



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

**Jacek Różański**

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

# Aktualny stan wiedzy na temat ADPKD

## ADPKD 2012 UPDATE

### ABSTRACT

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is most frequent hereditary disease and one of the most frequent genetic diseases in general. ADPKD is the reason for dialysis therapy in 9.37% of patients and is four most frequent condition among defined diseases in this group of patients. Despite permanent progress in the knowledge of ADPKD pathophysiology and clinic the treatment is still symptomatic and inevitably leads to kidney replacement therapy. We know more and more about the essence of the disease, which allows us to in-

clude ADPKD to new pathophysiological category — ciliopathy (disease resulting from pathology of primary cilia). We are still improving diagnostic tools necessary in monitoring of ADPKD course. HtTKV (height-adjusted total kidney volume) measured in MRI is currently becoming the standard. Ongoing clinical trials give us hope for developing the effective therapy for ADPKD. The problem is significant because it concerns at least 5 mln patients all over the world.

**Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 2, 140–147**

**Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease, monitoring, treatment**

### WSTĘP

Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD, *autosomal dominant polycystic kidney disease*) towarzyszy ludzkości od jej zarania. Na pierwsze przypadki torbielowato zmienionych narządów natykali się starożytni tysiące lat temu. Ponad 2 tysiące lat temu mieszkańcy Asyrii i Mezopotamii opisywali „pęcherze wodne” podczas oboju zwierząt. Podobne opisy zawiera święta księga Żydów — Talmud. W V wieku naszej ery ojciec zachodniej medycyny, Hipokrates, zaliczał wielotorbielowatość do jednej z czterech, znanych mu chorób nerek [1]. Choroba była i jest spotykana u przedstawicieli wszystkich ras, na wszystkich kontynentach. Najstarsze zachowane ciało z cechami wielotorbielowatości nerek należało do młodzieńca w wieku 17–18 lat, który uległ spontanicznej mumifikacji około 300 roku n.e. i został znaleziony w północnym Chile [2]. Król Stefan Batory stanowi najstarszy tak dobrze udokumentowany opis przypadku wielotorbielowatości nerek: znamy nie tylko

dość dokładnie przebieg choroby znamienitego króla, ale dysponujemy także opisem morfologicznym zmienionego narządu — zachował się dość dokładny opis balsamowania zwłok, który wymagał usunięcia narządów wewnętrznych.

Te krótkie kilka słów wstępu są oczywiste, jeśli weźmie się pod uwagę częstość choroby. Według pesymistów wynosi ona 1 na 400, a optymistów 1 na 1000 osób populacji ogólnej [3]. Nawet jeśli rację mają optymiści, mamy do czynienia z najczęstszą, wrodzoną anomalią nerek i jedną z najczęstszych chorób genetycznych w ogóle. W tym kontekście zdumiewa niska wiedza „popularno-naukowa” ogółu społeczeństwa, ale i dość pobieżna wiedza fachowa kolegów różnych specjalności. Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek jest istotnym problemem społecznym. Jeśli wziąć pod uwagę chorych leczonych hemodializami i dializą otrzewnową, jest to czwarta zdefiniowana przyczyna leczenia schyłkowej niewydolności nerek. Na koniec 2007 roku chorzy z ADPKD stanowili 9,37% pacjentów leczonych dializami w Polsce [4].

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jacek Różański  
prof. nadzw. PUM  
Klinika Nefrologii, Transplantologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego  
Al. Powstańców Wielkopolskich 72  
70–111 Szczecin  
e-mail: jacekrozanski@wp.pl  
tel.: (91) 466 11 96  
tel. kom.: 604 543 692

## PATOFIZJOLOGIA

Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek należy do grupy chorób wynikających z zaburzeń funkcji rzęski pierwotnej, tzw. ciliopatii. Do grupy tej zalicza się także między innymi: autosomalnie recesywną wielotorbielowatość nerek, *nephronophthisis*, zespół Jouberta, zespół Bardet-Biedla, zespół Meckel-Grubera czy zespół ustno-twarzowo-palcowy typu 1 (*orofaciadigital syndrome*), a więc stosunkowo rzadkie zespoły chorobowe (z wyj. ADPKD).

Rzęska pierwotna wyewoluowała z rzęski ruchowej, która u człowieka zachowała się między innymi w nabłonku rzęskowym tchawicy czy komórkach wyściółki komór mózgu. Przez wiele lat sądzono, że nieruchome rzęski pierwotne to organelle szczątkowe. Obecnie wiadomo, że są one krytycznym składnikiem wielu szlaków sygnałowych i na drodze chemo-, foto- lub mechanorecepcji pozwalają komórce na interakcję z otaczającym środowiskiem. Przez to odgrywają kluczową rolę w embriogenezie (prawidłowe różnicowanie prawej i lewej strony ciała, zamknięcie cewy nerwowej, formowanie kończyn i kości długich) oraz nabłonka cewek nerkowych (mechanorecepcja), nabłonka barwnikowego siatkówki (fotorecepcja) i neuronów węchowych (chemorecepcja). Rzęska pierwotna w komórkach nabłonka cewek nerkowych pełni rolę mechanoreceptora reagującego na przepływ płynu. W jej obrębie znajdują się liczne białka czynnościowe (choćby policystyna-1 [Po1], policystyna-2 [Po2], tuberyna). Ich zadaniem jest kontrola wielu szlaków sygnałowych, za pomocą których komórka reaguje z otaczającym środowiskiem. Do najbardziej widocznych i najistotniejszych reakcji należą podział komórki i jej zaprogramowana śmierć. To, czy zdarzenia te będą przebiegały w sposób uporządkowany czy chaotyczny, zależy od wielu czynników. W ADPKD w wyniku mutacji w genie *PKD1* (85% przypadków) lub *PKD2* (15%) dochodzi do zaburzeń czynności Po1 lub Po2. Oba białka pełnią między innymi rolę szybkiego kanału jonowego dla  $Ca^{2+}$ . Wewnątrzkomórkowa homeostaza  $Ca^{2+}$  jest „przełącznikiem”, który reguluje wiele szlaków sygnałowych. Wadliwe działanie kanału Po1/Po2 odpowiada choćby za stwierdzaną w ADPKD wzmożoną aktywność cAMP, co pobudza proliferację komórek i sekrecję płynu. Synteza cAMP jest także stymulowana przez wazopresynę, dlatego idea

stosowania w terapii antagonistów receptora V2. Niekiedy wadliwe działanie szlaków sygnałowych wywołuje także uwolniony z rzęski cytoplazmatyczny ogon policystyny-1. Miałby on aktywować aktywność transkrypcyjną czynnika STAT 6. W patogenezie ADPKD istotną rolę odgrywa także wiele innych szlaków, w tym mTOR (interakcja Po1-tuberyny), których rola jest nadal badana. Większość tych szlaków łączy środowisko zewnętrzne za pośrednictwem rzęski pierwotnej z komórką i w warunkach prawidłowych kieruje podziałami komórkowymi, różnicowaniem i apoptozą, co pozwala w okresie embriogenezy na prawidłowy rozwój organizmu, a następnie reguluje procesy naprawcze [5, 6].

## KLINIKA

Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek jest schorzeniem z wielonarządową manifestacją, aczkolwiek wydaje się, że mieliśmy tu do czynienia z mnożeniem kolejnych manifestacji, które nie znajdują swego potwierdzenia w dużych badaniach populacyjnych. Do tej kategorii należy zaliczyć choćby doniesienia o częstszym występowaniu w tej populacji uchyłkowatości jelit, przepuklin pachwinowych czy wad zastawkowych serca [7]. Należy się zająć więc tym, co nie budzi wątpliwości.

## OBJAWY WYNIKAJĄCE Z ROZWOJU TORBIELI W NERKACH

**Nadciśnienie tętnicze** jest podstawowym objawem ADPKD. Występuje ono u 10–20% dzieci oraz u ponad 60% dorosłych chorych z ADPKD, częściej tych z genotypem PKD1 niż PKD2 i częściej u mężczyzn (80% v. 58%). Dane dotyczą pacjentów z zachowanym przesączaniem kłębuszkowym ( $GFR > 75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Charakterystyczny jest związek między zaawansowaniem choroby (objętością nerek) a ciężkością nadciśnienia tętniczego. Wraz z obniżaniem GFR rośnie także odsetek nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych. Średni początek nadciśnienia przypada w wieku 29–34 lat w porównaniu z wiekiem 44–55 lat rozpoznania stawianego w nadciśnieniu pierwotnym. Mimo upowszechnienia obrazowych metod diagnostyki (zwłaszcza USG) nadciśnienie tętnicze pozostaje powodem wszczęcia diagnostyki i postawienia właściwego rozpoznania u około 30% chorych [8–11].

Za dominującą przyczynę nadciśnienia tętniczego w ADPKD uznaje się aktywację we-

►►Nadciśnienie tętnicze jest podstawowym objawem ADPKD. Występuje ono u 10–20% dzieci oraz u ponad 60% dorosłych chorych z ADPKD◀◀

▶▶ Za dominującą przyczynę nadciśnienia tętniczego w ADPKD uznaje się aktywację wewnątrznerkowego układu renina-angiotensyna-aldosteron ◀◀

wnątrznierkowego układu renina-angiotensyna-aldosteron powodowaną przez powiększające się torbiele nerek, które uciskając na naczynia nerkowe, prowadzą do ich niedokrwienia. Mechanizm ten potwierdzają zwiększone stężenia reniny w aparacie przykłębuszkowym, włóśniczkach, małych tętnicach i tkance łącznej wokół torbieli pobieranych biopsyjnie podczas nefrektomii i badań autopsyjnych [12, 13]. Za dodatkowy czynnik patogenetyczny uchodzi istotnie obniżona aktywność syntazy tlenu azotu zarówno w tkance nerkowej, jak i śródbłonku naczyń. Zwiększony miejscowy stres oksydacyjny w połączeniu ze zwiększoną ekspresją policystyn w obrębie mięśni gładkich naczyń to kolejne czynniki sprzyjające aktywacji miejscowego układu renina-angiotensyna-aldosteron [11].

Biorąc pod uwagę patofizjologię nadciśnienia tętniczego, można sądzić, że lekami pierwszego rzutu u pacjentów z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek powinny być leki blokujące aktywność osi renina-angiotensyna-aldosteron, a więc inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę bądź blokery receptora angiotensyny II. O ile jednak leki te są skuteczne w kontroli nadciśnienia tętniczego (tak jak leki innych podstawowych grup), to wszystkie dotychczasowe wyniki randomizowanych, wieloośrodkowych badań nie wykazują korzyści nefroprotektoryjnych, jakie odnoszą chorzy z innymi chorobami nerek. Stosowanie leków blokujących oś renina-angiotensyna-aldosteron nie opóźnia postępu przewlekłej choroby nerek, a zwłaszcza konieczności podjęcia leczenia nerkozaścępczego u chorych z ADPKD [14–16]. Od początku wyniki tych badań stały w sprzeczności z oczekiwaniami nefrologów, dlatego trwają próby obalenia „nieracjonalnych” obserwacji. **Największym obecnie badaniem nad wpływem blokady osi renina-angiotensyna-aldosteron na postęp ADPKD jest wieloośrodkowe, randomizowane badanie HALT PKD — HALT Progression of Polycystic Kidney Disease.** Badanie posiada dwa ramiona, jedno to porównanie lisinoprilu *v.* placebo, drugie to lisinoprilu *v.* telmisartanu. Pierwsze wyniki są spodziewane w 2013 roku.

**Kamica nerkowa** występuje u około 20% pacjentów z ADPKD. Kamienie nerkowe są zbudowane głównie z kwasu moczowego (do 50%) oraz szczawianu wapnia. Konkrementy te w prawie połowie przypadków dają objawy kliniczne, a w około 20% wymagają leczenia interwencyjnego (czasem są wskazaniem do nefrektomii) [17, 18]. Jeśli w analizie często-

ści występowania kamicy nerkowej uwzględnimy także pacjentów bezobjawowych, to jej częstość rośnie do 36%. Należy pamiętać, że rozpoznanie może powodować pewne problemy ze względu na rozmiary i zaburzoną geometrię nerek oraz wapnienie torbieli i tkanki śródmiąższowej [19]. W patomechanizmie kamicy nerkowej u chorych z ADPKD wymienia się, oprócz zaburzonej geometrii powodującej utrudnienia w odpływie moczu, także możliwy defekt metaboliczny w postaci hipocytraturii spotykanej u około połowy chorych [20].

**Krwiomocz makroskopowy** zdarza się u prawie połowy chorych z ADPKD (42% do ponad 50%). Gdy powiększająca się torbiel przerwie ciągłość naczynia krwionośnego, dochodzi do wynaczynienia krwi, zwykle do wnętrza torbieli. Dalsze procesy powodują wapnienie takiej torbieli. Czasami jednak torbiel ma łączność z układem kielichowo-miedniczkowym. W takich wypadkach krew pojawia się w moczu. Krwiomocz rzadko pojawia się w młodym wieku (10% poniżej 16. rż.), zwykle jego pierwszy epizod notuje się około 30. roku życia. Objawy takie trwają zwykle 2–7 dni i mają tendencję do powtarzania. Sprzyjają im obecność nadciśnienia tętniczego oraz duże rozmiary nerek. Często objawem wyprzedzającym jest infekcja dróg moczowych lub nasilony wysiłek fizyczny (sportowy) [20, 21]. **W przypadku nieustępowania samoistnego krwiomoczu można stosować kwas traneksamowy. Niekiedy konieczna może być nefrektomia** [22].

**Zakażenia** układu moczowego występują częściej u pacjentów (60% kobiet i 20% mężczyzn) z ADPKD, głównie ze względu na zaburzoną anatomię nerek i związane z tym utrudnienia w odpływie moczu. Leczenie tego powikłania nie odbiega od ogólnie przyjętych zasad leczenia powikłanej infekcji dróg moczowych [23]. Znacznie większe problemy diagnostyczno-terapeutyczne powoduje zakażenie torbieli. Występuje ono z częstością 0,01 na pacjenta na rok. Zwykle przebiegają z wysoką gorączką, której mogą (ale nie muszą) towarzyszyć inne objawy. Najczęściej jest to pobołowanie lub ból zajętej nerki. Wśród patogenów dominuje *E. coli* (75%), często hodowana także w krwi. W diagnostyce zakażonych torbieli największą czułość posiada pozytronowa tomografia emisyjna, przed rezonansem magnetycznym, tomografią komputerową oraz ultrasonografią, w której nierozpoznane może być nawet 94% przypadków [24, 25]. Istnieją sprzeczne doniesienia co do skuteczności antybiotykoterapii wynikającej z utrudnionej penetracji

▶▶ Krwiomocz makroskopowy zdarza się u prawie połowy chorych z ADPKD (42% do ponad 50%) ◀◀

leku przez ścianę torbieli. Z tego względu od dawna polecano fluorochinolony ze względu na ich lipofilny charakter ułatwiający penetrację do wnętrza torbieli. **Obecnie w leczeniu zakażeń torbieli poleca się terapię opartą na fluorochinolonach w skojarzeniu z cefalosporinami trzeciej generacji.** Tak skomponowana terapia ma zapewniać skuteczność rzędu 71%. W przypadku większych torbieli (powyżej 5 cm średnicy) konieczny może się okazać drenaż [24].

Gwałtowne powiększanie torbieli nerkowych, krwawienie do torbieli oraz ich zakażenie mogą odpowiadać za ostry ból w ADPKD. Z punktu widzenia klinicznego większe znaczenie ma jednak ból przewlekły.

**Zespół przewlekłego bólu** jest jednym z istotnych objawów ADPKD. Powiększające się nerki prowadzą do zwiększenia obwodu brzucha oraz lordozy, która prowadzi do przerośnięcia mięśni grzbietu. Skutkiem tych zmian jest „niestabilność” kręgosłupa będąca podstawową przyczyną przewlekłych zespołów bólowych u pacjentów z ADPKD. Długotrwałe zmiany czynnościowe mogą z kolei prowadzić do dalszych zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa ze zmianami w obrębie stawów międzykręgowych i lędźwiowo-krzyżowych, prowadzącymi do zwężenia szpar stawowych i radikulopatii. Odrebną przyczyną bólu stanowią ucisk okolicznych tkanek przez powiększające się torbiele. W tym wypadku dolegliwości mają zwykle charakter stałego dyskomfortu, często nasilającego się podczas chodzenia. Pacjent lokalizuje dolegliwości jednym palcem w obrębie nadbrzucha. W leczeniu zespołów bólowych u pacjentów z ADPKD zaleca się jako postępowanie pierwszego rzutu leczenie nefarmakologiczne, a w nim: trening psychologiczny, różne typy masażu i techniki korekcji postawy (trening techniką Alexandra). W farmakoterapii z kolei pierwszym stopniem drabiny analgetycznej, zgodnie z zaleceniami *National Kidney Foundation*, powinien być acetaminophen w dawce 500–650 mg doustnie co 6 godzin. Dawka dobową nie powinna przekraczać 4000 mg, choć w przypadku ADPKD brakuje doniesień o nefro- i hepatotoksyczności tego leku (nawet w przypadku zajęcia wątroby). Kolejne leki to niesteroidowe leki przeciwzapalne, tramadol, kodeina, fentanyl i w końcu opioidy. Niektóre ośrodki podejmują się także innych działań o mniej lub bardziej udokumentowanej skuteczności, takich jak: akupunktura, przezskórna stymulacja nerwowa, postępowanie chirurgiczne radykalne lub oszczędzające (dekompresja, dekortykacja, marsupializacja itd.) [20, 26].

## OBJAWY POZANERKOWE

**Wątroba** jest najczęstszą pozanerkową lokalizacją ADPKD. Torbiele wątroby pojawiają się później niż nerek, częściej u kobiet niż u mężczyzn i dotyczą 70–80% populacji. W badaniach bezobjawowych pacjentów przy użyciu rezonansu magnetycznego częstość ta rośnie do 94%. Nawet w przypadku znacznego powiększenia wątroba pozostaje wydolna i w większości przypadków nie daje istotnych objawów klinicznych poza wyczuwalną hepatomegalią z uczuciem ciężaru, tępego gniczenia, czasem objawów żołądkowo-jelitowych wynikających z ciasnoty śródbrzuszej. Okresowo mogą się pojawiać ostre bóle wynikające z pęknięcia, zakażenia torbieli lub krwawienia do jej wnętrza [26–28].

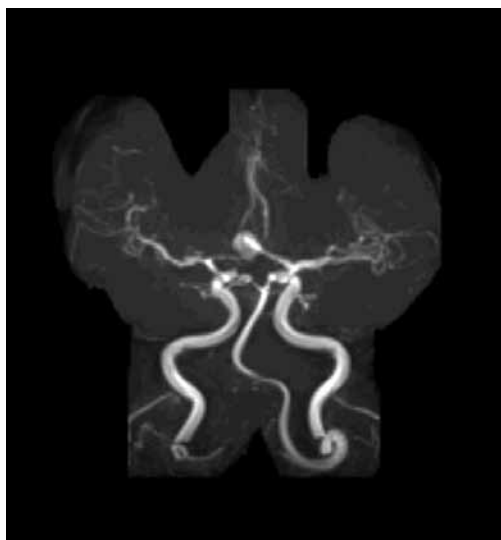
Torbiele bywają także znajdowane w trzustce (16,7%), śledzionie (6,7%), jajnikach (14,3%) czy jądrach (11,1%) oraz innych narządach [28]. Z punktu widzenia klinicznego rzadko stanowią istotny problem zdrowotny. Najistotniejszym objawem pozanerkowym niewątpliwie są tętniaki naczyń mózgu.

**Tętniaki wewnątrzczaszkowe**, ale także tętniaki aorty oraz wielu innych tętnic są jedną z najczęstszych pozanerkowych manifestacji ADPKD. Są one spowodowane rozerwaniem sprężystej błony środkowej w ścianie tętniaka. Silna ekspresja zarówno policystyny-1, jak i policystyny-2 w mięśniach gładkich tętnic oraz ich śródbłonku, a także rozwój tętniaków w modelu mysim *Pkd1* oraz *Pkd2* sugerują, że uszkodzenie naczyń jest ściśle funkcją mutacji w genach policystyn [29]. W licznych dostępnych badaniach prospektywnych o charakterze przesiewowym w populacji pacjentów z ADPKD szacuje się częstość tętniaków śródczaszkowych od 4,0% do nawet 12,4%. Ich częstość jest nieco większa u kobiet niż u mężczyzn i rośnie z wiekiem, osiągając szczyt w 6. dekadzie życia. Częstość występowania tętniaków jest także wyższa u chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaków bądź krwawienia podpajęczynkowego [30, 31]. Inni badacze szczyt wiekowy przesuwają znacznie niżej do 4. dekady życia [29]. Najczęstszą lokalizacją tętniaków jest tętnica szyjna wewnętrzna, a w dalszej kolejności tętnica środkowa mózgu i tętnica łącząca przednia, a ich średnica wynosi średnio 3,85 mm (ryc. 1, 2). Najrzadziej tętniaki są znajdowane w tylnej części krążenia mózgowego.

Ryzyko pęknięcia tętniaka mózgu u pacjentów z ADPKD jest kontrowersyjne i według różnych autorów szacowane w zakresie 0,3–2,3%/rok. Rośnie ono wraz ze średnicą tętniaka; jest

▶▶ Obecnie w leczeniu zakażeń torbieli poleca się terapię opartą na fluorochinolonach w skojarzeniu z cefalosporinami trzeciej generacji ◀◀

▶▶ Wątroba jest najczęstszą pozanerkową lokalizacją ADPKD ◀◀



**Rycina 1.** Angiografia rezonansu magnetycznego. Tętniak tętnicy łączącej przedniej śr. 9 mm, MD, lat 50 (materiał własny autora)



**Rycina 2.** Angiografia klasyczna — weryfikacja badania z ryciny 1. Tętniak tętnicy łączącej przedniej śr. 9 mm, MD, lat 50 (materiał własny autora)

►► Wskazaniem do badań przesiewowych w poszukiwaniu tętniaków bezobjawowych u chorych z ADPKD jest dodatni wywiad rodzinny na obecność tętniaków wewnątrzczaszkowych bądź udaru krwotocznego mózgu lub wcześniejsza obecność tych objawów u chorego ◀◀

także większe wśród tętniaków tylnej części mózgu [29]. Do czynników ryzyka, które amplifikują ryzyko jego pęknięcia w tej grupie chorych, należą: rodzinny wywiad krwawienia podpajęczynówkowego, palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu, nadciśnienie tętnicze. Jeśli do takiego epizodu już dochodzi, to incydent taki kończy się fatalnie u 35–55% chorych. Stąd idea badań przesiewowych u chorych z ADPKD. Sam wybór metody nie budzi wątpliwości — obecnie jest to angiografia rezonansu magnetycznego. Problemem jest wyłonienie grupy chorych, u których takie badanie należy wykonać. Mimo kontrowersji, najczęściej przyjmuje się, że **wskazaniem do badań przesiewowych w poszukiwaniu tętniaków bezobjawowych u chorych z ADPKD jest dodatni wywiad rodzinny na obecność tętniaków wewnątrzczaszkowych bądź udaru krwotocznego mózgu lub wcześniejsza obecność tych objawów u chorego.** Wciąż nie brakuje jednak opinii, że badanie angio MR należy rozważyć u każdego chorego, biorąc pod uwagę ryzyko tętniaka, ryzyko jego pęknięcia, ryzyko jego leczenia, ryzyko zaniechania leczenia (dotyczy zwłaszcza małych tętniaków). Chorego należy także poinformować o możliwych implikacjach „znaleziska” dla wykonywania niektórych zawodów (kierowca, pilot), ubezpieczeń na życie, stylu życia (sport, tytoń, alkohol). Każdorazowo decyzja diagnostyczna powinna zapadać wspólnie w układzie lekarz–pacjent i należy unikać wywierania na pacjenta presji. W przypadku wykrycia tętniaka dalsze postępowanie jest zależne od wieku chorego i jego ogólnego stanu zdrowotnego oraz czynników

zależnych od samego tętniaka. Do tych ostatnich należą: wielkość, morfologia, umiejscowienie, pęknięcie tętniaka w wywiadzie, możliwość leczenia klipsem naczyniowym czy wewnątrzczaszkowym „coilem”. Niektórzy autorzy polecają zachowawcze leczenie małych tętniaków (< 7 mm) i zlokalizowanych w krążeniu przednim mózgu. W tym wypadku należy powtarzać badanie co rok lub pół i można rozważyć rzadszą obserwację w przypadku stabilnej wielkości i morfologii zmiany [29].

## NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Najważniejszym powikłaniem ADPKD jest rozwój niewydolności nerek. Według klasycznych badań Simona 22% chorych z ADPKD osiąga niewydolność nerek (definiowaną wg KDOQI jako V stadium PChN) w wieku 50 lat, 42% w wieku 58 lat, a w wieku 73 lat już 72% pacjentów może wymagać leczenia nerkozastępczego [32]. Autosomalnie dominująca wielotorbielowość nerek pozostaje istotną przyczyną leczenia nerkozastępczego skupiającą prawie 10% chorych leczonych dializami i przeszczepieniem nerki. Do klasycznych czynników ryzyka rozwoju niewydolności nerek należą: nadciśnienie tętnicze, białkomoc, płeć, wiek, palenie tytoniu. Jednak od czasu badań *Consortium of Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP)* wiadomo, że najistotniejszym czynnikiem prognostycznym jest objętość nerek. Przeszczepienie kłębuszkowe pozostaje stabilne przez 10-lecie w wyniku mechanizmów kompensacyjnych (przerostu nerek i hiperfiltracji). Z wiekiem

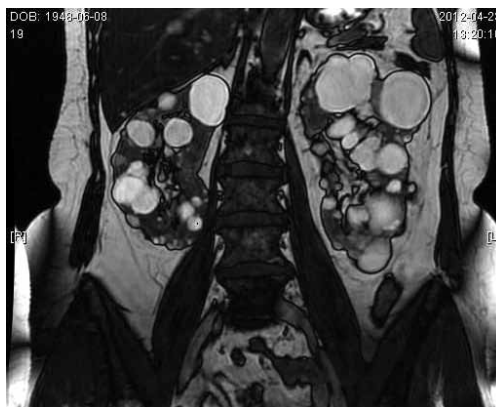


**Rycina 3.** Rezonans magnetyczny nerek wielotorbielowych 3D VRT (Volume Rendering Technique) (materiał własny autora)

dochodzi do powiększania torbieli powstałych w życiu wewnątrzmacicznym oraz być może tworzenia nowych i gdy ujawnia się wreszcie upośledzenie funkcji nerek, są one już znacznie powiększone, a na jakąkolwiek interwencję jest już za późno. Stąd też idea okresowych badań obrazowych mających monitorować wzrost liczby torbieli, ich powiększanie i nade wszystko wzrost objętości samych nerek (wolumetria) (ryc. 3). Początkowo były to badania ultrasonograficzne, które są jednak obarczone licznymi błędami, zwłaszcza ludzkimi. Tomografia komputerowa, z licznymi zaletami, wymaga stosowania nefrotoksycznych kontrastów. Przez lata standardem była wolumetria rezonansu magnetycznego ze wzmocnieniem kontrastowym pozornie nieszkodliwą gadoliną. Od około 2008 roku CRISP, pod naciskiem FDA, zaleca stosowanie wolumetrii MRI bez wzmocnienia ze względu na ryzyko wywołania nerkowopochodnego zwłóknienia układowego (*nephrogenic systemic fibrosis*) opisanego po raz pierwszy w literaturze w 2000 roku [33, 34]. Obecnie htTKV (*height-adjusted total kidney volume*) wciąż nie jest rutynową metodą oceny postępu ADPKD w codziennej praktyce klinicznej, choć na stałe zagościła w badaniach klinicznych oceniających nowe terapeutyki (ryc. 4).

### NOWE OPCJE TERAPEUTYCZNE

Leczenie ADPKD pozostaje postępowaniem objawowym. Leczy się nadciśnienie tętnicze, diagnozuje się i leczy powikłania choroby wspomniane wyżej i niestety u wielu chorych



**Rycina 4.** Skan MRI obejmujący obie nerki zmienione wielotorbielowo (materiał własny autora)

obserwuje się postęp choroby i wyczekuje momentu, w którym trzeba będzie podjąć leczenie nerkozastępcze. W ostatnich latach daje się odczuć jednak znaczne przyspieszenie dążeń do opracowania skutecznych leków hamujących powiększanie torbieli i objętość nerek, a przez to postęp choroby. Najważniejsze trwające obecnie badania kliniczne zestawiono w tabeli 1. Wśród nich największe nadzieje wzbudza badanie TEMPO. Tolvaptan jest przedstawicielem nowej grupy leków (przez niektórych zwanej waptanami), które są antagonistami receptora V2 dla wazopresyny. Przez to są niezwykle skuteczne w leczeniu ciężkiej hiponatremii, zwłaszcza w przebiegu marskości wątroby oraz przewlekłej niewydolności krążenia. Wazopresyna w sposób ciągły stymuluje powstawanie wewnątrzkomórkowego cAMP. Stąd też hamowanie receptora V2 ma hamować proliferację komórek torbieli oraz sekrecję płynu. Obecnie badanie zostało zakończone i z niecierpliwością oczekujemy na wyniki. Z pierwszych doniesień wynika, że Tolvaptan spowalnia wzrost torbieli, ale efekt mija po odstawieniu leku. Niejasna jest także skuteczność leku w obrębie grup PKD1 i PKD2.

Kolejnym lekiem stwarzającym spore nadzieje jest bosutinib, inhibitor kinazy tyrozynowej. Rekrutacja pierwszej 140-osobowej grupy właśnie dobiegła końca, a ośrodki polskie mogą się poszczycić największym w tym udziałem. Z niecierpliwością czekamy na wyniki, a jeśli nie będą one optymistyczne, to w kolejce są nowe substancje (tab. 2). Wierzę, że niebawem będziemy mogli zaproponować swoim pacjentom skuteczne leczenie choroby i wyjście z cienia zagrożenia dializami [35].

►►CRISP, pod naciskiem FDA, zaleca stosowanie wolumetrii MRI bez wzmocnienia ze względu na ryzyko wywołania nerkowopochodnego zwłóknienia układowego◄◄

**Tabela 1.** Najważniejsze badania kliniczne w autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek

| Badanie             | Pełna nazwa   | Lek                    |
|---------------------|---|------------------------|
| SIRENA              | Sirolimus Treatment in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Renal Efficacy and Safety  | Sirolimus              |
| SUISSE ADPKD        | Sirolimus (Rapamune) for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease   | Sirolimus              |
| Everolimus in ADPKD | Efficacy, Safety and Tolerability of Everolimus in Preventing End-stage Renal Disease in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease | Everolimus             |
| ALADIN TRIAL        | Somatostatin in Polycystic Kidney: a Long-Term Three Year Follow up Study   | Somatostatyna          |
| TEMPO 3/4           | Tolvaptan Phase 3 Efficacy and Safety Study in ADPKD (TEMPO3/4)   | Tolvaptan              |
| HALT-PKD            | HALT Progression of Polycystic Kidney Disease (HALT PKD)  | Lisinopril/Telmisartan |
| BOSUTINIB           | Bosutinib for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease  | Bosutinib              |

**Tabela 2.** Wybrane opcje terapeutyczne ADPKD testowane na modelach mysich [32]

| Substancja   | Potencjalny M = mechanizm działania                 |
|--|---|
| Lonidamine   | Hamuje proliferację i wydzielanie płynu             |
| Curcumin   | Hamuje proliferację                                 |
| Metformina   | Hamuje szlak mTOR przez aktywację kinazy AMP (AMPK) |
| Roscovityne  | Hamuje aktywność cAMP i akwaporyny-2                |
| Triptolide   | Hamuje proliferację i indukuje apoptozę             |
| Inhibitory VEGF<br>( <i>vascular endothelial growth factor</i> )<br>Inhibitory EGFR<br>( <i>epidermal growth factor receptor</i> ) | Hamuje proliferację                                 |

## STRESZCZENIE

Autosomalnie dominująca wielotorbielowość nerek jest najczęstszą chorobą genetyczną nerek i jedną z najczęstszych chorób genetycznych w ogóle. Jest przyczyną leczenia dializami u 9,37% chorych, co daje jej czwarte miejsce wśród zdefiniowanych chorób w tej grupie pacjentów. Mimo stałego postępu w znajomości patofizjologii i kliniki ADPKD, leczenie choroby nadal ma charakter objawowy i w ostateczności nerkozastępczy. Wiadomo coraz więcej o istocie choroby, co pozwala ją nam zaliczyć do nowej kategorii patogenetycznej, tak zwanej

ciliopatii — chorób wynikających z patologii rzęski pierwotnej. Wciąż udoskonala się narzędzia diagnostyczne pozwalające monitorować przebieg schorzenia. Standardem staje się htTKV (*height-adjusted total kidney volume*) mierzona metodą rezonansu magnetycznego. Trwające badania kliniczne dają nadzieję na opracowanie skutecznej terapii uwalniającej rodziny od stygmatu choroby. A problem jest istotny, ponieważ dotyczy minimum 5 mln chorych na świecie.

**Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 2, 140–147**

**Słowa kluczowe: autosomalnie dominująca wielotorbielowość nerek, monitorowanie, leczenie**

## Piśmiennictwo

- Torres V.E., Watson M.L. Polycystic kidney disease: antiquity to the 20<sup>th</sup> century. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2690–2696.
- Aufderheide A.C., Rodriguez-Martin C., Langsjoen O. The Cambridge Encyclopedia of Human Paleopathology. Cambridge University Press 1998: 281.
- Levy M., Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney disease progression to renal failure. *Kidney Int.* 2000; 58: 925–943.
- Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce — 2007. *Polski Rejestr Nefrologiczny*. Gdańsk 2009.

5. Guay-Woodford L.M. Renal cystic disease: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 1369–1376.
6. Calvet J.P. Strategies to inhibit cyst formation in ADPKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1205–1211.
7. Róžański J., Ciechanowski K. Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek. Fakty i mity. *Forum Nefrol.* 2010; 3 (3): 143–149.
8. Fick-Brosnahan G.M., Tran Z.V., Johnson A.M. i wsp. Progression of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney Int.* 2001; 59: 1654–1662.
9. Chapman A.B., Gabow P.A. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 1997; 61: S71–73.
10. Parfrey P.S., Barrett B.J. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1995; 4: 460–464.
11. Chapman A.B., Stepniakowski K., Rahbari-Oskoui F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010; 17 (2): 153–163.
12. Graham P.C., Lindop G.B. The anatomy of the rennin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1998; 33: 1084–1090.
13. Wang D., Strandgaard S. The pathogenesis of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Hypertens.* 1997; 15: 925–933.
14. Maschio G., Alberti D., Janin G. i wsp. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 939–945.
15. Klahr S., Breyer J.A., Beck G.J. i wsp. Dietary protein restriction, blood pressure control and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995; 5 (12): 2037–2047.
16. van Dijk M.A., Breuning M.H., Duiser R. No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 2314–2320.
17. Torres V.E., Wilson D.M., Hattery R.R. i wsp. Renal stone disease in autosomal polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 22: 513–519.
18. Torres V.E., Erickson S.B., Smith L.H. i wsp. The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 11: 318–325.
19. Levine E., Grantham J.J. Calcified renal stones and cysts calcifications in autosomal dominant polycystic kidney disease: clinical and CT study in 84 patients. *Am. J. Radiology* 1992; 159: 77–81.
20. Bajwa Z.H., Gupta S., Warfield C.A. i wsp. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2001; 60: 1631–1644.
21. Gabow P.A., Duley I., Johnson A.M. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *A. J. Kidney Dis.* 1992; 20 (2): 140–143.
22. Vujkovic B., Sabovic M. A successful treatment of life-threatening bleeding from polycystic kidney with antifibrinolytic agent tranexamic acid. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2006; 17 (7): 589–591.
23. Sklar A.H., Caruana R.J., Lammers J.E. i wsp. Renal infections in autosomal polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1987; 10 (2): 81–88.
24. Sallee M., Rafat C., Zahar J.R. i wsp. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1183–1189.
25. Suwabe T., Ubara Y., Higa Y. i wsp. Infected hepatic and renal cysts: differential impact on outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron. Clin. Pract.* 2009; 112: c157c–163.
26. Hogan M.C., Norby S.M. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv. Chr. Kidney Dis.* 2010; 17 (3): e1–e16.
27. Chauveau D., Pirson Y., Le Moine A. i wsp. Extrarenal manifestations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv. Nephrol.* 1997; 26: 265–289.
28. Ha S.K., Park C.H., Kna J.S. i wsp. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Yon. Med. J.* 1997; 38 (2): 111–116.
29. Irazabal M.V., Huston J., Kubly V. i wsp. Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 1274–1285.
30. Schrier W.S., Belz M.M., Johnson A.M. i wsp. 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: 1023–1028.
31. Xu H.W., Yu S.Q., Mei C.L. i wsp. Screening for intracranial aneurysms in 355 patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Stroke* 2011; 42: 204–206.
32. Simon P. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1995; 71: 247–248.
33. Grantham J.J., Torres M.D., Chapman A.B. i wsp. Volume progression in polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2122–2130.
34. Kistler A.D., Poster D., Krauer F. i wsp. Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int.* 2009; 75 (2): 235–244.
35. Torra R. New therapeutic prospects in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia* 2008; 3: 257–262.