) ile böbreklerin tek ve/veya iki taraflı etkilenimi, boyutları, ekojenitesi, korteks-medulla ayrımı, toplayıcı sistemlerin genişliği net biçimde ortaya konulabilir. Hastalığa eşlik edebilecek diğer organ tutulumları ve veziköüretal reflü gibi anormalliklerin gösterilmesinde bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), voidingsistüetrografi (VSUG) diğer yardımcı radyolojik yöntemlerdir.

Radyolojik bulguların kistik böbrek hastalığının tanısının konulup, ayrımının yapılmasındaki önemi yadsınamazsa da son yıllarda genetik incelemelerin yapılabilmesi hastalığın patogenezinin daha

iyi anlaşılabilmesini sağlamış ve hastalığa yaklaşıma yeni bir boyut kazandırmıştır. Kalıtsal kistik böbrek hastalıkları pek çok genetik bozuklukla ilişkilendirilse de hepsinin ortak sonlanım noktası renal tübüler epitel hücreesindeki primer siliya yapısı ve işlevindeki bozukluktur. Genetik bozukluklar sonucunda gelişen ve büyüyen kistler normal böbrek yapısına zarar vererek son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyen bir süreci başlatmaktadır.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır ve erişkin yaş grubunda son dönem böbrek yetmezliğinin %8-10'undan sorumludur (1). Nefronofitizis ise otozomal resesif geçişli olup çocukluk yaş grubunda SDBY'nin en sık kalıtsal sebebidir.

Bu makalede çocuk ve erişkinlerde en sık görülen kalıtsal kistik böbrek hastalıkları tartışılmış ve hastalıklarla ilişkili genetik bozukluklar ve patogenezi aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH) nadir görülen kalıtsal kistik böbrek hastalıklarındandır. İnsidansı 1/10,000-1/40,000 canlı doğumdur. Hastalığı oluşturan gen, kromozom 6p12'de yerleşmiş PKHD1 genidir ve "fibrokistin" isimli proteini kodlar. Gende 300'ün üzerinde mutasyon tespit edilmiştir ve genotip-fenotip uyumu saptanmıştır (2,3).

PKHD1 gen ürünü fibrokistinin kesin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte temel olarak siliyadan salgılanmaktadır (4,5). ORPBH siliyopati olarak isimlendirilen hastalık grubunun bir üyesidir. Kist oluşumu anormal hücre çoğalması ve apoptozisi indükleyen PKHD1 geninde down-regülasyon ile açıklanmakla birlikte patogenezi net değildir (6).

ORPBH'de böbrek toplayıcı kanallarında yaygın genişleme ve uzama gelişir. Böbrekte oluşan kistler genellikle 3 mm'nin altında olup kist sayısı arttıkça böbrek büyür. Toplayıcı kanallarda oluşan değişiklikler sonucu kortiko-medüller ayırımı kaybolur (7).

ORPBH'nin kız ve erkek çocuklarda görülme sıklığı benzerdir. Hastalık şiddeti ve klinik görünümü geniş bir yelpaze oluşturur. Hastalığın en ağır şekli neonatal dönemde oligohidroamniyoz ve pulmoner hipoplazi ile bulgu verir. Öte yandan erişkin dönemde

izole hepatik fibrozis ile tanı alan hastalar da mevcuttur (8).

Hastalarda, idrarı konsantrasyon yeteneğinde bozulma sonucu poliüri ve polidipsi, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, hipertansiyon, SDBY'ne gidişin yanı sıra, konjenital hepatik fibrozis ile ilişkili portal hipertansiyon (PH) ve PH komplikasyonları görülebilir (8).

ORPBH tanısı temelde radyolojik görüntüleme ile konur. Prenatal USG'de iki taraflı büyümüş, ekojenitesi artmış, kortiko-medüller ayırımı yapılamayan böbrekler görülür. Abdominal USG'de karaciğer parankim ekojenitesinde artış, karaciğer ve pankreasta makrokistler ile splenomegali tespit edilebilir (9).

ORPBH'de genotip-fenotip uyumu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak fenotipik yansıma PKHD1 gen mutasyonu ile belirlenmekle birlikte, geri plandaki diğer genler, hastalık modifiye edici genler, epigenetik faktörler, çevresel etmenler ile de belirlenmektedir (10,11). Bir çalışmada PKHD1 geninde trunkat mutasyonu olan hastaların ilk bir ayda kaybedildiği ancak missense mutasyonu olan hastaların ise ilk bir aydan sonra da hayatta kaldığı gösterilmiştir (12). ORPBH'nin genetik analizi yapılabilmekte ve %77 oranında sorumlu mutasyon gösterilebilmektedir. T36M en sık tanımlanan mutasyondur (11).

ORPBH'nin kesin tedavisi yoktur. Neonatal dönemde pulmoner hipoplazi ve büyümüş böbreklerin oluşturduğu mekanik bası nedeniyle gelişen solunum yetmezliğinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilir. Anürik ve bilateral nefrektomi yapılan hastalarda periton diyalizi (PD), devamlı veno-venöz hemofiltrasyon yapılabilir.

Polikistik böbrek hastalıklarında patogenezi ile ilgili bilgi arttıkça yeni tedavi şekilleri gündeme gelmektedir ancak bunların çoğu henüz deneysel aşamadır. Epidermal büyüme faktör reseptörü, vazopresin 2 reseptör inhibe edici ajanlar ve mTOR yolağını inhibe eden ajanlar ile ilgili çalışmalar sürmektedir (13). Son günlerde yapılan bir çalışmada da somatostatin analoglarının karaciğerde kistogenezi baskıladığı gösterilmiştir. Ancak bu tedavi seçenekleri ile ilgili ileri araştırmalara gerek vardır (14).

Aile içinde belirgin farklılıklar gözlenirse de hastalığın prognozu kötüdür. Hastaların %23-30'u hayatlarının ilk yılında kaybedilir, çoğu hasta yaşamının ilk on yılında SDBY'ne ilerler (3,11).

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) erişkinlerde SDBY'nin en sık kalıtsal sebebidir. Toplumda 1/400-1/1000 sıklığında görülür. Etkilenmiş ailelerde %85 oranında PKD1, %15 oranında PKD2 gen mutasyonları görülür. PKD1 geni 16. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir ve "polikistin-1" proteinini kodlar. PKD2 geni 4. kromozomun uzun kolundadır ve "polikistin-2" proteinini kodlar. PKD2 mutasyonu olan hastalarda klinik belirtiler PKD1 mutasyonu olanlara göre daha geç başlar, progresyon daha yavaştır, daha geç SDBY gelişir. Hastalarda PKD1 ve PKD2 mutasyonları trans-heterozigot olarak birlikte bulunabilir ve bu hastalarda klinik, tek başına PKD1 veya PKD2 mutasyonu olan hastalardan daha ağır seyrederek (15).

Polikistin-1 proteininin kısa bir hücre içi kuyruğu, çok sayıda hücre dışı bölgesi mevcuttur ve 11 adet membran kat eden bölge içerir. Hücre içi kuyruk protein etkileşim alanları, G-protein bağlanma alanları ve fosforilasyon alanları taşır ve hücre-hücre, hücre-ekstraselüler etkileşimini sağlar. Polikistin-2 proteini ise 6 adet membran kat eden bölge ve kalsiyuma geçirgen iyon kanalı olarak işlev gören bölgeler taşır. Her iki protein C-terminal uçlarından birleşerek bir polikistin kompleksi oluşturur. Bu kompleks böbrek tübül epitel hücrelerinin primer siliya yapısında yer alır ve akıma duyarlı bir mekanosensör işlevi görür. Bu işlev ve yapıdaki bozukluklar kistogenezin temelini oluşturur (16). ORPBH aksine kistler nefronun herhangi bir yerinde oluşabilir. Başlangıçta tübül ile bağlantılıyken zamanla otonomi kazanır ve büyüyen kistler normal böbrek dokusuna zarar vererek SDBY'ne gidişe neden olur.

Çocukluk çağında ve intrauterin nadir durumlar dışında hastaların çoğu 20-40 yaş arasında tanı alır. En sık başvuru bulguları, poliüri, polidipsi, karın ağrısı, hematüri, idrar yolu enfeksiyonları ve hipertansiyondur. Çocuklarda daha nadir olmakla birlikte, santral sinir sisteminde anevrizmalar, kardiyovasküler tutulum, hepatik, pankreatik, splenik, ovaryen kistler ile karakterize böbrek dışı tutulum da görülebilir (17).

ODPBH yönünden aile öyküsü bulunan hastalarda klinik bulguların varlığında USG ile tanı konulabilir (18). Genetik tanı yöntemleri sınırlı durumlar dışında gerekli değildir. Ailesinde ODPBH öyküsü bulunan, USG ile kistleri görülmeyen 40 yaş altı canlı verici

adaylarında, çok erken başlangıçlı ve aile içinde yüksek tekrar özelliği gösteren hastalarda tanıda genetik çalışma önerilir (18,19).

Risk altında olan asemptomatik çocuklarda genetik tarama önerilmemekle birlikte, bu hastalarda HT (%15), mikroalbuminüri (%36) görülebilmektedir (20).

Hastalığın tedavisinde temel nokta HT'nin kontrol altına alınması, proteinürinin azaltılması, enfeksiyonların tedavisidir. Hastalarda glomerüler filtrasyon hızı (GFR), dördüncü on yıla kadar normal olsa da bu yaştan itibaren yıllık 4-5 ml/dk/1,73 m² azalır. Hastalarda en sık ölüm sebebi kardiyovasküler komplikasyonlardır. Enfeksiyonlar, nörolojik komplikasyonlar diğer sık görülen ölüm sebepleridir (21,22).

Nefronofitizis

Nefronofitizis (NPHP) çocuklarda oldukça nadir görülen, otozomal resesif kalıtılan heterojen kistik renal hastalık grubudur. Hastalığa neden olan 13'ten fazla gen gösterilmiştir (23). Başlangıç yaşına göre infantil, juvenil ve adolesan olmak üzere üç farklı klinik tipi vardır (24). Hastaların %10-20'sinde böbrek dışı belirtiler de bulunur. Joubert sendromu (serebellar ataksi), Senior-Loken sendromu (retinal dejenerasyon), Cogan sendromu (okülomotor apraksi) ve hastalığın en ağır formlarından biri olan ve ölümcül seyreden Meckel-Gruber sendromu (okspital ensefalosel, polidaktili, büyümüş displastik böbrekler) bunlardan bir kaçıdır (25).

NPHP'de tipik USG bulgusu, böbreklerin normal veya küçülmüş olması, kortiko-medüller bileşke ayırımının kaybı ve kist oluşumudur. Biyopside tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, tübüler bazal membranda yer yer kalınlaşma ve devamlılığın bozulmuş olduğu görülür. Ancak infantil NPHP'de tübüler bazal membran değişiklikleri görülmez (26).

NPHP fenotipi ile ilişkili 13 resesif gen tespit edilmiştir (NPHP1-13). Dünya çapında 365 nefronofitizisli aileyi kapsayan bir çalışmada NPHP-1 (%64) en sık görülen mutasyondur (23).

NPHP gen ürünü olan proteinler primer siliya veya sentrozom yapısında bulunur. Genlerdeki mutasyonlar başta renal tübüler epitel hücreleri olmak üzere diğer organların yapısında bulunan primer siliya yapılarının da fonksiyonlarında bozulmaya neden olur (24,27).

NPHP 1, 2, 4 ve 10 hücreler arası bağlantıların yapı ve polaritesinden sorumludur. Özellikle NPHP 1 geni polikistin-1 ile bağlanarak apoptozisi de düzenler (27-29).

Jüvenil NPHP en sık görülen klinik şekildir. Başlangıç belirtileri ortalama 4-6 yaşta ortaya çıkar. İdrarı konsantre etme yeteneğinde azalma, poliüri, polidipsi, idrarla sodyum atılımının artması, enürezis ve dehidratasyon oldukça tipik bulgulardır. Kronik dehidratasyon ve sonuçta gelişen böbrek yetmezliği büyüme geriliğine neden olur. Başlangıç belirtilerinin sessiz olması nedeniyle tanı genellikle gecikir (23). Hastalarda tuz kaybı olduğu için böbrek yetmezliği gelişene kadar hipertansiyon oluşmaz. Böbrek yetmezliği geliştiğinde normokrom, normositer anemi oluşabilir. SDBY ortalama 13 yaşta oluşur (23,30).

NPHP2/INVS mutasyonu infantil NPHP'ye neden olur. Bu hastalarda ventriküler septal defekt, situs inversus sıklığı artmıştır ve SDBY 4 yaş altında gelişir (24).

Adolesan NPHP, NPHP3 geni ile ilişkilidir ve histolojik bulgular juvenil form ile oldukça benzerdir. Ancak SDBY gelişme yaşı değişken olup 3-13 yaş arasındadır (31).

Tanıda biyokimyasal testler, sabah ilk idrar dansitesinin azalmış olması, görüntüleme yöntemleri kullanılır. Eşlik eden nörolojik anomaliler kranial MR ve dikkatli bir oftalmolojik muayene ile tespit edilebilir. Birçok olguda genetik testler yapılabilmekte ve renal biyopsi ihtiyacını azaltabilmektedir (22-24).

Hastalığın kesin tedavisi yoktur ve böbrek nakli sonrası tekrarlamaz. Hastalığın seyri başlangıç yaşı ve eşlik eden böbrek dışı bulgular ile belirlenir.

Medüller Kistik Hastalık

Medüller kistik hastalık (MKH) nadir görülen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Çocuklarda nadirdir, genellikle erişkin dönemde görülür ve SDBY'ne ilerler (32). Hastalık ile ilgili mutasyonların bulunduğu MCKD1 geni kromozom 1q21, MCKD2 geni kromozom 16p12'de (UMOD) gösterilmiştir (33,34).

Son günlerde medüller kistik hastalıkta mutasyonun temel alındığı ve bu hastalığı otozomal dominant geçişli interstisyel böbrek hastalıklarının dört formundan biri olarak kabul eden yeni bir sınıflandırma önerilmiştir (35-37).

1. UMOD mutasyonu dört farklı klinikle karşımıza gelebilir;

Üromodilin gen mutasyonudur.

- MKH tip 2

- Ailesel juvenil hiperürisemik nefropati

- Üromodilin ilişkili böbrek hastalığı

- Glomerülokistik böbrek hastalığı

2. REN mutasyonu;

Renin gen mutasyonudur ve bazı ailesel interstisyel böbrek hastalıklarında gösterilmiştir.

3. Kromozom 1q21 mutasyonu;

- MKH tip 1

4. Sınıflandırılmayan mutasyonlar.

MKH tip 1 de, böbrek biyopsisinde tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, tübüler bazal membranda düzensiz kalınlaşma dikkati çeker. Glomerüller skleroz gelişse de genellikle glomerüller bazal membran etkilenmez. Klinik olarak hafif düzeyde proteinüri ve hematüri görülür. Hiperürisemi ve HT hastalık ilerleyince ortaya çıkar. SDBY 25-55 yaşları arasında görülür (37,38).

MKH tip 2 de böbrek biyopsisinde yaygın tübülointerstisyel fibrozis, tübüllerde genişleme ve kist oluşumu dikkati çeker. Hastalarda hiperürisemi ve erken başlangıçlı gut görülür. HT, hafif proteinüri ve idrar konsantrasyon defektleri görülebilir (39,40).

Medüller kistik hastalık tanısı, proteinüri, hematüri, idrar konsantrasyon bozukluğu, hiperürisemi ve kuvvetli aile hikayesi ile konabilir. Görüntülemelerde kist olması tanı için şart değildir. Böbrek biyopsisi net patolojiyi ortaya koyamaz ancak hasta ve ebeveynlerde yapılan genetik bağlantı analizi daha kesin sonuç verebilir (37,41).

MKH'da tedavi destekleyicidir. MKH tip 2'de kullanılan allopürinol tedavisi hiperürisemiyi azaltır ancak SDBY'ne gidişi engelleyici etkisi açık değildir (39,42).

Glomerülokistik Hastalık

Lennerz, glomerüllerin %5'inden fazlasında kist görülen ailesel olgularda glomerülokistik hastalık (GKH) tanımlamasının kullanılmasının uygun olduğunu belirtmiş ve buna göre bir sınıflandırma sistemi önermiştir (43).

Tip 1 GKH

- Erken başlangıçlı ODPBH

Tip 2 GKH

- Otozomal dominant MKH, UMOD mutasyonu ile ilişkili

- Ailesele hipoplastik MKH, hepatosit nükleer faktör

1- beta mutasyonu ile ilişkili

Tip 3 GKH

- Sendromik hastalıkların bir parçası olarak (Zellweger sendromu, Von Hippel Lindau sendromu, X'e bağlı otozomal dominant geçişli oro-fasio-dijital sendrom)

Tip 4 GKH

- Obstrüktif tip

Tip 5 GKH

- Sporadik (iskemik, ilaç ilişkili)

Glomerülokistik hastalığın patogenezi henüz açık değildir, ancak esas patolojinin primer siliyer disfonksiyon olduğu düşünülmektedir (43,44).

Hastalar süt çocukluğu döneminde karında kitle, böbrek yetmezliği, çocukluk ve erken erişkin dönemde karın ağrısı, hematüri, HT ile sendromik GKH ise böbrek dışı bulgular ile ortaya çıkabilmektedir. Görüntüleme yöntemleriyle tanı koymak güçtür, ancak böbrek biyopsisi tübüler kistik hastalıklarla ayırıcı tanıda faydalıdır. Tedavi çoğunlukla semptomatiktir (45).

Hepatosit Nükleer Faktör 1-Beta Mutasyonu (HNF1B)

HNF1B mutasyonu ilk kez geç başlangıçlı çocukluk çağı diyabet tip 5 (MODY5) olan bir hastada belirlenmiştir. Bu mutasyon aynı zamanda kistik hastalıkları da içeren birçok böbrek anomalisinden sorumludur.

HNF1B böbreğin kistik hastalığından sorumlu birçok genin (PKHD1, PKD2, UMOD) transkripsiyonunu kontrol eder. Temel olarak üreter tomurcuğundan, proksimal ve distal tübüllerden salgılanır, glomerüllerden salgılanmaz. HNF1B ilişkili GKH'da tübüllerde intrauterin obstrüksiyon gelişir (46-48). Prenatal hiperektojen böbrekler, at nalı böbrek, multikistik displastik böbrek, tek taraflı renal agenezi, böbrekte makrokistler, izole üst üriner sistem dilatasyonu görülür (49,50). HNF1B mutasyonu olan hastalarda her zaman diyabet olmak zorunda değildir. Erken başlangıçlı gut, genital anomaliler, pankreas atrofisi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hipomagnezemi de görülebilir (48,49).

Nedeni tanımlanamamış kistik böbrek hastalıklarında HNF1B mutasyonları akılda tutulmalıdır. Hastalığın kesin tedavisi yoktur. Klinik gidiş değişken olduğu için prognozu belirlemek güçtür.

Sonuç

Genetik geçişli kistik böbrek hastalıkları, bir kısmında fenotip-genotip uyumu sağlanabilen heterojen bir hastalık grubudur. Klinik, radyolojik bulgularla ve gerekli olan hastalarda genetik inceleme ile tanısı konulabilmektedir.

Kaynaklar

1. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *New England Journal Of Medicine* 2004;350:151-64.
2. Bergmann C, Senderek J, Kupper F, Schneider F, Dornia C, Windelen E, et al. PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 2004;23:453-63.
3. Sweeney WE Jr, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26:675-92.
4. Ward CJ, Yuan D, Masyuk TV, Wang X, Punyashthiti R, Whelan S, et al. Cellular and subcellular localization of the ARPKD protein; fibrocystin is expressed on primary cilia. *Hum Mol Genet* 2003;12:2703-10.
5. Follit JA, Li L, Vucica Y, Pazour GJ. The cytoplasmic tail of fibrocystin contains a ciliary targeting sequence. *J Cell Biol* 2010;188:21-28.
6. Sun L, Wang S, Hu C, Zhang X. Down-regulation of PKHD1 induces cell apoptosis through PI3K and NF-kappaB pathways. *Exp Cell Res* 2011;317:932-40.
7. Denamur E, Delezoide AL, Alberti C, Bourillon A, Gubler MC, Bouvier R, et al. Genotype-phenotype correlations in fetuses and neonates with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:350-58.
8. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009;151:296-306.
9. Blickman JG, Bramson RT, Herrin JT. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term sonographic findings in patients surviving the neonatal period. *Am J Roentgenol* 1995;164:1247-50.
10. Rossetti S, Hariss PC. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1374-80.
11. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Kupper F, Middeldorf I, Schneider F, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005;67:829-48.
12. 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;14:76-89.
13. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, Low SH, Hedgepeth R, Brown N, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5466-71.
14. Masyuk TV, Radtke BN, Stroope AJ, Banales JM, Gradilone SA, Huang B, et al. Pasireotide is more effective than octreotide in reducing hepatorenal cystogenesis in rodents with polycystic kidney and liver disease. *Hepatology* 2013;58:409-21.

15. Pei Y, Paterson AD, Wang KR, He N, Hefferton D, Watnick T, et al. Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001;68:355-63.
16. Yoder KB, Mulroy S, Eustace H, Boucher K, Sandford R. Molecular pathogenesis of autosomal polycystic kidney disease. *Expert Reviews* 2006;8:1-22.
17. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:332-42.
18. Huang E, Samaniego-Picota M, McCune T, Melancon JK, Montgomery RA, Ugarte R, et al. DNA testing for live kidney donors at risk for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplantation* 2009;87:133-7.
19. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Deget F. Childhood onset autosomal dominant polycystic kidney disease in sibs: clinical picture and recurrence risk. German working group on paediatric nephrology (Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie). *J Med Genet* 1993;30:583-8.
20. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008;74:1192-6.
21. Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after endstage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis* 2001;38:777-84.
22. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2048-56.
23. Chaki M, Hoefele J, Allen SJ, Ramaswami G, Janssen S, Bergmann C, et al. Genotype-phenotype correlation in 440 patients with NPHP-related ciliopathies. *Kidney Int* 2011;80:1239-45.
24. Salomon R, Saunier S, Niaudet P. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2333-44.
25. Simms RJ, Eley L, Sayer JA. Nephronophthisis. *Eur J Hum Genet* 2009;17:406-16.
26. Zollinger HU, Mihatsch MJ, Edefonti A, Gaboardi F, İmbasciati E, Lennert T. Nephronophthisis (medullary cystic disease of the kidney). A study using electron microscopy, immunofluorescence, and a review of the morphological findings. *Helv Paediatr Acta* 1980;35:509-30.
27. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med* 2011;364:1533-43.
28. Delous M, Hellman NE, Gaude HM, Silbermann F, Le Bivic A, Salomon R, et al. Nephrocystin-1 and nephrocystin-4 are required for epithelial morphogenesis and associate with PALS1/PATJ and Par6. *Hum Mol Genet* 2009;18:4711-23.
29. Otto EA, Hurd TW, Airik R, Chaki M, Zhou W, Stoetzel C, et al. Exome capture identifies mutation of SDCCAG8 as the cause of a retinal-renal ciliopathy. *Nature Genet* 2010;42:840-50.
30. Ala-Mello S, Kivivuori SM, Ronnholm KA, Koskimies O, Siimes MA. Mechanism underlying early anaemia in children with familial juvenile nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 1996;10:578-81.
31. Hildebrandt F, Strahm B, Nothwang HG, Gretz N, Schnieders B, Singh-Sawhney I, et al. Molecular genetic identification of families with juvenile nephronophthisis type 1: rate of progression to renal failure. APN Study Group. *Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. Kidney Int* 1997;51:261-9.
32. Olbrich H, Fliegau M, Hoefele J, Kispert A, Otto E, Volz A, et al. Mutations in a novel gene, NPHP3, cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis. *Nat Genet* 2003;34:455-9.
33. Wolf MT, Beck BB, Zaucke F, Kunze A, Misselwitz J, Ruley J, et al. The Uromodulin C744G mutation causes MCKD2 and FJHN in children and adults and may be due to a possible founder effect. *Kidney Int* 2007;71:574-81.
34. Wolf MT, Van Vlem B, Hennies HC, Zalewski I, Karle SM, Puetz nM, et al. Telomeric refinement of the MCKD1 locus on chromosome 1q21. *Kidney Int* 2004;66:580-5.
35. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002;39:882-92.
36. Kalbacova M, Baresova V, Sikora J, Blazkova H, Zivny J, Ivanek R, et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genet* 2009;85:204-13.
37. Kroiss SHK, Berthold S, Rüschemdorf F, Scolari F, Caridi G, Ghiggeri GM, et al. Evidence of further genetic heterogeneity in autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Nephro Dial Transplant* 2000;15:818-21.
38. Stavrou C, Koptides M, Tombazos C, Psara E, Patsias C, Zouvani I, et al. Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families. *Kidney Int* 2002;62:1385-94.
39. Auranen MA-MS, Turunen JA, Jarvela I. Further evidence for linkage of autosomal-dominant medullary cystic kidney disease on chromosome 1q21. *Kidney Int* 2001;60:1225-32.
40. Puig JG, Miranda ME, Mateos FA, Picazo ML, Jimenez ML, Calvin TS, et al. Hereditary nephropathy associated with hyperuricemia and gout. *Arch Intern Med* 1993;153:357-65.
41. Scolari F, Caridi G, Rampoldi L, Tardanico R, Izzi C, Pirulli D, et al. Uromodulin storage diseases: clinical aspects and mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2004;44:987-99.
42. Kiser RL, Wolf MT, Martin JL, Zalewski I, Attanasio M, Hildebrandt F, et al. Medullary cystic kidney disease type 1 in a large Native-American kindred. *Am J Kidney Dis* 2004;44:611-7.
43. Fairbanks LD, Cameron JS, Venkat-Raman G, Rigden SP, Rees L, Van THW, et al. Early treatment with allopurinol in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN) ameliorates the long-term progression of renal disease. *QJM* 2002;95:597-607.
44. Lennertz JK, Spence DC, Iskandar SS, Dehner LP, Liapis H. Glomerulocystic kidney: one hundred-year perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:583-605.
45. Bissler JJ, Siroky BJ, Yin H. Glomerulocystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2049-56.
46. Borges Oliva MR, Hsing J, Rybicki FJ, Fennessy F, Morteale KJ, Ros PR. Glomerulocystic kidney disease: MRI findings. *Abdom Imaging* 2003;28:889-92.
47. Hiesberger T, Fiette L, Igarashi P, Yaniv M, Pontoglio M. A transcriptional network in polycystic kidney disease. *EMBO J* 2004;23:1657-68.
48. Coffinier C, Barra J, Babinet C, Yaniv M. Expression of the vHNF1/HNF1beta homeoprotein gene during mouse organogenesis. *Mech Dev* 1999;89:211-3.
49. Bingham C, Hattersley AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2703-08.
50. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A, Moriniere V, Bandin F, Knebelmann B, 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.s