

Dariusz Moczulski, Beata Pietrzak, Małgorzata Sodolska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wielotorbielowatość nerek — wrodzona przyczyna przewlekłej choroby nerek

STRESZCZENIE

Wielotorbielowatość nerek jest częstą przyczyną przewlekłej choroby nerek. Wśród leczonych nerkozastępczo jest ona przyczyną schyłkowej przewlekłej choroby nerek u 5–10% pacjentów. Jest to najczęściej występująca choroba dziedziczna nerek o poznanej etiologii. Zebranie dokładnego wywiadu rodzinnego jest bardzo pomocne we wczesnym rozpoznaniu wielotorbielowatości nerek. Analizując drze-

wo rodowodowe, można określić, u kogo występuje duże ryzyko rozwoju tej choroby. Można również wskazać osoby, które nie odziedziczyły wielotorbielowatości nerek. Analiza przedstawionego typowego przypadku rodziny z wielotorbielowatością nerek może być pomocna w przeprowadzeniu podobnych analiz u chorych poddanych opiece nefrologicznej.

Forum Nefrologiczne 2008, tom 1, nr 1, 27–31

Słowa kluczowe: wielotorbielowatość nerek, przewlekła choroba nerek, choroba dziedziczna

OPIS PRZYPADKU

Wywiad

Chory (III 10), lat 42, został przyjęty po raz pierwszy do kliniki z powodu występującego od ponad tygodnia złego samopoczucia. Chory czuł się osłabiony, szybko się męczył i dostawał zadyszki. Podał, że ponad tydzień wcześniej obserwował przez kilka dni smoliste stolce, które ustąpiły. Chory nie wymiotował. Od dłuższego czasu występowały u niego okresowo bóle głowy, szumy uszne, bóle w okolicy lędźwiowej oraz obrzęki podudzi. Chory nie był do tej pory leczony i nie przyjmował na stałe żadnych leków.

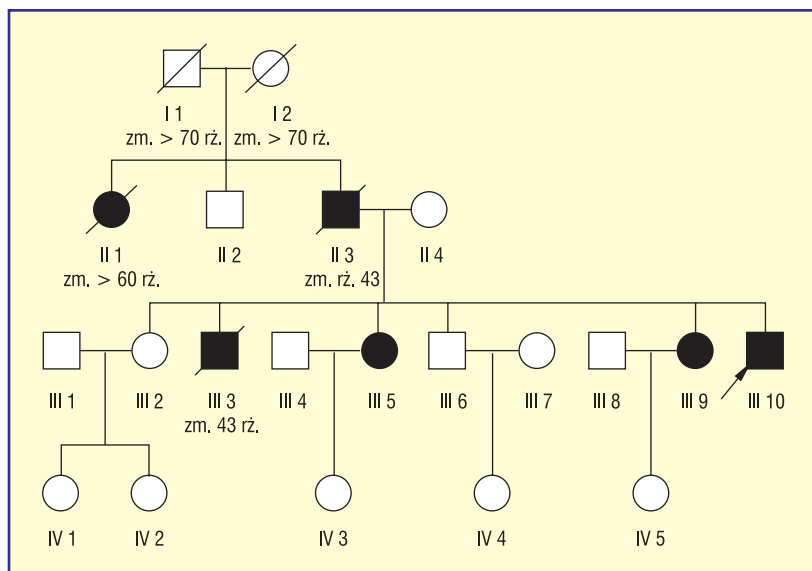
Podczas zbierania wywiadu rodzinnego chory podał, że w jego rodzinie występuje wielotorbielowatość nerek (ryc. 1). Ojciec pacjenta (II 3) „chorował na nerki”, zmarł w wieku 43 lat podczas epidemii grypy pod koniec lat 60. ubiegłego wieku. Brat chorego (III 3)

„zmarł na nerki” w 1992 roku, w wieku 43 lat. Nie był leczony nerkozastępczo. Siostra chorego (III 5) od 48. roku życia jest już leczona 9 lat nerkozastępczo w programie hemodializ. „Na nerki chorowała” również siostra ojca, która zmarła w wieku 60 lat (II 1), oraz choruje jedna z siostr (III 9), która ma rozpoznaną wielotorbielowatość nerek, lecz nie była do tej pory leczona nerkozastępczo.

U chorego kilkanaście lat temu podczas badania USG stwierdzono torbiele w obu nerkach oraz w wątrobie. Chory nie posiada żadnej dokumentacji na ten temat i od tamtego czasu nie był z tego powodu ani diagnozowany, ani leczony. Chory podawał, że przed 4 laty stwierdzono u niego nadciśnienie tętnicze, lecz również nie było ono systematycznie leczone. Sporadycznie chory przyjmował enalapril. Chory pali od kilkunastu lat około 10 papierosów dziennie. Spożywa alkohol kilka razy w tygodniu. Neguje występowanie innych chorób.

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Dariusz Moczulski
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Nefrodiabetologii, Uniwersytecki
Szpital Kliniczny nr 2 im. WAM
— Centralny Szpital Weteranów
ul. Żeromskiego 113
90–549 Łódź
tel.: (0 42) 639 35 71
faks: (0 42) 639 37 30
e-mail:
d.moczulski@csk.umed.lodz.pl



Rycina 1. Drzewo rodowodowe opisanej rodziny. Strzałką zaznaczono hospitalizowanego chorego

Badanie przedmiotowe

Stan ogólny dobry; wzrost — 182 cm; masa ciała — 92,5 kg; ciepłota ciała — 36,6°C, tętno — 80 min; ciśnienie tętnicze — 130/95 mm Hg; budowa ciała — pikniczna; skóra — blada; błony śluzowe — blade; język wilgotny bez nalotu. Nie stwierdzono zmian patologicznych w badaniu przedmiotowym układu oddechowego i układu krążenia. W badaniu brzucha stwierdzono przepuklinę pępkową. Wyczuwalna była lewa nerka. Wątroba w badaniu przedmiotowym była twarda, o gładkim brzegu i wystawała na 6 cm spod prawego łuku żebrowego. Obserwowano dodatni objaw Goldflama po lewej stronie. Nie stwierdzono obrzęków.

Konsultujący okulista opisał stwardnienie naczyń tętniczych siatkówek oka prawego i lewego I/II stopnia.

►► U około 1/3 chorych z rozpoznaną wielotorbielowością nerek nie stwierdza się dodatniego wywiadu rodzinnego ◀◀

Badania dodatkowe wykonane w chwili przyjęcia do kliniki

— Jony potasowe: 5,24 mmol/l
 — Wapń całkowity: 2,02 mmol/l
 — Fosforany nieorganiczne: 1,14 mmol/l
 — Mocznik: 12,47 mmol/l
 — Kreatynina: 304 μ mol/l
 — Białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*): 25,6 mg/l (norma 0,0–6,0 mg/l)
 — Ferrytyna: 36 ng/ml (norma 70–435 ng/ml)
 — Żelazo: 2,8 μ mol/l (norma 12,5–32,5 μ mol/l)
 — Albuminy: 40,8 g/l
 — Białko całkowite: 67,5 g/l

— Morfologia krwi obwodowej:
 • Hemoglobina (Hb) 8,6 g/dl
 • Płytki krwi 316 tys./ μ l
 • Leukocyty 7400/ μ l
 • Odczyn Biernackiego (OB) 52 mm/1 godz.

— Badanie ogólne moczu: ciężar właściwy — 1015, pH — 6,0, białko — nieobecne, glukoza — nieobecna, leukocyty — 1–3 wpw, erytrocyty — 1–3 wpw

— Antygen HBs: ujemny

— Przeciwciała anti-HCV: ujemne

— Równowaga kwasowo-zasadowa: pH — 7,406, HCO₃ — 18,1 mmol/l

— Stopień przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) według Cockrofta-Gaulta: 33 ml/min

— Stopień przesączania kłębuszkowego (GFR) według wzoru MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study Group*): 22 ml/min

— EKG: normogram, rytm miarowy zatokowy o częstotliwości 84/min, bez cech niedokrwienia i zaburzeń rytmu

— Radiogram klatki piersiowej: prawidłowy

— Ultrasonografia jamy brzusznej: wielotorbielowość wątroby — wątroba wystaje 6 cm spod prawego łuku żebrowego, największa torbiel o średnicy 5 cm. Nerki olbrzymie, o trudnych do określenia zarysach, o wymiarach w przybliżeniu 23 × 11 cm, z bardzo licznymi torbielami do 30 mm. Pozostałe badane narządy jamy brzusznej bez zmian patologicznych

— Radiogram zatok obocznych nosa: prawidłowy

— Gastrofibroskopia: błona śluzowa żołądka zaczerwieniona, w części przedodźwiernikowej pojedyncze punktikowe nadżerki

Przebieg hospitalizacji

W leczeniu zastosowano walsartan 1 × 160 mg, furosemid 1 × 40 mg, węglan wapnia 3 × 1 g, omeprazol 2 × 20 mg. W kolejnych dniach dodano do leczenia amlodypinę 1 × 5 mg.

W trakcie pobytu w klinice wystąpił ból lewej stopy i lewego stawu kolanowego. Chory zaczął gorączkować do 37,8°C. Zbadane stężenie kwasu moczowego wynosiło 772 μ mol/l (norma 208–428 μ mol/l). Radiogramy stawów kolanowych i stóp były prawidłowe. Włączono do leczenia allopurinol 1 × 300 mg oraz ciprofloksacynę 2 × 250 mg *p.o.* Z powodu bólu stawu kolanowego stosowano doraźnie tramadol 2 × 50 mg *p.o.* Konsultujący ortopeda rozpoznał wysięko-

we zapalenie stawów w przebiegu dny moczaniowej.

Opis konsultacji ortopedycznej: obrys stawu kolanowego powiększone, objaw balotowania rzepki dodatni, kolano stabilne w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej, bolesne ograniczenie ruchomości, bóle w dole podkolanowym. Kolano lewe nakłuto, otrzymując 60 ml treści barwy żółtawej. Podano dostawowo metylprednisolon 1 mg. Zmieniono antybiotyk na amoksycylinę z kwasem klawulonowym 1,2 g *i.v.* Posiew płynu z kolana był jałowy.

Po interwencji ortopedycznej dolegliwości bólowe powoli ustąpiły. Również nie obserwowano podwyższonej temperatury ciała. Chorego wypisano do domu po 20 dniach z zaleceniem przyjmowania leków jak w szpitalu. Dodatkowo zlecono doustny preparat żelaza w dawce 1 × 100 mg. Choremu podczas pobytu nie podawano preparatów krwiopochodnych. W trakcie pobytu w szpitalu ciśnienie tętnicze pacjenta wynosiło od 110/80 do 140/80 mm Hg.

W badaniach kontrolnych przed wypisem ze szpitala obserwowano u chorego wzrost stężenia wapnia całkowitego z 2,02 do 2,32 mmol/l — w wyniku stosowania węgla wapnia; wzrost stężenia fosforanów nieorganicznych z 1,14 do 1,75 mmol/l — najprawdopodobniej w wyniku poprawy apetytu i zmiany diety; wzrost stężenia kreatyniny z 304 do 358 mmol/l — prawdopodobnie jako wynik stosowania walsartanu (nie przerwano jego stosowania); spadek stężenia kwasu moczowego z 772 do 530 μmol/l — wynik stosowania alopurinolu; w chwili wypisu chorego obserwowano nadal podwyższone wartości CRP (71,9 mg/l) i zalecono kontrolę w warunkach ambulatoryjnych; stwierdzono poprawę morfologii krwi obwodowej — stężenie hemoglobiny wzrosło z 8,6 do 9,1 g/dl. W chwili wypisu wartość OB nadal była podwyższona i wynosiła 120 mm/1 godz.

Chorego poinformowano przed wypisem, że w chwili obecnej nie ma wskazań do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, natomiast w przyszłości takie leczenie może być konieczne. Czas do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego jest trudny do przewidzenia. Chorego skierowano do poradni nefrologicznej w celu dalszej obserwacji. Poinformowano go o korzyściach przygotowania do hemodializ przez wytworzenie odpowiednio wcześniej przetoki tętniczko-żylniej na przedramieniu. Choremu zalecono systematyczne przyjmowanie leków oraz ograniczenie spożycia alkoholu.

KOMENTARZ

Przedstawiony przypadek dotyczy chorego z wielotorbielowatością nerek. Opisany pacjent ma dodatni wywiad rodzinny w kierunku tej choroby, co powinno ułatwiać wczesne rozpoznanie choroby. W opisanym przypadku chory trafia po raz pierwszy do nefrologa już w zaawansowanym stadium przewlekłej choroby nerek. Główną przyczyną zgłoszenia się do lekarza jest osłabienie wynikające z niedokrwistości, która z kolei jest wynikiem krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

U około 1/3 chorych z rozpoznaną wielotorbielowatością nerek nie stwierdza się jednak dodatniego wywiadu rodzinnego. Może to wynikać z tego, że rodzice nie byli w przeszłości zdiagnozowani oraz z pojawienia się zmiany w materiale genetycznym (mutacji) *de novo*. Niestety, często spotyka się chorych, którzy mimo dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku wielotorbielowatości nerek zgłaszają się po raz pierwszy do nefrologa w zaawansowanym stadium przewlekłej choroby nerek. Przedstawiany chory również nie był przed przyjęciem do szpitala pod kontrolą nefrologa. Chorzy z wielotorbielowatością nerek powinni być informowani o tym, że choroba ma charakter dziedziczny i może wystąpić u krewnych. Powinni oni również być namawiani do poinformowania o tym osób spokrewnionych. Mimo że w chwili obecnej nie ma skutecznej metody zapobiegania postępowi przewlekłej choroby nerek spowodowanej wielotorbielowatością nerek, chorobie tej towarzyszą inne powikłania, które można i należy leczyć. Do najważniejszych z nich należy nadciśnienie tętnicze. Występuje ono dość wcześnie u prawie wszystkich chorych z wielotorbielowatością nerek. W miarę postępu przewlekłej choroby nerek można również rozpocząć leczenie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. U opisanego chorego spotykamy się z dną moczaniową, która z pewnością wynika z upośledzenia funkcji wydalniczej nerek. Przy regularnej kontroli u nefrologa mogła ona zostać wcześniej rozpoznana i leczona. U opisanego chorego wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, które doprowadziło do niedokrwistości. Powikłanie to również wynika z postępu przewlekłej choroby nerek. Obserwowane komplikacje były przyczyną dolegliwości i hospitalizacji chorego. Na skierowaniu chorego na oddział chorób wewnętrznych w rubryce „rozpoznanie” lekarz kierujący napisał „*casus ad observationem*”.

▶▶ Niestety, często spotyka się chorych, którzy mimo dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku wielotorbielowatości nerek zgłaszają się po raz pierwszy do nefrologa w zaawansowanym stadium przewlekłej choroby nerek ◀◀

▶▶ Chorzy z wielotorbielowatością nerek powinni być informowani o tym, że choroba ma charakter dziedziczny i może wystąpić u krewnych ◀◀

Regularna obserwacja takiego chorego przez nefrologa umożliwia przygotowanie do leczenia nerkozastępczego. U takiego chorego można odpowiednio wcześniej wytworzyć przetokę tętniczo-żylną i uniknąć hemodializ przy użyciu cewnika. Przedstawiany chory wiedział wcześniej, że występuje u niego wielotorbielowatość nerek, choć nie przełożyło się to na regularne wizyty u nefrologa.

U części chorych z wielotorbielowatością nerek obserwuje się również występowanie torbieli w wątrobie. Przez niektórych lekarzy są one błędnie traktowane jako odrębna jednostka chorobowa, choć w rzeczywistości jest to obraz tej samej choroby genetycznej.

Istnieje również wiele mitów i błędnych informacji udzielanych chorym przez lekarzy na temat dziedziczności wielotorbielowatości nerek. Błędne informacje mogą mieć niekorzystny wpływ na planowanie rodziny i jakość życia chorego. Część chorych na wielotorbielowatość nerek chce podjąć świadomą decyzję o posiadaniu potomstwa. Chcą oni wiedzieć, czy ich dzieci również będą chorowały na to schorzenie. Niestety, często nawet od nefrologów otrzymują błędne informacje, na przykład: „wszystkie jego dzieci będą miały wielotorbielowatość nerek” lub „jeżeli w rodzinie występuje wielotorbielowatość nerek, a nie stwierdza się jej u rodziców, to i tak może ona wystąpić u potomstwa”. Prawidłowa informacja brzmi, że jeżeli jedno z rodziców ma wielotorbielowatość nerek, to może ona wystąpić u każdego dziecka z prawdopodobieństwem 50%. Można to porównać z rzutem monetą. Jeżeli wypadnie orzeł, to dziecko odziedziczy tę chorobę, jeżeli natomiast wypadnie reszka, to nie odziedziczy tej choroby i jego potomstwo również będzie od niej wolne. Oczywiście, trzeba zaznaczyć, że wielotorbielowatość nerek możemy wykluczyć dopiero u pacjenta w wieku 30 lat, wykonując badania USG, lub u pacjenta młodszego, w wieku 20 lat, w badaniu tomografii komputerowej [1]. Większość przypadków wielotorbielowatości nerek można zdiagnozować za pomocą badania USG już w dzieciństwie, a nawet podczas rozwoju płodowego, dlatego badania materiału genetycznego mają rzadkie zastosowanie w praktyce klinicznej. Wystąpienie objawów klinicznych wielotorbielowatości nerek jest rzadkie u dzieci i badania przesiewowe mają znaczenie bardziej u osób po 20. roku życia. Nie należy zachęcać rodziców do prowadzenia diagnostyki u dzieci. Wyjątek stanowi sytuacja, gdy wcześniej wystąpią objawy, takie jak nadciśnienie

tętnicze, krwimocz czy ból, które mogą wynikać z wielotorbielowatości nerek. Decyzję o badaniu należy raczej zostawić dzieciom do chwili, gdy osiągną wiek dorosły.

Obecnie nie ma skutecznej i sprawdzonej metody zatrzymania postępu przewlekłej choroby nerek u osób z wielotorbielowatością nerek. Informacja o dziedziczeniu tej choroby może powodować pewne niekorzystne zjawiska. Rodzice mogą wykazywać nadopiekuńczość w stosunku do dzieci, które odziedziczyły to schorzenie. Informacja o chorobie może również zostać wykorzystana przeciwko osobie dotkniętej tą chorobą. Chory z wielotorbielowatością nerek może mieć problem ze znalezieniem partnera życiowego lub z uzyskaniem zatrudnienia lub ubezpieczenia zdrowotnego. Część osób może w sposób racjonalny uwzględnić informację o swojej chorobie w planach życiowych, choć dla innych ta informacja może być jedynie złą wróżbą, której nie można zmienić.

Ponieważ najczęstszym powikłaniem wielotorbielowatości nerek jest nadciśnienie tętnicze, wczesne rozpoznanie tej choroby u osób dorosłych może być pomocne w rozpoczęciu leczenia nadciśnienia tętniczego. Nie ma jednak dowodów klinicznych, że leczenie nadciśnienia tętniczego spowolni postęp przewlekłej choroby nerek spowodowanej wielotorbielowatością. Bez wątpienia jednak skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego może u tych osób zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i związanej z tym śmiertelności.

Wielotorbielowatość nerek jest jedną z najczęstszych jednogennych chorób genetycznych. Występuje ona średnio u 1 na 600–1000 osób w ogólnej populacji [2]. Wśród leczonych nerkozastępczo jest ona przyczyną schyłkowej przewlekłej choroby nerek u 5–10% chorych. Ponad 70% chorych umiera lub rozwija terminalną niewydolność nerek do 70. roku życia. Wiadomo, że za tę chorobę odpowiedzialne są mutacje w 2 genach: *PKD1* lub *PKD2*.

Wiek, w jakim dojdzie do schyłkowej przewlekłej choroby nerek, jest trudny do oszacowania [3]. Wiek rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego jest podobny wśród osób spokrewnionych, choć spotyka się tu pewną rozbieżność w tej samej rodzinie. Ojciec (II 3), brat (III 3) i siostra (III 5) przedstawionego chorego zmarli lub rozpoczęli leczenie nerkozastępcze w 5. dekadzie życia. Opisany chory (III 10) ma obecnie 42 lata, w ciągu kilku

» Wielotorbielowatość nerek możemy wykluczyć dopiero u pacjenta w wieku 30 lat, wykonując badania USG, lub u pacjenta młodszego, w wieku 20 lat, w badaniu tomografii komputerowej «

najbliższych lat należy się spodziewać rozpoczęcia u niego leczenia nerkozastępczego. Siostra ojca (II 1) opisywanego chorego przeżyła natomiast 60 lat. Trudno ustalić, czy torbielowatość nerek była obecna również u któregoś z dziadków chorego. Zarówno babcia (I 2), jak i dziadek (I 1) przeżyli ponad 70 lat. Może postęp choroby był u nich wolniejszy lub mutacja pojawiła się w tej rodzinie w kolejnym pokoleniu *de novo*. Jeden brat (III 6) i jedna siostra (III 2) przedstawionego chorego nie mają wielotorbielowatości nerek. Choroby tej nie będą miały również ich dzieci (IV 1, IV 2, IV 4). U dwóch sióstr chorego stwierdza się wielotorbielowatość nerek. Jedna z nich (III 5) jest już od 9 lat leczona nerkozastępczo w programie hemodializ. Nie wykonano u niej do tej pory przeszczepu, ponieważ nie zgadza się ona na operacyjne usunięcie natywnych nerek. Postępowanie takie zostało zalecone u niej w ramach kwalifikacji do przeszczepu. Druga siostra (III 9) jest pod stałą kontrolą poradni nefrologicznej. Obie siostry mają dorosłe córki. Jedna z córek (IV 3) ma obecnie 33 lata, a druga (IV 5) 22 lata. U kobiet tych nie stwierdzono w badaniu USG torbieli nerek. U 33-latki (IV 3) możemy wykluczyć w ten sposób odziedziczenie wielotorbielowatości nerek. U drugiej (IV 5), 22-latki, należałoby powtórzyć to badanie w wieku 30 lat, choć z każdym rokiem maleje u niej prawo-

podobieństwo odziedziczenia tej choroby od swojej matki. U matki (III 9) rozpoznano wielotorbielowatość nerek w wieku 21 lat w badaniu USG podczas ciąży. Wśród rodzeństwa przedstawionego chorego 4 osoby na 6 odziedziczyły wielotorbielowatość nerek. Nie jest to dokładnie proporcja 50/50, jak wynika z prawdopodobieństwa, lecz — jak sama nazwa wskazuje — jest to tylko prawdopodobieństwo. Rozkład 50/50 byłby widoczny przy jeszcze większej liczbie rodzeństwa.

WNIOSKI

1. Wielotorbielowate zwyrodnienie nerek jest chorobą dziedziczną.
2. Ryzyko wystąpienia wielotorbielowatości nerek u krewnych I stopnia (rodzeństwo, dzieci) wynosi 50%.
3. Chorzy z rozpoznaną wielotorbielowatością nerek powinni być informowani o dziedzicznym charakterze tej choroby i do nich należy przekazanie informacji swoim krewnym.
4. Chorzy z rozpoznaną wielotorbielowatością nerek wymagają regularnej obserwacji przez nefrologa w celu wczesnego rozpoznania i leczenia powikłań tej choroby.
5. Znaczna część chorych na wielotorbielowatość nerek będzie wymagała podczas swojego życia leczenia nerkozastępczego.

1. Pei Y. Diagnostic approach in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 1: 1108–1114.
2. Garcia-Gonzalez M.A., Jones J.G., Allen S.K. i wsp. Evaluating the clinical utility of a molecular genetic test for

polycystic kidney disease. Mol. Genet. Metab. 2007; 92: 160–1677.

3. Reed B.Y., McFann K., Reza Bekheirnia M. i wsp. Variation in age at ESRD in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am. J. Kidney Dis. 2008; 51: 173–183.

Piśmiennictwo