

Dostępne online [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pepo](http://www.elsevier.com/locate/pepo)

## Praca pogładowa/Review

## Choroby wątroby i nerek w przebiegu ciliopatii

## Liver and kidney disorders in ciliopathies

Patryk Lipiński<sup>1,\*</sup>, Irena Jankowska<sup>1</sup>, Ryszard Grenda<sup>2</sup><sup>1</sup>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska<sup>2</sup>Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

## INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 04.08.2016

Zaakceptowano: 29.08.2016

Dostępne online: xxx

Słowa kluczowe:

- ciliopatie
- rzęski pierwotne
- wrodzone włóknienie wątroby
- choroba Caroliego
- wielotorbielowata choroba wątroby
- autosomalnie recesywna wielotorbielowatość nerek
- autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek
- nefronoftyza

Keywords:

- Ciliopathies
- Primary cilia
- Congenital hepatic fibrosis
- Caroli's disease
- Polycystic liver disease
- Autosomal recessive polycystic kidney disease

## A B S T R A C T

Ciliopathies constitute a group of disorders characterized by cilia abnormalities and an extremely heterogeneous clinical presentation. The liver and kidneys are the most commonly affected organs and the term hepatorenal fibrocystic disorders is used to describe ciliopathies with combined liver and kidney involvement. Liver disorders in ciliopathies can be grouped into three categories: congenital hepatic fibrosis, Caroli's disease and polycystic liver disease. Kidney disorders related to primary cilia abnormalities include autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases and nephronophthisis.

© 2016 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

\* Adres do korespondencji: Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska. Tel.: +48 668097150.

Adres email: [patryk.lipinski.92@gmail.com](mailto:patryk.lipinski.92@gmail.com) (P. Lipiński).<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2016.08.023>

0031-3939/© 2016 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

- Autosomal dominant polycystic kidney disease
- Nephronophthisis

## Ciliopatie – definicja, patofizjologia

Ciliopatie (*ciliopathies, cilia-related diseases*) to grupa chorób wynikających z zaburzeń czynności i/lub struktury rzęsek (łac. *cilia*). Rzęski, mimo że powstały w początkowym okresie ewolucji komórek eukariotycznych, stanowią organelle komórkowe o niezwykle złożonej budowie (zidentyfikowano ok. 650 białek tworzących strukturę rzęsek). Odkrycie mikroskopu elektronowego w 1954 roku pozwoliło na dokonanie podziału rzęsek w zależności od budowy (kryterium podziału stanowi obecność pary centralnej mikrotubul) i zdolności ruchu (rzęski ruchome oraz nieruchome). Rzęski ruchome (*motile cilia*) to rzęski znajdujące się na powierzchni komórek nabłonka wyściełającego drogi oddechowe czy jajowody (biorące udział w transporcie płynów zewnątrzkomórkowych) oraz na powierzchni komórek węzła zarodkowego (biorące udział w procesie prawidłowego położenia organów). Rzęski niewykazujące zdolności ruchu, zwane także rzęskami pierwotnymi (*primary cilia*), występują na komórkach niemal każdego rodzaju, w tym na powierzchni komórek nabłonka kanalików nerkowych i przewodów żółciowych, gdzie stanowią swego rodzaju organelle sensoryczne. Obecność rzęsek pierwotnych stwierdzono także na komórkach nietworzących struktur nabłonkowych (na powierzchni osteocytów, w obrębie fotoreceptorów), stąd tak różnorodny fenotyp chorób będących efektem zaburzeń ich czynności. Prawidłowe funkcjonowanie rzęsek pierwotnych ma ponadto wpływ na przebieg ważnych ścieżek przekazywanych (Hedgehog, Wingless) pełniących kluczową rolę w procesie embriogenezy [1–3].

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka ciliopatii, w zakresie dysfunkcji rzęsek pierwotnych. Heterogenność ich obrazu klinicznego, który został przedstawiony w tabeli I, wyróżnia fakt, że w przebiegu większości chorób dochodzi do zajęcia wątroby oraz nerek. Ciliopatie klasyfikowane są wówczas jako *hepatorenal fibrocystic disorders* (HRFCDs), czyli choroby cechujące się zmianami w miększu wątroby i nerek o typie proliferacji i poszerzenia (w efekcie dochodzi do tworzenia zmian torbielowatych) komórek nabłonkowych wyściełających przewody żółciowe oraz kanaliki nerkowe, a także proliferacji macierzy zewnątrzkomórkowej i tkanki łącznej tworzącej zrąb narządów [4].

## Choroby wątroby

Choroby wątroby w przebiegu ciliopatii można zaklasyfikować do jednej z trzech kategorii: wrodzone włóknienie wątroby (*congenital hepatic fibrosis; CHF*), choroba Caroliego (*Caroli's disease; CD*) oraz wielotorbielowata choroba wątroby (*polycystic liver disease; PLD*). Podłoże patogenetyczne ww. chorób stanowią zaburzenia embriogenezy wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Wewnątrzwątrobowe drogi

żółciowe powstają z komórek progenitorowych, które począwszy od 8. tygodnia życia zarodkowego, w wyniku kontaktu z wypustkami mezenchymy otaczającej odgałęzienia żyły wrotnej (będącej swego rodzaju topograficznym wyznacznikiem embriogenezy) formują cylindryczną warstwę komórek (*ductal plate*). Pod wpływem nieznanymi czynników, komórki progenitorowe migrują następnie z warstwy *ductal plate* do mezenchymy żyły wrotnej (13.–17. tydzień życia płodowego), dając początek macierzystym przewodom żółciowym. Ostatnie etapy rozwoju (18.–20. tydzień życia płodowego) obejmują zanik pozostałości *ductal plate* i w efekcie końcowe utworzenie przewodów żółciowych, rozmieszczonych w centralnej części przestrzeni międzyzrakowych. Zaburzenia remodelingu tych komórek, określane jako *ductal plate malformation* (DPM), skutkują przetrwaniem niezróżnicowanych i niedojrzałych komórek, które w efekcie stymulują produkcję okołowrotnej włóknistej tkanki łącznej. Malformacja może dotyczyć wszystkich piętter wewnątrzwątrobowego drzewa żółciowego, począwszy od przewodów śródplacikowych, poprzez międzypłacikowe, przegrodowe i segmentowe [2–4].

Wrodzone włóknienie wątroby jest następstwem zaburzeń embriogenezy i w ich efekcie mikroskopowego poszerzenia najmniejszych przewodów żółciowych. Choroba Caroliego, definiowana jako odcinkowe torbielowate poszerzenie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych (typ V torbieli w klasyfikacji Toddaniego), odnosi się do przypadków makroskopowego poszerzenia średnich i dużych przewodów żółciowych. W przypadku jednoczesnego zajęcia obu typów przewodów żółciowych (zmiany typowe dla CHF i CD) mówi się o zespole Caroliego (*Caroli's syndrome; CS*). CHF i CD stanowią najczęstsze choroby wątroby w przebiegu ciliopatii, rzadko występujące jako izolowane zaburzenia, zwykle współistniejące ze chorobami nerek o typie autosomalnie recesywnej wielotorbielowatości nerek czy nefronofityzy (Tab. I) [5–9].

Wielotorbielowata choroba wątroby rozwija się w następstwie zaburzeń embriogenezy wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych średniej wielkości, położonych obwodowo. PLD może występować jako postać izolowana (izolowana PLD, autosomalnie dominująca PLD) lub współwystępująca z wielotorbielowatością nerek, zarówno recesywną, jak i dominującą. Torbiele wątroby występujące w PLD mogą ponadto wywodzić się ze zmian określanych jako *microhamartoma* dróg żółciowych (inna nazwa: kompleksy von Meyenbarga), które stanowią odrębną jednostkę kliniczno-patologiczną definiowaną jako obecność poszerzonych najmniejszych przewodów żółciowych otoczonych włóknistą tkanką łączną, powstających również na skutek zaburzeń o charakterze *ductal plate malformation*. Ponad 50% przypadków PLD występuje jako komponenta autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek (ADPKD), w której PLD stanowi najczęstszy objaw pozanerkowy choroby.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8579716>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8579716>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)