

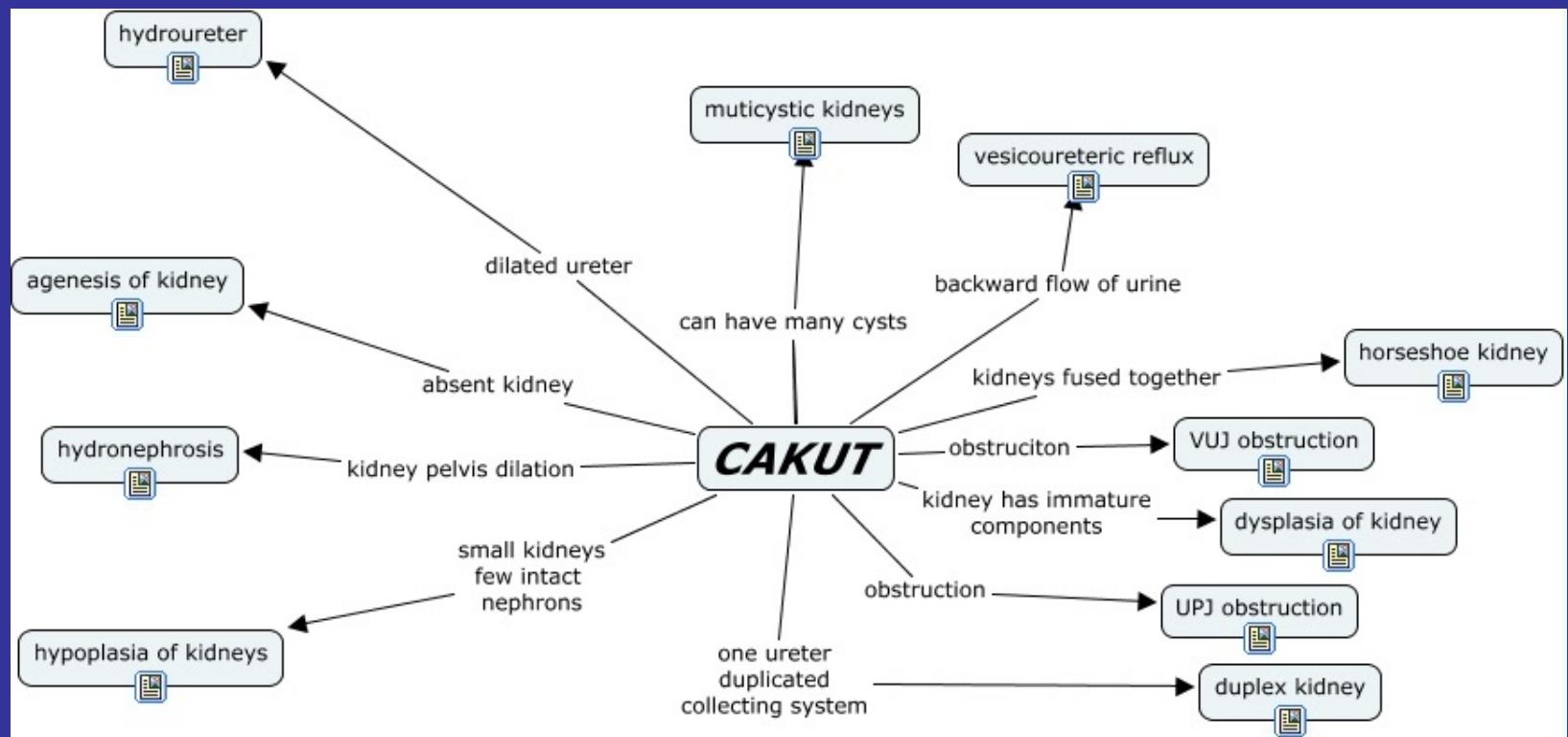
Fetale Nephropathien



Annegret Geipel

Universität Bonn, Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)



The reason why mother nature provided us with two kidneys: the risks of a congenital solitary functioning kidney.

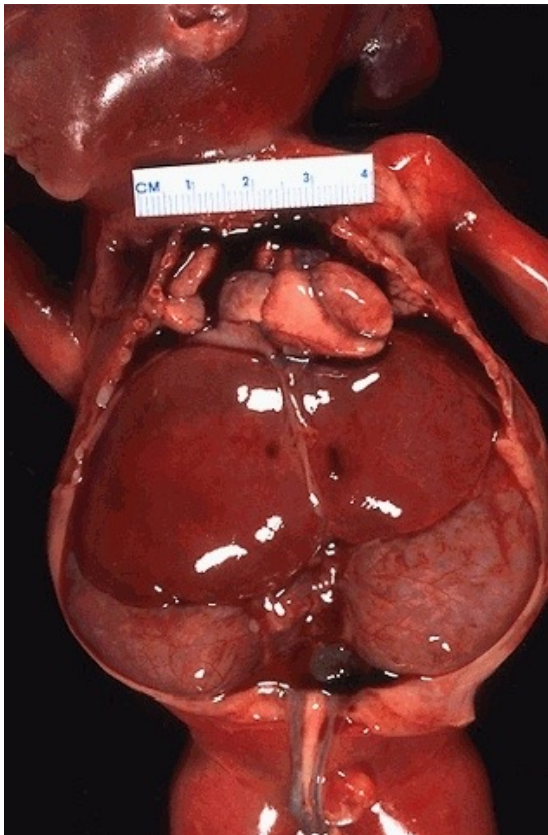
Westland R, van Wijk JA, Schreuder MF.

- Patienten mit unilateraler Nierenagenesie haben ein erhöhtes Risiko für **Proteinurie, art. Hypertonus und Niereninsuffizienz**
- 32% der Kinder mit einer angeborenen solitären funktionierenden Niere zeigen mit durchschnittlich 8,4 Jahren Zeichen einer Nierenschädigung
- 40% der Patienten mit einer angeborenen solitären funktionierenden Niere weisen mit 30 Jahren eine Niereninsuffizienz auf

Ursachen:

- Glomeruläre Hyperfiltration?
- Hypo-/ Dysplasie der verbleibenden Niere?

ARPKD: autosomal recessive polycystic kidney disease



Inzidenz 1:40.000

Penetranz 100%, Expressivität variabel

massiv symmetrisch vergrößerte Nieren, meist ohne Makrozysten

bei der perinatalen Form Oligohydramnie-Sequenz (= Potter-Sequenz; "Potter I")

infantile und juvenile Verlaufsformen mit günstigerer Prognose

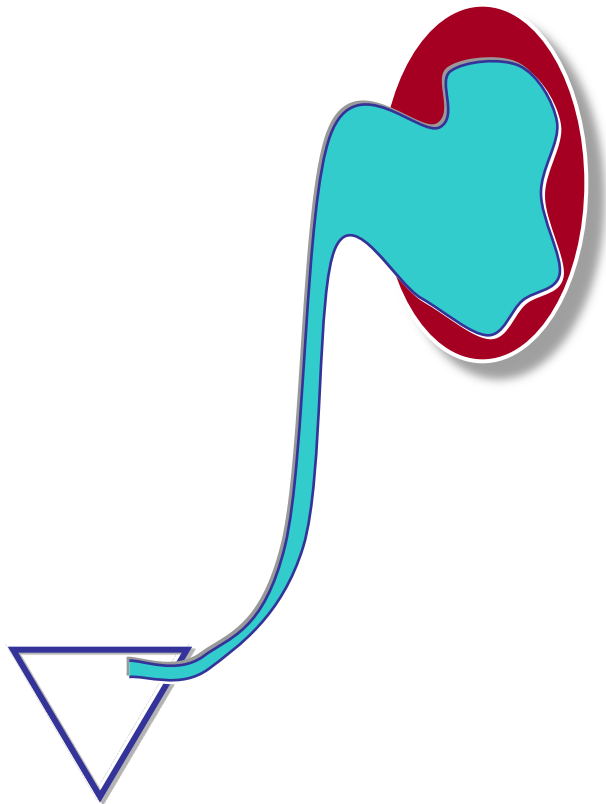
hepatische Fibrose u. andere Leberveränderungen obligat für Diagnosestellung

enorme Variabilität des Krankheitsverlaufes

Genetik autosomal-rezessiv

PKHD1-Gen auf Chromosom 6 mit 86 Exons und > 450 kb genomischer DNA

Uretero-Pelvic Obstruction (UPJO)



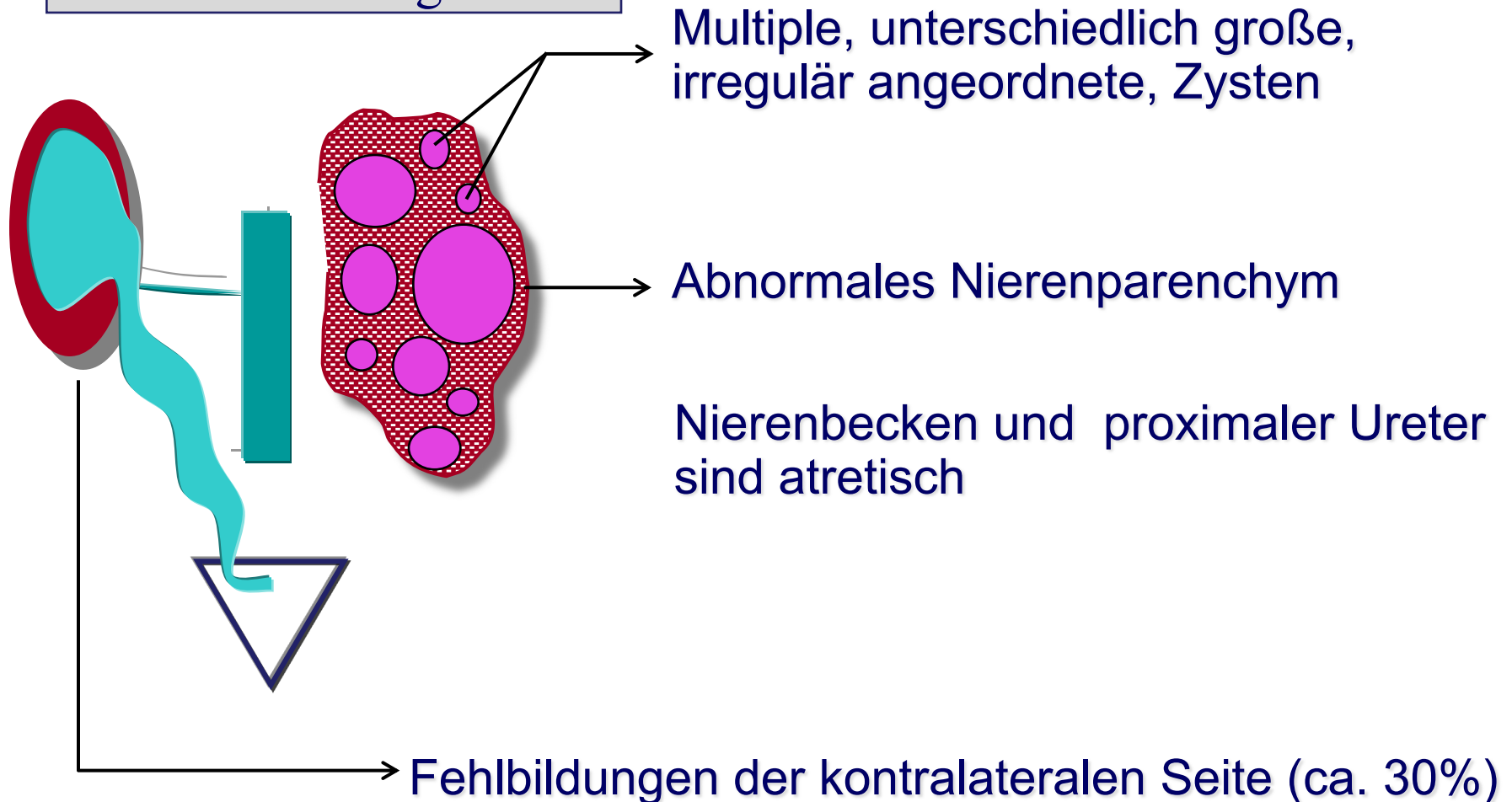
Komplette Obstruktion im 1.
Trimenon → MCDK

Inkomplette Obstruktion im 2.
Trimenon → schwere
Hydronephrose mit renaler Dysplasie

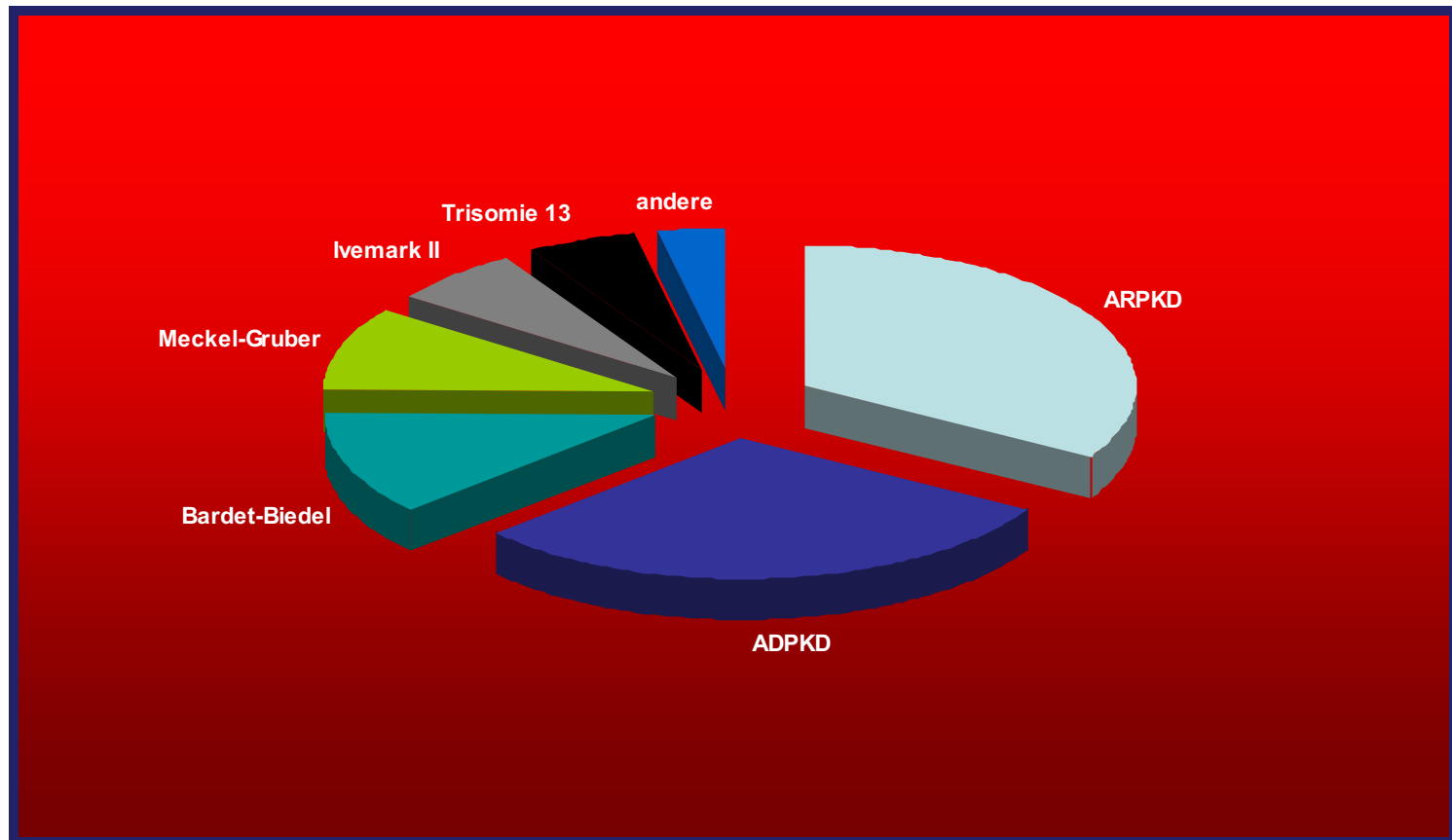
Inkomplette Obstruktion im 3.
Trimenon → variable Hydronephrose

Multizystisch dysplastische Niere (MCDK)

1 : 4000 Lebendgeburten



Differentialdiagnose bei hyperechogenen Nieren (n=93)



ADPKD autosomal dominant polycystic kidney disease

Inzidenz 1:1000

Familienanamnese richtungsweisend

langsame Progredienz mit Nierenvergrößerung, zystischer Durchsetzung und über Jahrzehnte fortschreitender Niereninsuffizienz

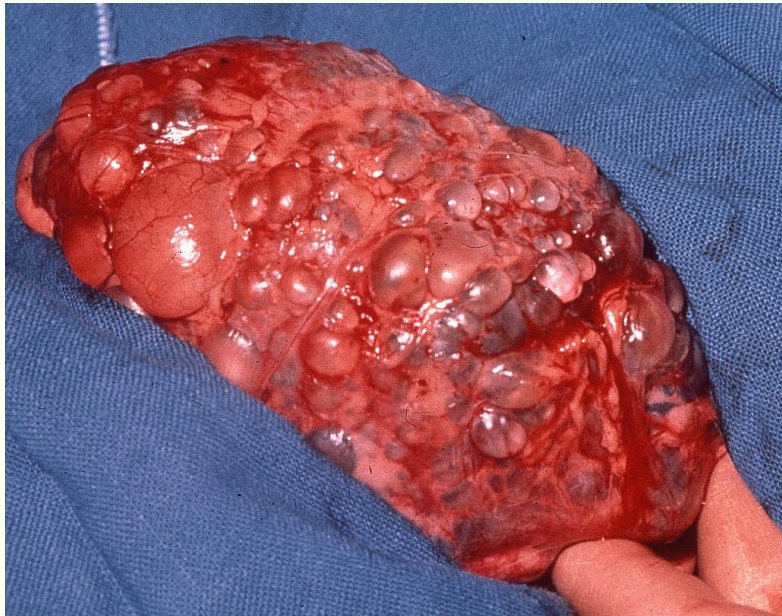
erste klinische Symptome meist erst > 20. Lebensjahr

seltener fetal-infantile Verlaufsformen mit vergrößerten Nieren und Oligohydramnie-Sequenz
– ca. 2 – 5% pränatal manifest

fakultativ: Leberzysten, Zysten diverser anderer Organe (Pankreas, Ovar, Testes, Milz etc), Aneurysmen der Hirnbasisarterien u.a.

Genetik autosomal-dominant

PKD1-Gen auf Chromosom 16 mit 43 Exons
und PKD2-Gen auf Chromosom 4 mit 15 Exons



ARPKD



bilateral

vergrößerte, echogene Nieren

10% sichtbare Zysten

keine Mark-Rinden Diff.

Oligohydramnie

selten assoziierte Fehlbildungen

ADPKD



bilateral

moderat vergrößerte, echogene Nieren

30% sichtbare Zysten

vermehrte Mark-Rinden Diff.

normale Fruchtwassermenge

selten assoziierte Fehlbildungen

MCDKD



80% unilateral

häufig vergrößerte Niere

100% sichtbare Zysten

keine Mark-Rinden Diff.

80% normale Fruchtwassermenge

40% urogenitale Fehlbildungen

Ziliopathien

Zugehörige Erkrankungen:

Primäre Ziliendyskinesie

Polyzystische Nierenerkrankung (PKHD1, PKD1, PKD2)

Nephronophthise

Senior-Loken-Syndrom

Lebersche kongenitale Amaurose

Meckel-Gruber-Syndrom

Joubert Syndrom

Bardet- Biedl-Syndrom

Alstrom-Syndrom

McKusick-Kaufman-Syndrom

Ellis van Creveld-Syndrom

Kurzrippen Polydaktylie Syndrome (Short-rib-polydactyly Syndroms (SRPS))

Heterotaxie

Primäre Ziliopathie Gen-Panel (138 Gene)

ACVR2B, ADGRV1, AGPAT2, AHI1, AIPL1, ARL13B, ARL6, ARMC4, B9D1, B9D2, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, C21orf59, C2orf71, C5orf42, CC2D2A, CCDC103, CCDC114, CCDC151, CCDC28B, CCDC39, CCDC40, CCDC65, CCNO, CDH23, CENPF, CEP164, CEP290, CEP41, CEP55, CFTR, CLRN1, CRB1, CRELD1, CRX, DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, DNAAF4, DNAAF5, DNAH1, DNAH11, DNAH5, DNAH8, DNAI1, DNAI2, DNAL1, DRC1, DYNC2H1, EVC, EVC2, FOXH1, GAS2L2, GAS8, GDF1, GLIS2, GUCY2D, HYDIN, HYLS1, IFT43, IFT80, IMPDH1, INVS, IQCB1, KCNJ13, KIF7, LCA5, LEFTY2, LRAT, LRRC56, LRRC6, LZTFL1, MCIDAS, MKKS, MKS1, MYO7A, NEK1, NEK8, NKX2-5, NME8, NODAL, NPHP1, NPHP3, NPHP4, OFD1, PCDH15, PIH1D3, PKD2, PKHD1, RD3, RDH12, RPE65, RPGR, RPGRIP1, RPGRIP1L, RSPH1, RSPH3, RSPH4A, RSPH9, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, SDCCAG8, SPAG1, SPATA7, TCTN1, TCTN2, TMEM138, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TMEM67, TOPORS, TRIM32, TSC1, TSC2, TTC21B, TTC8, TULP1, UMOD, USH1C, USH1G, USH2A, VHL, WDRCP, WDR19, WDR35, WHRN, XPNPEP3, ZIC3, ZMYND10, ZNF423

Verschiedene Genmutationen können den **gleichen** Phänotyp verursachen

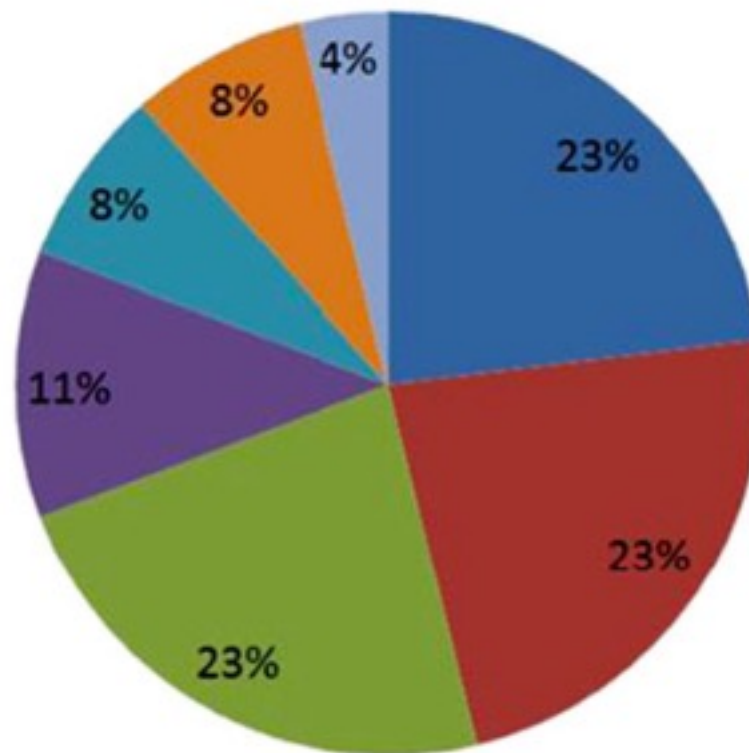
Gleiche Genmutationen können **verschiedene** Phänotypen verursachen

Diagnosis of lethal or prenatal-onset autosomal recessive disorders by parental exome sequencing

Key:

- Brain
- Skeletal
- Ciliopathy
- Renal
- Fetal akinesia
- Complex
- Cardiac
- Cranio-facial
- Genito-urinary
- Hydrops

Pränataler Phänotyp

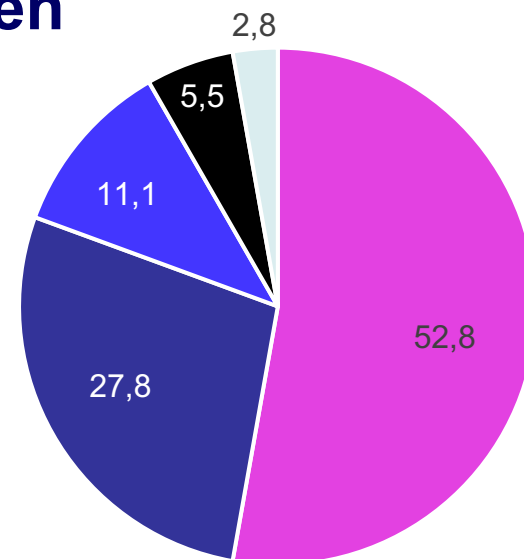




Fetal ciliopathies: a retrospective observational single-center study

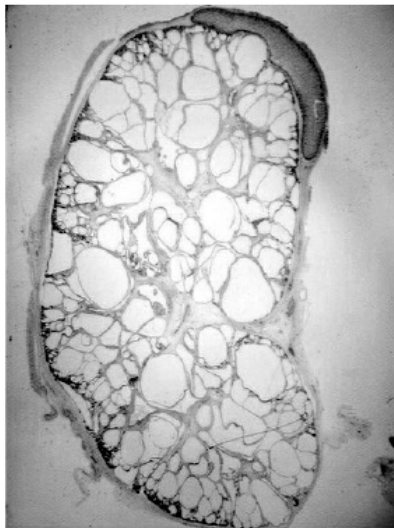
Corinna Simonini¹ · Anne Floeck¹ · Brigitte Strizek¹ · Andreas Mueller² · Ulrich Gembruch¹ · Annegret Geipel¹

- Zeitraum 2002-2020 (n=36)
- Leitsymptom: **hyperechogene Nieren**
 - +/- Polydactylie
 - +/- Skelettauffälligkeiten



■ MKS ■ SRTD ■ MKKS ■ BBS ■ Joubert

Meckel Gruber Syndrom (MKS)



Inzidenz: 1 : 50.000

Typische Trias aus:

- **bilateralen Zystennieren (95-98%)**
- **okzipitaler Enzephalozele (60-80%)**
- **postaxialer Polydaktylie (55-75%)**

...Mikrozephalie, Kleinhirnhypoplasie, DWS, ACC, LKG-Spalte, CHD, Kryptorchismus

DD: ARPKD (bei MKS sehr früh schwere Oligo-/Anhydramnie!)

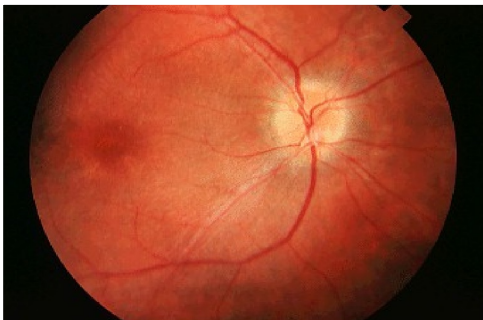
Genetik: autosomal rezessiv

Jeune Syndrom –asphyxierende Thoraxhypoplasie

- Chondrodysplasie
- Diagnose:
 - Thoraxdysplasie
 - Variable Rhizomelie
 - Postaxiale Polydactylie (20%)
 - **Polyzystische Nieren (20%)**
- Mortalität ca. 60%
- Genetik: **autosomal rezessiv**



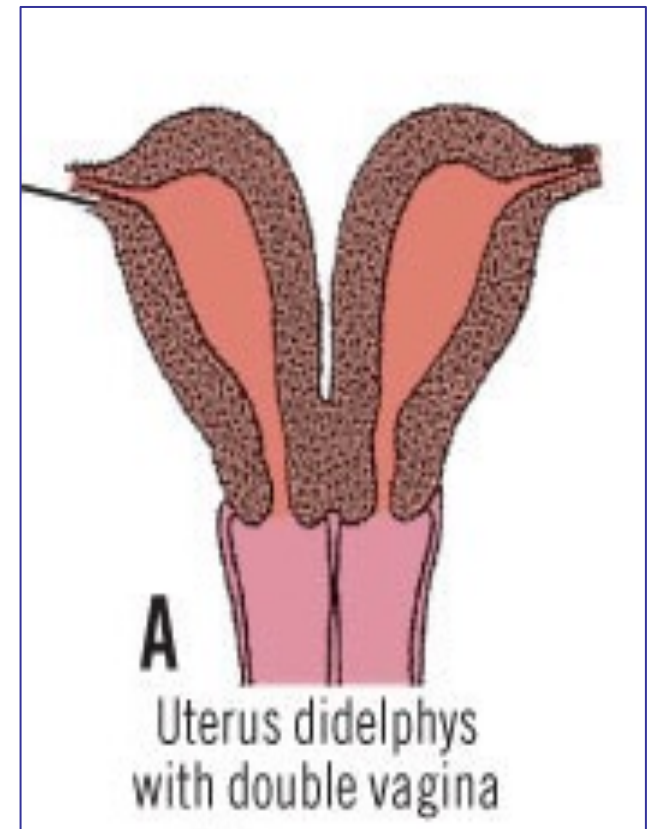
Bardet Biedl Syndrom



- Ziliopathie, Manifestation meist postnatal
- Pränatal: vergrößerte, hyperechogene Nieren (2./3. Trimenon)
- DD: Meckel Syndrom, Mc Kusik-Kaufman Syndrom
- Diagnose:
 - Adipositas
 - Entwicklungsverzögerung
 - Polydactylie
 - Retinitis pigmentosa
 - Polyzystische Nieren
 - Hypogonadismus
- Genetik: **autosomal rezessiv (BBS 1-14)**

Hydrometrokolpos

- weites Spektrum assoziierter urogenitaler und ano-rectaler Fehlbildungen:
 - nicht perforiertes Hymen
 - Vaginalatresie
 - Vaginalseptum
 - persist. Urogenitalsinus
 - Kloake



Prenatal Diagnosis of Hydro(metro)colpos: A Series of 20 Cases

Michael R Mallmann^{1 2}, Heiko Reutter^{3 4}, Birte Mack-Detlefsen⁵, Ingo Gottschalk⁶,
Annegret Geipel⁷, Christoph Berg^{7 6}, Thomas M Boemers⁵, Ulrich Gembruch⁷

- Mittleres GA 30 SSW
- **Kloakenfehlbildung 50% (10/20)**
- Uterus didelphys und Vagina duplex 25% (5/20)
- Aszites 55% (11/20)
- Hexadactylie 20% (4/20)
- Herzfehler 20% (4/20)
- Mutation im MKKS-BBS6 Gen (22p12) 20% (4/20)



Fetal ciliopathies: a retrospective observational single-center study

Corinna Simonini¹ · Anne Floeck¹ · Brigitte Strizek¹ · Andreas Mueller² · Ulrich Gembruch¹ · Annegret Geipel¹

	Hyperechogene Nieren	Zystische Nieren	Polydactylie	ZNS Anomalien	Andere
MKS (n=19)	90%	89% + vergrößert	53%	95% + Enzephalozele	Herzfehler
Jeune/ SRTD (n=10)	50%	40% + keine CMD	40%	40%	Thoraxhypoplasie, Mikromelie
BBS/ MKKS (n=6)	50%	33% + Hydronephrose	66%	33%	Hydrometrocolpos
Joubert (n=1)	-	Solitäre Nierenzyste	100%	100% Molar Tooth	Mikrophtalmie