

Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego – Zasady postępowania z chorymi na autosomalnie dominujące wielotorbielowate zwyrodnienie nerek (ADPKD) i inne torbielowate choroby nerek

Niniejsze wytyczne dotyczą objawów, kryteriów diagnostycznych, diagnostyki różnicowej, powikłań nerkowych i pozanerkowych oraz opcji leczenia pacjentów z autosomalną dominującą wielotorbielowatością nerek u dorosłych i dzieci. (NEFROL. DIAL. POL. 2019, 23, 1-15)

Polish Society of Nephrology Working Group – Management of autosomal polycystic kidney disease (ADPKD) and other cystic kidney diseases

This guideline addresses the symptoms, diagnostic criteria, differential diagnosis, renal and extra-renal complications, as well as treatment options of autosomal polycystic kidney disease in adults and children. (NEPROL. DIAL. POL. 2019, 23, 1-15)

Wstęp

Zasady postępowania z chorymi na ADPKD jest kolejnym dokumentem opracowanym przez Grupę Roboczą (GR) ADPKD PTN. GR ADPKD wydała stanowisko dotyczące diagnostyki molekularnej i poradnictwa genetycznego w ADPKD (2018) [1] oraz poradnik dla chorych (Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek - Poradnik dla pacjentów oraz ich rodzin, 2017). Oba dokumenty dostępne są na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (www.p-t-n.org).

ADPKD dotyczy około 12 milionów osób i jest czwartą najczęstszą przyczyną terapii nerkozastępczej na świecie. W Polsce, chorzy na ADPKD stanowią 8% pacjentów rozpoczynających co roku leczenie nerkozastępcze. W opracowaniu GR PTN dotyczącym postępowania z chorymi na ADPKD odnosimy się do zagadnień dotyczących: diagnostyki, monitorowania progresji choroby, leczenia nadciśnienia tętniczego, postępowania w schyłkowej niewydolności nerek (*end stage kidney disease*, ESKD), diagnozowania i postępowania w przypadku powikłań nerkowych i pozanerkowych oraz zintegrowanego systemu wsparcia dla chorych. Opracowane stanowisko oparte jest w dużej mierze na opublikowanych dotychczas dokumentach (KDIGO [2], KHA-CARI [3], zalecenia Spanish Working Group for Inherited Diseases [4], recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice [5], European ADPKD Forum multidisciplinary position statement on autosomal dominant polycystic kidney disease care: European ADPKD Forum and Multispecialist Roundtable participants [6]) dotyczących postępowania w ADPKD,

jak również stanowi komentarz GR nt. powyższych dokumentów z uwzględnieniem specyfiki opieki nefrologicznej w Polsce. Wytyczne w ADPKD mają w większości charakter rekomendacji opartych na opinii ekspertów z uwagi na niewielką liczbę dowodów uzyskanych z randomizowanych kontrolowanych badań (RCT). Nie zmienia to faktu, że zarówno w opinii autorów cytowanych dokumentów, jak i w naszej opinii, korzyści z zastosowania ujednoczonych zasad postępowania w ADPKD przeważają nad ewentualnym ryzykiem wynikającym z niskiej klasy zaleceń.

Diagnostyka ADPKD

ADPKD jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. W typowych przypadkach postawienie rozpoznania ADPKD nie stanowi trudności. Za obecnością choroby przemawia: dodatni wywiad rodzinny (zwykle jeden z rodziców jest również chory), spełnione kryteria diagnostyczne w badaniach obrazowych (Tab. I), powiększenie rozmiarów nerek oraz obecność torbieli w innych narządach, najczęściej w wątrobie. Do grupy ryzyka zaliczamy osoby będące krewnymi I stopnia chorego, u którego rozpoznano ADPKD. Ze względu na typ dziedziczenia osoby z grupy ryzyka mają 50% ryzyko odziedziczenia choroby.

W tabeli I zaprezentowano ujednoczone kryteria ultrasonograficzne dla diagnozowania i wykluczenia ADPKD. W odróżnieniu od klasycznych kryteriów Ravine'a [7], które odznaczały się odpowiednią czułością jedynie u osób z patogennym wariantem w zakresie genu *PKD1*, przedstawione ujednoczone kryteria można stosować dla wszystkich chorych, także tych bez ostatecznego rozpoznania genetycznego [8].

Alicja DĘBSKA-ŚLIZIEN
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Magdalena JANKOWSKA
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Michał NOWICKI
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Marian KLINGER
Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Instytut Medycyny, Uniwersytet Opolski

Hanna Augustyniak-Bartosik
Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Janusz LIMON
Polska Akademia Nauk, Oddział w Gdańsku

Beata LIPSKA-ZIĘTKIEWICZ
Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Medycznej Pracownia Genetyki Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Marcin MATUSZEWSKI
Klinika Urologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Jacek RÓŻAŃSKI
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny

Edyta SZUROWSKA
II Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Iga ZAŁUSKA-LEŚNIEWSKA
Klinika Pediatrii, Nefrologii i Nadciśnienia Gdański Uniwersytet Medyczny

Aleksandra ŻUROWSKA
Klinika Pediatrii, Nefrologii i Nadciśnienia Gdański Uniwersytet Medyczny

Słowa kluczowe:

- wielotorbielowatość nerek
- przewlekła choroba nerek
- dializa
- transplantacja

Key words:

- polycystic kidney disease
- chronic kidney disease
- dialysis
- transplantation

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 02.01.2019
Zaakceptowano: 11.03.2019

Adres do korespondencji:

Alicja Dębska-Ślizień
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
e-mail: adeb@gumed.edu.pl

Tabela I

Ujednolicone kryteria ultrasonograficzne dla diagnozowania i wykluczenia ADPKD.

Unified ultrasound-based criteria for diagnosis and exclusion of ADPKD.

Wiek i liczba torbieli wymaganych do potwierdzenia diagnozy	Potwierdzenie rozpoznania genet.		
	PKD1	PKD2	Brak rozpoznania
15-29 ≥3 torbieli*	PPV = 100% SEN = 94,3%	PPV = 100% SEN = 69,5%	PPV = 100% SEN = 81,7%
30-39 ≥3 torbieli*	PPV = 100% SEN = 96,6%	PPV = 100% SEN = 94,9%	PPV = 100% SEN = 95,5%
40-59 ≥2 torbieli w każdej nerce	PPV = 100% SEN = 92,6%	PPV = 100% SEN = 88,8%	PPV = 100% SEN = 90%
Wiek i liczba torbieli wymaganych do potwierdzenia diagnozy	Wykluczenie rozpoznania genet.		
	PKD1	PKD2	Brak rozpoznania
15-29 Brak torbieli	NPV = 99,1% SPEC = 97,6%	NPV = 83,5% SPEC = 96,6%	NPV = 90,8% SPEC = 97,1%
30-39 Brak torbieli	NPV = 100% SPEC = 96%	NPV = 96,8% SPEC = 93,8%	NPV = 98,3% SPEC = 94,8%
40-59 Brak torbieli	NPV = 100% SPEC = 93,9%	NPV = 100% SPEC = 93,7%	NPV = 100% SPEC = 93,9%

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; SEN, sensitivity; SPEC, specificity

*jednostronnie lub obustronnie

W tabeli I przedstawiono także pozytywne (PPV) i negatywne (NPV) wartości predykcyjne oraz czułość (SEN) i specyficzność (SPEC) przedstawionych kryteriów wg oryginalnego badania Pei i wsp [8]. Z przedstawionych danych wynika, że czułość kryteriów ultrasonograficznych jest zależna od wieku i jest niższa u osób młodszych, szczególnie poniżej 30. r.ż. Kryteria te nie mają zastosowania u osób poniżej 15. r.ż.

Reasumując: obecność trzech lub więcej torbieli w nerce/nerkach w grupie ryzyka w wieku 15-39 lat i 2 lub więcej w każdej nerce w wieku 40-59 lat w badaniu USG wystarcza do rozpoznania ADPKD. Brak jakiegokolwiek torbieli nerkowej jest wystarczający do wykluczenia choroby w grupie ryzyka w wieku 40 lat lub powyżej.

Badania u objawowych osób z grupy ryzyka ADPKD

Zastosowanie badań USG, CT czy MRI w zależności od sytuacji klinicznej jest wskazane u osób z grupy ryzyka, którzy prezentują objawy kliniczne (np. ból w obrębie jamy brzusznej/pleców, nadciśnienie tętnicze, krwimocz, białkomocz, podwyższone stężenie kreatyniny). Możliwe konsekwencje postawienia rozpoznania ADPKD powinny być przedyskutowane z pacjentem przed rozpoczęciem procesu diagnostycznego, a wyniki uzyskanych badań wyjaśnione pacjentom. Jeżeli stosowana jest diagnostyka ultrasonograficzna, to do potwierdzenia lub wykluczenia diagnozy należy stosować ujednolicone kryteria ultrasonograficzne (Tab. I). Większą trudność może stanowić postawienie rozpoznania w przypadkach bez dodatniego wywiadu rodzinnego (10-15%, mutacje *de novo*, mozaicyzm, łagodny przebieg choroby w przypadku niektórych wariantów genu *PKD2*) lub z niemożliwym do ustalenia wywiadem rodzinnym (10-20%). Wówczas podstawą do rozpoznania ADPKD są typowe objawy kliniczne,

z zastrzeżeniem, że przedstawione powyżej w tabeli I ultrasonograficzne kryteria diagnostyczne opracowane zostały dla osób z dodatnim wywiadem rodzinnym. Z uwagi na rozpowszechnienie torbieli prostych nerek w populacji ogólnej (po 50. r.ż. występują u co najmniej 10% osób) należy zachować szczególną ostrożność stawiając rozpoznanie we wczesnych stadiach zaawansowania choroby u osób bez wywiadu rodzinnego. Wówczas dla potwierdzenia diagnozy ADPKD pomocne może być:

1. zalecenie badania USG u obojga rodziców chorego (możliwa obecność choroby o łagodnym przebiegu, np. wariant w genie *PKD2*)
2. potwierdzenie zwiększonych wymiarów nerek i łącznie co najmniej 10 torbieli w obu nerkach
3. poszukiwanie objawów pozanerkowych choroby (patrz niżej)
4. stwierdzenie powiększenia wymiarów nerek oraz zwiększenie ilości i wymiarów torbieli w kolejnych badaniach kontrolnych
5. brak objawów charakterystycznych dla innych chorób ze współistniejącą torbielowatością nerek (patrz różnicowanie ADPKD, Tabela II)
6. stwierdzenie co najmniej 10 torbieli w badaniu MRI u chorego powyżej 15 r.ż.

W uzasadnionych przypadkach wskazane może być skierowanie pacjenta na badanie genetyczne [1].

W tabeli II zaprezentowano diagnostykę różnicową i wskazówki diagnostyczne pomocne przy rozpoznawaniu innych torbielowych chorób nerek.

Około 10-15% chorych z ADPKD ma negatywny wywiad rodzinny. W przypadku braku cech sugerujących inną PKD, chory z obustronnie powiększonymi nerkami i licznymi torbielami najprawdopodobniej ma ADPKD. W pozostałych przypadkach powinna być wykonana pogłębiona diagnostyka w kierunku innych PKD.

Stanowisko GR PTN dotyczące kryteriów zarówno potwierdzenia jak i wykluczenia rozpoznania ADPKD u pacjenta objawowego jest zgodne z zaleceniami KDIGO i CARL. W przypadku negatywnego wywiadu rodzinnego i niecharakterystycznych objawów wskazana jest pogłębiona diagnostyka w kierunku innych PKD w tym poradnictwo genetyczne.

Badania przesiewowe u bezobjawowych osób z grupy ryzyka ADPKD

Diagnostyka u takich pacjentów oparta jest o badanie USG, ponieważ ADPKD często ma przebieg bezobjawowy przez pierwsze trzy dekady życia. Jeśli badania przesiewowe są planowane, to możliwe konsekwencje postawienia rozpoznania powinny być przedyskutowane wcześniej z pacjentem lub rodzicami w przypadku pacjentów nieletnich.

U osób mających niejednoznaczny obraz USG i nie wymagających natychmiastowego potwierdzenia/wykluczenia ADPKD eksperci KHA-CARL sugerują wykonanie kolejnego USG za 5-10 lat. GR PTN popiera to stanowisko, z zastrzeżeniem, że u osób tych będzie prowadzona w tym okresie kontrola ciśnienia tętniczego, co najmniej raz w roku. Ze względu na dostępność, niski koszt badania USG oraz jego nieinwazyjność, można w opinii GR wykonać kolejne badanie wcześniej, np. za 3-5 lat. Z uwagi na powolny postęp choroby jest mało prawdopodobne, że wynik badania wykonanego wcześniej niż po 3-5 latach pozwoli na potwierdzenie rozpoznania.

Ultrasonografia jest najczęściej używanym narzędziem diagnostycznym, które daje możliwość pewnego rozpoznawania torbieli od objętości 1 cm³. Czy kryteria zaprezentowane w tabeli 1 mogą być zastosowane w przypadku wykonania tomografii komputerowej (CT)/rezonansu magnetycznego (MRI) i stwierdzenia torbieli >1cm nie jest jasne. Te alternatywne metody obrazowe posiadają większą

Tabela II

Diagnostyka różnicowa ADPKD z innymi torbielowatymi chorobami nerek.

Differential diagnosis of renal cystic diseases.

Choroba	Gen(y)	Rodzaj dziedziczenia	Wywiad rodzinny	Cechy kliniczne
Autosomalna recesywna wielotorbielowata choroba nerek (ARPKD; <i>autosomal recessive polycystic kidney disease</i>)	<i>FCYT</i>	AR	oboje rodzice zdrowi; ryzyko dla rodzeństwa 25%	~ 1 na 20,000 urodzeń. Śmiertelność w okresie noworodkowym ok. 30%, fenotyp Pottera (wynika z małowodzia), dysgeneza dróg żółciowych (wrodzone zwłóknienie wątroby, nadciśnienie wrotne, zapalenie dróg żółciowych). W sporadycznych przypadkach rozpoznania może zostać postawione u młodych osób dorosłych, jednak w typowych przypadkach stawiane jest we wczesnym dzieciństwie
Zespół HNF1B-MODY (zespół RCAD: torbiele nerek i cukrzyca ang. <i>renal cysts and diabetes syndrome</i> ; cukrzyca MODY5) aktualnie określane jako ADTKD-HNF1B	<i>HNF1B</i>	AD	<i>de novo</i> ~ 50%	Torbiele nerkowe lub malformacje w nerkach w 90%, cukrzyca w 45%, hipomagnezemia w 40%, wady wrodzone układu rozrodczego w 20%, hiperurykemia w 20%, podwyższone wartości enzymów wątrobowych w 15%. Przebieg kliniczny cięższy niż w klasycznym ADPKD. PChN rozwija się szybciej
Stwardnienie guzowate (TSC; ang. <i>tuberous sclerosis complex</i>)	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	AD	<i>de novo</i> ~ 65%	~1 na 10,000 żywych urodzeń. Zmiany skórne >90% (naczyniako-włókniaki twarzy, włókniaki wałów około-paznokciowych, plamy odbarwieniowe, znamię łącznotkankowe szagrynowe) zmiany w CUN 90% (guzy pod-wyściółkowe, podwyściółkowy gwiaździatek olbrzymiomórkowy: astrocytoma; SEGA), zmiany w nerkach 50-70% (nerki wielotorbielowate, angiomiolipoma AML), zmiany oczne 50% (hamartoma), lymphangioliomyomatosis LAM
Wielotorbielowata choroba nerek ze stwardnieniem guzowatym (PKDTS; ang. <i>polycystic kidney disease with tuberous sclerosis</i>)	<i>PKD1+TSC2</i>	AD	sporadyczne występowanie	Występowanie ADPKD o ciężkim przebiegu we wczesnym wieku (często po pierwszym roku życia), obecność nerek torbielowatych oraz nerkowych AML
Choroba von Hippel-Lindaua	<i>VHL</i>	AD	<i>de novo</i> ~ 20%	~1 na 36,000. Choroba charakteryzuje się zwiększoną predyspozycją do nowotworów nerek, ośrodkowego układu nerwowego (szczególnie mózdzku), nadnerczy i siatkówki
Torbielowatość rdzenia nerek (MCKD; ang. <i>medullary cystic kidney disease</i>) aktualnie określane jako ADTKD- <i>MUC1</i> (<i>typ1</i>); ADTKD- <i>UMOD</i> (<i>typ2</i>)	<i>MUC1</i> <i>UMOD</i>	AD	zwykle jeden z rodziców również chory	Powolnie postępująca niewydolność nerek, ale ESKD wcześniej niż w ADPKD, ok. 30 r.ż.; torbiele w rdzeniu nerki (rzadko w typie 2); hiperurykemia i dna w typie 2; nerki małe lub prawidłowych rozmiarów
Gąbczastość rdzenia nerek (MSK; ang. <i>medullary sponge kidney</i>)	-	niejasny	rodzinne występowanie	~1 na 5000. Nefrokalcynozą rdzenia nerki; kamica nerkowa, charakterystyczny obraz w badaniach obrazowych ze śr. kontrastującym, objaw „bukietu kwiatów”
Proste torbiele nerkowe (ang. <i>simple renal cysts</i>)	-	nabyte	nie dotyczy	Częste występowanie; wzrost liczby i wielkości wraz z wiekiem, prawidłowa funkcja i wielkość nerek
Nabyta torbielowata choroba nerek (ACKD; ang. <i>acquired cystic kidney disease</i>)	-	nabyte	nie dotyczy	Częste u chorych z PChN lub ESKD, liczne torbiele w nerkach prawidłowego rozmiaru lub zmniejszonych
Dysplazja wielotorbielowata (ang. <i>multicystic dysplastic kidney</i>)	-	nabyte	nie dotyczy	Powiększona dysplastyczna nerka, zmiana jednostronna

AD – autosomalne dominujące (ang. *autosomal dominant*); ADTKD – autosomalna dominująca cewko-śródmięszowa choroba nerek (ang. *autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease*); AR – autosomalne recesywne (ang. *autosomal recessive*); MODY5 – cukrzyca monogenowa typu 5 (ang. *maturity onset diabetes mellitus of the young type 5*); ESKD – schyłkowa niewydolność nerek

czułość, odpowiednio 0,5 cm oraz 2-3 mm. Obie metody nie wymagają podania środków kontrastujących do postawienia rozpoznania ADPKD, jednak wadą CT jest narażenie pacjenta na promieniowanie jonizujące.

Wadą MRI są artefakty związane z poruszeniem się pacjenta w czasie badania, co wymaga zatrzymania oddechu i może stanowić problem u dzieci oraz osób w podeszłym wieku. Wówczas, a także u chorych na klaustrofobię, czy osób nie współpracujących, konieczne jest znieczulenie ogólne. Kolejnymi ograniczeniami obrazowania MRI są długi czas badania i ewentualne przeciwwskazania do diagnostyki MRI (np. rozrusznik serca).

Obecnie przyjmuje się, że stwierdzenie w badaniu MRI >10 torbieli w obu nerkach potwierdza ADPKD z czułością i PPV

100%, a stwierdzenie <5 torbieli w obu nerkach wyklucza ADPKD u pacjenta w wieku powyżej 15 lat z dodatnim wywiadem rodzinnym (NPV 100%, SPEC 98,3%). U osób wieku 16-40 lat, z rozpoznaniem potwierdzonym badaniem molekularnym, w badaniu MRI stwierdza się zazwyczaj ponad 20 torbieli. W związku z większą czułością MRI konieczne jest zweryfikowanie kryteriów diagnostycznych przyjętych w USG.

Stanowisko GR PTN: Należy przyjąć, że u pacjenta powyżej 30 r.ż. MRI bez podania śr. kontrastujących pozwala na potwierdzenie lub wykluczenie rozpoznania z niemal całkowitą pewnością i powinno być metodą z wyboru w przypadkach, kiedy konieczne jest szybkie postawienie diagnozy (np. żywy dawca nerki, patrz niżej). Jest to opinia ekspertów nie poparta EBM.

Rekomendacje genetyczne u pacjentów z wielotorbielowatą chorobą nerek (PKD)

Genetyczne badania molekularne nie są wymagane u większości pacjentów. Można je jednak wykonać celem diagnostyki różnicowej u objawowych pacjentów we wczesnym okresie życia (okres noworodkowy i wczesnodziecięcy) oraz w PKD o nietypowym przebiegu z negatywnym lub niejednoznacznym wywiadem rodzinnym. Ich wykonanie można również rozważyć w przypadku np. niejednoznacznych lub nietypowych wyników badań obrazowych nerek (np. asymetryczne rozmieszczenie torbieli), niewydolności nerek bez znaczącego powiększenia torbielowatych nerek, wczesnego i ciężkiego przebiegu PKD, u kandydatów na dawców rodzinnych nerek (jeśli nie można wykluczyć choroby na podstawie rodowodu,

a badania obrazowe u osób poniżej 40 r.ż. nie wykazują zmian morfologicznych w nerkach). Mogą być również wykonane w przypadku poradnictwa dot. kwestii reprodukcyjnych. Konieczna jest współpraca z lekarzem genetykiem, który udzieli odpowiedniego poradnictwa w świetle uzyskanych wyników. Stanowisko GR PTN dotyczące diagnostyki molekularnej i poradnictwa genetycznego w ADPKD opublikowano w NDP [1].

Potencjalni dawcy nerek z grup ryzyka ADPKD

USG jest badaniem podstawowym, jednak brak torbieli w USG nie jest wystarczające dla wykluczenia choroby u potencjalnego dawcy z grupy ryzyka w wieku poniżej 40 lat bez wykonania badania genetycznego. Ośrodki transplantacyjne wykonują często u takich potencjalnych dawców badanie CT lub MRI. Stwierdzenie w sumie 10 torbieli u potencjalnego dawcy z grupy ryzyka w wieku 16-40 lat jest wystarczające do postawienia rozpoznania ADPKD, a mniej niż 5 torbieli w badaniu MRI jest wystarczające dla wykluczenia diagnozy ADPKD [8].

Stanowisko GR PTN dotyczące kwestii związanych z potwierdzeniem oraz wykluczeniem rozpoznania ADPKD u osób z grupy ryzyka jest zgodne z zaleceniami KDIGO i CARL.

Monitorowanie progresji choroby nerek w ADPKD

U większości pacjentów progresja choroby jest powolna i zmiany strukturalne poprzedzają uszkodzenie funkcjonalne nerek. Filtracja kłębuszkowa (GFR) może pozostać w zakresie prawidłowym przez szereg dziesięcioleci, stąd jej pomiar może nie odpowiadać dokonaniem uszkodzeniu. W początkowych stadiach zaawansowania ADPKD progresja choroby charakteryzuje się powiększaniem wymiarów nerek i wzrostem torbieli. Do czasu pojawienia się spadku GFR dokonana jest już nieodwracalna przebudowa strukturalna nerek. Z uwagi na nowe możliwości terapeutyczne, które należy stosować wcześniej, kiedy jeszcze tkanka nerkowa jest względnie zachowana, konieczne jest dysponowanie markerami ciężkości choroby, tempa jej progresji oraz odpowiedzi na leczenie. Wielokrotnie potwierdzono, że rolę markera progresji uszkodzenia strukturalnego może pełnić całkowita objętość nerek (TKV, *total kidney volume*).

Ocena całkowitej objętości nerek

TKV jest wskaźnikiem korelującym z występowaniem bólu, nadciśnienia tętniczego, jawnego krwiomoczu, białkomoczu. TKV zwiększa się ekspotencjalnie u każdego chorego na ADPKD. Tempo wzrostu jest indywidualne dla każdego pacjenta. Przeciętnie wynosi ono 5-6% na rok. Zwiększona TKV, szczególnie oceniana w połączeniu z wiekiem i funkcją nerek, identyfikuje pacjentów, którzy mają większe ryzyko progresji [9]. TKV

Tabela III
Klasyfikacja ADPKD wg Mayo.
Mayo classification of ADPKD.

Klasyfikacja Mayo	1A	1B	1C	1D	1E
Wzrost TKV na rok (%) ^b	<1,5	1,5	3,5	4,5	>6
Spadek eGFR na rok (ml/min/1.73 m ²)	-0,1	-1,2	-2,5	-3,4	-4,6
Zapadalność na ESKD w okresie 10 lat (%)	2,4	11,0	37,8	47,1	66,9

^bCT/MRI

może być mierzona przy pomocy USG, CT i MRI. CT i MRI dają porównywalne wyniki, jednak wadą CT jest konieczność zastosowania środków kontrastujących oraz narażenie na promieniowanie jonizujące, co wyklucza jej przydatność w wykonywaniu powtarzalnych pomiarów. MRI w obrazach T2 zależnych nie wymaga podania środka kontrastującego i jest metodą z wyboru do oceny TKV, pomocne jest także używanie automatycznego i półautomatycznego oprogramowania do pomiaru TKV. Ocena za pomocą USG jest przydatna i stosowana w ocenie długoterminowej, jednak jest zależna od umiejętności osoby badającej, mniej powtarzalna oraz zawyża TKV.

Z prospektywnego badania *The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease* (CRISP) wynika, że czynnikiem najsilniej wpływającym na TKV jest wzrost pacjenta, stąd TKV powinna być korygowana do wzrostu (HT-TKV). Na podstawie tego parametru opracowano tzw. klasyfikację Mayo (tabela III), która pozwala na ocenę ryzyka progresji na podstawie HT-TKV oraz wieku pacjenta [9]. Klasyfikacja ta oszacowuje ryzyko progresji, a tym samym tempo spadku GFR oraz czas do wystąpienia ESKD. Klasyfikacja ma zastosowanie u pacjentów, u których torbiele występują obustronnie i są rozmieszczone w sposób na tyle symetryczny, że w podobnym stopniu wpływają na wielkość TKV (klasa 1). W około 10% przypadków ADPKD zmiany są jednostronne, asymetryczne bądź segmentalne (klasa 2) i wówczas klasyfikacja Mayo nie może zostać zastosowana.

Obrazowanie nerek najlepiej za pomocą MRI powinno być w praktyce klinicznej częścią wyjściowej oceny u chorego na ADPKD. Wynik radiologiczny powinien być standaryzowany i zawierać pomiar maksymalnej długości, szerokości i grubości nerek oraz szacunkową TKV. Nie należy jednak monitorować tą metodą progresji choroby, o ile nie występują inne wskazania do powtarzalnych badań MRI (np. krwiomocz, ból, kwalifikacja do badania klinicznego, monitorowanie skuteczności stosowanego leczenia tolwaptanem w krajach, gdzie takie leczenie jest dostępne).

Ocena filtracji kłębuszkowej

Ocena filtracji kłębuszkowej za pomocą szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej eGFR (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) jest powszechnie

nie akceptowana w praktyce klinicznej u chorych na ADPKD. eGFR jest dobrym narzędziem do oceny progresji choroby, ale w jej zaawansowanych stadiach, podczas gdy jest całkowicie niepraktyczny w początkowych stadiach ADPKD, kiedy dokonują się zmiany strukturalne. Zalecane jest posługiwanie się wzorem CKD-EPI (*chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*). Wzór ten jest miarodajny zarówno dla chorych z eGFR >90 jak i w zakresie 60-90 mL/min/1.73 m². Pomiar GFR (mGFR) może być uzasadniony tylko w szczególnych sytuacjach.

Ocena przepływu krwi przez nerkę

Przepływ krwi przez nerkę (RBF, *renal blood flow*) mierzony klirensem kwasu para-amino hipurowego (PAH) daje niewiarygodne wyniki u chorych z ADPKD i nie powinien być stosowany. RBF może być precyzyjnie mierzony przy pomocy MRI, a jego zmniejszenie koreluje z postępem choroby [10]. Istnieje ścisła korelacja pomiędzy RBF a TKV, dlatego w praktyce klinicznej nie ma wskazań do pomiarów RBF.

Białkomocz

Albuminuria dobrze koreluje z TKV, eGFR oraz LVMI u chorych na ADPKD i powinna być elementem oceny chorego w praktyce klinicznej. Białkomocz (>300 mg/dobę) występuje u około 25% dorosłych chorych na ADPKD. Typowo nie przekracza 1 g na dobę. Białkomocz koreluje z większą TKV, szybszym postępem utraty funkcji nerek i wcześniejszym wystąpieniem ESKD. Zmniejszenie białkomoczu u chorych na ADPKD jest celem terapii. Strategie leczenia są takie same jak w innych chorobach nerek, czyli obejmują prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego oraz stosowanie leków blokujących system RAA (ACE/ARBs). U chorych z białkomoczem nercycowym, który nie jest typowym objawem ADPKD, zalecane jest poszukiwanie innej przyczyny współistniejącej.

Grupy ryzyka rozwoju niewydolności nerek

W tabeli IV zaprezentowano PRO-PKD score (*predicting renal outcomes in ADPKD*) do oceny rokowania [11].

Do czynników złych rokowniczo zalicza się stwierdzenie wariantu patogenicznego w genie *PKD1*, w odróżnieniu do wariantów w genie *PKD2*, które charakteryzuje zwykle łagodniejszy przebieg cho-

Tabela IV
PRO-PKD score do oceny rokowania w ADPKD.
 PRO-PKD prognostic score in ADPKD.

<p>mężczyzna: 1 punkt</p> <p>nadciśnienie tętnicze <36 rż: 2 punkty</p> <p>pierwszy incydent urologiczny (makroskopowy krwiomocz, ból pleców, zakażenie torbieli) <35 rż: 2 punkty</p> <p>wariant patogenny w genie <i>PKD2</i>: 0 punktów</p> <p>wariant patogenny w genie <i>PKD1</i> typu <i>missense</i>^c: 2 punkty</p> <p>wariant patogenny w genie <i>PKD1</i> typu <i>truncating</i>^d: 4 punkty</p> <p>punkcja ≤3 wyklucza progresję PKD przed 60 rokiem życia (ujemna wartość predykcyjna 81,4%)</p> <p>punkcja >6 przewidywana szybka progresja z ESKD przed 60 rokiem życia (dodatnia wartość predykcyjna 90,9%)</p> <p>punkcja pośrednia (4–6) przewidywanie co do progresji niepewne</p>

^cwariant patogenny powodujący zmianę reszty aminokwasowej

^dwariant patogenny powodujący powstanie krótszego produktu białkowego [z powodu przedwczesnego wystąpienia kodonu stop (mutacje typu nonsense) lub zmianę ramki odczytu (mutacje typu frame-shift lub typu splicing)]

roby. Ponadto, niepomyślne rokowanie związane jest z młodym wiekiem w momencie rozpoznania nadciśnienia tętniczego, płcią męską, upośledzoną funkcją nerek i makroskopowym krwiomoczem (Tab. IV). Chorzy z prawidłową funkcją nerek w wieku poniżej 30 lat z TKV >1500 ml (w ocenie MRI), podobnie jak chorzy w wieku 15-46 lat z TKV >650 ml lub długością nerek >16,5 cm w badaniu USG, z aktualnie prawidłową funkcją nerek są w grupie ryzyka rozwoju niewydolności nerek w okresie 20 lat [12].

Osoby z grupy ryzyka powinny być celem specyficznych terapii zwalniających progresję (patrz niżej).

Stanowisko GR PTN dotyczące oceny tempa progresji ADPKD jest zgodne z przytoczonym powyżej. Należy podkreślić, że obrazowanie nerek najlepiej za pomocą MRI powinno być w praktyce klinicznej częścią wyjściowej oceny u chorego na ADPKD. Zastosowanie PRO-PKD score jest niemożliwe bez wykonania badań genetycznych, co czyni go nieprzydatnym w codziennej praktyce. W zamian, w celu oceny progresji można się posłużyć klasyfikacją Mayo lub powtarzanymi pomiarami eGFR, co wykorzystywane jest w praktyce we wszystkich europejskich ośrodkach kwalifikujących pacjentów do leczenia tolvaptanem. Wobec braku dostępności powtarzanych pomiarów HT-TKV w Polsce, należy posłużyć się wynikiem badania USG i przyjąć, że chorzy w wieku poniżej 46 lat z aktualnie prawidłową funkcją nerek i TKV >650 ml lub długością nerek >16,5 cm są w grupie ryzyka rozwoju niewydolności nerek (opinia ekspertów).

Leczenie nadciśnienia tętniczego i postępowanie nefroprotekcyjne **Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych**

W ADPKD istnieje zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego oraz incydentów sercowo-naczyniowych. Nadciśnienie tętnicze rozwija się u 60-80% chorych we wczesnych stadiach choroby. American Heart Association (AHA) oraz American College of Cardiology zalecają ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego u chorych z PChN z docelową wartością obniżoną do 130/80 mmHg [13]. W wybranych przy-

padkach, u chorych we wczesnych stadiach zaawansowania ADPKD z eGFR >60 ml/min/1.73 m² można rozważyć dalsze obniżenie celu terapii przeciwnadciśnieniowej do poniżej 110/80 mmHg, gdyż w badaniu HALT wiązało się to z mniejszym wzrostem TKV i wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI) [14, 15]. Autorzy zaleceń sugerują, że sposób terapii powinien być oparty na ocenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (ASCVD, *Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk assessment*) w połączeniu z wartością ciśnienia tętniczego. Chorym z ciśnieniem >130/80 mmHg zalecana jest modyfikacja stylu życia, leczenie hipotensyjne oraz dieta z ograniczeniem sodu.

Lekami pierwszego rzutu u chorych na ADPKD są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE). Leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) powinny być stosowane w przypadku nietolerancji ACE. Lekami drugiego rzutu powinny być dihydropirydynowe pochodne antagonistów kanału wapniowego i leki moczopędne. W doborze leków powinien być uwzględniany profil chorób współistniejących (np. choroba sercowo-naczyniowa, cukrzyca).

GR PTN popiera powyższe stanowisko. Nie ma bezpośrednich dowodów na szkodliwe działanie diuretyków w ADPKD, jednak z uwagi na ryzyko zwiększenia wydzielenia wazopresyny na skutek odwodnienia, uzasadnione wydaje się unikanie silnie działających diuretyków w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego w ADPKD. Na podstawie przesłanek patofizjologicznych, poprzez wpływ na kotransporter Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ diuretyki pętlowe mogą hamować rozwój torbieli ograniczając przepływ jonów chlorkowych do ich światła. Nie wiadomo jednak, czy efekt ten nie jest znoszony przez odwodnienie.

Standardowe leczenie nefroprotekcyjne w ADPKD

Większość chorych na ADPKD rozwija postępującą niewydolność nerek prowadzącą następnie do ESKD. Standardowe leczenie nerkoochronne w ADPKD polega na leczeniu nadciśnienia tętniczego, stosowaniu diety ubogosodowej (≤5 g NaCl/24h), przyjmowaniu odpowiedniej

ilości płynów (2,5-3 litry na dobę), utrzymaniu prawidłowej masy ciała (BMI 20-25 kg/m²), aktywności fizycznej o charakterze rekreacyjnym (przynajmniej 30 minut 4 razy w tygodniu), zaprzestaniu palenia tytoniu, niestosowaniu leków nefrotoksycznych (np. NLPZ), ograniczeniu kofeiny. Ważnym elementem postępowania nefroprotekcyjnego jest ochrona przez zakażeniami i szybkie wdrażane leczenia pojawiających się zakażeń układu moczowego. Największą rolę odgrywa prawidłowa kontrola jednak ciśnienia tętniczego.

Możliwość farmakologicznego standardowego leczenia nefroprotekcyjnego polegająca na stosowaniu leków blokujących system RAA w ADPKD była przedmiotem licznych badań w tym RCT. Zdecydowana większość tych badań nie wykazała korzystnego efektu stosowanego leczenia na przebieg choroby, w tym w szczególności na szybkość jej postępu do ESKD.

W badaniu HALT PKD badano nefroprotekcyjny wpływ podwójnej blokady systemu RAA (lizynopryl + placebo vs. lizynopryl + telmisartan) u chorych na ADPKD z nadciśnieniem tętniczym [15]. Do jednego z ramion badania włączono osoby w wieku 15-39 we wczesnych stadiach ADPKD (eGFR >60 ml/min/m²), które zrandomizowano do grupy ze standardową kontrolą ciśnienia tętniczego (120/79 do 130/80 mmHg) oraz do grupy z rygorystyczną kontrolą ciśnienia (95/60 do 110/75 mmHg). Stosowanie podwójnej blokady nie wpłynęło na zwolnienie przyrostu TKV ani szybkości zmniejszania się GFR. Rygorystyczna kontrola ciśnienia tętniczego (95/60 do 110/75 mmHg) przełożyła się na zwolnienie szybkości wzrostu TKV, bez zmian eGFR, obserwowano również spadek LVMI i większe zmniejszenie białkomoczu. Autorzy sugerują, że docelowe ciśnienie tętnicze u osób młodych na wczesnych stadiach PChN powinno wynosić 110/80 mmHg. W drugim ramieniu badania przeprowadzonym u osób w wieku 18-64 lat i eGFR 25-60 ml/min/m² stosowano również lizynopryl + placebo lub lizynopryl + telmisartan, a docelowe ciśnienie wynosiło 110/70 - 130/80 mmHg. Stosowanie ACE prowadziło u większości chorych w 3 stadium PChN do zadawalającej kontroli ciśnienia tętni-

czego. Dodanie ARB nie przełożyło się na dodatkowe korzyści.

W małym, jednośrodkowym badaniu, w którym stosowano inhibitor syntezy cholesterolu prawastatynę w dawce 20-40 mg/24h w skojarzeniu z ACE, zaobserwowano zwolnienie tempa wzrostu TKV u młodych chorych (8-22 lata) na ADPKD, jednak bez istotnego wpływu na szybkość utraty czynności nerek [16].

W badaniu MDRD, pacjenci z ADPKD byli jedyną grupą chorych, u której nie zaobserwowano zmniejszenia spadku GFR po zastosowaniu diety z ograniczeniem białka [17].

Nowe nefroprotektoryjne możliwości terapii ADPKD

W ostatnich latach podejmowano próby leczenia ADPKD inhibitorami kinaz białkowych szlaku mTOR (mTORI, mTOR inhibitors), analogami somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd i pasireotyd), inhibitorem kinazy tyrozynowej Src/Bcr-Abl (bosutynib) oraz antagonistami receptora V2 dla wazopresyny (tolwaptan, liksywaptan). W badaniach z wykorzystaniem

mTORI (rapamycyna, ewerolimus) nie wykazano wpływu leczenia na zwolnienie postępu choroby nerek. Niepowodzenie to można próbować jednak interpretować jako skutek zbyt małej dawki leku zastosowanej w badaniu oraz zbyt dużego stopnia zaawansowania ADPKD u włączonych do badania chorych. Niemniej jednak, stosowanie mTORI związane było z licznymi działaniami niepożądanymi, w tym infekcyjnymi [18,19]. Pewne nadzieje wiąże się obecnie z rapamycyną sprzężoną z kwasem foliowym (FC-Rapa). Ze względu na znaczną liczbę receptorów dla kwasu foliowego w nabłonku torbieli postać ta działa miejscowo [20]. Badania nad FC-Rapa nie wyszły jednak poza fazę badań przedklinicznych.

W chwili obecnej trwa badanie kliniczne z zastosowaniem metforminy, która okazała się zmniejszać wzrost torbieli w badaniach przedklinicznych, i której działanie polega na hamowaniu powstawania cyklicznego AMP (cAMP) a w konsekwencji na blokowaniu kanału CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) oraz szlaku mTOR [21].

Analogi somatostatyny poprzez połączenie z receptorem SST2 hamują syntezę cAMP i wpływają na proliferację komórek torbieli nerki i wątroby. W badaniu ALADIN zastosowano analog somatostatyny (oktreotyd) obserwując mniejszy wzrost TKV u chorych leczonych w porównaniu do grupy kontrolnej w pierwszym roku badania. Niestety, korzystny wpływ leku nie był obserwowany po trzech latach leczenia [22]. W badaniu DIPAK-1 (RCT) obejmującym 309 pacjentów z eGFR 30-60 ml/min/m² i porównującym stosowanie 120mg lantreotydu sc. względem typowego postępowania nerkoochronnego, nie stwierdzono korzyści ze stosowania leczenia w odniesieniu do zmian eGFR w czasie 2,5 roku leczenia [23]. W żadnym z badań z zastosowaniem analogów somatostatyny nie zaobserwowano korzystnego wpływu na eGFR. W jednym badaniu klinicznym obserwowano korzystny wpływ na TKV bosutynibu - podwójnego inhibitora kinazy tyrozynowej Src/Bcr-Abl (zarejestrowany obecnie w USA, jedynie we wskazaniach onkologicznych), jednak podobnie jak w przypadku analogów

Tabela V
Skrócony opis leczenia tolwaptanem w ADPKD według charakterystyki produktu leczniczego.
The abbreviated product characteristics of tolvaptan treatment in ADPKD.

<i>Wskazania</i>	
spowolnienie postępu rozwoju torbieli i niewydolność nerek u dorosłych pacjentów z ADPKD w 1-3 stadium PChN z szybką progresją choroby	
<i>Przeciwwskazania</i>	
podwyższone enzymy wątrobowe lub inne objawy zaburzeń czynności wątroby; nadwrażliwość; odwodnienie; hipernatremia; pacjenci, którzy mogą nie odczuwać pragnienia lub odpowiadać podażą płynów na pragnienie; ciąża lub karmienie piersią; brak współpracy w comiesięcznej kontroli enzymów wątrobowych	
<i>Specjalne ostrzeżenia</i>	
idiosynkratyczna hepatotoksyczność; zaburzenia odpływu moczu; utrudniony dostęp do wody lub odwodnienie; zaburzenia wodno-elektrolitowe; anafilaksja, nietolerancja laktozy lub galaktozy; cukrzyca; zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy; interakcje z lekami metabolizowanymi przez Inhibitory CYP3A, induktory CYP2A i substraty CYP3A; digoksyna lub inne leki, które mogą zwiększać stężenie sodu, analogi wazopresyny; zalecana jest regularna kontrola stanu skóry (pod kątem nowotworu) i pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego w regularnych odstępach czasu (jaskra)	

Tabela VI
Rekomendacje Grupy Roboczej ERA-EDTA dotyczące leczenia tolwaptanem.
Recommendations for the use of tolvaptan of ERA-EDTA Working Group.

1	1.1 Do leczenia kwalifikują się pacjenci <50 r.ż. PChN w stadium 1-3, którzy prawdopodobnie będą mieli szybko postępującą chorobę; stadium PChN powinno być interpretowane w kontekście wieku 1.2 nie zalecane jest rozpoczęcie terapii u 30-40 letnich chorych w PChN stadium 1 1.3 nie zalecane jest rozpoczęcie terapii u chorych 40-50 letnich w PChN stadium 1 lub 2
2	Szybka progresja jest definiowana jako zmniejszanie eGFR ≥ 5 ml/min/1,73 m ² na rok i/lub $\geq 2,5$ na rok ml/min/1,73 m ² w okresie 5 lat
3	Wzrost TKV >5% na rok definiuje szybką progresję
4	4.1 Rekomendowane jest stosowanie klasyfikacji Mayo (klasa 1 lub 2) celem definiowania klas chorych w odniesieniu do rokowania [9] 4.2 U chorych w klasie Mayo 1C – 1E szybka progresja choroby jest prawdopodobna 4.3 U chorych z atypową morfologią ADPKD (klasa 2), szybki postęp choroby jest mało prawdopodobny 4.4 U chorych <45 r.ż. i długością nerek >16,5 cm (USG) szybka progresja jest prawdopodobna
5	Szybka progresja jest prawdopodobna u chorych z patogenną mutacją typu <i>truncating</i> w genie <i>PDK1^e</i> w połączeniu z wczesnym pojawieniem się objawów choroby
6	U chorych z wywiadem rodzinnym ESKD <58 r.ż., ponowna ocena w kierunku szybkiej progresji choroby powinna być wykonywana co 3-5 lat
7	Sugerowane jest stosowanie hierarchicznego algorytmu decyzyjnego (patrz ²) do oceny, czy chory będzie miał szybką progresję choroby (tzw. <i>rapid progressors</i>)
8	8.1 Objawy niepożądane oraz ich wpływ na styl życia powinny być przedyskutowane z chorym przed włączeniem leczenia 8.2 Przeciwwskazania i objawy niepożądane powinny być wzięte pod uwagę przy rozważaniu leczenia 8.3 Zlecenie i dokumentowanie monitorowania bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu powinny być wykonywane pod nadzorem ekspertów ADPKD, którzy mają doświadczenie w leczeniu tym lekiem
9	9.1 Dawka wstępna tolwaptanu powinna wynosić 45 mg rano i 15 mg wieczorem 9.2 Jeżeli jest tolerowana to sugerowane jest zwiększanie do 60/30 i 90/30 mg 9.3 Leczenie tolwaptanem powinno być zaprzestane, jeżeli pogarsza się funkcja nerek w kierunku ESKD

^e por. legenda do Tabeli IV.

somatostatyny, nie obserwowano różnic w spadku eGFR, a leczenie obciążone było licznymi objawami niepożądanymi [24].

Jedyną zalecaną obecnie metodą leczenia ADPKD o udowodnionej skuteczności, jest przewlekłe stosowanie antagonisty receptora wazopresynowego V_2 – tolwaptanu. W roku 2018 został on zarejestrowany przez FDA do stosowania na terenie Stanów Zjednoczonych. EMA (*European Medicines Agency*) już wcześniej, w roku 2015, zaaprobowała stosowanie tolwaptanu w celu zwolnienia tempa wzrostu torbieli i rozwoju niewydolności nerek w ADPKD u chorych dorosłych poniżej 55. roku życia, z szybko postępującą chorobą i będących w stadium 1-3 PChN w czasie rozpoczynania terapii. W tabeli V zaprezentowano skrócony opis leczenia tolwaptanem w ADPKD według charakterystyki produktu leczniczego.

W tabeli VI podano rekomendacje Grupy Roboczej ERA-EDTA dotyczące leczenia tolwaptanem⁵

Stanowisko GR PTN dotyczące leczenia ADPKD jest zgodne z zaprezentowanym powyżej. Wskazane jest podjęcie działań mających na celu zapewnienia dostępności leku w Polsce w ramach programu lekowego dla chorych spełniających kryteria włączenia terapii spowalniającej progresję choroby. Stosowanie klasyfikacji ADPKD wg Mayo wymaga wykonywania badań obrazowych CT/MRI, które to badania powinny być w Polsce powszechniej stosowane u chorych na ADPKD.

Postępowanie w powikłaniach nerkowych u chorych na ADPKD

Krwimocz i krwawienie do torbieli nerkowych

Krwawienie do torbieli i makroskopowy krwiomocz są częstymi powikłaniami nerkowymi w ADPKD (dotyczą około 60% chorych). Krwimocz może być wynikiem krwawienia z torbieli, kamicy nerkowej, infekcji oraz rzadko nowotworu nerki lub nowotworu urotelialnego. Często konkretna przyczyna nie jest zidentyfikowana. Krwawieniu z torbieli może towarzyszyć gorączka, co jest trudne do różnicowania z zakażeniem torbieli. U młodych osób z ADPKD często obserwuje się krwiomocz po urazie związanym ze sportem i aktywnością fizyczną. Występowanie krwiomoczu koreluje ze zwiększoną TKV i zwapnieniami w ścianie torbieli. W ADPKD może również występować mikroskopowy krwiomocz.

Hematuria może być bezobjawowa/bezbolesna lub może wiązać się z ostrym bólem wymagającym pomocy medycznej i stosowania silnych środków przeciwbólowych.

Epizody krwawienia do torbieli czy makroskopowego krwiomoczu zazwyczaj ulegają samoograniczeniu i ustępują w ciągu 2-5 dni. W przypadku utrzymywania się objawów powyżej jednego tygodnia lub jeśli pierwszy epizod krwiomo-

czu wystąpił u chorego powyżej 50 r.ż., powinna być przeprowadzona diagnostyka w kierunku nowotworu. W rzadkich przypadkach krwawienie utrzymuje się lub jest znacznie nasilone, czasami z powstaniem rozległych podtorebkowych lub zaotrzewnowych krwiaków, wymagających hospitalizacji. Wskazane jest podczas takich incydentów zaprzestanie stosowania inhibitorów systemu RAA i diuretyków celem uniknięcia ostrego uszkodzenia nerek.

Kamica nerkowa

Kamica nerkowa i zwapnienia w ścianach torbieli nerkowych są częste w ADPKD. Tworzeniu się kamicy sprzyja zwolniony odpływ moczu i czynniki metaboliczne (np. mniejsza zawartość w moczu inhibitorów kalcyfikacji takich jak magnez i cytryniany). Najlepszą techniką obrazowania w kamicy jest CT; umożliwia różnicowanie pomiędzy złoгами zawierającymi kwas moczowy a tymi zbudowanymi z soli wapnia. Dwuźródłowe i spektralne badania CT pozwalają na lepsze wykrywanie złożeń moczanowych w porównaniu do konwencjonalnego obrazowania CT. Leczenie kamicy w ADPKD nie różni się od leczenia chorych bez tej choroby. Stosowanie preparatu zawierającego cytrynian potasowy (np. *Citrolyt: cytrynian potasowy i sodowy + kwas cytrynowy*) jest leczeniem z wyboru w trzech sytuacjach klinicznych u chorych na ADPKD: kamica z kwasu moczowego, kamica szczawianowa hipocytrynianowa, defekt zakwaszania w cewce dystalnej. Pozaustrojowa litotrypsja falą uderzeniową (ESWL) i nefrolitotomia metodą przezskórną (PCNL) mogą być stosowane u większości pacjentów z bezwzględnie zwiększonego ryzyka powikłań w porównaniu do chorych bez ADPKD. Wsteczna ureteroneoskopia instrumentem giętkim (RIRS – retrograde intrarenal surgery) z laserową fragmentacją złożeń może znaleźć zastosowanie do rozbijania małych kamieni z mniejszym ryzykiem uszkodzenia tkanki nerkowej.

Postępowanie w zapaleniu torbieli nerkowych

Obecność gorączki, bólu brzucha i wzrost stężenia w surowicy białka C-reaktywnego (CRP) powinien wzbudzać podejrzenie zakażenia torbieli. Precyzyjna diagnoza może być utrudniona, gdyż posiewy krwi i moczu mogą być ujemne. FDG-PET (18F-fluorodeoksyglukozodytrytonowa tomografia emisyjna) może być pomocna w identyfikowaniu zainfekowanych torbieli, jednak jej dostępność jest bardzo ograniczona. Fluorchinolony i trymetropym z sulfometoksazolem, w zależności od wrażliwości mikroorganizmu (o ile jest dostępna) są leczeniem pierwszego wyboru w empirycznym leczeniu zakażeń torbieli nerkowych. Nie ma jednomyślności, co do czasu terapii antybiotykiem jak również wskazań i momentu, kiedy należy wykonać przezskórną drenaż torbieli, jakkolwiek zalecana jest przedłużona terapia antybiotykowa. Skuteczność terapii definiuje się poprzez

ustąpienie gorączki, normalizację CRP i przynajmniej dwa ujemne posiewy krwi i/lub moczu. Zakażenie torbieli może nawrócić nawet po odpowiednim czasie leczenia antybiotykiem.

Postępowanie z przewlekłym bólem

Ból przewlekły definiuje się, jako trwający >4-6 tygodni i może on dotyczyć nawet 60% pacjentów z ADPKD. Ból może dotyczyć okolicy lędźwiowej, jamy brzusznej, miednicy mniejszej, ale także w rzadszych przypadkach klatki piersiowej. Bóle głowy występują w ADPKD z podobną częstością jak w populacji ogólnej i nie wiążą się one z częstszym występowaniem tętniaków wewnątrzczaszkowych (ICA) w badaniach obrazowych.

Ból nerek torbielowatych lokalizuje się częściej w okolicy brzucha niż okolicy lędźwiowej i zazwyczaj pozycja leżąca przynosi pacjentowi ulgę, podczas gdy ból nasila się podczas stania, siedzenia czy chodzenia [25]. Ból przewlekły może się rozwinąć po epizodzie ostrego bólu, a jego przewlekłość wynika najprawdopodobniej z zaburzonej aktywności neuronów czuciowych i autonomicznych unerwiających nerki, miedniczkę nerkową i moczowód. Powiększająca się objętość nerek i wątroby prowadzi do przerostu mięśni jamy brzusznej, zwiększonego nachylenia miednicy i zwiększenia lordozy lędźwiowej oraz choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa.

Ból może być silny i powodujący niesprawność, ma niekorzystny wpływ na sen, stan psychiczny i relacje społeczne. Z uwagi na rozpowszechnienie tego powikłania ból powinien być oceniony w czasie każdej wizyty lekarskiej (lokalizacja, częstość charakter bólu, nasilenie bólu w skali 1-10). Wstępna ocena pacjenta z bólem powinna mieć na celu odróżnienie epizodów ostrych (wynikających z kamicy, zakażenia, krwawienia do torbieli) od bólu przewlekłego wynikającego z ekspansywnego wzrostu torbieli albo bólu okolicy lędźwiowej wynikającego z powiększonej masy nerek i wątroby. Należy także zwrócić uwagę, czy przewlekły ból nie współistnieje z dodatkowymi potencjalnie odwracalnymi czynnikami (lęk, depresja).

Postępowanie terapeutyczne powinno obejmować w pierwszej kolejności metody niefarmakologiczne. Brak jest opartych na EBM zaleceń w tym względzie, dlatego każdy przypadek należy traktować indywidualnie. Należy uprzedzić pacjenta, że efekty leczenia niefarmakologicznego mogą być odsunięte w czasie. Na przykład, korzystne efekty ćwiczeń lordozy lędźwiowej mogą być odczuwalne dopiero po 3-6 miesiącach. Do innych opisywanych metod niefarmakologicznych łagodzących ból w ADPKD należą akupunktura, hydroterapia, techniki relaksacyjne oraz stosowany w sposób przerywany system przezskórnego pobudzania elektrycznego nerwów (TENS). Efekty tych metod nie zostały potwierdzone w badaniach klinicznych

i mają charakter subiektywny. W razie potrzeby należy zastosować leczenie farmakologiczne oparte o drabinę analgetyczną WHO z dwiema modyfikacjami. Po pierwsze, dawki leków przeciwbólowych powinny być dostosowane do aktualnego eGFR. Po drugie, należy unikać przewlekłego stosowania NLPZ oraz inhibitorów cyklooxygenazy 2 (COX-2) z uwagi na ich działanie nefrotoksyczne. W praktyce należy rozpocząć leczenie od paracetamolu. Zalecane jest także stosowanie terapii adjuwantowej w postaci trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych oraz gabapentyny. Kolejnym krokiem jest zastosowanie tramadolu, pochodnych kodeiny, a w kolejnym etapie nawet fentanyl. GR PTN stoi na stanowisku, że przewlekłe leczenie opioidami powinno odbywać się pod kontrolą specjalisty leczenia bólu. Wobec ryzyka uzależnienia należałoby także rozważyć wykorzystanie metod chirurgicznych leczenia bólu. Do metod chirurgicznych należą: aspiracja przezskórna torbieli ze skleroterapią lub bez niej oraz laparoskopowe lub przezskórne śródnaczyniowe odnerwienie nerek [25]. Do innych stosowanych metod terapii należą: sekwencyjna blokada splotu trzewnego, abłacja oraz stymulacja rdzenia kręgowego [26]. U chorych z ESKD można w leczeniu ciężkiego bólu uwzględnić nefrektomię [27].

Z uwagi na fakt, że konieczność chirurgicznego leczenia bólu występuje rzadko, a chorzy ci odznaczają się specyficznymi zmienionymi warunkami anatomicznymi, GR PTN zaleca utworzenie ośrodka mającego doświadczenie w ww. postępowaniu chirurgicznym, gdzie kierowani byłiby chorzy z całego kraju.

Ryzyko nowotworu nerki u chorego na ADPKD

Częstość występowania RCC (*renal cell carcinoma*) u chorych z niewydolnością nerek w przebiegu ADPKD w porównaniu do chorych z inną etiologią niewydolności wydaje się nie być zwiększona [28]. Dane pochodzące z dużych badań rejestrowych są sprzeczne. W badaniu z 2014 na podstawie danych z rejestru amerykańskiego stwierdzono mniejsze ryzyko RCC u pacjentów z ADPKD niż wśród chorych z PChN o innej etiologii [29]. Wyniki badań z Tajwanu, opublikowane dwa lata później, przyniosło odwrotne wyniki, wskazujące, że ryzyko RCC u chorych na ADPKD jest większe [30]. Taka obserwacja jest spójna z wcześniejszymi doniesieniami, w których udokumentowano występowanie RCC nawet w 5% usuniętych wielotorbielowatych nerek (przeważnie wielkości ≤ 2 cm) [31,32].

Za wyjątkiem chorych z krwimoczem systematyczne badania przesiewowe w kierunku RCC oraz nowotworu urotelialnego nie jest zalecany w ADPKD. Nie ma jednoznacznych zaleceń co do postępowania w przypadku stwierdzenia podejrzanych zmian, powinno być ono zatem ustalane indywidualnie. Wg zaleceń *Spanish Working Group for Inherited Diseases*, wskazaniem do diagnostyki

RCC powinny być: krwimocz przedłużony powyżej jednego tygodnia, nawracający krwimocz u pacjenta >50 . r.ż., obecność litej masy w nerce w badaniu USG, wzmocnienie zmiany po dożylnym podaniu środka kontrastującego w badaniu CT, nietypowe uwapnienie zmiany lub obecność skrzepiny w torbieli oraz regionalna limfadenopatia.

Stanowisko GR ADPKD dotyczące postępowania w powikłaniach nerkowych jest zgodne z zaprezentowanym powyżej.

Postępowanie w ESKD

Śmiertelność u pacjentów z ADPKD, którzy rozwinęli ESKD jest niższa w badaniach retrospektywnych w porównaniu z pacjentami z ESKD o innej etiologii. Jednym ze zidentyfikowanych czynników o potencjalnym znaczeniu przyczynowym takiej zależności jest rzadsze stosowanie ESA [33]. Bardziej prawdopodobną przyczyną jest jednak fakt, że chorzy na ADPKD mają mniejszą chorobowość, nie są obciążeni leczeniem choroby podstawowej (np. pierwotne i wtórne kłębuszkowe choroby nerek) i zdecydowanie częściej otrzymują przeszczep nerki [34]. Rokowanie w ADPKD poprawiło się na przestrzeni lat. Główną przyczyną zgonów w tej grupie chorych pozostają powikłania sercowo-naczyniowe.

Wybór optymalnej metody leczenia nerkozastępczego

Przeszczepienie nerki (KT, *kidney transplantation*) jest optymalną metodą leczenia nerkozastępczego (RRT, *renal replacement therapy*) [35]. Jak wcześniej wspomniano, chorzy na ADPKD mają mniejszą chorobowość w porównaniu z pacjentami o innej etiologii ESKD, stąd częściej otrzymują KT [35]. KT od dawcy żywego, najoptymalniej wykonane wyprzedzająco jest najlepszą metodą RRT i dotyczy to również chorych na ADPKD. W związku z rodzinnym charakterem choroby, liczba dawców w rodzinie liczba dawców żywych jest ograniczona. W takich sytuacjach konieczne jest poradnictwo i pomoc w celu wsparcia procesu decyzyjnego i ustalenia priorytetowego biocy w rodzinie.

W przypadku, gdy KT nie jest dostępną opcją, zarówno hemodializa (HD) jak i dializa otrzewnowa (PD) są odpowiednimi metodami RRT. Mimo ograniczenia przestrzeni wewnątrz jamy brzusznej, zwiększonego ryzyka przepuklin oraz uchyłkowości jelita grubego, które mogą stanowić wyzwanie, ADPKD nie jest przeciwwskazaniem do PD [36, 37]. Tym niemniej w podejmowaniu decyzji należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka obecne u chorego determinujące niepowodzenie PD w tym TKV oraz wielkość wątroby.

Docelowe wartości hemoglobiny, ciśnienia tętniczego i lipidów u dializowanych chorych na ADPKD

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego, hemoglobiny i lipidów powinny być takie jak zalecane w populacji innych

chorych dializowanych. Niedokrwistość u chorych na ADPKD jest mniej nasiloną i niektórzy chorzy samoistnie utrzymują aktualnie zalecane poziomy hemoglobiny bez konieczności stosowania ESA. Chorzy z ADPKD nie mają większego ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych i systemowe leczenie przeciwkrzepliwe powinno być stosowane wg ogólnie przyjętych zasad. U chorych z krwimoczem leczenie przeciwkrzepliwe powinno być ustalane indywidualnie.

Nie wiadomo czy, i na ile, systemowa antykoagulacja wpływa na ryzyko krwawienia z ICA (*intracranial aneurysm*).

Stanowisko GR PTN dotyczące postępowanie w ESKD nie różni się od przedstawionego powyżej.

Przygotowanie do transplantacji nerki

Podczas przygotowywania chorego na ADPKD do KT, często rozważane jest usunięcie jednej nerki. Jednak nefrektomia wielotorbielowatej nerki, wykonywana nawet jako zabieg w trybie planowym wiąże się z wystąpieniem powikłań, w tym potrzebą przetoczenia krwi oraz zwiększoną śmiertelnością [38,39]. Wskazaniem do nefrektomii w ADPKD są: nawracające i/lub ciężkie infekcje, objawowa kamica nerkowa, nawracające i/lub silne krwawienia, przewlekły ból, podejrzenie procesu nowotworowego, ograniczona przestrzeń dla przeszczepu. Należy wziąć pod uwagę, że TKV po KT ulega zmniejszeniu [40]. Mniej niż 1/3 chorych przechodzi nefrektomię przed KT, jakkolwiek dane różnią się w zależności od ośrodka. Kwalifikacja chorego na ADPKD do KT poza rozważaniem nefrektomii i w bardzo rzadkich przypadkach jednoczesowej transplantacji nerki i wątroby nie różni się od postępowania z innymi kandydatami do transplantacji. W niektórych ośrodkach przeprowadzane są badania przesiewowe w kierunku ICA. Przy wyliczaniu BMI u chorych na ADPKD należy brać pod uwagę masę nerek.

Pacjenci na ADPKD po KT powinni otrzymywać protokół immunosupresyjny zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami.

Powikłania po transplantacji u chorych na ADPKD

Wyniki KT u chorych na ADPKD nie różnią się od obserwowanych u biorców nie chorujących na cukrzycę. Natomiast niektóre powikłania występują w nich częściej i do takich zalicza się NODAT (*new onset diabetes after transplantation*), powikłania żołądkowo-jelitowe, erytrocytoza, zakażenia układu moczowego, powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz udar krwotoczny.

Wykorzystanie nerki od chorego na ADPKD do transplantacji

Wykorzystanie nerki od zmarłego chorego na ADPKD, pod warunkiem jej odpowiedniej wielkości i funkcji oraz po poinformowaniu potencjalnego biocy może być brane pod uwagę.

Ciąża u pacjentki z APKD i zagadnienia związane z planowaniem rodziny

Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać informację o możliwości pogorszenia przebiegu wielotorbielowatej choroby wątroby (PLD, *polycystic liver disease*) podczas ekspozycji na egzogenne estrogeny i progesteron. Obydwoje partnerzy powinni uzyskać poradę genetyczną (patrz. Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek Poradnik dla pacjentów oraz ich rodzin) oraz informację o ryzyku ciąży dla matki i dziecka.

U kobiet chorych na ADPKD, z prawidłową funkcją nerek i prawidłowym ciśnieniem tętniczym przebieg ciąży jest generalnie prawidłowy. Należy jednak zaznaczyć, że częściej występuje nadciśnienie indukowane ciążą i stan przedrzucawkowy, szczególnie w przypadku nadciśnienia obserwowanego przed ciążą. Wielokrotne ciążę (>3) wiążą się z większym ryzykiem pogorszenia funkcji nerek. U kobiet chorych na ADPKD z niewydolnością nerek obserwuje się, podobnie jak u kobiet z niewydolnością nerek o innej etiologii, zwiększone ryzyko wczesnej utraty płodu, trudność w kontroli ciśnienia tętniczego i przyspieszoną utratę funkcji nerek. Ponieważ ciążę u chorych na ADPKD są ciążami zwiększonego ryzyka (nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy, zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, poród przedwczesny) to zaleca się, aby były prowadzone w ośrodkach położniczych o odpowiednim doświadczeniu w prowadzeniu ciąż wysokiego ryzyka, szczególnie u kobiet z nadciśnieniem tętniczym lub/i upośledzoną funkcją nerek. W przypadku planowania ciąży niezbędne jest wyprzedzające zaprzestanie stosowania inhibitorów systemu RAA (teratogenność, ryzyko ostrej niewydolności nerek u dziecka). W leczeniu nadciśnienia tętniczego powinny być stosowane leki z udokumentowanym profilem bezpieczeństwa w ciąży.

Ciąża u pacjentki z ADPKD w stadium G3-5 PChN powinna być przeciwwskazana z uwagi na wysokie ryzyko powikłań u matki i dziecka.

Postępowanie w powikłaniach pozanerkowych w ADPKD

ADPKD jest chorobą systemową mającą wiele objawów pozanerkowych, które wpływają znacząco na zachorowalność i śmiertelność. ICA i PLD należą do tych najczęstszych i najbardziej pogarszających rokowanie.

Tętniaki wewnątrzczaszkowe (ICA)

ICA występują u 9-12% chorych na ADPKD w porównaniu do 2-3% ogólnej populacji [41]. Istnieją dane, że ryzyko powstania ICA może być skorelowane z typem/i lub lokalizacją mutacji w obrębie genu *PKD1*. Jeżeli doniesienia te zostaną potwierdzone, badanie molekularne może stać się w przyszłości jednym z elementów postępowania przesiewowego w kierunku ICA. Pęknięcie tętniaka jest najpoważniejszym powikłaniem ADPKD, powodującym znaczącą za-

chorowalność i śmiertelność wynoszącą sumarycznie 35-50%. Nie ma jasno sprecyzowanych czynników ryzyka pęknięcia ICA poza wystąpieniem incydentu pęknięcia ICA w rodzinie chorego [42]. Średni wiek, w którym dochodzi do pęknięcia tętniaka wynosi 41 lat u chorych z ADPKD vs 51 lat w populacji ogólnej. Częstość pęknięcia tętniaka jest podobna do obserwowanej w populacji ogólnej.

Zalecenia KDIGO mówią, że nie jest zalecane powszechne badanie przesiewowe w kierunku ICA ze względu na następujące czynniki: 1) diagnozowane są zazwyczaj małe ICAs, mające małe ryzyko pęknięcia, 2) profilaktyczne usuwanie niepękniętych tętniaków jest ryzykowne i obciążone powikłaniami. Wskazaniem do badania w kierunku ICA u pacjenta z ADPKD jest: jest wywiad rodzinny ICA lub krwawienia podpajęczynówkowe, wcześniejsze pęknięcie ICA, zawód wysokiego ryzyka (np. pilot), lęk pacjenta, mimo informacji jakie otrzymał na temat ryzyka.

Zarówno MRI, jak i CT są dobrymi metodami diagnostycznymi ICA. Angio MRI powinna być badaniem z wyboru z uwagi na brak narażenia na promieniowanie jonizujące oraz brak konieczności podania środka kontrastującego jodowego. Należy jednak zaznaczyć, że w odróżnieniu od MRI, angiografia CT odznacza się lepszą rozdzielczością przestrzenną i brakiem artefaktów wywołanych przepływem krwi, a także może być wykonana u osób posiadających klipsy naczyniowe po wcześniejszych interwencjach. U chorych z GFR <30 ml/min podanie gadoliny może być przeciwwskazane ze względu na wyższe ryzyko NSF (nephrogenic systemic fibrosis). Wówczas metodą z wyboru pozostaje MRI bez podania środka kontrastującego dożylnie, z zastrzeżeniem, że w tej metodzie obrazowanie małych tętniaków jest gorsze.

Postępowanie w przypadku stwierdzenia ICA powinno być uzgadniane przez zespół doświadczonych specjalistów. Wśród proponowanych opcji wymienia się monitorowanie, embolizację wewnątrznaczyniową oraz kraniotomię z założeniem klipsa naczyniowego.

Pacjenci z małymi tętniakami powinni być oceniani ponownie co 6- 24 miesięcy. Rekomendowane jest zaprzestanie palenia tytoniu oraz kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Pacjenci z wywiadem rodzinnym ICA, ale bez aktualnie stwierdzonego ICA powinni być oceniani ponownie co 5-10 lat [43]. Pomimo konsensusu KDIGO zaprezentowanego powyżej i mówiącego, że szeroko zakrojone badania przesiewowe w kierunku ICA nie są wskazane, w piśmiennictwie obecne są także inne opinie, a wiele ośrodków preferuje własne algorytmy postępowania. W niektórych ośrodkach badani są chorzy z *de novo* rozpoznaniem ADPKD, którzy nie mają rodzinnego wywiadu w kierunku ADPKD lub wywiad jest niekompletny, jak również chorzy mający w planie duży zabieg chirurgiczny (np. zabieg kardiochirurgiczny,

resekcja wątroby i przeszczepienie nerki/wątroby).

Stanowisko GR PTN dotyczące ICA jest zgodne z opinią KDIGO, co do braku wskazań do szeroko zakrojonych badań przesiewowych w ADPKD. W indywidualnych przypadkach, u chorych bez wywiadu rodzinnego ADPKD i przed dużym planowym zabiegiem (np. kardiochirurgicznym i intensywnym leczeniem przeciwkrwotoczym/przeciwkrzepliwym) można rozważyć badanie naczyniowe w kierunku ICA.

Torbielowata choroba wątroby (PLD)

Torbiele wątroby (PLD) są najczęstszym pozanerkowym objawem ADPKD i występują u ponad 80% dorosłych chorych na ADPKD [44]. Niezależnie od tego, izolowane torbiele wątroby mogą być objawem autosomalnej torbielowatości wątroby *autosomal polycystic liver disease* (ADPLD), która jest rzadką chorobą genetyczną nie mającą związku z mutacjami w genach *PKD1*, *PKD2* i nie będzie ona tutaj omawiana.

Do czynników ryzyka wystąpienia PLD w ADPKD należą: wiek, płeć żeńska, przebyte ciążę, egzogenna terapia hormonalna estrogenami oraz znaczna TKV [44]. Obrazowanie wątroby w celu określenia nasilenia PLD powinno być częścią wstępnej oceny chorego na ADPKD. W badaniu HALT, PLD zostało sklasyfikowane na podstawie objętości wątroby w MRI standaryzowanej wzrostem pacjenta, jako: łagodne (<1000 ml/m), średnie (1000-1800 ml/m) oraz ciężkie (>1800 ml/m) [45].

Większość chorych na PLD nie odczuwa żadnych objawów i nawet znaczne zaawansowanie PLD nie prowadzi do uszkodzenia funkcji wątroby. Jednak około 20% chorych cierpi z powodu objawów ciasnoty wewnątrzbrzuszej tj. bólów brzucha, uczucia wzdęcia, bólu pleców, szybkiego uczucia sytości i refluksu żołądkowo-przełykowy, upośledzenia funkcji płuc, nawracającego zapalenia płuc, lub zaburzenia odpływu żylnego z wątroby [46].

U 5% pacjentów stwierdza się krwawienie do torbieli lub zakażenie torbieli, które są przyczyną ostrego bólu brzucha i wymagają postępowania zblizonego do leczenia analogicznych powikłań w nerkach. W przypadku krwawienia, które ma charakter samoograniczający, zaleca się odpoczynek i analgetyki przez kilka dni. Objawem zapalenia torbieli wątroby jest zlokalizowany ból, gorączka oraz wzrost CRP. Wykazano, że badanie PET-CT jest najlepszą metodą identyfikowania zakażonych torbieli [47], jednak jest to metoda niedostępna klinicznie nie tylko w Polsce, ale także w innych ośrodkach na świecie oraz bardzo kosztowna. W warunkach polskich pierwszym badaniem obrazowym jest ultrasonografia, która w przypadku silnie wyrażonych objawów klinicznych i dobrych warunków badania może być rozstrzygająca. W USG zakażona torbiel ma obraz zbiornika płynowego o wyższej echogeniczności (od

zmian hipoechogennych z wewnętrznymi odbiciami do hiperechogennych) w stosunku do pozostałych torbieli wątroby, zazwyczaj o pogrubiałej ścianie i często o niejednorodnej treści. Zalecanym badaniem obrazowym przy podejrzeniu torbieli powikłanej jest tomografia komputerowa z podaniem środka kontrastującego dożylnie (contrast media – CM), jeśli można podać CM. W CT ropień ma grubszą ścianę, wzmacniającą się po podaniu środka kontrastującego dożylnie, a treść ropna wykazuje podwyższoną gęstość (ok. 30 j.H.) w stosunku do niepowikłanych torbieli (0-10 j.H.). Rzadko obrazujemy ropnie w stadium dojrzałym, kiedy widoczne są pęcherzyki gazu – jest to objaw patognomiczny. W przypadku przeciwwskazań do podania środków kontrastujących jodowych – proponujemy badanie MRI jamy brzusznej bez lub po podaniu paramagnetycznych środków kontrastujących (pochodnych gadolinu) lub nakłucie zmiany z oceną mikrobiologiczną uzyskanej treści. W MRI większość zakażonych torbieli w badaniu bez CM wykazuje ograniczenie dyfuzji w sekwencji DWI. Podobnie jak w TK obserwuje się wzmocnienie ściany ropnia po CM. W większości przypadków, podobnie jak w zakażeniu torbieli nerkowych, za infekcję odpowiedzialne są pałeczki Gram (-), dlatego o ile nie uzyska się posiewu z aspiratu z zakażonej torbieli, co w praktyce klinicznej jest rzadkością, należy zastosować leczenie empiryczne lipofilnym antybiotykiem, zazwyczaj chinolonem. Zakażenie torbieli wątroby wymaga przedłużonej antybiotykoterapii, nawet do 4-6 tygodni i charakteryzuje się częstymi nawrotami, o czym należy poinformować pacjenta. W przypadku torbieli >5 cm, która w badaniu obrazowym wydaje się z dużym prawdopodobieństwem odpowiadać za obserwowane objawy, leczeniem z wyboru jest drenaż torbieli.

Istnieje powszechny konsensus, że kobiety cierpiące na objawową PLD nie powinny przyjmować hormonalnych leków antykoncepcyjnych ani terapii hormonalnej zastępczej. Nie tylko estrogeny, ale i progesteron jest szkodliwy, ponieważ podobnie jak estrogeny powoduje proliferację cholangiocyty. Jeżeli z innych wskazań lub w związku z wyborem pacjentki nie można uniknąć leczenia hormonalnego uzasadniony wydaje się wybór systemów transdermalnych jako drogi podania ze względu na ominiecie tzw. efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Jest to jednak opinia ekspertów, nie poparta badaniami EBM.

Leczenie chorych cierpiących z powodu ciężkiej, objawowej PLD obejmuje głównie postępowanie chirurgiczne. Opcje chirurgiczne są następujące: aspiracja płynu z torbieli, drenaż płynu, skleroterapia, fenestracja, embolizacja odgałęzienia tętnicy wątrobowej unaczyniającej największe torbiele, częściowa resekcja wątroby i przeszczepienie wątroby [48].

Leczenie farmakologiczne PLD nie jest stosowane poza badaniami klinicz-

nymi. Wykazano, że analogi somatostatyny (oktreotydy, lanreotydy) redukowały lub stabilizowały PLD w jej ciężkiej postaci, jednak redukcja nie przekraczała 8% wyjściowej objętości torbieli, efekt był odwracalny natychmiast po zakończeniu leczenia, czas obserwacji był krótki i występowały powikłania leczenia (np. kamica żółciowa, biegunka)[49]. Wolno uwalniający się oktreotydyd znamienne zmniejszał objętość wątroby i ta redukcja utrzymywała się przez dwa lata po zakończeniu leczenia, nie jest jednak zarejestrowany w tym wskazaniu [50]. Odnutowano również zwolnienie postępu PLD u chorych otrzymujących sirolimus po transplantacji nerki [51]. Jednak dodanie inhibitora mTOR (ewerolimus) do analogu somatostatynny nie prowadziło do dodatkowej redukcji objętości wątroby. Leczenie tolwaptanem jest nieskuteczne w PLD, ponieważ komórki wątroby nie posiadają receptorów V2.

Przeszczepianie wątroby w wielotorbielowej chorobie wątroby

Przeszczepienie wątroby w PLD jest ostateczną opcją terapeutyczną. Dotyczy chorych, u których nie można wykonać częściowej resekcji wątroby, lub była ona nieskuteczna. Przeszczepienie wątroby może być szczególnie odpowiednią opcją u kandydatów do KT. U pacjentów z ciężkim przebiegiem PLD funkcja narządu jest zazwyczaj prawidłowa; nie obserwuje się wzrostu wskaźników dysfunkcji wątroby ani objawów klinicznych marskości wątroby. System MELD (*Model for End Stage Liver Disease*), gdzie do wyliczenia punktacji potrzebna jest wartość bilirubiny, kreatyniny, INR (*international normalized ratio*) i stężenia sodu w surowicy, czy też skala Child (encefalopatia, wodobrzusze, bilirubina, INR, albumina) nie odzwierciedlają ciężkości PLD, stąd alokacje narządu w oparciu o te systemy dają małe szanse na przeszczepienie wątroby chorych na PLD. Wyniki transplantacji wątroby u chorych na PLD są porównywalne do wyników u biorców o innych etiologiach niewydolności wątroby [52,53]. U chorych na PLD hepatektomia, która poprzedza transplantację wątroby może nastęrczać trudności ze względu na możliwość licznych zrostów, dotyczy to również chorych po wcześniejszej częściowej hepatektomii.

Stanowisko GR PTN dotyczące PLD jest zgodne z opisanym powyżej, z zastrzeżeniem, aby chirurgiczne interwencje wykonywane były jedynie w doświadczonych ośrodkach po starannym rozważeniu wskazań. Wydaje się nam zasadne stworzenie w Polsce sieci kilku ośrodków, które będą doświadczone w postępowaniu z PLD. Nasza opinia wynika z faktu, że chirurgiczne interwencje w PLD obarczone są często powikłaniami w postaci krwawienia, zakażenia, zacieku żółci, zapalenia otrzewnej, a przede wszystkim, nieumiejętnie przeprowadzone mogą prowadzić do późniejszej dyskwalifikacji pacjenta od transplantacji wątroby.

U chorych z ciężkim, zagrażającym życiu przebiegiem PLD, niezależnie od wyników w skali MELD i Child przeszczepienie wątroby powinno być brane pod uwagę. Chorzy z niewydolnością nerek powinni być rozważeni do jednoczesowej transplantacji nerki i wątroby.

Inne pozanerkowe objawy ADPKD

Inne zmiany pozanerkowe w ADPKD to głównie torbiele w innych narządach oraz uszkodzenia tkanki łącznej różnych narządów. Zmiany te rzadko dają objawy i nie wymagają wykonywania rutynowych badań przesiewowych w ich kierunku

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym

Wypadanie płątka zastawki mitralnej jest obserwowane u około 25% chorych. Niedomykalność zastawki aortalnej może być diagnozowana razem z poszerzeniem początkowego odcinka aorty (tzw. *aortic root*). Zmiany te postępują w czasie, ale rzadko konieczna jest wymiana zastawki aortalnej. Wysiłek do worka osierdziowego obserwowany jest u około 35% chorych i jest on zazwyczaj bezobjawowy. Opiswane są zmiany w dużych naczyniach tętniczych tj. rozwarstwienie i tętniaki (wstępująca aorta, tętnica podkolanowa, wieńcowa, śledzionowa). Niektórzy chorzy są szczególnie predysponowani do zmian naczyniowych (*vascular phenotype*). U chorych z objawami ze strony układu krążenia powinno zostać wykonane badanie ECHO.

Zmiany w układzie nerwowym

Torbiele pajęczynówki stwierdza się u 8 do 12% chorych i są one zazwyczaj bezobjawowe. Wykrywane są w badaniach CT i MRI mózgowia, zazwyczaj wykonywanych z innych przyczyn niż obecność torbieli pajęczynówki. W rzadkich przypadkach ich występowanie powiązane jest z większym ryzykiem występowania krwawiaków podtwardówkowych. Rdzeniowe torbiele opon mózgowych występują u 1.7% chorych i mogą dawać objawy w postaci ortostatycznych bólów głowy, podwójnego widzenia, utraty słuchu, które spowodowane są zmniejszeniem objętości płynu mózgowo rdzeniowego.

Zmiany w przewodzie pokarmowym

Torbiele trzustki występują u 10% chorych. Zwykle są bezobjawowe, jednak torbiel może spowodować ucisk i objawy przewlekłego zapalenia trzustki.

U chorych na ADPKD, szczególnie w ESKD często obserwuje się uchyłkowość jelita grubego (20-50%).

Przepukliny brzuszne

(pępkowa, pachwinowa, pooperacyjna, obserwowane są w dużym odsetku przypadków; 45 vs 8% w populacji ogólnej.

Wrodzone zwłóknienie wątroby (*CHF, Congenital hepatic fibrosis*) z nadci-

śnieniem wrotnym jest stałym objawem ARPKD. W ADPKD występuje rzadko, jednak może zagrażać życiu. Zwiększona echogeniczność wątroby w badaniu USG, zmniejszenie liczby płytek krwi, powiększony lewy płąt wątroby lub powiększona śledziona powinny zasugerować CHF.

Rozstrzenie oskrzeli

Rozstrzenie oskrzeli są częstą patologią towarzyszącą torbielowatym chorobom nerek. W ADPKD obserwowano je u 37%, jednak zazwyczaj są zmianami o niewielkim nasileniu i bez klinicznych konsekwencji.

Inne zmiany pozanerkowe

Torbiele pęcherzyków nasiennych obserwuje się u około 40% chorych mężczyzn, co nie wpływa na występowanie zaburzeń dotyczących jakości nasienia.

W nielicznych przypadkach u mężczyzn chorych na ADPKD może występować bezpłodność wynikająca z asthenozoospermii (nieprawidłowa ruchliwość plemników znajdujących się w ejakulacie, wada witki).

Torbiele jajnika występują znamienne częściej u kobiet z ADPKD niż w populacji ogólnej.

Modyfikacja stylu życia

Palenie papierosów

Ze względu na fakt, że palenie tytoniu zwiększa ryzyko wystąpienia ICA w populacji ogólnej, jest to kolejny powód (obok zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego, ryzyka ESKD i ryzyka rozstrzeni oskrzeli) do promowania zaprzestania palenia u pacjentów z ADPKD.

Masa ciała

Z dotychczasowych danych (analiza post-hoc danych badania HALT-PKD A) jednoznacznie wynika, że nadwaga, a szczególnie otyłość mają związek z przyspieszonym wzrostem TKV oraz spadkiem eGFR w ADPKD [54]. Również wcześniejsze obserwacje eksperymentalne, wskazują na związek postępu ADPKD z kalorycznością diety [55]. Uzasadnia to zalecenie utrzymywania prawidłowej masy ciała (Body mass index, BMI pomiędzy 20-25). Należy pamiętać, że BMI może być nieprawidłowo zawyżony przez znaczącą masę nerek i wątroby.

Zalecenia dietetyczne

Białko

Brak dowodów, że ograniczenie białka w diecie wiąże się z poprawą rokowania w ADPKD. Niemniej jednak tradycyjna dieta w Polsce jest dietą wysokobiałkową i należy zalecać ograniczenie spożycia białka do ok. 0,8 g/kg m. ciała.

Sód

Ze względu na współistniejące nadciśnienie tętnicze oraz PChN wskazane jest ograniczenie spożycia sodu do < 5g NaCl lub <2g sodu, o ile nie ma innych przeciwwskazań. Z analizy post-hoc badania HALT-PKD wynika, że zmniejsze-

nie spożycia sodu skutecznie w obniża osmolarność moczu, a także, że istnieją korzyści ze zmniejszonego spożycia sodu w postaci spowolnienia spadku GFR [56].

Kofeina

Na podstawie przesłanek patofizjologicznych, kofeina może mieć potencjalnie niekorzystny wpływ przyspieszający postęp choroby poprzez stymulację cAMP. Niemniej jednak, ostatnio opublikowana analiza danych 239 pacjentów z kohorty badania CRISP (podzielonych na dwie grupy, zgodnie z kryterium spożycia jakiegokolwiek ilości kofeiny lub braku jej spożycia) nie potwierdziła wpływu kofeiny na przyspieszenie postępu choroby [57]. Do czasu uzyskania w badaniach prospektywnych bezpośrednich dowodów na szkodliwość kofeiny w ADPKD zaleca się nie przekraczanie dawki 200 mg kofeiny na dobę, co w praktyce oznacza 2 filiżanki kawy lub 4 filiżanki czarnej herbaty.

Płyn

Strategia zwiększenia ilości przyjmowanych płynów do co najmniej 2500 – 3000ml/dobę, wydaje się być uzasadniona z punktu widzenia patofizjologicznego (hamowanie ADH) i jest powszechnie zalecana, chociaż do czasu opublikowania wyników trwających badań randomizowanych jest to zalecenie o klasie opinii ekspertów. Z uwagi na znaczną częstość współistnienia kamicy nerkowej oraz brak dowodów na negatywne skutki zwiększonego przyjmowania płynów zasadne wydaje się promowanie takiego zalecenia.

Ćwiczenia i sport

Brakuje dowodów na niekorzystny wpływ sportu uprawianego rekreacyjnie na częstość powikłań nerkowych u pacjentów z ADPKD. Tradycyjnie zaleca się unikanie sportów kontaktowych z uwagi na ryzyko pęknięcia torbieli. Ze względu na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe zaleca się rekreacyjne uprawianie sportu co najmniej 4 razy w tygodniu po 30 min.

Zintegrowane wsparcie dla chorego

Rozpoznanie ADPKD niesie dla chorego liczne niedogodności natury psychologicznej, społecznej i ekonomicznej. W związku z wczesną diagnozą, powolnym rozwojem choroby i brakiem możliwości leczenia przyczynowego chorzy często mają poczucie niewielkiego zainteresowania ze strony personelu medycznego i braku kontroli nad chorobą. Wszyscy chorzy na ADPKD powinni mieć zapewniony dostęp do nefrologa, do konsultacji genetycznej, dietetycznej i psychologicznej. Z uwagi na ogólnoustrojowy charakter choroby, ADPKD może towarzyszyć wiele objawów pozanerkowych, których zmienność jest znaczna, nawet wśród członków tej samej rodziny. Poniżej przedstawiono listę kontrolną umożliwiającą określenie stopnia ekspresji ADPKD u danego

pacjenta, pozwalającą na identyfikację czynników o znaczeniu prognostycznym, zaplanowanie koniecznych konsultacji specjalistycznych oraz monitorowanie postępu choroby. Zazwyczaj wizyty kontrolne u pacjentów we wczesnych stadiach zaawansowania nie wymagają częściej większej niż raz w roku. Rutynowe monitorowanie niepowikłanego ADPKD nie wymaga powtarzania badania USG częściej niż co 2-5 lat. Najważniejszym elementem leczenia jest prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego.

Zaleca się, aby w czasie wizyty nefrologicznej chory otrzymał na piśmie informację o chorobie, jej powikłaniach i konsekwencjach. Może być to np. poradnik pt.: Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek Poradnik dla pacjentów oraz ich rodzin (dostępna także wersja elektroniczna) lub inna dostępna w danym ośrodku literatura.

Inicjatywy międzynarodowe SONG, FORUM, ERKNet dążą do utworzenia centrów wyspecjalizowanych w leczeniu ADPKD, gdzie poza pomocą merytoryczną pacjenci uzyskiwaliby także możliwość wpływu na procesy decyzyjne w kwestiach dotyczących badań przesiewowych, dostępu do programów lekowych, czy badań klinicznych. GR PTN popiera to stanowisko i będzie wspierał działania na rzecz powstania wyspecjalizowanych ośrodków ds. leczenia ADPKD w Polsce.

Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek u dzieci i młodzieży (Iga Załuska – Leśniewska, Aleksandra Żurowska)

Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD) jest najczęściej występującą chorobą uwarunkowaną genetycznie, stwierdzaną u 1: 400-1000 żywych urodzeń i jest przyczyną ponad 5% przypadków schyłkowej niewydolności nerek w Europie i Ameryce Północnej u dorosłych, wyjątkowo u dzieci < 18 roku życia.

Objawy kliniczne u dzieci i młodzieży z ADPKD

Najczęściej rozpoznawanym objawem ADPKD u dzieci jest obecność torbieli w nerkach, które stwierdza się przypadkowo podczas wykonywanych powszechnie badań ultrasonograficznych jamy brzusznej. W badaniach prenatalnych płodów i w badaniach ultrasonograficznych noworodków z ADPKD obecność cyst jest stosunkowo rzadka i częściej stwierdza się powiększone hiperechogeniczne nerki.

Stwierdzenie typowych zmian w badaniu USG u płodu lub u dziecka w wieku od 1 do 18 miesiąca życia, zwane jest VEO ADPKD – czyli Very Early Onset ADPKD (bardzo wczesny początek ADPKD).

Objawy kliniczne ADPKD u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych, chociaż występują znacznie rzadziej. Jednym z najwcześniejszych objawów (10-35% chorych) jest nadciśnienie tętnicze. Szczególnie narażone na to powikłanie są dzieci z grupy VEO ADPKD. Nadciśnienie tętnicze stwierdza się przy jeszcze

Lista kontrolna chorego na ADPKD

Lista kontrolna chorego na ADPKD	
Imię i nazwisko _____	
Data urodzenia ____ - ____ - _____	
Poradnictwo genetyczne Identyfikacja wariantów (mutacji) patogennych PKD1 Truncating/missense PKD2 Wywiad rodzinny ADPKD: Wywiad rodzinny niewydolności nerek i leczenia nerkozastępczego	Tak / Nie Tak / Nie Tak / Nie Tak / Nie Tak / Nie Tak / Nie
Aktualne stężenie kreatyniny Aktualny eGFR Masa ciała/wzrost Długość nerek w badaniu USG TKV w badaniu USG lub TC/MRI	
Pierwszy incydent urologiczny (makroskopowy krwiomocz, ból pleców, zakażenie torbieli) <35 rż: Incydent urologiczny niezależnie od czasu wystąpienia:	Tak / Nie Tak / Nie
PLD	Tak / Nie
ICA Pęknięcie ICA Wywiad rodzinny pęknięcia ICA	Tak / Nie Tak / Nie Tak / Nie
Wypadanie płotka zastawki mitralnej Wada zastawki aortalnej	Tak / Nie Tak / Nie
Obecność nadciśnienia tętniczego przed 35 rż Obecność nadciśnienia tętniczego aktualnie	Tak / Nie Tak / Nie
Niedomykalność zastawki aortalnej	Tak / Nie
Tętniak aorty	Tak / Nie
Tętniak innej tętnicy:	Tak / Nie
Rozwarstwienie aorty	Tak / Nie
Rozwarstwienie innej tętnicy:	Tak / Nie
Wysięk w worku osierdziowym	Tak / Nie
Torbiele pajęczynówki	Tak / Nie
Rdzeniowe torbiele opon mózgowych	Tak / Nie
Uchyłkowość jelita grubego	Tak / Nie
Torbiele trzustki	Tak / Nie
Torbiele pęcherzyków nasiennych	Tak / Nie
Torbiele w innych narządach:	
Przepukliny brzuszne: Pępkowa Pachwinowa Pooperacyjna Inna	Tak / Nie Tak / Nie Tak / Nie Tak / Nie
Rozstrzenie oskrzeli	Tak / Nie
Wrodzone włóknienie wątroby	Tak / Nie
Nieplodność męska	Tak / Nie
Inne:	Tak / Nie
Komentarz:	
Data ____ - ____ - _____	Podpis lekarza

prawidłowej funkcji nerek u dzieci. Meta analiza publikacji dotyczących występowania nadciśnienia u chorych z ADPKD < 18 rż. wykazała, że odsetek dzieci z rozpoznaniem nadciśnienia rośnie wraz z wiekiem osiągając 35% w 15 rż. Analiza 24 godzinnego monitorowania ciśnienia (ABPM) wykazała, że wczesnym objawem nadciśnienia tętniczego w tej grupie jest brak spadku nocnego ciśnienia oraz występowanie izolowanego nadciśnienia nocnego. W przeprowadzonym badaniu z 22 ośrodków, obejmującym 292 europejskich dzieci (średni wiek 11,5 lat) z rozpoznaniem ADPKD, badania ABPM wykazały występowanie podwyższonego średniego ciśnienia 24 godzinnego u 35%, nadciśnienia dziennego u 31% oraz nadciśnienia nocnego u 42%. Wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego korelują z objętością nerek i z indeksem masy lewej komory u dzieci a ADPKD. Dzieci z ADPKD z nadciśnieniem tętniczym lub z prawidłowym wysokim ciśnieniem mają powiększoną w stosunku do zdrowych dzieci index masy lewej komory -LVMI. Jawne objawy przerostu lewej komory są natomiast rzadkie.

ADPKD u dzieci wydaje się być przede wszystkim chorobą układu sercowo-naczyniowego. Z tego powodu postuluje się systematyczne monitorowane ciśnienia tętniczego u wszystkich dzieci z rozpoznaniem ADPKD oraz u dzieci z grup ryzyka rozwoju ADPKD. Monitorowanie może odbywać się zgodnie z rekomendacjami monitorowania ciśnienia u dzieci zdrowych (co najmniej raz do roku u wszystkich dzieci zdrowych > 3 roku życia oraz podczas każdej wizyty lekarskiej u dzieci z grupy ryzyka nadciśnienia niezależnie od wieku).

U osób z ADPKD stwierdza się zwiększoną częstość wad zastawkowych. Wypadanie płatką zastawki mitralnej stwierdzono u 12% dzieci z ADPKD, w porównaniu do stwierdzanej częstości 3% u dzieci zdrowych.

Objawy nerkowe ADPKD u dzieci są takie same jak u dorosłych, ale występują znacznie rzadziej. Najczęściej opisywanym objawem są dolegliwości bólowe związane z obecnością torbieli i stopniowym powiększaniem się nerek. Ból może mieć charakter ostry lub przewlekły i zlokalizowany jest najczęściej w okolicy lędźwiowej lub jamie brzusznej. Ostry ból może być związany z pęknięciem torbieli, nawet pod wpływem małego urazu i krwawieniem do torbieli. U niektórych dzieci występują zakażenia układu moczowego lub zakażenie torbieli.

Kolejnym objawem nerkowym jest występowanie krwimoczu/krwinkomoczu oraz białkomoczu/albuminurii. Krwimocz u dzieci może być objawem krwawienia do torbieli lub stwierdzanej u niektórych kamicy układu moczowego. Albuminuria jest objawem rzadkim, ale jej obecność jest traktowana jako czynnik szybszej progresji przewlekłej choroby nerek. U części dzieci występują ponadto zaburzenia zagęszczania moczu, prowadzące do poliurii i polydypsji, które mogą ujawnić się zaburzeniami mikcji (moczeniem

nocnym, częstomoczem). U niektórych obserwuje się hiperfiltrację kłębuszkową, u nielicznych wczesne stadia przewlekłej choroby nerek z obniżonym eGFR. Objawy zaawansowanej przewlekłej choroby nerek są wyjątkowo rzadkie w tej grupie wiekowej.

Zmiany pozanerkowe w postaci torbieli zlokalizowanych w wątrobie, trzustce czy śledzionie lub tętniaki naczyń mózgowych stwierdzane są incydentalnie.

Rozpoznanie ADPKD

Rozpoznanie ADPKD u dziecka z dodatnim wywiadem rodzinnym (dziecko z grupy ryzyka ADPKD)

Rozpoznanie ADPKD w wieku rozwojowym stawiane jest najczęściej na podstawie obecności torbieli w badaniu ultrasonograficznym u dziecka z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku ADPKD. Wobec szeroko rozpowszechnionych badań usg j. brzusznej u dzieci, torbiele są najczęściej wykrywane przypadkowo, rzadziej z powodu objawów chorobowych sugerujących ADPKD (krwimocz, bóle nerek, nadciśnienie tętnicze). Rozpoznanie może być ewidentne już u płodu lub noworodka, kiedy podczas rutynowo wykonywanych badań prenatalnych u kobiet ciężarnych stwierdza się powiększone, hiperchogenne nerki.

Nie zaleca się aktywnego monitorowania ultrasonograficznego dzieci z grupy ryzyka ADPKD, u których nie występują objawy kliniczne. Badanie takie jest obciążone wysokim odsetkiem wyników fałszywie ujemnych, gdyż torbiele w nerkach mogą pojawić się znacznie później. Jednoznaczne potwierdzenie rozpoznania przy ujemnym wyniku wymaga wykonania bardziej obciążającego badania TK lub MRI. Monitorowanie choroby badaniami ultrasonograficznymi u dziecka bezobjawowego stwarzać może ponadto duży stres psychiczny. Postawienie rozpoznania u dziecka bezobjawowego może dodatkowo obciążać nastolatka poprzez stygmatyzację przyszłą chorobą, ograniczając czasami wybór przyszłego zawodu, kierunku dalszej edukacji, lub otrzymania w przyszłości ubezpieczenia czy pracy. Zaleca się natomiast regularne badania ciśnienia krwi celem wczesnego rozpoznania nadciśnienia tętniczego, a w razie jego wykrycia bardzo staranne jego leczenie. Wczesne rozpoznanie nadciśnienia i możliwość leczenia może uchronić dziecko przed wczesnymi powikłaniami i uszkodzeniem układu sercowo-naczyniowego oraz pomoże spowolnić progresję PCHN.

Rozpoznanie ADPKD u dziecka z ujemnym wywiadem rodzinnym.

Stwierdzenie torbieli u płodu czy noworodka, w sytuacji ujemnego wywiadu rodzinnego w kierunku ADPKD wymaga różnicowania z dysplazją torbielowatą nerek oraz autosomalnie recesywną postacią torbielowatą nerek (ARPKD).

Torbiele charakterystyczne dla ADPKD u większego dziecka z ujemnym wywiadem rodzinnym wymagają różnicowania

z innymi rzadkimi zespołami, którym towarzyszą torbiele w nerkach (Tabela II). Torbiele proste występują u dzieci wyjątkowo.

Diagnostyka genetyczna

Obecnie nie zaleca się rutynowego wykonania badań genetycznych u dzieci. Diagnostyka molekularna jest zarezerwowana dla przypadków wątpliwych i powinna być wykonana zawsze po konsultacji z genetykiem klinicznym.

Diagnostyka różnicowa

Diagnostyki różnicowej wymagają pacjenci z negatywnym wywiadem rodzinnym u których stwierdzono torbiele w badaniu ultrasonograficznym. W tej grupie chorych konieczna jest diagnostyka USG u rodziców jeżeli nie była ona wcześniej wykonana. Jeżeli nie stwierdza się choroby w rodzinie, należy brać pod uwagę inne rozpoznania takie jak ARPKD i inne choroby/zespoły w których stwierdza się obecność torbieli w nerkach.

Leczenie

Obecnie nie ma przyczynowego leczenia ADPKD, ani uznanego skutecznego leczenia spowalniającego rozwój torbieli u dzieci. Istnieje natomiast dostępne leczenie objawowe, które spowolnia progresję przewlekłej choroby nerek oraz chroni przed rozwojem jej powikłań. Dzieci wymagają przede wszystkim intensywnego systematycznego leczenia nadciśnienia tętniczego oraz monitorowania jego powikłań narządowych. Istnieje ponadto możliwość leczenia powikłań takich jak np. zakażeń układu moczowego, zakażeń torbieli oraz bólu.

Zaleca się unikanie sportów kontaktowych szczególnie dzieciom i młodzieży ze znacznie powiększonymi nerkami lub dużymi torbielami, ponieważ istnieje większe ryzyko pęknięcia torbieli nawet w przypadku niewielkiego urazu. Zaleca się ponadto unikanie niesteroidowych leków p/zapalnych, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia do torbieli.

Dieta w wieku rozwojowym powinna być normobiałkową, z odpowiednią dla wieku podażą kalorii oraz ograniczeniem spożycia soli kuchennej. Dzieciom z rozpoznaną ADPKD zaleca się unikanie nadmiaru podaży białka. Powinno się uczyć rodziców i dzieci na nadmiar spożywanych kalorii, który prowadzi do nadwagi/otyłości – niezależnych czynników ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Uważa się, że obfita podaż płynów, wpływa korzystnie na supresję hormonu antydiuretycznego i może spowalniać progresję choroby, jednocześnie zapobiegając formowaniu się złożeń.

Kluczowym w leczeniu dzieci i młodzieży z ADPKD jest właściwa kontrola ciśnienia tętniczego, którą osiąga się poprzez wdrożenie odpowiedniej modyfikacji stylu życia oraz stosowanie leczenia farmakologicznego. Lekami z wyboru (przy braku p/wskazań) są inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) lub inhibitory receptora angiotensyny (ARB), w dalszej kolejności

inne leki hipotensyjne. Zgodnie z badaniami ESCAPE i zaleceniami AAP dla dzieci z PChN, zaleca się obniżenie średniego ciśnienia tętniczego (MAP) do < 50pc dla płci i wzrostu (badanie ABPM) celem hamowania progresji choroby. W nielicznych badaniach obejmujących dzieci nastoletnie [16, 58] wykazano, że działanie to prowadzi przede wszystkim do obniżenia LVMI oraz zmniejszenia albuminurii. W obserwacji 5 letniej powyższe badania nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na hamowanie przyrostu objętości nerek (TKV) czy tempa obniżenia filtracji kłębuszkowej.

Badania w grupie dorosłych sugerują skuteczność inhibitorów receptora V2 wazopresyny (tolwaptan) w spowalnianiu progresji przewlekłej choroby nerek. Obecnie prowadzona jest 3 faza badania klinicznego określającego bezpieczeństwo, farmakokinetykę i skuteczność stosowania tego leku u dzieci i młodzieży z ADPKD.

Leczenie zaburzeń metabolicznych związanych z rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek u dziecka z ADPKD są zgodne z ogólnymi zasadami prowadzenia PChN w tej grupie wiekowej: konieczne jest wyrównanie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, suplementacja dwuwęglanów w przypadku kwasicy metabolicznej, leczenie niedokrwistości oraz odpowiednie leczenie dietetyczne.

W przypadku stwierdzenia schyłkowej niewydolności nerek – konieczne jest wdrożenie leczenia nerkozastępczego.

Piśmiennictwo

- Lipska-Ziętkiewicz B, Jankowska M, Klinger M, Różański J, Nowicki M. et al: Diagnostyka molekularna i poradnictwo genetyczne w ADPKD. NDP 2018; https://ptnefro.pl/index.php/sekcje_i_grupy_robotcze
- Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U, Gansevoort RT, Harris T. et al: Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015; 88: 17-27.
- Rangan GK, Alexander SI, Campbell KL, Dexter MA, Lee VW. et al: KHA-CARI guideline recommendations for the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2016; 21: 705-716.
- Ars E, Bernis C, Fraga G, Martinez V, Martins J, et al: Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 (Suppl. 4): iv95-iv105.
- Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G. et al: Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice Nephrol Dial Transplant. 2016; 31: 337-348.
- Harris T, Sandford R, de Coninck B, Devuyst O, Drenth JP. et al: European ADPKD Forum multidisciplinary position statement on autosomal dominant polycystic kidney disease care: European ADPKD Forum and Multispecialist Roundtable participants. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33: 563-573.
- Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kinkcaid-Smith P, Danks DM: Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1994; 343: 824-827.
- Pei Y, Hwang YH, Conklin J, Sundsbak JL, Heyer CM. et al: Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 746-753.
- Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ. et al: CRISP Investigators: Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 160-172.
- Dambreville S, Chapman AB, Torres VE, King BF, Wallin AK. et al: Renal arterial blood flow measurement by breath-held MRI: Accuracy in phantom scans and reproducibility in healthy subjects. *Magn Reson Med.* 2010; 63: 940-950.
- Cornec-Le Gall E, Audréz MP, Rousseau A, Hourmant M, Charasse C. et al: The PROPKD score: a new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 942-951.
- Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F, Mittal A, Grantham JJ. et al: CRISP Investigators: A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88: 1461-1468.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ. et al: 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: 1269-1324.
- Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Braun WE, Steinman TI. et al: Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Engl J Med.* 2014; 371: 2267-2276.
- Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE. et al: HALTPKD Trial Investigators: Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2255-2265.
- Cadnapaphornchai MA, George DM, Mc-Fann K, Wang W, Gitomer B. et al: Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 889-896.
- Levey AS, Adler S, Caggliola AW, England BK, Greene T. et al: Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 652-663.
- Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S. et al: Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 820-829.
- Walz G, Budde K, Mannaa M, Nurnberger J, Wanner C. et al: Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 830- 840.
- Kipp KR, Kruger SL, Schimmel MF, Parker N, Shillingford JM. et al: Comparison of folate-conjugated rapamycin versus unconjugated rapamycin in an orthologous mouse model of polycystic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2018; 315: F395-F405.
- Seliger SL, Abebe KZ, Hallows KR, Miskulin DC, Perrone R. et al: A randomized clinical trial of meformin to treat autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2018; 47: 352-360.
- Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P. et al: ALADIN Study Group: Effect of long acting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet* 2013; 382: 1485-1495.
- Meijer E, Visser FW, van Aerts RMM, Blijdorp CJ, Castelleijn NF. et al: Effect of lanreotide on kidney function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: The DIPAK 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 320: 2010-2019.
- Tesar V, Ciechanowski K, Pei Y, Barash I, Shannon M. et al: Bosutinib versus placebo for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 3404-3413.
- Castelleijn NF, Visser FW, Drenth JP, Gevers TJ, Groen GJ. et al: A stepwise approach for effective management of chronic pain in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: iv142-iv153.
- Walsh N, Sarria JE: Management of chronic pain in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease by sequential celiac plexus blockade, radiofrequency ablation, and spinal cord stimulation. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 858-861.
- Agarwal MM, Hemal AK: Surgical management of renal cystic disease. *Curr Urol Rep.* 2011; 12: 3-10.
- Bonsib SM: Renal cystic diseases and renal neoplasms: a mini-review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1998-2007.
- Wetmore JB, Calvet JP, Yu AS, Lynch CF, Wang CJ. et al: Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 2335-2341.
- Yu T-M, Chuang Y-W, Yu M-C, Chen C-H, Yang C-K. et al: Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease: a propensity-score matched analysis of a nationwide, population-based cohort study. *The Lancet Oncology.* 2016; 17: 1419-1425.
- Jilg CA, Drendel V, Bacher J, Pisanski P, Neeff H, Drognitz O. et al: Autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence of renal neoplasias in surgical kidney specimens. *Nephron Clin Pract.* 2013; 123: 13-21.
- Hajj P, Ferlicot S, Massoud W, Awad A, Hammoudi Y. et al: Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology* 2009; 74: 631-634.
- Martinez V, Comas J, Arcos E, Diaz JM, Murray S. et al: Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. *Brit Med J Nephrol.* 2013; 14: 186.
- Budhrum B, Akbari A, Brown P, Biyani M, Knoll G. et al: End-stage kidney disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a 12-year study based on the Canadian Organ Replacement Registry. *Can J Kidney Health Dis.* 2018; 5: 1-8.
- Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA. et al: Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2000; 58: 1311-1317.
- Li L, Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Leung CB, Kam-Tao LP: Peritoneal dialysis as the first-line renal replacement therapy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57: 903-907.
- Jankowska M, Chmielewski M, Lichodziejewska-Niemierko M, Jagodziński P, Rutkowski B: Peritoneal dialysis as a treatment option in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Int. Urol. Nephrol.* 2015; 47: 1739-1744.
- Kirkman MA, van Dellen D, Mehra S, Campbell BA, Tavakoli A. et al: Native nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: before or after kidney transplantation? *Brit J Urol.* 2011; 108: 590-594.
- Jankowska M, Kuźmiuk-Glembin I, Skonieczny P, Dębska-Ślizień A: Native nephrectomy in renal

- transplant recipients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc.* 2018; 50: 1863-1867.
40. Yamamoto T, Watarai Y, Kobayashi T, Matsuda Y, Tsujita M. et al: Kidney volume changes in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease after renal transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 794-798.
 41. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ: Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 626-636.
 42. Pirson Y, Chauveau D, Torres VE: Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease: unruptured asymptomatic intracranial aneurysms. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 269-276.
 43. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, Kaehny WD, Hughes RL. 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: 1023-1028.
 44. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ. et al: Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 64-69.
 45. Hogan MC, Abebe K, Torres VE, Chapman AB, Bae KT. et al: Liver involvement in early autosomal polycystic kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 155-164.
 46. Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V, Molinari M: Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 5775-5786.
 47. Jouret F, Lhomme R, Beguin C: Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1644-1650.
 48. van Keimpema L, Nevens F, Adam R, Porte RJ, Fikatas P. et al: Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European liver transplant registry study. *Transplant Int.* 2011; 24: 1239-1245.
 49. Gevers TJ, Hol JC, Monshouwer R, Dekker HM, Wetzels JF, Drenth JP: Effect of lanreotide on polycystic liver and kidneys in autosomal dominant polycystic kidney disease: an observational trial. *Liver Int.* 2015; 35: 1607-1614.
 50. Pisani A, Sabbatini M, Imbriaco M, Riccio E, Rubis N. et al: ALADIN Study Group: Long-term effects of octreotide on liver volume in patients with polycystic kidney and liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14: 1022-1030.
 51. Qian Q, Du H, King NF, Kumar S, Dean PG. et al: Sirolimus reduces polycystic kidney volume in ADPKD patients. *Am J Soc Nephrol.* 2008; 19: 631-638.
 52. Dios-Barbeito S, Domínguez-Bastante M, Moreno-Navasc A, Leon-Diaz FJ, Fundora-Suarez Y. et al: Multicentric study of the Andalusian experience in polycystic liver disease as indication for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2018; 50: 613-616.
 53. Gedaly R, Guidry P, Davenport D, Daily M, Ronsenau J. et al: Peri-operative challenges and long-term outcomes in liver transplantation for polycystic liver disease. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 302-306.
 54. Nowak KL, You Z, Gitomer B, Brosnahan G, Torres VE. et al: Overweight and obesity are predictors of progression in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *JASN* 2018; 29: 571-578.
 55. Warner G, Hein KZ, Nin V, Edwards M, Chini CC. et al: Food restriction ameliorates the development of polycystic kidney disease. *JASN* 2016; 7: 1437-1447.
 56. Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, Perrone RD, Chapman AB. et al: Dietary salt restriction is beneficial to the management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2017; 91: 493-500.
 57. McKenzie KA, El Ters M, Torres VE, Harris PC, Chapman AB. et al: Relationship between caffeine intake and autosomal dominant polycystic kidney disease progression: a retrospective analysis using the CRISP cohort. *BMC Nephrol.* 2018; 19: 378.
 58. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW: Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 820-829.