

Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek

Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD – *autosomal dominant polycystic kidney disease*), zwana także autosomalnym dominującym zwyrodnieniem wielotorbielowatym nerek, występuje z częstością od 1:400 do 1:1000 żywych urodzeń.¹ Jest najpowszechniejszą genetyczną przyczyną niewydolności nerek, a chorzy na nią stanowią 10% wszystkich osób wymagających dializoterapii. ADPKD jest zaburzeniem ogólnoustrojowym cechującym się stopniowym powiększaniem się nerek, powstawaniem torbieli w innych narządach (wątrobie, trzustce) oraz występowaniem innych powikłań niezwiązanych z torbielowatością (np. tętniaków tętnic).

Zagadnienia genetyczne i patofizjologiczne

Chorobę tę dziedziczy się autosomalnie dominująco z penetracją 100%. Ryzyko dziedziczenia wynosi dla każdego z potomstwa 50%. Częstość pojawiania się nowych mutacji sięga 5%. Do rozwoju ADPKD może dojść pod wpływem mutacji jednego z dwóch genów kodujących białka błonowe:¹

- *PKD1* (na chromosomie 16p13.13) kodującego białko policystynę 1; mutacja u 85-90% chorych na ADPKD
- *PKD2* (na chromosomie 4q21) kodującego białko policystynę 2; mutacja u 10-15% chorych na ADPKD.

W nielicznych rodzinach dotkniętych tą chorobą nie stwierdza się zmian w żadnym z tych genów, co może świadczyć o występowaniu trzeciego genu (*PKD3*). Kliniczny obraz choroby powstałej w wyniku mutacji genów *PKD1* i *PKD2* jest podobny, ale przebieg nieco łagodniejszy u chorych z mutacjami *PKD2*. Średni

wiek pacjentów w chwili pojawienia się schyłkowej niewydolności nerek wynosi 53 lata dla pacjentów z mutacjami *PKD1* i 69 lat dla chorych z mutacjami *PKD2*.

Naturalny przebieg choroby

Do czasu osiągnięcia przez pacjentów obciążonych ADPKD wieku średniego choroba zwykle przebiega bezobjawowo, chociaż u 2-5% ujawnia się już w dzieciństwie. 50% pacjentów z ADPKD wymaga leczenia nerkozastępczego. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi zwiększającymi ryzyko utraty funkcji nerek są: płeć męska, rasa czarna, krwimocz przed ukończeniem 30 lat, przebyte liczne ciążę, nadciśnienie tętnicze przed ukończeniem 35 lat, białkomocz, wielkość nerek oraz mutacja genu *PKD1*. Chorzy na ADPKD nie są obciążeni większym ryzykiem zgonu niż inne osoby ze schyłkową niewydolnością nerek. Główną przyczyną zgonu są zaburzenia układu krążenia (u 36% chorych).²

Obraz kliniczny

Ból

- Nerki: ostry ból może być spowodowany zakażeniem, kamica, krwawieniem do światła torbieli lub utrudnieniem odpływu moczu z nerki, przewlekły natomiast – uciskiem i napięciem torbki włóknistej nerki oraz zniekształceniami strukturalnymi.
- Pozanerkowy: wywołany powiększeniem lub zmianami zapalnymi wątroby bądź trzustki.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie jest częstym wczesnym objawem ADPKD występującym u 60% pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Cher Li Chow, Specialist
Registrar and Honorary Research
Fellow in Nephrology

Albert CM Ong, Professor of
Renal Medicine

Academic Unit of Nephrology,
School of Medicine, University
of Sheffield

Autosomal Dominant Polycystic
Kidney Disease
Clinical Medicine 2009; Vol 9,3:
278-83

Tłum. dr n. med. Ewa Magdalena
Kozmińska



Tabela 1. Torbielowatość nerek

Uwarunkowana genetycznie	Inna
<p>Autosomalna dominująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek * W stwardnieniu guzowatym * W chorobie von Hippel–Lindaua * Torbielowatość rdzenia nerki * Torbiele nerek w przebiegu cukrzycowej choroby nerek <p>Autosomalna recesywna:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Autosomalna recesywna wielotorbielowatość nerek * Młodzieńcza postać zanikowego wyniszczenia neuronów * Inne rzadkie zespoły występujące w przebiegu licznych wad wrodzonych <p>Związana z chromosomem X:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Zespół ustno-twarzowo-palcowy typu 1 <p>Zaburzenia chromosomalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Trisomia 21 * Trisomia 13 * Trisomia 18 * Trisomia C 	<p>Nabyta:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Torbiele proste * Nabyte zwyrodnienie torbielowate nerek * Torbiele związane z hipokaliemią <p>Związana z rozwojem:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Nerka gąbczasta * Zwyrodnienie wielotorbielowate nerek * Torbiele układu kielichowo-miedniczkowego

Zakażenie dróg moczowych

U 30-50% chorych w ciągu całego życia wystąpi co najmniej jeden epizod zakażenia dróg moczowych.

Krwawienie z torbieli i krwiomocz

Krwimocz występuje u 30-50% chorych na ADPKD i jest coraz częstszy w miarę powiększania się nerek. Na ogół pojawia się spontanicznie, ale może być wywołany aktywnością fizyczną, urazem, kamicą, zakażeniem lub obecnością nowotworu.

Kamica nerek

Kamicę nerkową rozpoznaje się u 20-30% chorych. Należy ją podejrzewać wówczas, gdy pojawia się nagły silny ból okolicy lędźwiowej, ostre zaburzenia czynności nerki oraz krwiomocz.

Duże wielotorbielowate nerki i duże torbiele nerek

Duże torbiele, które nie są rzadkością u chorych na ADPKD, mogą powodować uczucie dyskomfortu lub ból brzucha. Inne przyczyny powstawania torbieli wymieniono w tabeli 1.

Nowotwór złośliwy

Nie udowodniono zwiększonego ryzyka rozwoju raka nerkowokomórkowego w populacji chorych na ADPKD, ale występowanie krwiomoczu i bólu okolicy lędźwiowej, którym towarzyszą jadłowstręt oraz utrata masy ciała, wymagają przeprowadzenia dalszych badań.

Torbiele wątroby

Najczęstszym pozanerkowym objawem ADPKD jest obecność torbieli wątroby, a częstość ich występowania zwiększa się wraz z wiekiem (na podstawie tomografii rezonansu magnetycznego rozpoznaje się je

u 58% chorych w trzeciej i 94% w czwartej dekadzie życia).³ Torbiele wątroby zdarzają się częściej i powodują poważniejsze zaburzenia u kobiet, co wiąże się z wpływem estrogenów (np. podczas ciąży, stosowania środków antykoncepcyjnych).⁴ Przebiegają zwykle bezobjawowo i nie powodują niewydolności wątroby. Najczęstsze objawy to ból z powodu ucisku, uczucie pełności, krwawienie do światła torbieli oraz zakażenie. Rzadko (częściej u kobiet) rozwija się masywna wielotorbielowatość wątroby wywołująca nadciśnienie wrotne.³ Opisano też rzadkie występowanie wrodzonego zwłóknienia wątroby.⁵

Tętniaki wewnątrzmożgowe

Tętniaki wewnątrzmożgowe (ICA – *intracerebral aneurysm*) występują u 6% chorych na ADPKD z nieobciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku ICA oraz u 16% pacjentów z wywiadem obciążonym.⁶ Najczęstszymi objawami neurologicznymi ADPKD są jednak krwawienie wewnątrzmożgowe w przebiegu nadciśnienia tętniczego lub niedokrwienny udar mózgu.

Objawy przewlekłej choroby nerek

Objawami przewlekłej choroby nerek są m.in. senność, utrata apetytu, zmniejszenie objętości wydalanego moczu i cechy przewodnienia.

Torbiele trzustki

Torbiele trzustki występują u 9% pacjentów w wieku >20 lat, ale nie powodują zaburzeń czynności tego narządu.⁷

Badania

W tabeli 2 wymieniono badania służące do oceny chorych na ADPKD.

Tabela 2. Badania służące ocenie chorych na ADPKD

Badania laboratoryjne

Profil biochemiczny surowicy, oznaczenie stężeń wapnia i fosforanów w celu ustalenia i monitorowania stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek

Badanie ogólne moczu i posiew:

- Krwinkomocz 25%, jawny białkomocz 18%
- Białkomocz w zakresie typowym dla zespołu nerczykowego występuje rzadko i wymaga dalszych badań w celu rozpoznania współistnienia kłębuszkowego zapalenia nerek
- Często występuje jałowy ropomocz

Badania w kierunku mutacji:

- Analiza mutacji genów *PKD1* i *PKD2* umożliwia wykrycie do 89% mutacji, ale wiele z nich to odmiany niesklasyfikowane (26-37%), jest też wiele polimorficznych odmian *PKD1*^{11,12}
- Ostatnio opisano mozaikowość genu *PKD1* i rzadko występujące delecje genu^{13,14}

Badania obrazowe**Badanie ultrasonograficzne:**

Kryteria diagnostyczne ADPKD dla osób z obciążonym wywiadem rodzinnym^{8,9}

- ≥ 3 torbiele w jednej lub obu nerkach u chorych w wieku 15-39 lat
 - ≥ 2 torbiele w obu nerkach u chorych w wieku 40-59 lat
 - ≥ 4 torbiele w obu nerkach u chorych w wieku ≥ 60 lat
- U chorych z atypowymi wynikami sporadycznie konieczne jest przeprowadzenie badań w kierunku mutacji w celu ustalenia rozpoznania

Badania TK i MR:

- Większa czułość w rozpoznawaniu torbieli, nie są to jednak rutynowe badania diagnostyczne
- Przydatne w różnicowaniu z krwawieniem do światła torbieli, rakiem nerkowokomórkowym, prostą torbielą nerki i kamicą nerki
- Monitorowanie powiększania się objętości nerek wymaga wykonania serii badań MRI¹⁰

Angiografia MRI:

- Badanie obrazowe najchętniej stosowane w rozpoznawaniu tętniaka wewnątrzczaszkowego⁶
- Zaleca się wykonanie badań przesiewowych u następujących pacjentów:
 - z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaka wewnątrzczaszkowego
 - z objawami tętniaka wewnątrzczaszkowego
 - wykonujących zawód stwarzający ryzyko, np. pilotów
 - u których stwierdzono wcześniej tętniak wewnątrzczaszkowy
- Nie zaleca się rutynowego wykonywania angiografii MRI u chorych na ADPKD bez objawów

ADPKD – autosomalna wielotorbielowa choroba nerek, TK – tomografia komputerowa, MRI – tomografia rezonansu magnetycznego

Ostatnio opublikowano nowe ujednolicone ultrasonograficzne kryteria diagnostyczne dla chorych obciążonych ryzykiem mutacji genów *PKD1* i *PKD2* (tab. 2).⁸ Czułość kryteriów sto-

sowanych wcześniej wynosi 100% u osób w wieku ≥ 30 lat z mutacją *PKD1*, ale u młodszych pacjentów uzyskiwano wyniki fałszywie ujemne (23% w grupie z mutacją *PKD2* i 5% w grupie z mutacją *PKD1*). Jeśli dane z wywiadu rodzinnego są niedostępne lub nieobciążające, nowe kryteria mogą nie być pomocne i należy wykonać badania w kierunku wykrycia mutacji, żeby rozpoznać lub wykluczyć chorobę.^{8,9} W praktyce za dużym prawdopodobieństwem rozpoznania ADPKD przemawiają takie cechy, jak obustronne powiększenie i torbielowatość nerek oraz torbiele wątroby, a także niewystępowanie objawów ze strony innych narządów (sugerujących rozpoznanie torbielowatości nerek innego typu).

CRISP (Consortium for Radiologic Imaging Studies of PKD) sugeruje, że szybkość progresji choroby można byłoby śledzić, wykonując seryjnie badania MRI nerek z pomiarem ich objętości, by rozpoznać ją, zanim dojdzie do znaczącego zmniejszenia się wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego.¹⁰

Postępowanie

Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek jest chorobą obecnie nieuleczalną. Postępowanie polega na opanowaniu nadciśnienia tętniczego, właściwym leczeniu zakażeń i powikłań choroby, w tym także terapii przewlekłej choroby nerek.

Ból

W zwalczaniu bólu wykorzystuje się typowe leki przeciwbólowe. Przydatne są też zmiana stylu życia i unikanie nadmiernego wysiłku.³ Niektórzy pacjenci wymagają skierowania do ośrodka leczenia bólu oraz leczenia chirurgicznego (odbarczenia torbieli, odnerwienia lub usunięcia nerki).

Nadciśnienie tętnicze

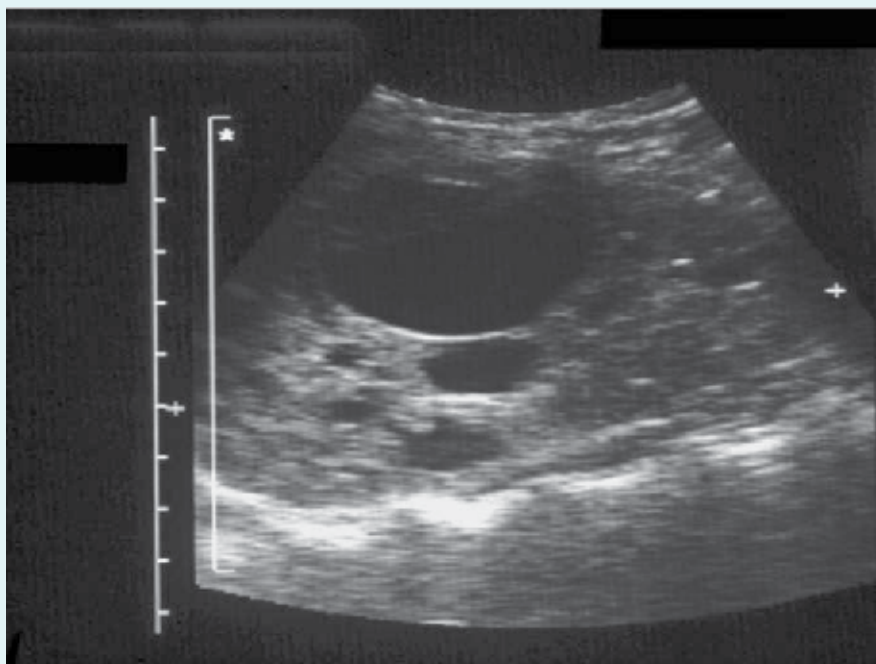
Celem leczenia nadciśnienia jest osiągnięcie wartości ciśnienia tętniczego krwi $< 130/80$ mmHg.¹⁵ Nie udowodniono, aby u chorych na ADPKD którykolwiek z leków obniżających ciśnienie tętnicze był skuteczniejszy od innych. Obecnie prowadzone jest badanie HALT-PKD (Halt Progression in PKD), które ma ocenić, czy zastosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptorów dla angiotensyny (sartanów) przyniesie dodatkowe korzyści.

Zakażenia dróg moczowych

U chorych z zakażeniem dróg moczowych wyniki kolejnych posiewów moczu mogą być ujemne. Należy wykluczyć zakażenie współistniejące z utrudnieniem odpływu moczu spowodowanym przez kamień lub skrzeplinę, które utkwily w moczowodzie. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia antybiotykami dostosowanego do czynności nerek i wrażliwości bakterii. Jeśli doszło do zakażenia płynu w torbieli, należy podać antybiotyk przenikający do jej światła (np. makrolidy, cyprofloksacynę, trymetoprym). Niekiedy leczenie antybiotykami musi być wydłużone. Wskazania do interwencji chirurgicznej pojawiają się rzadko. U chorych z nawracającymi zakażeniami należy rozważyć długotrwałą profilaktykę antybiotykową.¹⁵



□ Rycina 1. Obraz schyłkowego stadium autosomalnej dominującej wielotorbielowatości nerek

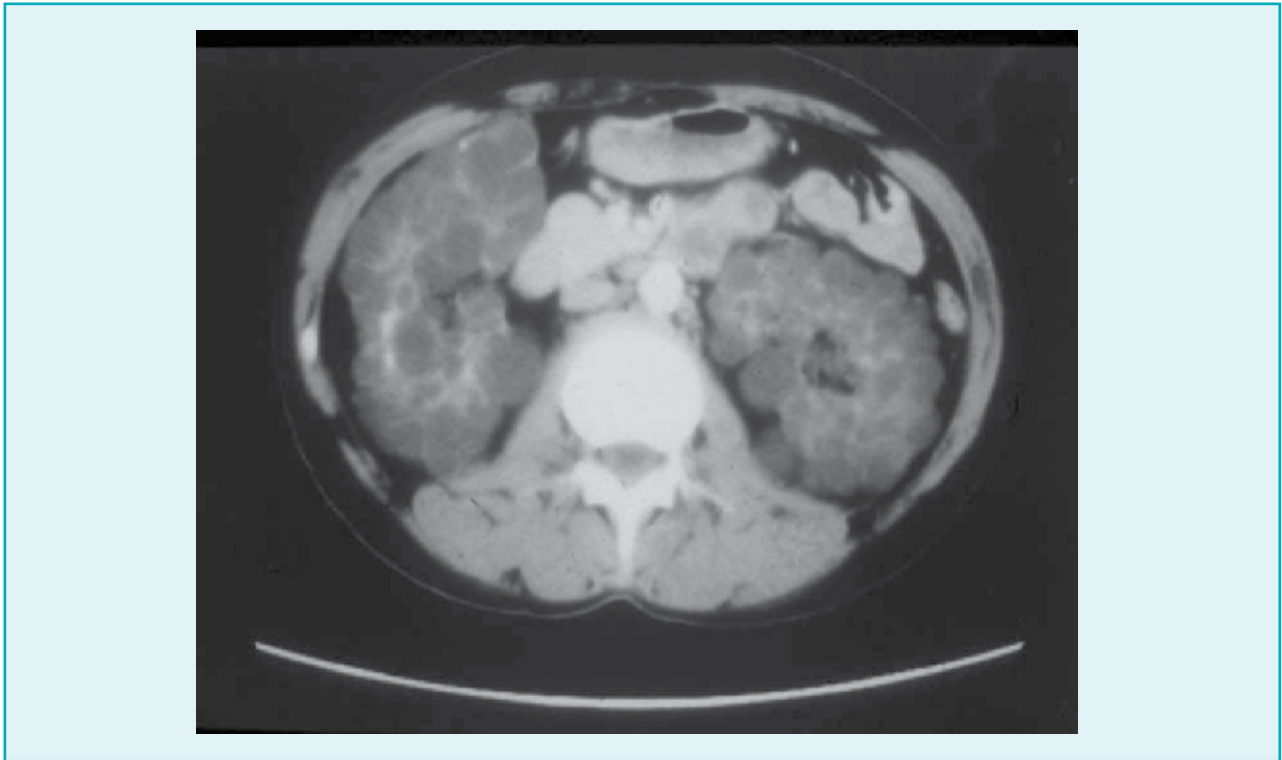


□ Rycina 2. Liczne torbiele w obrębie nerki widoczne w badaniu ultrasonograficznym

Krwawienie z torbieli i krwiomocz

Krwawienie z torbieli i krwiomocz ustępują zwykle samoistnie w ciągu kilku dni, dlatego w takich przypadkach stosuje się postępowanie zachowawcze, które polega przede wszystkim na unierucho-

mieniu w łóżku, podawaniu płynów oraz leków przeciwbólowych.¹⁵ Dodatkowe badania, mające na celu wykluczenie nowotworu złośliwego, należy rozważyć wówczas, gdy objawy te są częste lub utrzymują się długo (zwłaszcza u pacjentów po 50. r.ż.) lub towarzyszą im



□ Rycina 3. Obustronne powiększenie nerek z licznymi torbielami widoczne na obrazie tomografii komputerowej

inne objawy ogólnoustrojowe. Krwawienie pociągające za sobą następstwa hemodynamiczne zdarza się rzadko, ale wówczas chory może wymagać przyjęcia do szpitala, przetoczenia krwi oraz wykonania tomografii komputerowej, niekiedy połączonej z angiografią. U pacjentów z utrzymującym się krwawieniem konieczne jest czasem wykonanie embolizacji segmentowej tętnicy nerkowej (koreczkami spongostanu) lub nefrektomii.

Kamica nerek

Kamienie nerkowe są zwykle samoistnie wydalane po zastosowaniu metod zachowawczych, takich jak nawodnienie, zwalczanie zakażenia i łagodzenie bólu. U pacjentów z bardziej skomplikowaną kamicą konieczne może się okazać kruszenie złoży falą generowaną pozaustrojowo lub usunięcie go drogą przeszkórnej nefrolitotrypsji.³

Powiększone wielotorbielowate nerki i duże torbiele nerek

W przypadku powiększonych wielotorbielowatych nerek i dużych torbieli nerek stosuje się następujące metody leczenia: zmniejszenie rozmiarów torbieli poprzez jej obliterację alkoholem, przeszskórne odbarczenie torbieli lub laparoskopowe wycięcie okienka w jej ścianie. W nielicznych sytuacjach, w których nie udaje się opanować dolegliwości, konieczne może być laparoskopowe odnerwienie nerki.³ Wskazaniami do nefrektomii są bardzo powiększone nerki u pacjentów przygotowywanych do przeszczepienia nerki, nawracające ciężkie i odporne na leczenie zakażenia, silne dolegliwości bólowe oraz nowotwór złośliwy.

Torbiele wątroby

Leczenie zakażenia polega na podawaniu, często długotrwałym, antybiotyku dobrze przenikającego do światła torbieli. Jeśli takie postępowanie nie jest skuteczne, konieczne może się okazać odbarczenie torbieli lub, rzadko, wycięcie fragmentu wątroby. Jeśli utrzymujące się uczucie pełności jest przyczyną złego odżywiania się lub dyskomfortu, należy rozważyć operacyjne usunięcie torbieli.³

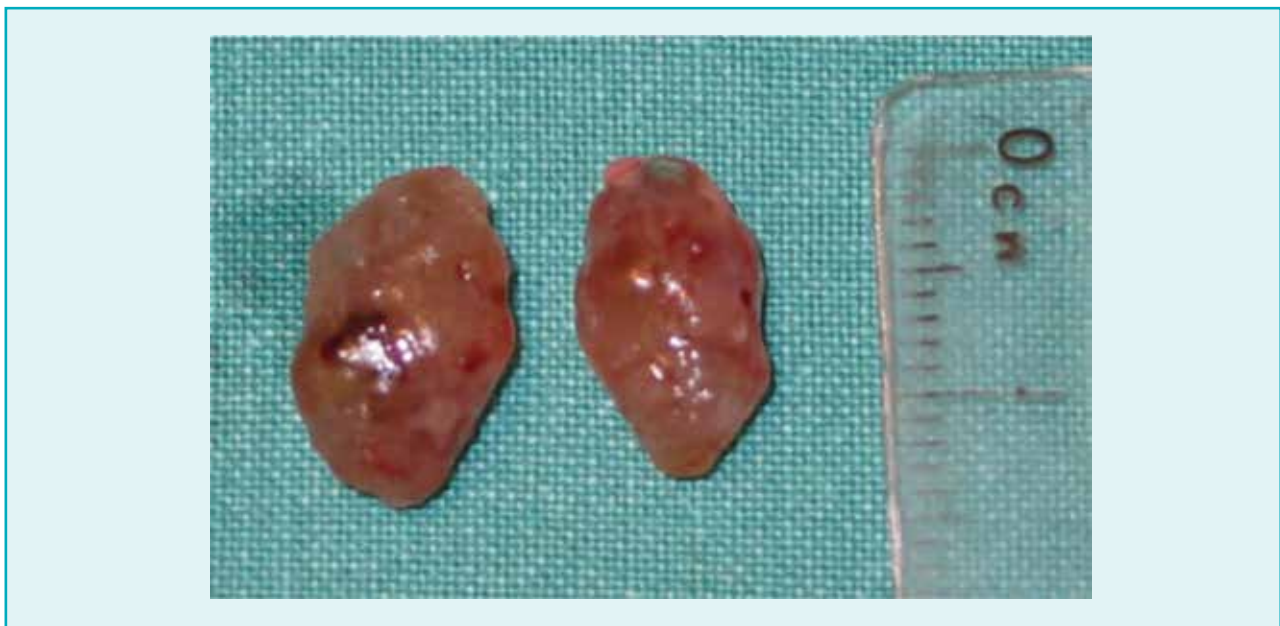
Tętniaki wewnątrzczaszkowe

U chorych, u których nie doszło dotąd do krwawienia podpajęczynówkowego, prawdopodobieństwo pęknięcia tętniaka o średnicy <7 mm wynosi rocznie 0,1%. Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyści wynikające z wykonania profilaktycznej operacji, jak i ryzyko powikłań chirurgicznych. W przypadku tętniaków o średnicy <7 mm, umiejscowionych w przedniej części krążenia mózgowego, zaleca się postępowanie zachowawcze.^{16,17} Większe tętniaki embolizuje się koreczkami spongostanu lub zaciska klipsami chirurgicznymi.

Jeśli wykryto tętniaka o średnicy >7 mm, należy starannie obserwować chorego,¹⁷ opanować nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemię, a także zalecić zaprzestanie palenia tytoniu. U osób z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaka wewnątrzczaszkowego, u których nie stwierdza się w badaniu wstępnym tętniaka, ryzyko jego rozwoju w ciągu 10 lat wynosi około 2,6%.¹⁸

Przewlekła choroba nerek i leczenie nerkozastępcze

Chorzy na ADKPD mogą wymagać dializy otrzewnowej lub hemodializy. Leczeniem z wyboru jest przeszczepienie nerki, jeśli



□ Rycina 4. Preparat nerek myszy z mutacją genu *PKD2*, wyraźnie powiększonych z powodu występowania licznych torbieli

jednak nerki chorego są bardzo powiększone, trzeba czasem zacząć od ich usunięcia. Czas przeżycia przeszczepionych nerek i pacjentów wśród chorych na ADPKD jest taki sam jak w innych populacjach chorych na schyłkową niewydolność nerek.¹⁵ Ostatnio jednak obserwowano trzykrotnie zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy wśród chorych na ADPKD po przeszczepieniu nerki.¹⁹

Badania przesiewowe członków rodziny

Należy poradzić pacjentom, by poinformowali swych krewnych o rozpoznaniu ADPKD i konieczności poddania się badaniom przesiewowym. Podczas konsultacji u specjalisty trzeba wyjaśnić możliwy sposób dziedziczenia i omówić metody pozwalające na rozpoznanie choroby przed wystąpieniem jej objawów, w tym diagnostykę prenatalną. Każdego krewnego obciążonego ryzykiem ADPKD powinno się poinformować o skutkach poddawa-

nia się badaniom przesiewowym, np. o możliwości uzyskania fałszywie ujemnych wyników badania ultrasonograficznego u młodszych osób.

Decydowanie o poddaniu się badaniom przesiewowym w kierunku ADPKD

Argumenty za:

- wczesne leczenie powikłań
- możliwość planowania rodziny
- wykluczenie ADPKD (uspokojenie pacjenta).

Argumenty przeciw

- skutki psychologiczne związane ze świadomością, że nie opracowano skutecznej metody leczenia tego schorzenia
- problemy związane z ubezpieczeniem i zatrudnieniem.

Członkom rodziny, którzy nie decydują się na przeprowadzenie badań przesiewowych, należy doradzić coroczne kontrolowanie czynności nerek, ciśnienia tętniczego krwi i badania ogólnego moczu, a także poinformowanie lekarza rodzinnego o zagrożeniu rozwojem ADPKD.

Ciąża

Zanim kobieta zajdzie w ciążę, należy ją skierować na konsultację do nefrologa i położnika. W 9. tygodniu ciąży powinno się wykonać badanie prenatalne polegające na pobraniu kosmków kosmówki. Nie przeprowadza się go rutynowo z uwagi na znaczną zmienność fenotypową wśród członków rodziny. Prenatalne badania przesiewowe należy rozważać w rodzinach, w których jedno z dzieci jest dotknięte ciężką postacią choroby (wczesnym wystąpieniem wielotorbielowości nerek), a ryzyko zachorowania dziecka pochodzącego z następnej ciąży szacuje się na 45%.²⁰

Kluczowe zagadnienia

Autosomalna dominująca wielotorbielowość nerek jest częstą chorobą genetyczną spowodowaną mutacjami dwóch genów: *PKD1* i *PKD2*

Poważne objawy ze strony innych narządów mogą występować od początku lub pojawiać się w trakcie trwania choroby
Główne cele terapeutyczne to: kontrola ciśnienia tętniczego, odpowiednie leczenie zakażeń, ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i korygowanie ich oraz leczenie powikłań przewlekłej choroby nerek

Główną metodą badań przesiewowych jest badanie ultrasonograficzne

Opublikowano ujednoczone kryteria diagnostyczne dla osób obciążonych ryzykiem

U kobiet z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek, białkomoczem i nadciśnieniem tętniczym zwiększa się ryzyko nasilenia niewydolności nerek i wystąpienia powikłań w trakcie ciąży. Powikłania w postaci nadciśnienia tętniczego *de novo* lub pogorszenie się istniejącego wcześniej opisywano u 25% chorych, w tym stan przedrzucawkowy u 11%.

Dalsze perspektywy

Rozpoczęto badania kliniczne III fazy oceniające kilka leków, których skuteczność okazała się obiecująca w badaniach na modelach wielotorbielowatości nerek u gryzoni. Są to:

Piśmiennictwo:

- Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005;67:1234-47.
- Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, et al. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2048-56.
- Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007;369:1287-301.
- Vora N, Perrone R, Bianchi DW. Reproductive issues for adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2008;51:307-18.
- Cobben JM, Breuning MH, Schoots C, et al. Congenital hepatic fibrosis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990;38:880-5.
- Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:269-76.
- Torra R, Nicolau C, Badenas C, et al. Ultrasonographic study of pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 1997;47:19-22.
- Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;20:205-12.
- Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease I. *Lancet* 1994;343:824-7.
- Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *NEJM* 2006;354:2122-30.
- Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2143-60.
- Garcia-Gonzalez MA, Jones JG, Allen SK, et al. Evaluating the clinical utility of a molecular genetic test for polycystic kidney disease. *Mol Genet Metab* 2007;92:160-7.
- Connor A, Lunt PW, Dolling C, et al. Mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease revealed by genetic testing to enable living related renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:232-7.

- tolwaptan, antagonist receptorów typu 2 wazopresyny, oceniany w wieloosrodkowym badaniu rozpoczętym w 2007 r.²¹
- oktreotyd, analog somatostatyny²² hamujący wzrost nerki podczas niewielkiego badania II fazy prowadzonego w układzie narządowym.
- syrolimus²³ oceniany w badaniach klinicznych III fazy poświęconych syrolimusowi i ewerolimusowi.

Adres do korespondencji: Albert C.M. Ong, Academic Unit of Nephrology, The Henry Wellcome Laboratories for Medical Research, University of Sheffield Medical School, Beech Hill Road, Sheffield S10 2RX. E-mail: A.Ong@sheffield.ac.uk

© Copyright 2010 Royal College of Physicians i Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

- Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int* 2008;74:1468-79.
- Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *NEJM* 2008;359:1477-85.
- Gibbs GF, Huston J 3rd, Qian Q, et al. Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:1621-7.
- Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003;362:103-10.
- Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1023-8.
- Hamer RA, Chow CL, Ong AC, et al. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2007;83:36-40.
- Zerres K, Rudnik-Schöneborn 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.
- Wang X, Gattone V 2nd, Harris PC, et al. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:846-51.
- Grantham JJ. Does extended-release somatostatin slow the growth of renal cysts in autosomal-dominant polycystic kidney disease? *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:66-7.
- Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, et al. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:598-604.



Komentarz:

prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz
Katedra i Klinika Nefrologii,
Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum w Krakowie

Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD – *autosomal dominant polycystic kidney disease*) jest przyczyną schyłkowej niewydolności nerek u 8-10% pacjentów rozpoczynających leczenie nerkostępujące.

Istotną rolę w patogenezie ADPKD odgrywają mutacje genów *PKD1* i *PKD2* prowadzące do powstania nieprawidłowych białek zlokalizowanych w migawce (polycystyny 1 i polycystyny 2), co uniemożliwia odebranie przez komórki sygnału informującego o przepływie płynu przez cewkę i konieczności zahamowania ich wzrostu.

Nieprawidłowa funkcja migawek prowadzi do zaburzenia szlaków sygnalizacyjnych w obrębie komórek, zaburzenia równowagi pomiędzy wzrostem a apoptozą komórek cewkowych, spadku stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia, wzrostu stężenia cAMP i zaburzonej polaryzacji komórek. Pozwala to na dalszy wzrost komórek, ich proliferację, powstawanie torbieli, a także wydzielanie i akumulację płynu we wnętrzu powstającej torbieli.

Wzrost cAMP pobudza zarówno proliferację komórek, stymulując zarówno kinazy aktywowane mitogenami (MAPK – *mitogen-activated protein kinases*), jak i sekrecję płynu do torbieli poprzez aktywację błonowego regulatora przewodnictwa

(CFTR – *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Uruchamiane są też inne mechanizmy, jak np. aktywacja kanałów potasowych KCa3.1 czy zwiększona aktywność szlaku kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycine*), który odgrywa istotną rolę w translacji białek, we wzroście i proliferacji komórek.

Istotnych informacji na temat szybkości wzrostu torbieli u chorych na ADPKD dostarczyło wspomniane przez autorów artykułu badanie CRISP. W ciągu trzech lat mierzono za pomocą MRI wielkość nerek. Wykazano, że powiększanie się nerek związane z ekspansją torbieli jest procesem ciągłym, ilościowym i prowadzi do utraty funkcji tego narządu. U pacjentów z ADPKD typu 1 stwierdzano szybszy niż u chorych z ADPKD typu 2 wzrost nerek i wcześniejszy rozwój schyłkowej niewydolności nerek. Z obserwacji tych wynikałoby, że należy dążyć do zahamowania rozwoju torbieli w stosunkowo wczesnym stadium, przed pojawieniem się niewydolności nerek.

Dotychczasowy stan wiedzy z zakresu patogenezy ADPKD budzi nadzieję na uzyskanie w najbliższych latach możliwości skutecznego leczenia farmakologicznego tej choroby. Obecnie są realizowane 23 badania kliniczne (zarejestrowane w ClinicalTrials.gov), w których testowane są preparaty o dowiedzionej aktywności w badaniach *in vitro* i na zwierzętach. Szczególne nadzieje wiąże się z będącymi w III fazie badań:

- antagonistami receptorów dla wazopresyny V_2 – waptanami (tolwaptan)
- inhibitorami kinazy mTOR (syrolimus, ewerolimus)
- agonistami receptorów dla somatostatyny (somatostatyna i jej analogi, np. oktreotyd).

Przesłanką do zastosowania waptanów było to, że u pacjentów z ADPKD zaburzenia wewnętrzkomórkowej homeostazy wapnia i zwiększenie stężenia cyklicznego AMP powodują zwiększoną proliferację komórek i sekrecję płynu. Zastosowanie antagonistów receptora V_2 przyniosło zachęcające efekty w badaniach na zwierzętach oraz w zakończonych badaniach II fazy. Wykazano, że tolwaptan jest bezpieczny i dobrze tolerowany w ADPKD. Dało to podstawy do przeprowadzenia TEMPO 3/4 Trial (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes), trwającego, zakrojonego na dużą skalę badania III fazy z podwójnie ślepą próbą i placebo. Rekrutację do zaplanowanego na lata 2006-2011 badania już zakończono. Włączono do niego około 1500 pacjentów w wieku od 18-50 lat. Przeprowadzono stratyfikację w zależności od wielkości nerek i obecności nadciśnienia tę-

niczego oraz wartości GFR. Do badania włączano pacjentów z GFR ≥ 60 ml/min i objętością nerek ≥ 750 ml. Zmiana objętości nerek jest oceniana za pomocą MRI, będzie także oceniana wydolność nerek. Chorzy otrzymują 45+15 mg, 60+30 mg, 90+30 mg leku lub placebo.

Dotychczasowe doświadczenie w stosowaniu syrolimusu oraz wstępne wyniki badań klinicznych stawiają ją na drugim miejscu, po waptanach, w farmakoterapii ADPKD. Wykazano, że u pacjentów z ADPKD po transplantacji nerek leczonych syrolimusem znamienne zmniejszają się własne nerki. Do trwającego 18 miesięcy badania SUISSSE włączono 100 pacjentów z ADPKD w wieku lat 18-40, z GFR > 70 ml/min. Rozmiar nerek jest oceniany w badaniu MRI przez 24 miesiące. Zaproponowano dawkowanie 2 mg/24h z monitorowaniem stężenia leku w surowicy, tak aby wynosiło ono 4-10 $\mu\text{g/l}$. Opublikowane w 2009 r. dane o bezpieczeństwie w pierwszych 6 miesiącach leczenia są optymistyczne. Obecnie trwają także dwa inne badania z syrolimusem i jedno z ewerolimusem, których wyniki dostarczą nowych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa tych leków.

Somatostatyna i jej analogi działają na receptory SSTR2, hamując cyklazę adenylową i powstawanie cAMP. W przeprowadzonych badaniach (ALADIN Trial) w czasie 6-miesięcznej obserwacji stwierdzono wolniejszy wzrost objętości nerek u 66 chorych z GFR > 40 ml/min/1,73 m². Rezultaty pozwolą na skontrolowanie wpływu terapii na wielkość nerek ocenianą za pomocą MRI.

Niezależnie od testowanego leczenia przyczynowego w ADPKD nadal istotna jest terapia wspomagająca, na którą składają się: dobra kontrola nadciśnienia tętniczego ($< 130/80$ mmHg), stosowanie nefroprotekcji w postaci inhibitorów ACE i sartanów (ich skuteczność ma określić trwające badanie HALT-PKD), dobre nawodnienie, stosowanie statyn (działanie pleotropowe), zaprzestanie palenia tytoniu (pobudza cystogenezę) oraz unikanie czynników stymulujących produkcję cAMP, takich jak zioła zawierające forskolinę, kofeina, teofilina, sekretyna i wazopresyna.

Piśmiennictwo:

1. Serra AL, Kistler AD, Poster D, et al. Safety and tolerability of sirolimus treatment in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3334-3342.
2. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009;76:149-168.
3. Wutrich RP, Serra AL, Kistler AD. Autosomal dominant polycystic kidney disease: new treatment options and how to test their efficacy. *Kidney Blood Press Res* 2009;32: 380-387.