

Jacek Różański, Kazimierz Ciechanowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej

Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek. Fakty i mity

Autosomal dominant polycystic kidney disease. Facts and myths

ABSTRACT

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common genetic kidney disease and generally one of the most common hereditary diseases. It is also the disease with very long existence in human awareness (ADPKD was known already in antiquity). The most famous case report is related to Polish king Stefan Batory. Despite of secular "tradition" the turn of the 80' and 90' of last century was most important for development of ADPKD knowledge.

That time not only systematization of clinical symptoms of ADPKD was achieved, but also discovery and description responsible for development of ADPKD genes. Unfortunately that time many more or less fundamental mistakes appeared, too. They found their places in the manuals permanently. This article is not exactly object-report. It is rather attempt to argue with several myths, characteristic for ADPKD.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 3, 143–149

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease

WSTĘP

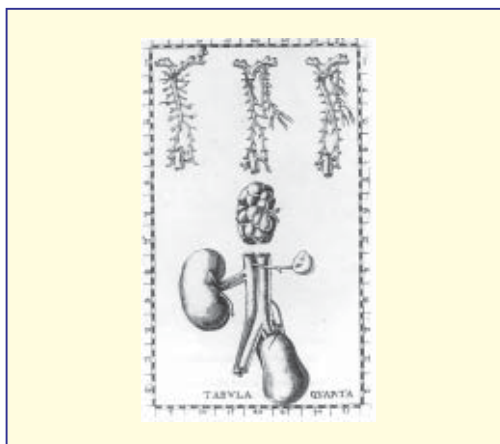
Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD, *autosomal dominant polycystic kidney disease*) od czasu jej „ponownego odkrycia” na przełomie lat 80. i 90. ubiegłego wieku pozostaje w kręgu zainteresowań medycyny, zwłaszcza jej królowej nefrologii, jako jedna z najdłużej znanych ludzkości chorób, jedna z najczęstszych i... jedna z najmniej poznanych (ryc. 1). Optymiści szacują częstość występowania ADPKD na 1 do 1000 w populacji ogólnej. Pesymiści mówią o 1 do 400. Nawet zakładając wariant optymistyczny, choroba ta jawi się jako najczęstsze schorzenie genetyczne nerek i jedna z najczęstszych przypadłości chorobowych ludzkości, częstsza niż mukowiscydoza (1:2500), zespół Downa (1:1200), niedokrwistość sierpowata (1:600 000), hemofilia A/B (1:12 000) czy dystrofia

mięśniowa Duchenne’a (1:18 000). Nietrudno zauważyć, że ADPKD występuje częściej zarówno od każdej z tych chorób z osobna, jak i wszystkich tych schorzeń łącznie. Chorzy na ADPKD stanowią około 10% chorych leczonych nerkozastępczo w Polsce, zarówno hemodializami, jak i przeszczepem nerki [1, 2]. Dlaczego więc studenci więcej czasu poświęcają studiowaniu rzadkich schorzeń i nie poznają autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek? Stwierdzenie, że „Nerki nie boją”, w tym wypadku nie jest prawdą.

Brak dostatecznej, usystematyzowanej wiedzy powoduje, że wokół autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek narosło wiele nieporozumień, które — wielokrotnie powtarzane — urosły w naszych oczach do kategorii mitów. Niniejsze krótkie opracowanie ma służyć odmitologizowaniu naszej wiedzy o ADPKD (tab. 1).

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jacek Różański
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej
Akademii Medycznej
Al. Powstańców Wielkopolskich 72,
70–111 Szczecin



Rycina 1. Nerki wielotorbielowate. Bartolomeo Eustachio: *Opuscula Anatomia*, 1563 rok

Tabela 1. Rys historyczny rozwoju wiedzy o autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek (ADPKD)

XXV–X w.p.n.e. Asyria i Mezopotamia: opisy torbielowatości nerek u zwierząt (<i>Bubu'tu lesions</i>)
460–370 r.p.n.e. Hipokrates: jedna z czterech chorób nerek
III–0 p.n.e. Talmud: pęcherze wodne w ciałach ubijanych zwierząt
1563 r. Bartolomeo Eustachio — <i>Opuscula Anatomia</i> : pierwszy opis nerek wielotorbielowatych
1533–1586 r. Stefan Batory: pierwszy historyczny opis przypadku wielotorbielowości nerek
1957 r. Definicja ADPKD jako choroby genetycznej
1985 r. Lokalizacja genu PKD1 na chromosomie 16p
1993 r. Lokalizacja genu PKD2 na chromosomie 4q
1994 r. Lokalizacja genu PKHD1 (ARPKD) na chromosomie 6p
1994–1995 r. Izolacja i charakterystyka genu PKD1
1996 r. Izolacja i charakterystyka genu PKD2

ARPKD (*autosomal recessive polycystic kidney disease*) — autosomalnie recesywna wielotorbielowość nerek

»Pierwszym odkrytym genem, odpowiadającym za 85% przypadków autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek, jest PKD1«

MIT 1. ZWYRODNIENIE TORBIELOWATE NEREK TYPU DOROSŁYCH

Trudno wytłumaczyć liczne nieporozumienia, którymi obrosła choroba. Już sama nazwa może być myląca: „wielotorbielowate zwyrodnienie nerek typu dorosłych”. Po pierwsze — termin „zwyrodnienie” jest terminem, który powinien odnosić się do znanej, pierwotnej czy wtórnej podstawy procesu chorobowego. Można więc powiedzieć o zwyrodnieniu torbielowatym dializowanych, mając na myśli proces zwyrodnienia mięszu nerkowego zachodzący u chorych poddawanych przewlekłej hemodializie. W autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek pierwotny proces zachodzący w cewkach nerkowych jest wynikiem nieprawidłowych interakcji zmutowanych białek prowadzących do spaczzonego różnicowania i dojrzewania nabłonka. Nie jest to zwyrodnienie; dotyczy ono tylko około 1% cewek nerkowych — reszta tkanki nerkowej cierpi w wyniku ucisku spowodowanego przez rozwijające się torbiele. Po drugie — nieporozumieniem jest też przydomek choroby: „typu dorosłych”. Jest to historyczne nawiązanie do podziału na chorobę wykrywaną u dorosłych (autosomalnie dominująca wielotorbielowość nerek) i/lub na schorzenie wykrywane u dzieci, czy nawet prenatalnie (autosomalnie recesywna wie-

lotorbielowość nerek — ARPKD, *autosomal recessive polycystic kidney disease*). Należy to podkreślić — terminologia ta ma charakter czysto historyczny. Odnosi się do dwóch różnych schorzeń pod względem patofizjologicznym i klinicznym. Nawet odniesienie do chronologii utraciło dziś znaczenie: równie często udaje się nam obecnie rozpoznać ADPKD u dzieci, co ARPKD u osób w wieku podeszłym. Jedyne, co łączy obie choroby, to ich dziedziczny charakter oraz to, że obie zajmują nerki. Autosomalnie dominująca wielotorbielowość nerek jest schorzeniem dotyczącym wielu różnych narządów i tkanek, natomiast ARPKD zajmuje prawie wyłącznie nerki. Podstawowe różnice między obydwoma schorzeniami przedstawiono w tabeli 2.

MIT 2. PKD 3 — TO BE OR NOT TO BE? [3]

Pierwszym odkrytym genem, odpowiadającym za 85% przypadków autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek, jest PKD1. W 1985 roku gen ten zlokalizowali na chromosomie 16p13.3 Reeders i wsp. [4]. Pełen opis genu z określeniem jego sekwencji podano dopiero w 1994 roku [5, 6]. Odzwierciedla to jego skomplikowaną budowę (w tym liczne powtórzenia 75% jego długości — przynajmniej 4 homologii genu), a także bardzo

liczne mutacje w jego obrębie (do tej pory opisano ich ponad 1000). Znacznie młodszym genem jest PKD2, który według piśmiennictwa odpowiada za 10–15% przypadków choroby. W 1993 roku zlokalizowali go na chromosomie 4q13-23 Kimberling [7]. Dokładną sekwencję genu podali w 1996 roku Mochizuki i wsp. [8].

I na tym koniec. Nigdy nie udało się potwierdzić istnienia genu PKD3, a jego zwolennicy stanowią już wymierający gatunek. Panuje niemal zgodne przekonanie, że hipotetyczny gen PKD3 to „diagnostyczny worek” mieszczący wszystkie przypadki, których nie sposób przypisać ani do PKD1, ani do PKD2. Nie można ich przypisać do obu tych genów ze względu na wspomniane trudności techniczne (homologia genu PKD1, niezliczona ilość mutacji) [9–11].

Z tego też powodu na świecie nie prowadzi się rutynowej bezpośredniej diagnostyki genetycznej autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek. Te ośrodki, które prowadzą diagnostykę genetyczną wielotorbielowości nerek, czynią to metodą sprzężeń. Jest to metoda droga i pracochłonna, wymaga bowiem uzyskania materiału genetycznego od minimum dwóch (lepiej 3–4) osób z potwierdzoną klinicznie chorobą i jednej zdrowej w obrębie tej samej rodziny. Na tej podstawie ustala się, czy przyczyną choroby w danej rodzinie jest gen PKD1 czy PKD2. Można wówczas poddać badaniom genetycznym bezobjawowych członków rodziny, na przykład dla celów rodzinnego dawstwa narządów. Badania tą metodą prowadzono w Polsce między innymi w ośrodku szczecińskim. Pozwoliły one na określenie częstości mutacji obu genów w populacji polskiej. Dane te potwierdziły doniesienia światowe o przeważającym udziale mutacji genu PKD1 w patogenezie choroby (w Polsce — ponad 95%) [12].

Produktami obu genów są białka przezbłonowe: policystyna 1 i policystyna 2, których rozpowszechnienie w nabłonkach wielu narządów tłumaczy ogólnoustrojowy charakter choroby. Dokładny patomechanizm choroby wywołany zaburzeniami struktury bądź funkcji wspomnianych białek wykracza poza intencje niniejszego artykułu.

MIT 3. KRYTERIA RAVINE’A

W 1994 roku David Ravine oraz Robert N. Gibson w niezwykle szacownym piśmie medycznym, jakim jest *Lancet*, opublikowali

Tabela 2. Różnice i podobieństwa między autosomalnie dominującą wielotorbielowością nerek (ADPKD) i autosomalnie recesywną wielotorbielowością nerek (ARPKD)

	ADPKD	ARPKD
Synonim	Wielotorbielowość dorosłych	Wielotorbielowość dziecięca
Częstość	1:400–1:1000	1:20 000
Początek kliniczny	Zwykle 3.–4. dekada	Zwykle okołoporodowy
	Dorośli	Niemowlęta, dzieci
Nerki	Normalne lub powiększone	Powiększone, jednorodne
Torbiele nerek	mm–cm	1–2 mm
Wątroba	Torbiele (ok. 50%)	Włóknienie wrotne
Inne narządy (choroba układowa)	Tak	Nie

Tabela 3. Klasyczne kryteria Ravine’a — ultrasonograficzne rozpoznanie przypadków autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek (ADPKD) u osób z obciążonym wywiadem rodzinnym

Wiek (lata)	Liczba torbieli
15–29	Min. 2 w jednej lub obu nerkach
30–59	Min. 2 w każdej nerce
≥ 60	Min. 4 w każdej nerce

artykuł pod tytułem: *Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1*. Do badania zakwalifikowano 46 australijskich rodzin z ADPKD. U wszystkich wykonywano ultrasonografię nerek, a dla oceny jej czułości przeprowadzono analizę DNA metodą sprzężeń. I tu zaczyna się problem: tylko 18 rodzin udało się zakwalifikować do genu PKD1. Próba, na której określono kryteria rozpoznania autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek, wynosiła więc 128 osób [13]! Źródło i liczba cytowań zapewniły jednak pracy nieśmiertelność. W kolejnych latach zespół Ravine’a podejmował liczne próby dostosowania ultrasonograficznych kryteriów rozpoznania ADPKD w specyficznych sytuacjach klinicznych, na przykład u chorych z genem PKD2, czy osób bez wywiadu rodzinnego [14]. Próbowano określić podobne kryteria dla innych metod obrazowania nerek, na przykład rezonansu magnetycznego [15]. Zasadnicze kryteria nie uległy jednak zmianie (tab. 3). Autorzy niniejszego podsumowania sugerują ostrożność w bezkrytycznym posługiwaniu się kryteriami Ravine’a, w przeciwnym razie okaże się wkrótce, że częstość występowania

Tabela 4. Występujące w piśmiennictwie objawy autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek (ADPKD)

Objawy	Częstość występowania (%)
Nerkowe	
Nadciśnienie tętnicze	75
Zespoły bólowe	60
Krwimocz	50
Zakażenia układu moczowego	20–60
Kamica nerkowa	20
Niewydolność nerek	50% w 60 rż.
Sercowo-naczyniowe	
Zmiany zastawkowe serca	20
Tętniaki tętnic mózgu	8–15
Inne	
Torbiele wątroby	40–80
Torbiele trzustki	9
Przepukliny	20
Uchyłkowatość jelita grubego	83% przy ESRD
Torbiele pajęczynówki	8
Kazuistyka	
Torbiele jąder, najądrzy, jajników, prostaty, śledziony	

ESRD (*end-stage renal disease*) — schyłkowa niewydolność nerek

ADPKD w populacji ogólnej zbliża się do 1/100. Wydaje się, że zarówno w diagnostyce choroby, jak i w ocenie jej postępu większe znaczenie mają typowy obraz morfologiczny nerek oraz ich objętość. Zwłaszcza wolumetria prawdopodobnie jest tym narzędziem, które najwięcej wnosi do oceny dynamiki choroby i skuteczności jej terapii.

MIT 4. KLINIKA

Systematycznego opisu kliniki autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek dokonano na przełomie lat 80. i 90. ubiegłego wieku. Z tego okresu pochodzą prace autorów, takich jak: Gabow P.A., Torres V.E., Pirson Y. czy Chapman A.B. W tym okresie dokonano podziału na objawy wywołane torbielami nerek oraz objawy pozanerkowe (tab. 4). Wiele opisów objawów patognomicznych do dziś budzi kontrowersje i nie zweryfi-

kowano ich pozytywnie, choć weszły do kanonu objawów towarzyszących ADPKD.

Weźmy chociażby uchyłkowatość jelita grubego. Według klasycznej już pracy Sheffa i wsp. [16] 83% chorych na ADPKD poddawanych hemodializie cierpi z powodu uchyłkowatości jelita grubego, a u 30% rozwija się perforacja uchyłku. Na podstawie tego badania w większości podręczników medycznych wpisano uchyłkowatość do objawów ADPKD. Odczarujmy: grupa hemodializowanych to 151 chorych, z tego 12 na ADPKD, gdzie 10 pacjentów (83%) miało uchyłkowatość jelita grubego [16]. Mimo prób prostowania tego obrazu przez innych autorów uchyłkowatość jelita grubego nadal kwalifikuje się do objawów klinicznych autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek [17].

Podobnie Hossack i wsp. donosili o częstszym występowaniu wad zastawkowych serca (zwłaszcza zastawki mitralnej) w populacji chorych na ADPKD. Tutaj także grupy badanych nie były zbyt liczne i, mimo zaprzeczeń innych badaczy, pierwsze doniesienia zaliczono na poczet uznanych objawów klinicznych autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek [18, 19].

Wniosek jest następujący: dla przebiegu klinicznego ADPKD najistotniejsze znaczenie mają objawy kliniczne wynikające z tworzenia się torbieli nerek, zwłaszcza nadciśnienie tętnicze oraz postępujące zmniejszanie się przesączania kłębuszkowego prowadzące do niewydolności nerek. Do istotnych objawów pozanerkowych, negatywnie rzutujących na rokowanie pacjenta z ADPKD należy także zaliczyć torbielowatość wątroby oraz tętniaki mózgu i spowodowane przez nie krwawienia podpajęczynówkowe (ryc. 2). Pozostałe objawy, nawet jeśli rzeczywiście występują częściej niż w populacji ogólnej, nie determinują przebiegu choroby i można je pominąć w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym.

MIT 5. NEFROPROTEKCJA

Wiele badań klinicznych udowodniło korzystny wpływ zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) na progresję przewlekłej choroby nerek, zwłaszcza w nefropatii cukrzycowej i innych nefropatiach przebiegających z białkomoczem. Zjawisko to łączy się z obniżeniem systemowego ciśnienia tętniczego, a także obniżeniem ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, działaniem ograniczającym stwardnienie kłębuszków nerkowych i włóknienie

miąszu. W licznych badaniach klinicznych nie udało się jednak wykazać wpływu leków hamujących układ RAA na postęp autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek. W badaniach stosowano różne inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (m.in. enalapril, ramipril, benzapril) [20–24]. Dzieje się tak, mimo że układ RAA niewątpliwie wywiera wpływ na ekspresję fenotypową ADPKD [25]. Obecnie trwają wielośrodkowe badania HALT PKD nad wpływem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) (lisinopril) na postęp ADPKD i spadek filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*). W drugim ramieniu choroby otrzymują jednocześnie inhibitory ACE oraz bloker receptora dla angiotensyny II (telmisartan). Planowane zakończenie badań (obalenie mitu?) to kwiecień 2013 roku.

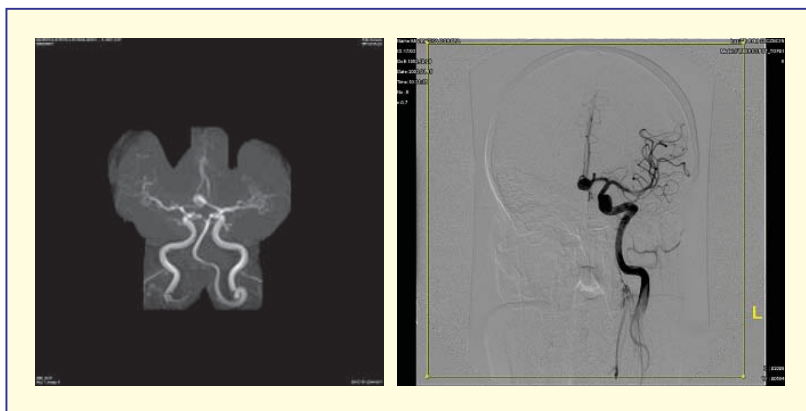
MIT 6. TERAPIA

W tej dziedzinie nadal pozostajemy w fazie mitu. Wciąż jedyną skuteczną formą terapii jest leczenie objawowe, zmierzające do minimalizowania powikłań narządowych rozwijających się torbieli. Jesteśmy jednak świadkami licznych tendencji, które mogą doprowadzić do przełomu terapeutycznego i obalenia mitu o nieuleczalnym charakterze autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek. Zwłaszcza dwie grupy leków budzą duże nadzieje. Są to blokery receptora V₂ dla wazopresyny (vaptany) oraz leki immunosupresyjne o działaniu antyproliferacyjnym (sirolimus i everolimus). Przegląd obecnie prowadzonych programów terapeutycznych w autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek przedstawiono w tabeli 5.

Autorzy niniejszej pracy sądzą, że ostateczne przełamanie mitu o nieuleczalności autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek jest kwestią czasu.

MIT 7. TRANSPLANTACJA

Niezależnie od rodzaju leczenia zachowawczego (objawowego, przyczynowego), jego skuteczność nigdy nie będzie stuprocentowa, choćby ze względu na opóźnienie decyzji terapeutycznej w wyniku późnego rozpoznania choroby. Zawsze więc będzie istniała grupa chorych na ADPKD, dla których jedyną alternatywą leczniczą jest transplantacja. Wokół przeszczepiania nerek u chorych na autosomalnie dominującą wie-



Rycina 2. Tętniak tętnicy łączącej przedniej o średnicy 9 mm u 50-letniej chorej na autosomalnie dominującą wielotorbielowość nerek (ADPKD) w angiografii rezonansu magnetycznego (po lewej) i angiografii klasycznej (materiał własny)

lotorbielowość nerek istnieje sporo kontrowersji w podejściu do przygotowania przedzabiegowego pacjenta. Wiele ośrodków transplantacyjnych w standardowym postępowaniu ujmuje usunięcie jednej, powiększonej nerki torbielowatej (zwykle po stronie prawej) jako przygotowanie lokalizacji pod przyszły graft. Usuwa się więc nerkę „niepowikłaną”, często wykazującą resztki funkcji, choćby w zakresie syntezy erytropoetyny, regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, czy zwłaszcza diurezy resztkowej. Wiele opracowań, w tym i pochodzących z ośrodka autorów niniejszej pracy, kwestionuje zasadność takiego postępowania. Nie wykazano różnicy w przeżyciu graftów i biorców między grupami, które przygotowywano w ten sposób do transplantacji, i biorców, u których zaniechano takiego postępowania. A należy pamiętać o negatywnych następstwach takiego postępowania, wśród których pogorszenie komfortu życia wydaje się najmniej istotne. Przypadki nefrektomii w ADPKD należy ograniczyć do powikłań — w tym przypadku zwłaszcza zakażeń torbieli [26].

PODSUMOWANIE

Autorzy niniejszej pracy są świadomi, że przedstawione wybrane „fakty i mity” są tylko krótkim zbiorem opinii autorów na temat autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek. Nie oczekujemy natychmiastowej zmiany świadomości czytelnika. Liczymy na indywidualizację w podejściu do pacjentów cierpiących na jedną z najczęstszych chorób ludzkości. Kowalski to nie pacjent spełniający kryteria Ravine’a, to Pan Marian, którego brat już się u nas dializuje.

►►Wciąż jedyną skuteczną formą terapii jest leczenie objawowe, zmierzające do minimalizowania powikłań narządowych rozwijających się torbieli◄◄

Tabela 5. Obecnie toczące się badania dotyczące leczenia autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek (ADPKD)

Badanie	Lek	Sponsor
<i>Sirolimus for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease</i>	Sirolimus	University of Zurich
<i>A long-term administration study of OPC-41061 in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease</i>	OPC-41061	Otsuka Pharmaceutical Co
<i>Pilot study of Rapamycin as treatment for autosomal dominant polycystic kidney disease</i>	Sirolimus	Cleveland Clinic
<i>Water as therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease</i>	Bilans wodny	University of Kansas
<i>Rapamycin as treatment for autosomal dominant polycystic kidney disease: the role of biomarkers in predicting a response to therapy</i>	Sirolimus	Yale University
<i>Efficacy, safety and tolerability of Everolimus in preventing end-stage renal disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease</i>	Everolimus	Novartis
<i>Somatostatin in polycystic kidney: a long-term three year follow up study</i>	Somatostatyna	Mario Negri Institute
<i>Adrenal functions in autosomal dominant polycystic kidney disease</i>	Tetracosactin	Istanbul University
<i>CCB safety study in treatment of hypertension of ADPKD</i>	Candesartan, Cilnidipina	Kyorin University
<i>Effect of statin therapy on disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease</i>	Prawastatyna	University of Colorado
<i>„TEMPO 3/4 Trial”</i>	Tolvaptan	Otsuka
<i>Clinical Trial to slow the progression of ADPKD</i>	Leki przeciwnadciśnieniowe	NIDDK
<i>Efficacy and safety study of second-line treatment for hypertension with ADPKD</i>	Cilnidipina, Imidapril	Japanese Ministry of Health
<i>Sirolimus treatment in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: renal efficacy and safety</i>	Sirolimus	Mario Negri Institute
<i>The effect of high and low sodium intake on urinary aquaporin-2 in autosomal dominant polycystic kidney disease</i>	Dieta niskosodowa	Holstebro Hospital
<i>Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) pain study</i>	Torakoskopowa splanchnectomia	Mayo Clinic
<i>„TEMPO 2/4 Trial”</i>	Tolvaptan	Otsuka
<i>Randomized clinical trial of triptolide woldifii for autosomal dominant polycystic kidney disease</i>	Tripterigium wilfordii	Nanjing University School of Medicine
<i>HALT progression of polycystic kidney disease (HALT PKD)</i>	Lisinopril, Telmisartan	NIDDK, Boehringer, Merck, PKDF
<i>Polycystic kidney disease data repository</i>	Badanie obserwacyjne	Rockefeller University
<i>Effects of systemic NO-inhibition on renal hemodynamics in patients with polycystic kidney disease and chronic glomerulonephritis</i>	Ng-monomethyl-L-arginine	Holstebro Hospital
<i>Polycystic liver disease in kidney transplant</i>	Tacrolimus, Sirolimus, Mycophenolate Mofetil + Prednisone	Mayo Clinic
<i>High water intake to slow progression of polycystic kidney disease</i>	Woda	New York University School of Medicine
<i>Lanreotide as treatment of polycystic livers</i>	Lanreotyd	Radboud University

STRESZCZENIE

Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD) jest najczęstszą chorobą genetyczną nerek i jedną z najczęstszych chorób dziedzicznych w ogóle. Jest także schorzeniem, które bardzo długo istnieje w świadomości ludzkiej (było znane już w starożytności), a najsłynniejszy opis przypadku dotyczy polskiego króla Stefana Batorego. Mimo wielowiekowej „tradycji” najistotniejszy dla rozwoju wiedzy o chorobie był przełom lat 80. i 90. ubiegłego wieku. W tamtym czasie nie tylko dokonano odkryć i opisano geny odpowie-

dzialne za rozwój ADPKD, ale także usystematyzowano objawy kliniczne choroby. Niestety, pojawiło się także wiele mniej lub bardziej istotnych błędów, które na stałe zagościły w podręcznikach. Niniejszy artykuł nie jest pracą poglądową w ścisłym tego słowa znaczeniu — tych jest w polskim i zagranicznym piśmiennictwie sporo. Jest to raczej próba polemiki z kilkoma mitami, którymi obrosła autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek.

Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 3, 143–149

Słowa kluczowe: autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek

Piśmiennictwo

1. Dalgaard O.Z. Bilateral polycystic kidney disease. *Acta. Med. Scand. Suppl.* 1957; 328: 1–255.
2. Gabow P.A. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 332–342.
3. Paterson A.D., Pei Y. PKD3 — to be or not to be? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 2965.
4. Reeders S.T., Breuning M.H., Davies K.E. i wsp. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature* 1985; 317: 542–544.
5. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 1994; 77: 881–894.
6. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. *Cell* 1995; 81: 289–298.
7. Kimberling W.J., Kumar S., Gabow P.A. i wsp. Autosomal dominant polycystic kidney disease: localization of the second gene to chromosome 4q13-q23. *Genomics* 1993; 18: 467–472.
8. Mochizuki T., Wu G., Hayashi T. i wsp. PKD2 a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272: 1339–1342.
9. Roelfsema J.H., Peters D.J.M., Breuning M.H. Detection of translation terminating mutation in the PKD1 gene. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11 (supl. 6): 5–9.
10. Peral B., Gamble V., Strong C. i wsp. Identification of mutations in the duplicated region of the polycystic kidney disease 1 gene (PKD1) by a novel approach. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60: 1399–1410.
11. Róžański J., Domański L., Myślak M. i wsp. Patofizjologia autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 2: 519–523.
12. Binczak-Kuleta A., Róžański J., Domański L. i wsp. DNA microsatellite analysis in familie with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the first Polish study. *J. Appl. Genet.* 2006; 47: 383–389.
13. Ravine D., Gibson R.N. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; 343: 824–827.
14. Pei Y., Obaji J., Dupuis A. i wsp. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 205–212.
15. Nascimento A.B., Mitchell D.G., Zhang X.M. i wsp. Rapid MR imaging detection of renal cysts: age-based standards. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 205–212.
16. Scheff R.T., Zuckerman G., Harter H. i wsp. Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 202–204.
17. Sharp C.K., Zeligman B.E., Johnson A.M. i wsp. Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 863–868.
18. Hossack K.F., Leddy C.L., Johnson A.M. i wsp. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 907–912.
19. Martinez-Vea A., Bardaji A., Gutierrez C. i wsp. Echocardiographic evaluation on patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 264–272.
20. Maschio G., Alberti D., Janin G. i wsp. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N. Eng. J. Med.* 1996; 334: 939–945.
21. Zeltner R., Poliak R., Stiasny B. i wsp. Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 573–579.
22. Ecdar T., Edelstein C.L., Fick-Brosnahan G.M. i wsp. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2001; 21: 98–103.
23. Van Dijk M.A., Breuning M.H., Duiser R. i wsp. No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 2314–2320.
24. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. i wsp. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 67: 265–271.
25. Róžański J. Związek polimorfizmu genów układu renina-angiotensyna-aldosteron z przebiegiem klinicznym autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek. *Rozprawa habilitacyjna. Wydawnictwo Pomorskiej Akademii Medycznej, Szczecin* 2007.
26. Róžański J., Kozłowska I., Myślak M. i wsp. Pretransplant nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 666–668.