

Tubulopatie, zwyrodnienie torbielowate nerek

Magdalena Durlik

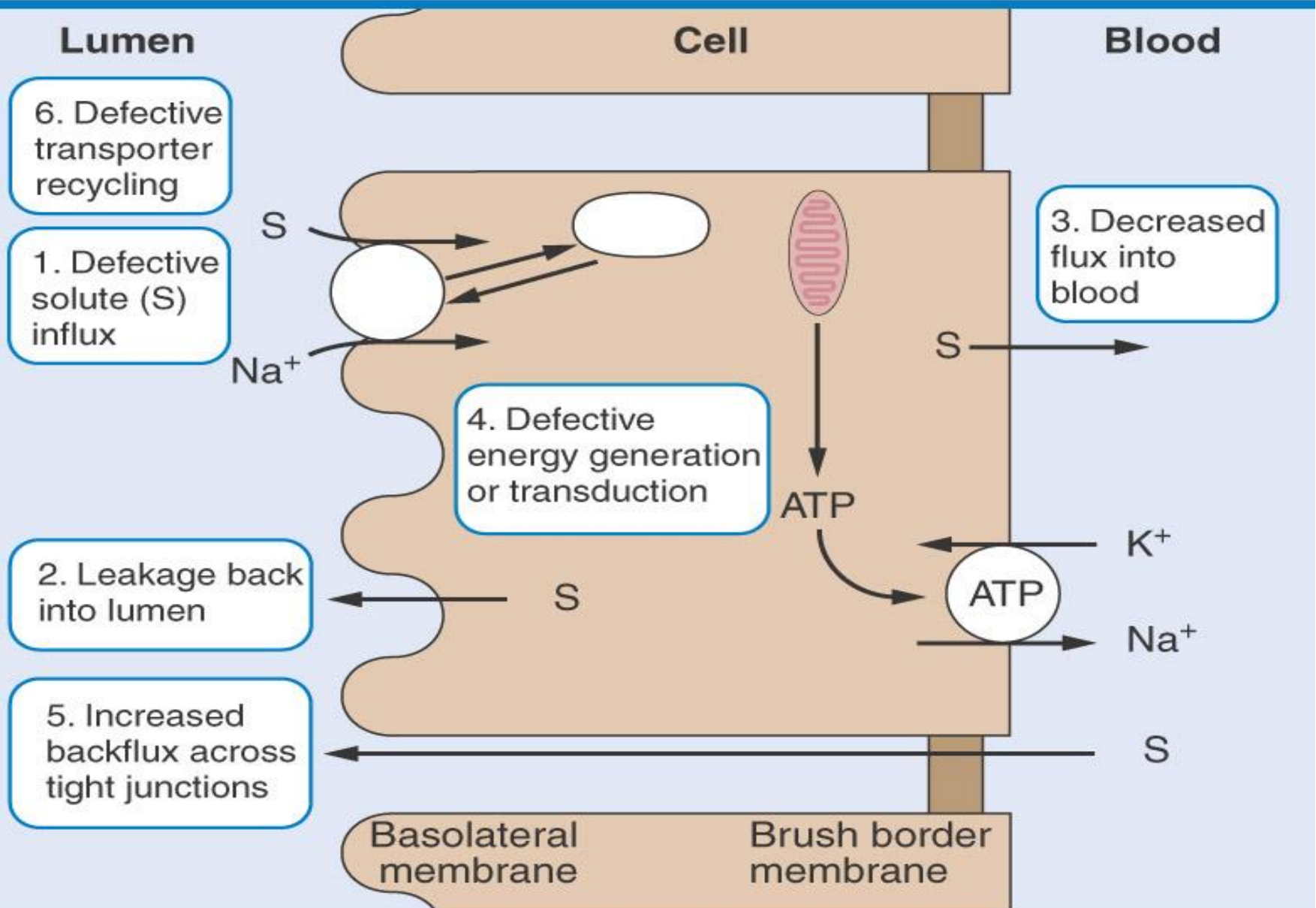
**Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i
Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Characteristics of the different types of renal tubular acidosis

	Hypokalemic RTA		Hyperkalemic RTA	
	Type 1 RTA	Type 2 RTA	Hypoaldosteronism (Type 4 RTA)	Distal tubule volume defects
Primary defect	Impaired distal acidification.	Reduced proximal HCO_3 reabsorption.	Decreased aldosterone secretion or aldosterone resistance.	Reduced sodium reabsorption.
Plasma HCO_3	Variable. May be below 10 mEq/L.	Usually 12 to 20 mEq/L.	Usually greater than 17 mEq/L.	Usually greater than 17 mEq/L.
Urine pH	Greater than 5.3.	Variable. Greater than 5.3 if the serum HCO_3 exceeds the tubule's HCO_3 reabsorptive threshold. Less than 5.3 when the serum HCO_3 is reduced to levels that can be largely reabsorbed despite defective proximal tubule reabsorptive mechanisms.	Variable. Usually greater than 5.3.	Variable. Usually greater than 5.3.
Plasma potassium	Usually reduced, but hyperkalemic forms exist; hypokalemia largely corrects with alkali therapy.	Reduced; made worse by bicarbonaturia induced by alkali therapy.	Increased; correcting the hyperkalemia alone will improve the acidosis by increasing ammonium availability.	Increased; correcting the hyperkalemia alone will improve the acidosis by increasing ammonium availability.
Urine anion gap	Positive	Negative	Positive	Positive
Urine calcium/creatinine ratio	Increased	Normal	Normal	Normal
Nephrolithiasis/nephrocalcinosis	Yes	No	No	No

RTA: renal tubular acidosis; HCO_3 : bicarbonate.

Proximal tubular solute handling and potential defects



Kwasica cewkowa bliższa

- Nerkowa kwasica cewkowa (NKC) bliższa (syn. kwasica cewkowa typu 2) to zespół zaburzeń spowodowanych upośledzeniem reabsorpcji wodorowęglanów (HCO_3^-) w bliższych cewkach nerkowych.
- NKC bliższa pierwotna (występuje rzadko, rozpoznawana zwykle w wieku niemowlęcym) może mieć postać rodzinną (dziedziczną) lub sporadyczną. **Przyczyny wtórnej NKC bliższej: wrodzone choroby metaboliczne (cystynoza, zespół Lowego, fruktozemia, tyrozynergia, choroba Wilsona), choroby ogólnoustrojowe (szpiczak plazmocytowy, amyloidoza nerek, zespół Sjögrena), zatrucia metalami ciężkimi (ołów, kadm, rtęć), stan po przeszczepieniu nerki.**
- Zmniejszenie zdolności do reabsorpcji HCO_3^- w cewce bliższej powoduje utratę HCO_3^- z moczem i rozwój kwasicy nieoddechowej. Gdy stężenie HCO_3^- w osoczu osiągnie 15–16 mmol/l, zmniejsza się ich utrata przez nerki i pH moczu obniża się do <5,5. **Kwasica zwykle jest umiarkowana i ma charakter samoograniczający się.** Luka anionowa surowicy jest prawidłowa, a stężenie chlorków w surowicy zwiększone (hiperchloremiczna kwasica nieoddechowa). Kwasicy towarzyszy często hipokaliemia, zwykle nasilająca się w czasie leczenia alkalizującego.

Kwasica cewkowa bliższa

- Choroba może mieć charakter trwały lub przemijający. U dorosłych najczęściej występuje postać wtórna; podejrzewaj ją w **razie kwasicy nieoddechowej z prawidłową luką anionową surowicy, stężeniem HCO_3^- zwykle >15 mmol/l i pH moczu $<5,5$.**
- Rozpoznanie: ocena frakcyjnego wydalania HCO_3^- , które wynosi $<3\%$, gdy stężenie HCO_3^- w surowicy jest małe, natomiast $>15\%$, gdy jest bliskie stężeniu prawidłowemu. Różnicowanie: NKC dalsza, NKC typu 4, kwasica mocznicowa, niemocznicowe kwasice nieoddechowe (najczęściej mleczanowa).
- **Leczenie: alkalizujące – regularne podawanie znacznych ilości wodorowęglan sodu lub mieszanki cytrynianów (roztwór Shohla) w dawkach odpowiadających 5–30 mmol HCO_3^- /kg/d. Zwykle niezbędne jest uzupełnianie utraty potasu. U dorosłych dążenie do prawidłowego stężenia HCO_3^- na ogół nie jest konieczne.** Roztwór Shohla (przygotowywany w aptece) zawiera w 1000 ml 140 g kwasu cytrynowego i 90 g cytrynian sodu (1 g NaHCO_3 = 12 mEq zasad, 10 ml roztworu Shohla = 10 mEq zasad).

Kwasice cewkowe dalsze

- **Kwasice cewkowe dalsze to zespoły spowodowane upośledzeniem wydzielania H^+ przez cewki dalsze. Jeżeli reabsorpcja HCO_3^- przez cewki bliższe jest prawidłowa, rozpoznaje się NKC typu 1, a gdy jest zmniejszona – NKC typu 3.**
- **NKC dalsza pierwotna może mieć postać rodzinną (dziedziczną) lub sporadyczną. Przyczyny wtórnej NKC dalszej: choroby powodujące wapnicę nerek (nadczynność przytarczyc, hiperkalciuria), choroby autoimmunologiczne (zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy), nefropatia zaporowa, autosomalna dominująca cewkowo-śródmiąższowa choroba nerek, odmiedniczkowe zapalenia nerek, choroba Wilsona, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, toksyczne uszkodzenie nerek (amfoterycyna B, węglan litu, amiloryd, cyklosporyna, toluen).**
- **Cechą stałą NKC dalszych jest niezdolność do obniżenia pH moczu $<5,5$ pomimo obecności kwasicy nieoddechowej. Następstwem upośledzonego wydzielania H^+ jest utrata sodu przez nerki z wtórną aktywacją układu RAA i zwiększeniem nerkowej utraty potasu. Często występuje hiperkalciuria i hipocytraturia (czynniki rozwoju wapnicy nerek i kamicy układu moczowego). Kwasica przebiega z prawidłową luką anionową surowicy i zwiększonym stężeniem chlorków (hiperchloremiczna kwasica nieoddechowa). Stężenie HCO_3^- w osoczu jest zmniejszone w różnym stopniu, zwykle <16 mmol/l, a w niektórych przypadkach nawet <10 mmol/l, a pH świeżo oddanego moczu wynosi $>5,5$.**

Kwasice cewkowe dalsze

- Obraz kliniczny zależy od nasilenia defektu cewkowego i obecności powikłań. Często stwierdza się zwapnienia w rdzeniu nerek, a kamica nerkowa występuje u ~50% dorosłych chorych. Wielomocz spowodowany upośledzeniem zagęszczania moczu jest prawie stałym i wczesnym objawem rozwijającej się wapnicy nerek. Hipokaliemia jest wynikiem utraty potasu z moczem, niekiedy nasilającej się w czasie leczenia alkalizującego.
- Rozpoznanie: NKC dalszą podejrzewaj u każdego chorego z kwasicą nieoddechową i prawidłową luką anionową surowicy oraz pH moczu >5,5. Różnicowanie: NKC bliższa, NKC typu 4, kwasica mocznicowa, niemocznicowe kwasice nieoddechowe.
- Leczenie: w celu zapewnienia prawidłowego stężenia HCO_3^- w osoczu stosuj wodorowęglan sodu lub roztwór cytrynianów (NKC typu 1: 0,5–1,0 [maks. 3,0] mmol/kg/d; NKC typu 3: 5–10 mmol/kg/d; dawkę dobową podziel na 4–6 porcji). Równocześnie uzupełniaj niedobory potasu.

Nerkowa kwasica cewkowa typu 4

Syn. hiperkaliemiczna kwasica cewkowa – jest zespołem zaburzeń metabolicznych rozwijających w wyniku niedoboru aldosteronu lub oporności cewki dalszej na jego działanie. Jest najczęstszą postacią NKC u dorosłych.

Główne przyczyny u dorosłych:

- 1) hipoaldosteronizm hiporeninowy – nefropatia cukrzycowa, przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, nefropatia zaporowa, leki hamujące uwalnianie reniny (β -blokery, NSLPZ)**
- 2) hipoaldosteronizm z dużym stężeniem reniny – pierwotna niedoczynność nadnerczy, stan po obustronnej adrenalektomii, leki hamujące wytwarzanie aldosteronu (ACEI, ARB, heparyna, cyklosporyna, aliskiren)**
- 3) oporność na aldosteron – spironolakton, eplerenon, amylorid, triamteren, trimetoprim, pentamidyna, cyklosporyna, takrolimus.**

Przebieg zwykle bezobjawowy, jeżeli nie występuje ciężka hiperkaliemia.

Stwierdza się objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby podstawowej, a w badaniach pomocniczych łagodną lub umiarkowaną hiperkaliemię oraz łagodną kwasicę nieoddechową (stężenie HCO_3^- 18–22 mmol/l) z prawidłową luką anionową. Zdolność do wytwarzania moczu o pH <5,5 jest zachowana.

Nerkowa kwasica cewkowa typu 4

Rozpoznanie: NKC typu 4 podejrzewaj u wszystkich chorych z łagodną kwasicą **nieoddechową, prawidłową luką anionową surowicy i hiperkaliemią (diagnostyka przyczyny hiperkaliemii)**. Stężenie HCO_3^- w osoczu zwykle wynosi $>15 \text{ mmol/l}$, a pH moczu $<5,5$.

Leczenie: wyrównanie hiperkaliemii, co prowadzi do wyrównania kwasicy metabolicznej.

- 1) Odstaw leki zwiększające stężenie potasu w surowicy i ogranicz zawartość potasu w diecie. Lecz chorobę podstawową, np. niewydolność kory nadnerczy lub zaostrzenie nefropatii zaporowej.
- 2) Jeśli kaliemia nie ulegnie normalizacji → diuretyk o działaniu kaliuretycznym: pętlowy, np. furosemid $20\text{--}80 \text{ mg } 1 \times \text{dz.}$ lub tiazydowy, np. hydrochlorotiazyd $25\text{--}50 \text{ mg } 1 \times \text{dz.}$
- 3) Jeśli powyższe postępowanie nieskuteczne → wodorowęglan sodu $1,0 \text{ g } 3\text{--}4 \times \text{dz.}$, który wyrównuje kwasicę i zwiększa wydalanie potasu, oraz fluorokortyzon(Cortineff) $0,1\text{--}0,3 \text{ mg/d.}$

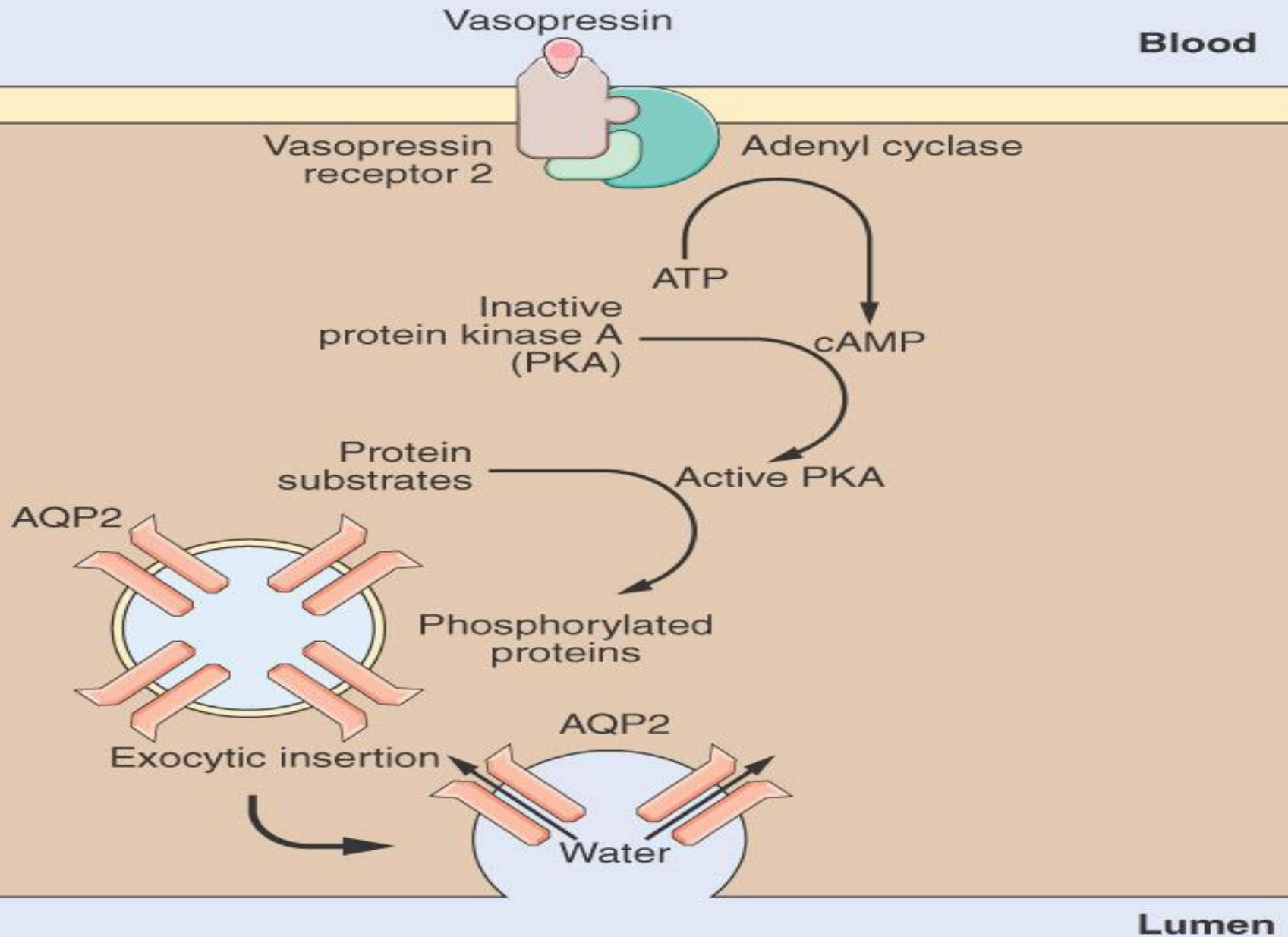
Glukozuria nerkowa

- **Wrodzone izolowane zaburzenie reabsorpcji glukozy w cewce proksymalnej**
- **Glukozuria wtórna spowodowana toksycznym uszkodzeniem cewek, najczęściej jest elementem zespołu Fanconiego**
- **Prawidłowa glikemia w surowicy**
- **Pierwotna glukozuria bezobjawowa**
- **Nie wymaga leczenia, rokowanie dobre**

Moczówka prosta nerkowa

- Moczówka prosta nerkowa (syn. nerkowopochodna) jest spowodowana **zaburzeniem odpowiedzi cewek nerkowych na działanie wazopresyny**. W zależności od stopnia defektu zagęszczania moczu wyróżnia się postać całkowitą i częściową.
- **Postaci pierwotne (wrodzone) są skutkiem mutacji genu receptora V_2 wazopresyny w cewce zbiorczej lub genu kodującego system kanałów wodnych – akwaporyny 2.** Postaci wtórne (nabyte), zwykle częściowe, są wynikiem zaburzeń wytwarzania odpowiednio wysokiego ciśnienia osmotycznego w rdzeniu nerki (faza wielomoczu po ostrej martwicy cewek nerkowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, nefropatia zaporowa, autosomalna dominująca cewkowo-śródmiąższowa choroba nerek, szpiczak plazmocytowy, amyloidoza nerek, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, odrzucanie przeszczepionej nerki) albo następstwem zmniejszonej wrażliwości receptora wazopresyny w cewkach nerkowych (leki [lit, demeklocyklina, amfoterycyna B], hipokaliemia, hiperkalcemia).

Water reabsorption in the distal tubule



Moczówka prosta nerkowa

- **Objawia się wielomoczem i polidypsją, a w postaciach wtórnych (nabytych) występują również objawy choroby podstawowej. Gdy podaż płynów jest niedostateczna, rozwija się odwodnienie hipertoniczne.**
- **Rozpoznanie: w różnicowaniu wielomoczu należy uwzględnić moczówkę pochodzenia centralnego i polidypsję pierwotną (psychogenną). W moczówce nerkowej całkowitej, w odróżnieniu od postaci centralnej (neurohormonalnej), nie następują istotne zmiany objętości i osmolalności wydalanego moczu po podaniu desmopresyny.**
- **Leczenie: odpowiednia podaż płynów oraz wyrównywanie odwodnienia hipertonicznego. Ograniczenie w diecie sodu i nadmiaru białka zmniejsza diurezę i ułatwia utrzymanie prawidłowego nawodnienia. W przypadkach wtórnych usunięcie przyczyny prowadzi do ustąpienia moczówki.**

Cystynuria

- Cystynuria jest wrodzoną chorobą spowodowaną defektem swoistego układu transportowego w cewkach nerkowych i w przewodzie pokarmowym, dotyczącym cystyny i dwuzasadowych aminokwasów: lizyny, ornityny i argininy. Występuje z częstością 1/7000–15 000. Dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna.
- Nadmierne wydalenie słabo rozpuszczalnej w moczu cystyny jest powodem kamicy cystynowej, która może się ujawnić już u niemowląt, ale zwykle występuje po 20. rż. Cystynurię należy wykluczyć u wszystkich chorych z kamicią nerkową.
- Leczenie: celem jest zwiększenie rozpuszczalności cystyny w moczu. Polega na zwiększeniu podaży płynów, również w nocy, u dorosłych do ~4 l/d, alkalizacji moczu i leczeniu farmakologicznym.

Tubulopatie przebiegające z hipokaliemią

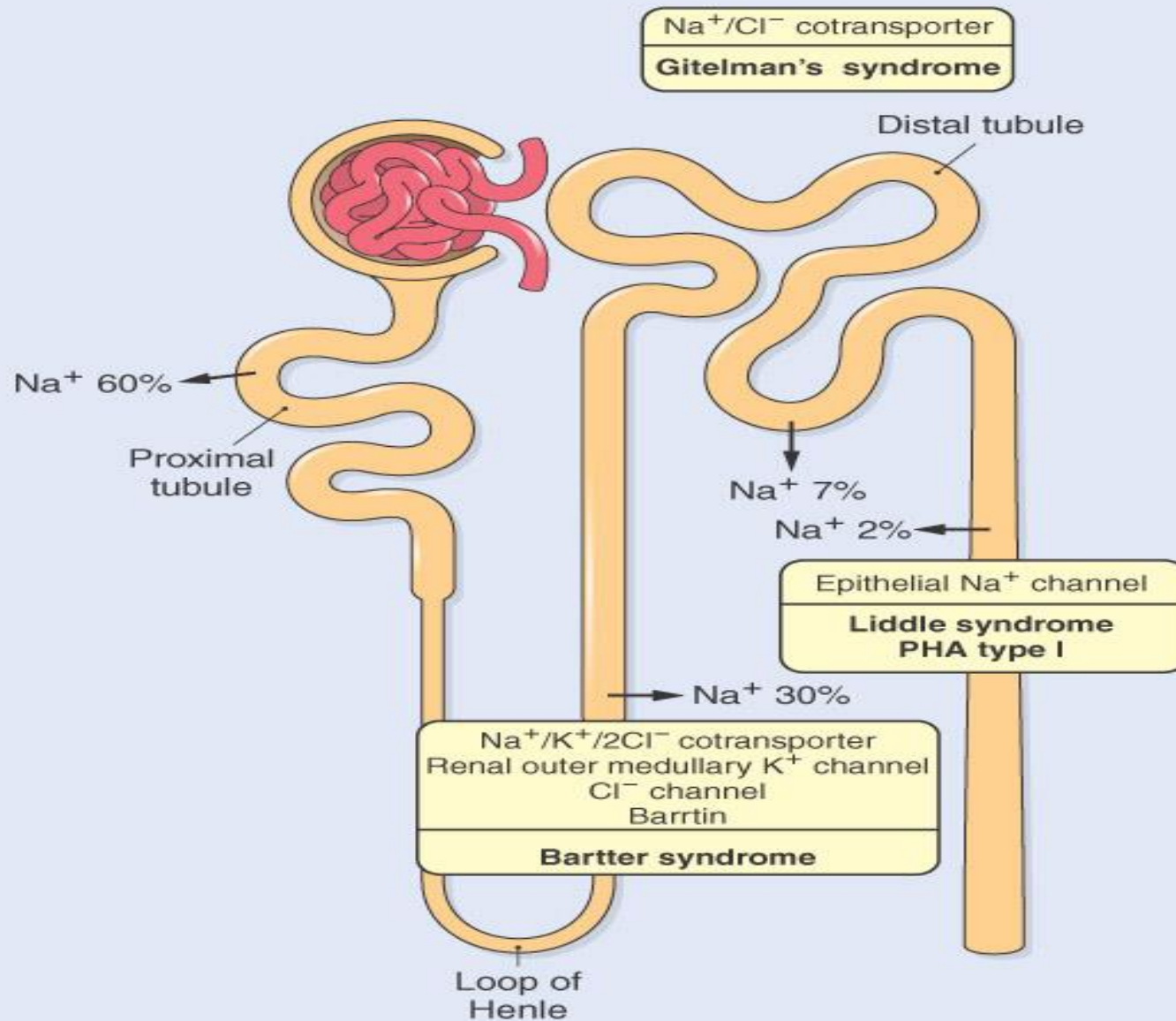
Zespół Gitelmana jest spowodowany defektem wrażliwego na tiazidy współtransportera NaCl w cewce krętej dalszej (cecha autosomalna recesywna). Przypuszczalnie jest przyczyną ~50% przypadków przewlekłej hipokaliemii u dorosłych. Główne zaburzenia biochemiczne to hipokaliemia i zasadowica nieoddechowa; ponadto hipomagnezemia, hipermagnezuria oraz hipokalciuria. Ciśnienie krwi jest prawidłowe, zdolność zagęszczania moczu jest zachowana i zwykle nie ma wielomoczu. Rozpoznanie różnicowe obejmuje inne przyczyny przewlekłej hipokaliemii

Leczenie: wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych, przede wszystkim hipomagnezemii. Najczęściej stosuje się chlorek magnezu, gdyż wyrównuje on również utratę Cl^- z moczem. Dawkę dobową (zwykle 3–6 mg $\text{Mg}^{+2}/\text{kg}/\text{d}$) dobiera się indywidualnie i dzieli na porcje przyjmowane co 6–8 h. Tylko część chorych wymaga stosowania potasu lub diuretyków oszczędzających potas w celu wyrównania kaliemii, a następnie jej utrzymania w zakresie prawidłowym.

Tubulopatie przebiegające z hipokaliemią

Zespół Barttera jest spowodowany wrodzonym defektem reabsorpcji Cl^- w grubym odcinku wstępującego ramienia pętli nefronu (Henlego), co prowadzi do zmniejszenia reabsorpcji Na^+ w tym odcinku i zwiększonej wymiany Na^+ na K^+ i H^+ w cewce dalszej. Następstwem jest hiperkaliuria, hipokaliemia i zasadowica nieoddechowa. Może występować hiperkalciuria, znacznie rzadziej hipomagnezemia z hipermagnezurią. Ciśnienie tętnicze jest prawidłowe. Może występować wielomocz. Rozpoznanie różnicowe obejmuje inne przyczyny przewlekłej hipokaliemii. Leczenie: KCl *p.o.* 100–300 mmol/d w 6 porcjach. Często konieczne również uzupełnianie magnezu. Zmniejszenie utraty potasu przez nerki można osiągnąć, stosując inhibitory syntezy prostaglandyn (indometacyna) i leki zmniejszające wydzielanie potasu przez cewki dalsze (triamteren, spironolakton). Ponadto w niektórych przypadkach można podawać leki hamujące wytwarzanie reniny (propranolol) lub ACEI.

Pathways and mediators of Na^+ reabsorption



Zespół Fanconiego

Zespół Fanconiego jest spowodowany złożonym defektem cewki bliższej dotyczącym reabsorpcji aminokwasów, glukozy i fosforanów, niekiedy też HCO_3^- , kwasu moczowego, cytrynianów, białek drobnocząsteczkowych, magnezu, wapnia, potasu i wody.

Może być pierwotny (wrodzony) lub wtórny (nabyty), w przebiegu cystynozy, po zatruciu metalami ciężkimi (ołowiem, kadmem, rtęcią) oraz w przebiegu szpiczaka plazmocytozowego, torbielowatości nerek, zespołu nerczycowego, cewkowo-śródmiażdżowego zapalenia nerek.

Objawy są następstwem nerkowej utraty fosforanów, HCO_3^- , potasu i wody.

U dorosłych pierwszymi objawami zespołu Fanconiego mogą być: ogólne osłabienie, wielomocz, ból i zniekształcenia kości, niekiedy patologiczne złamania, zmniejszenie napięcia mięśni, aż do wiotkich porażen przy dużym niedoborze potasu.

W postaciach wtórnych skuteczne leczenie choroby podstawowej może spowodować ustąpienie zespołu Fanconiego.

Leczenie: objawowe – wyrównywanie zaburzeń homeostazy.

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 określany jako ADTKD- <i>HNF1B</i>	<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 gwiaździak olbrzymiokomórkowy: astrocytoma; SEGA), zmiany w nerkach 50-70% (nerki wielotorbielowate, angiomiolipoma AML), zmiany oczne 50% (hamartoma), lymphangioleiomyomatosis 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	Gen(y)	Rodzaj dziedziczenia	Wywiad rodzinny	Cechy kliniczne
Choroba von Hippel-Lindau	VHL	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 określana jako ADTKD-MUC1 (<i>typ1</i>); ADTKD-UMOD (<i>typ2</i>)	MUC1 UMOD	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. Nefrokalcynoza 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

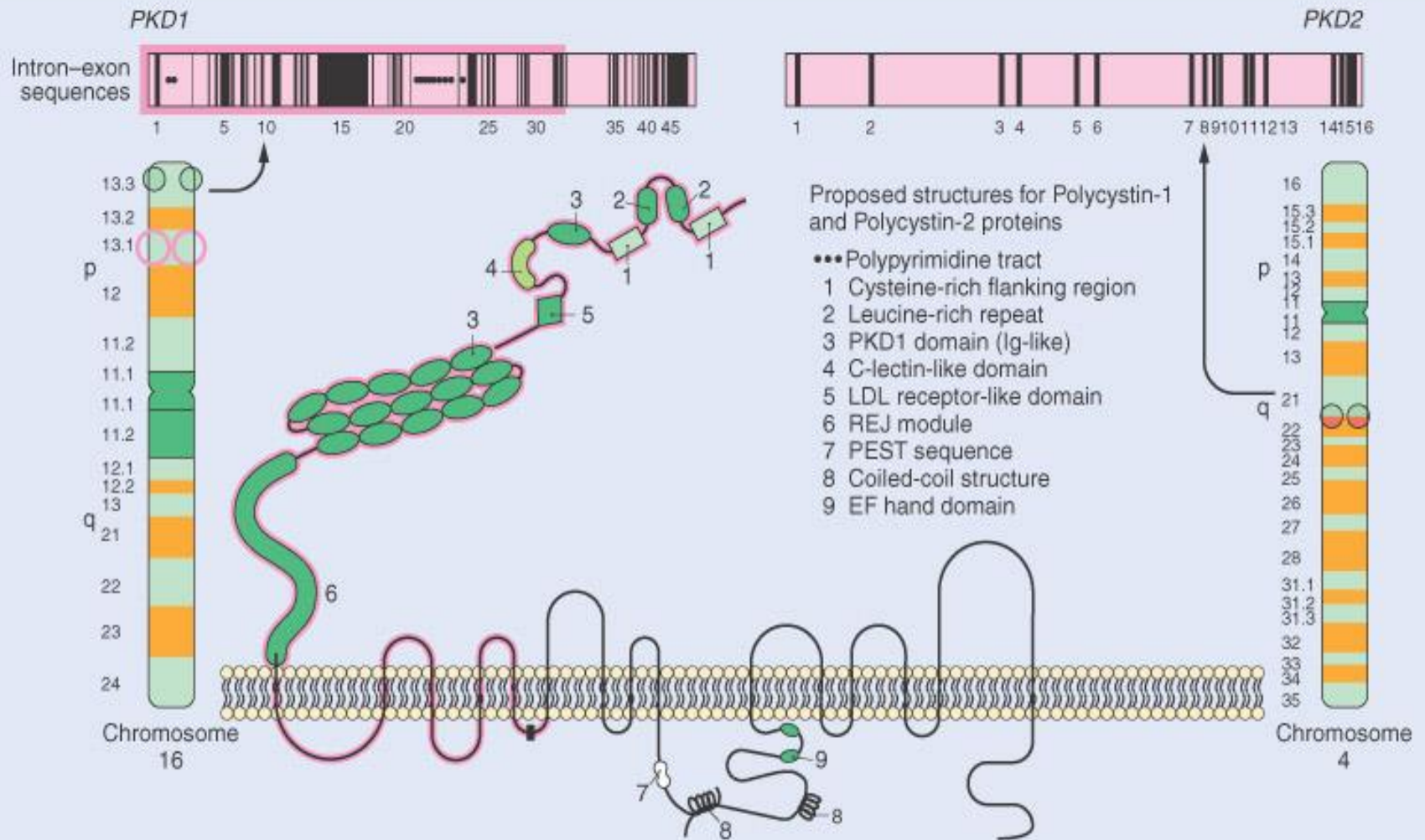
ADPKD- zwyrodnienie wielotorbielowate nerek

Uwarunkowane genetycznie występowanie licznych torbieli w korze i rdzeniu nerki. Postać autosomalna dominująca (ADPKD) ujawnia się u osób dorosłych i jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą nerek (1/400–1000 urodzeń), wykrywaną zwykle między 10. a 30. rż.; odpowiada za 8–15% przypadków schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego. Postać autosomalna recesywna (ARPKD) występuje z częstością ~1/20 000 urodzeń i ujawnia się już u niemowląt (bywa wykrywana prenatalnie).

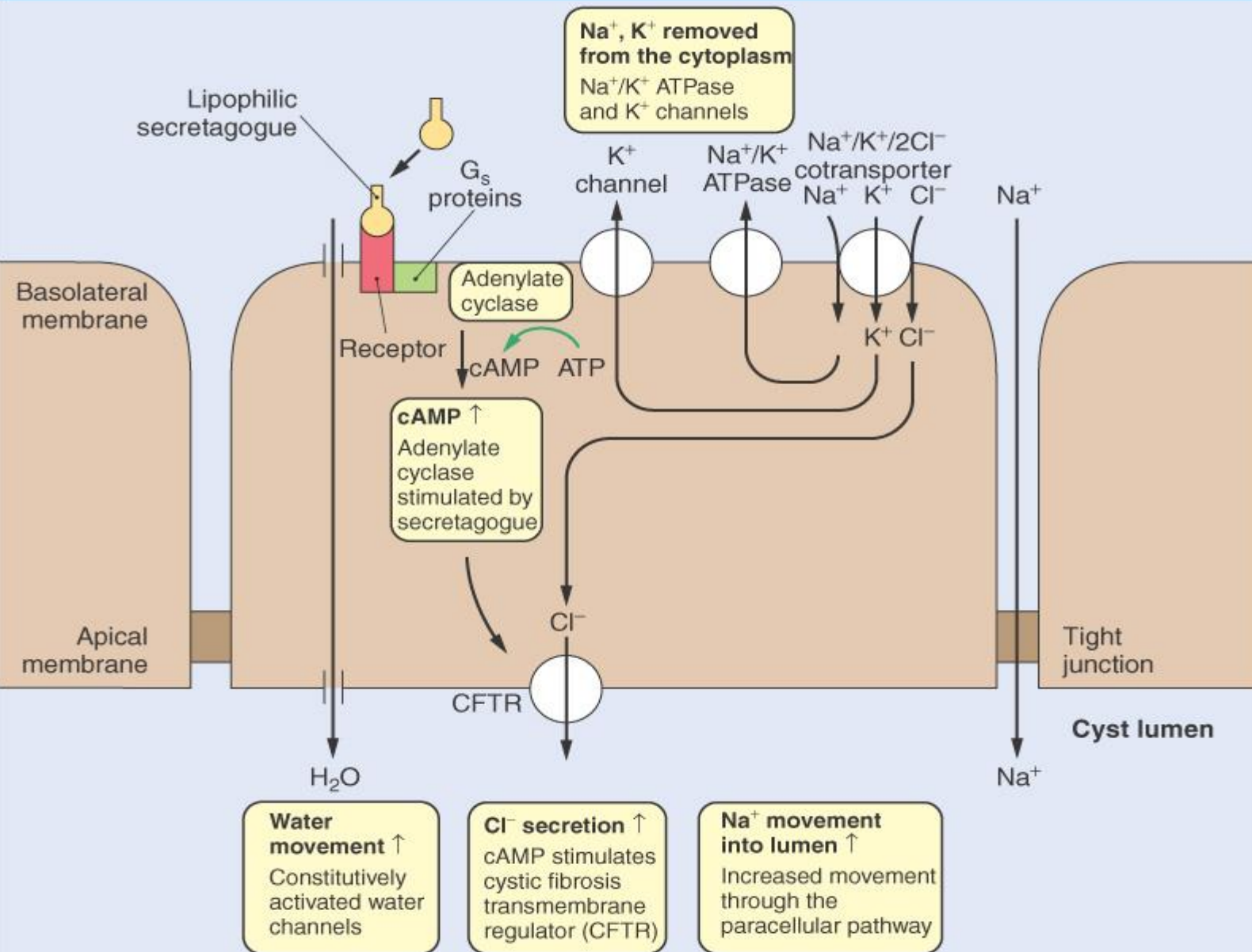
Przez wiele lat choroba może przebiegać bezobjawowo i stosunkowo często PKD wykrywa się przypadkowo w trakcie wykonywania badań obrazowych narządów jamy brzusznej z innych wskazań. Pierwszym objawem może być nadciśnienie tętnicze lub inne powikłania PNN w zależności od wartości GFR. Typowym objawem jest ból w okolicy lędźwiowej i krwimocz, będące następstwem pęknięcia torbieli. W ~20% przypadków rozwija się kamica nerkowa. U części chorych występują również zmiany pozanerkowe: torbiele wątroby (u ~60%, bardzo rzadko są przyczyną problemów klinicznych), tętniaki wewnątrzczaszkowe (u 4–8% osób z bezobjawową PKD; stanowią przyczynę ~10% zgonów), torbiele trzustki (prawie zawsze bezobjawowe).



Polycystins

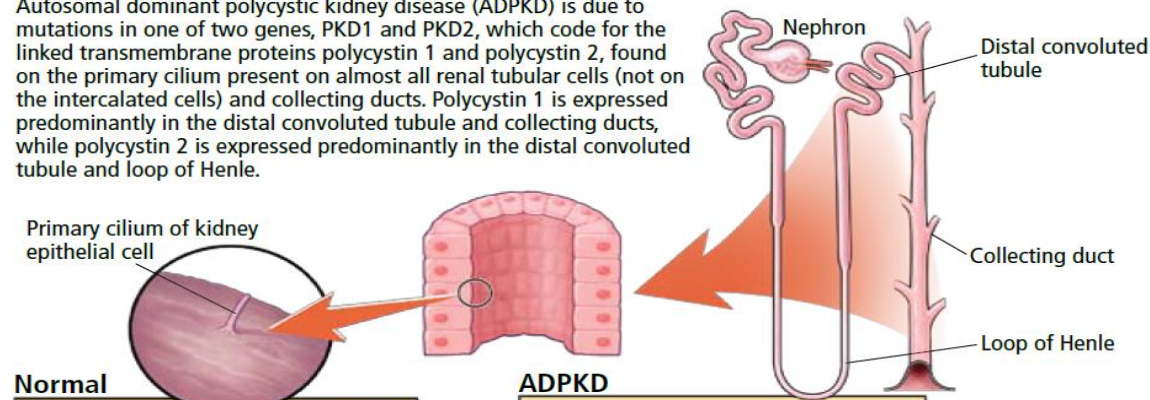


Fluid secretion in cyst epithelial cells

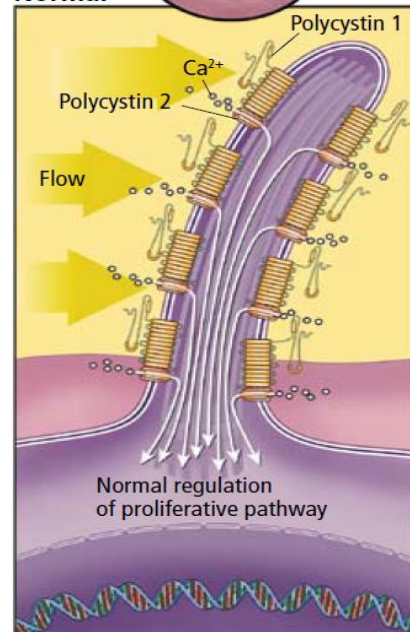


Polycystin and ADPKD

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is due to mutations in one of two genes, PKD1 and PKD2, which code for the linked transmembrane proteins polycystin 1 and polycystin 2, found on the primary cilium present on almost all renal tubular cells (not on the intercalated cells) and collecting ducts. Polycystin 1 is expressed predominantly in the distal convoluted tubule and collecting ducts, while polycystin 2 is expressed predominantly in the distal convoluted tubule and loop of Henle.

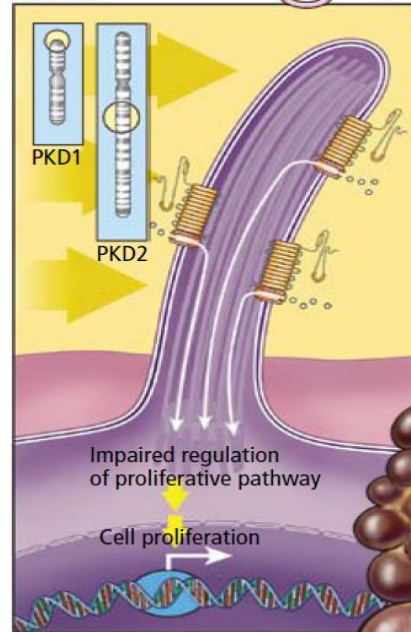


Normal

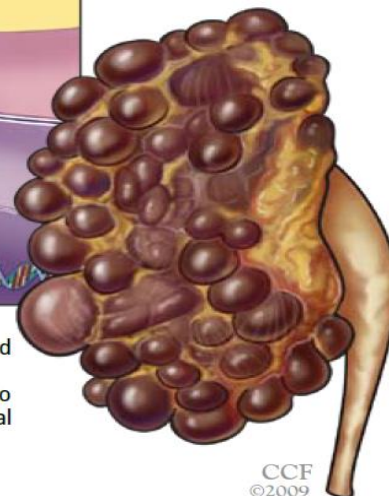


In the normal kidney, polycystin 1 and polycystin 2 on the surface of the primary cilium function as a mechanoreceptor regulating calcium entry. Intracellular pathways are activated that inhibit cell proliferation.

ADPKD



In ADPKD, with insufficient or abnormal polycystins and impaired calcium entry, proliferative cell pathways are dominant, leading to cyst formation and ultimately renal failure.



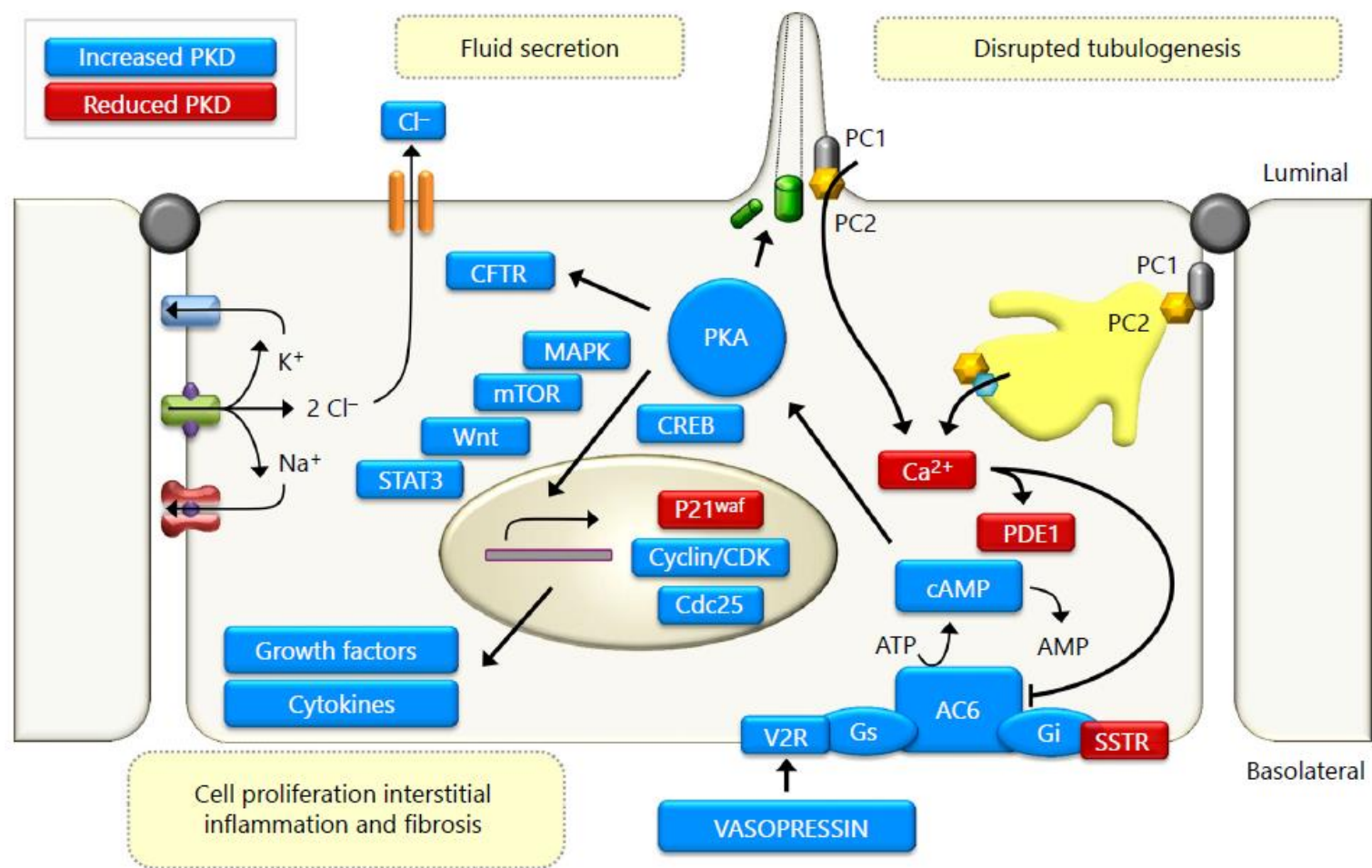


Fig. 1. Intracellular signaling in tubular cells of the collecting duct in ADPKD and the role of vasopressin.

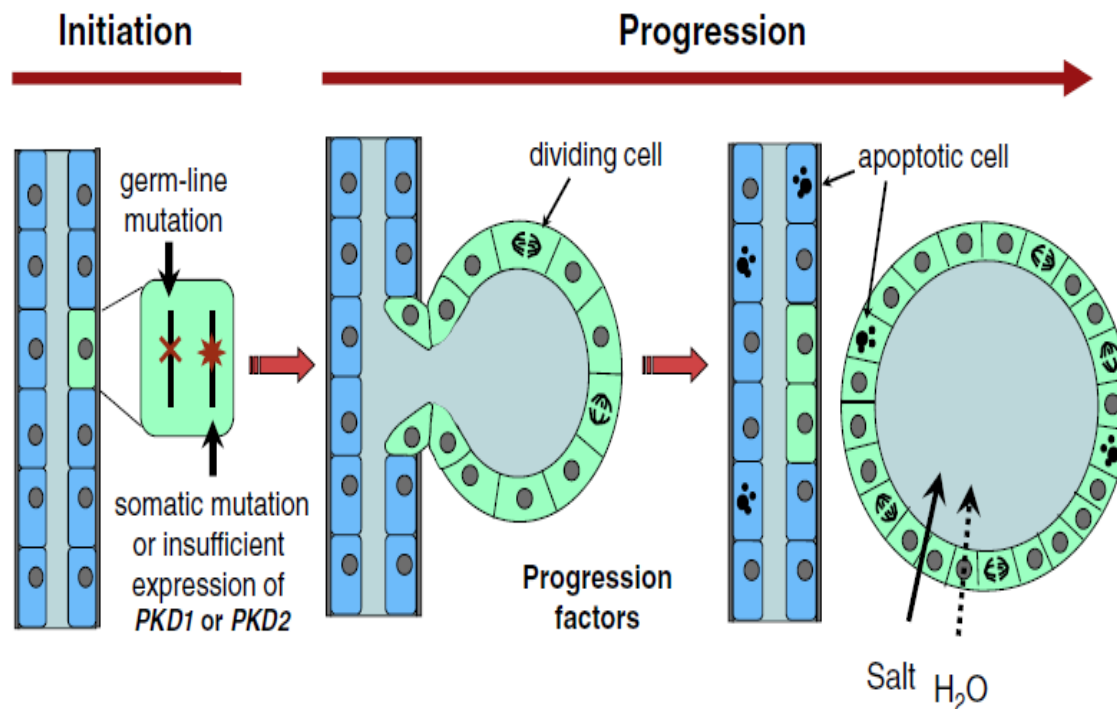


Fig. 1. Schematic diagram illustrating the initiation and progression of cyst formation. In ADPKD, all cells harbor a germ-line mutation in one allele of either *PKD1* or *PKD2*; however, a somatic mutation or insufficient expression of non-mutated allele is thought to initiate cyst formation. Progression factors, including arginine vasopressin and other cAMP agonists, stimulate cell proliferation and NaCl and water secretion causing cyst expansion [modified from Grantham et al., *Kidney Int.* 73: 108–116, 2007].

ADPKD

Rozpoznanie: na podstawie badań obrazowych, głównie USG – liczne torbiele w obu nerkach i znaczne powiększenie nerek. Nie wykonuje się rutynowo badań genetycznych.

Kryteria rozpoznania ADPKD wg Ravina – mnogie torbiele w obu nerkach:

- 1) u chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym –** do 30. rż. ≥ 2 torbiele w jednej lub obu nerkach łącznie, 30.–59. rż. ≥ 2 torbiele w każdej nerce i ≥ 60 . rż. ≥ 4 torbiele w każdej nerce
- 2) u chorych z ujemnym wywiadem rodzinnym –** odpowiednio ≥ 5 , ≥ 5 i ≥ 8 .

Najczęściej konieczne różnicowanie z mnogimi torbielami prostymi. Za PKD przemawiają: dodatni wywiad rodzinny i obecność zmian pozanerkowych.

Leczenie: objawowe i wspomagające, jak w PNN. Bardzo ważna jest normalizacja ciśnienia tętniczego (lekami pierwszego wyboru są leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron). Stosowanie tolwaptanu (i) (antagonisty receptora wazopresynowego V2) może opóźnić wystąpienie niewydolności nerek i zahamować powiększanie się torbieli. Leczenie to może przynieść największe korzyści chorym < 50 . rż., w stadium G1–3a PChN, z utratą eGFR > 5 ml/min/1,73 m²/rok i zwiększaniem się objętości nerek $> 5\%$ /rok. Rozpoczyna się od mniejszych dawek (45 mg rano i 15 mg wieczorem) i zwiększa stopniowo do maksymalnych zalecanych (90 mg rano i 30 mg wieczorem). Głównym skutkiem niepożądanym jest wielomocz. W okresie epizodów krwimoczu zaleca się odpoczynek w łóżku i leki przeciwbólowe. Chorzy na PKD ze schyłkową niewydolnością nerek są doskonałymi kandydatami do przeszczepienia nerki ze względu na nieimmunologiczny charakter choroby.

ADPKD is a systemic disease – with both renal- and extra-renal manifestations

Renal manifestations^{1,2}

Hypertension

Haematuria

Polyuria

Nocturia

Palpable kidneys

Kidney stones

Abdominal/flank pain

Hernia

Renal artery/vein occlusions

Recurrent UTIs

Extra-renal manifestations^{2,3,4}

Aneurisms

Dura and arachnoid cysts

Vascular dissections

Valvular heart disease

Dilated cardiomyopathy

Pericardial infusion

Bile duct dilation

Diverticulosis

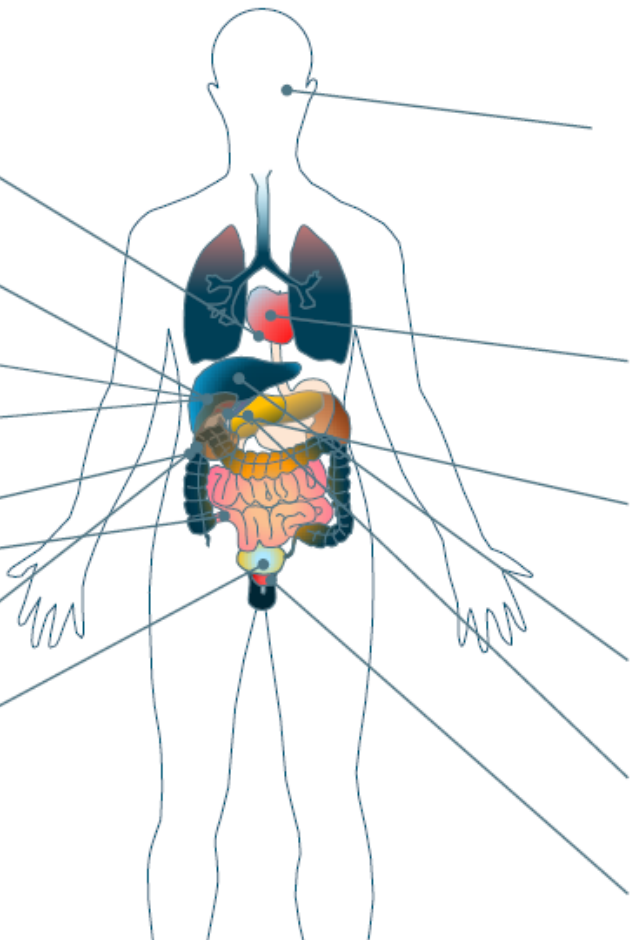
Hepatic cysts

Pancreatic cysts

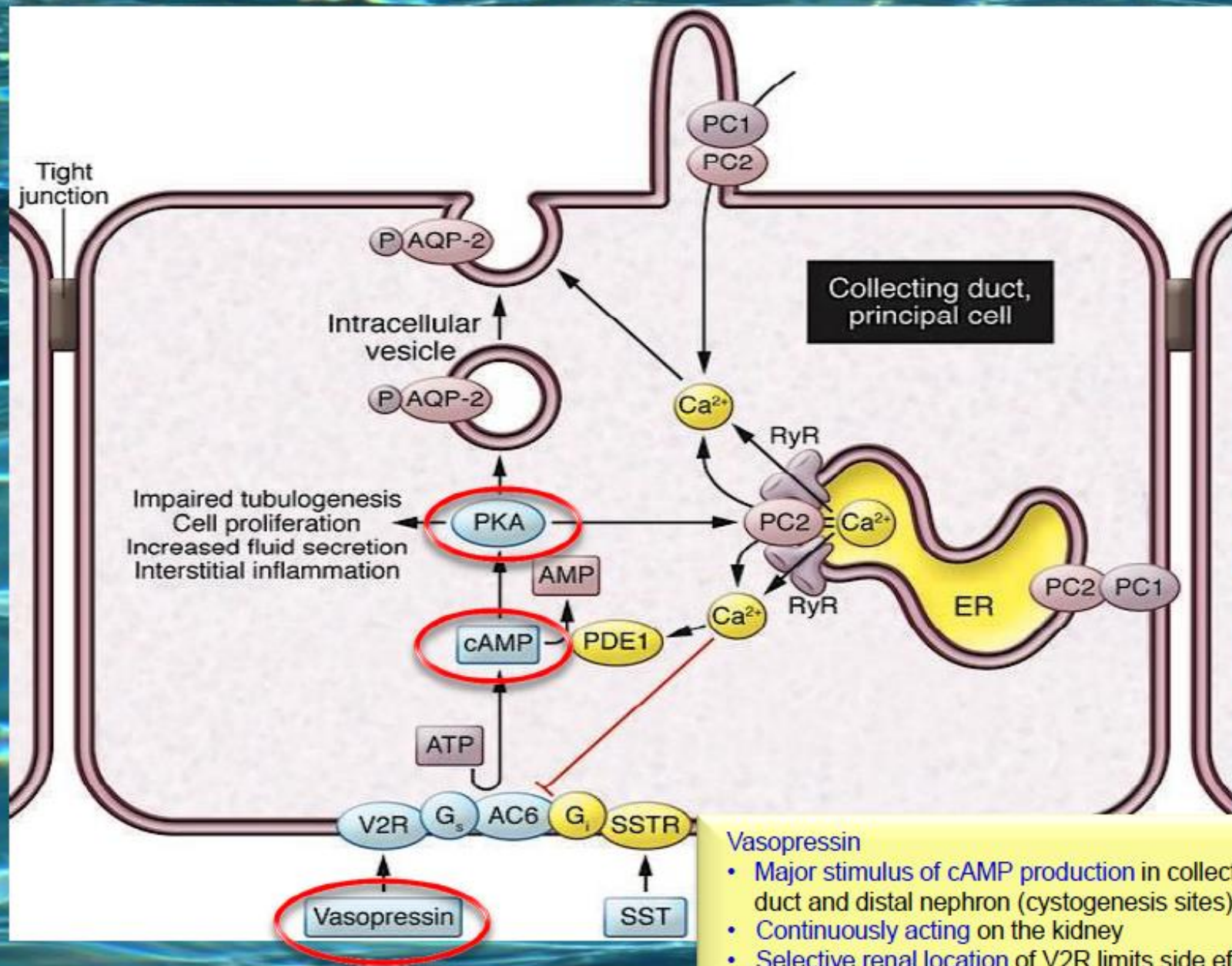
Intraductal papillary mucinous

Neoplasms

Male infertility (seminal vesicle cysts)



Rationale for V2R Antagonism in ADPKD



Vasopressin

- Major stimulus of cAMP production in collecting duct and distal nephron (cystogenesis sites)
- Continuously acting on the kidney
- Selective renal location of V2R limits side effects

Rationale for Water Therapy in ADPKD

- cAMP is one of the key drivers of cyst enlargement
- In animal models, ingestion of large amounts of water promotes diuresis by suppressing plasma levels of arginine vasopressin (AVP) and renal levels of cAMP, slowing cyst progression

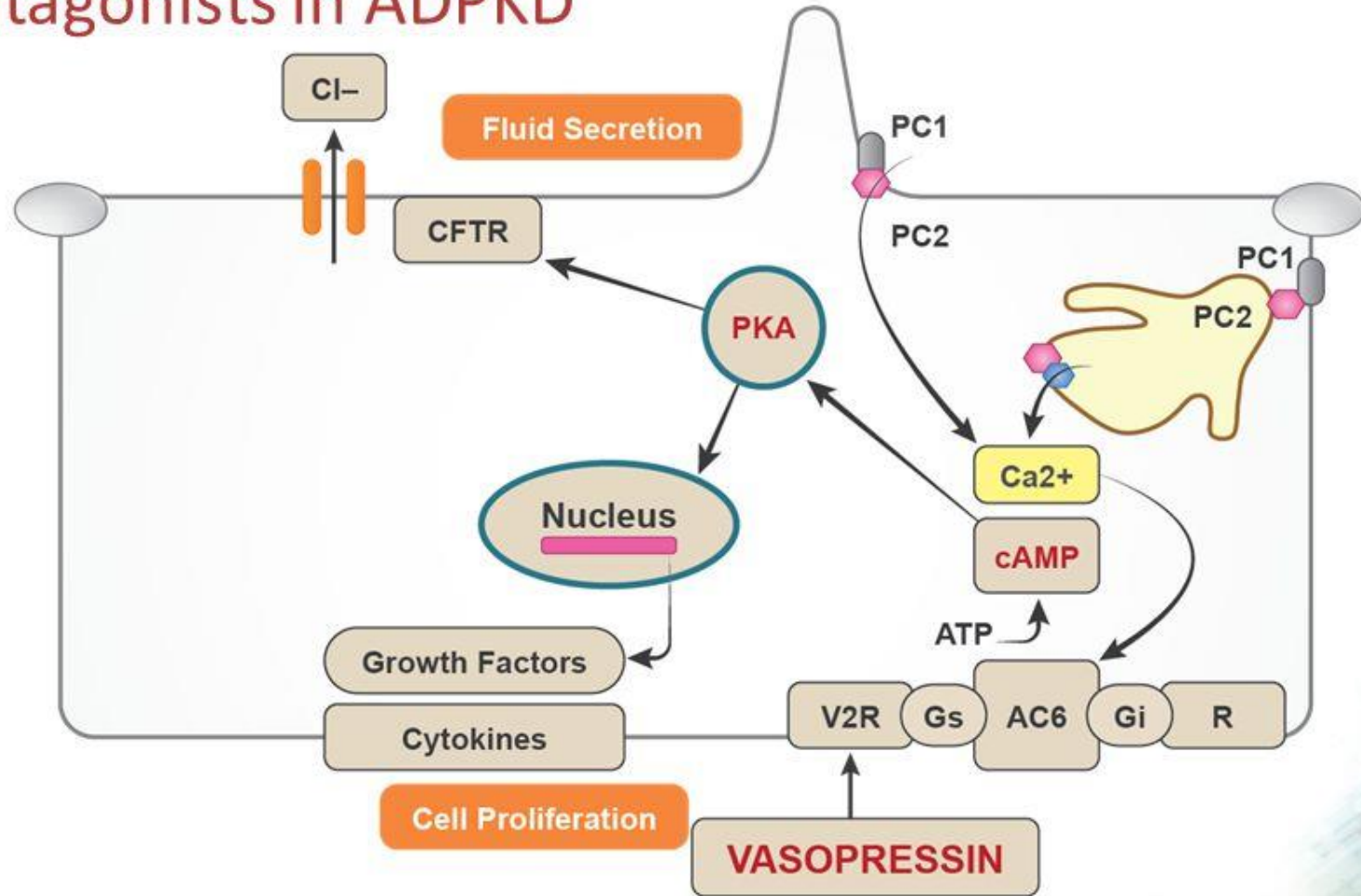


Summary: Current Understanding of Water Therapy for ADPKD

- There is no consensus as to whether increased water can alter the natural course of disease
- The size and quality of the limited available evidence makes definitive conclusions impossible at this point
- There is no consensus or evidence on the appropriate volume of water to recommend
 - 3-4 L daily may be appropriate
 - It is unknown if goals can be achieved over the longer term
- Increased water consumption does have known benefits for prevention of nephrolithiasis¹
- Adherence to water therapy is difficult for many patients



Mechanism of Action of Vasopressin-2-receptor Antagonists in ADPKD



AC6: adenylate cyclase 6; Ca²⁺: calcium; Cl⁻: Chloride; CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; Gi & Gs: G proteins; mTOR: mammalian target of rapamycin; PC1: polycystin-1; PC2: polycystin-2; PKA: protein kinase A; R: somatostatin receptor; V2R: vasopressin 2 receptor. Adapted from Alam A, et al. *Am J Kidney Dis* 2015; in press.



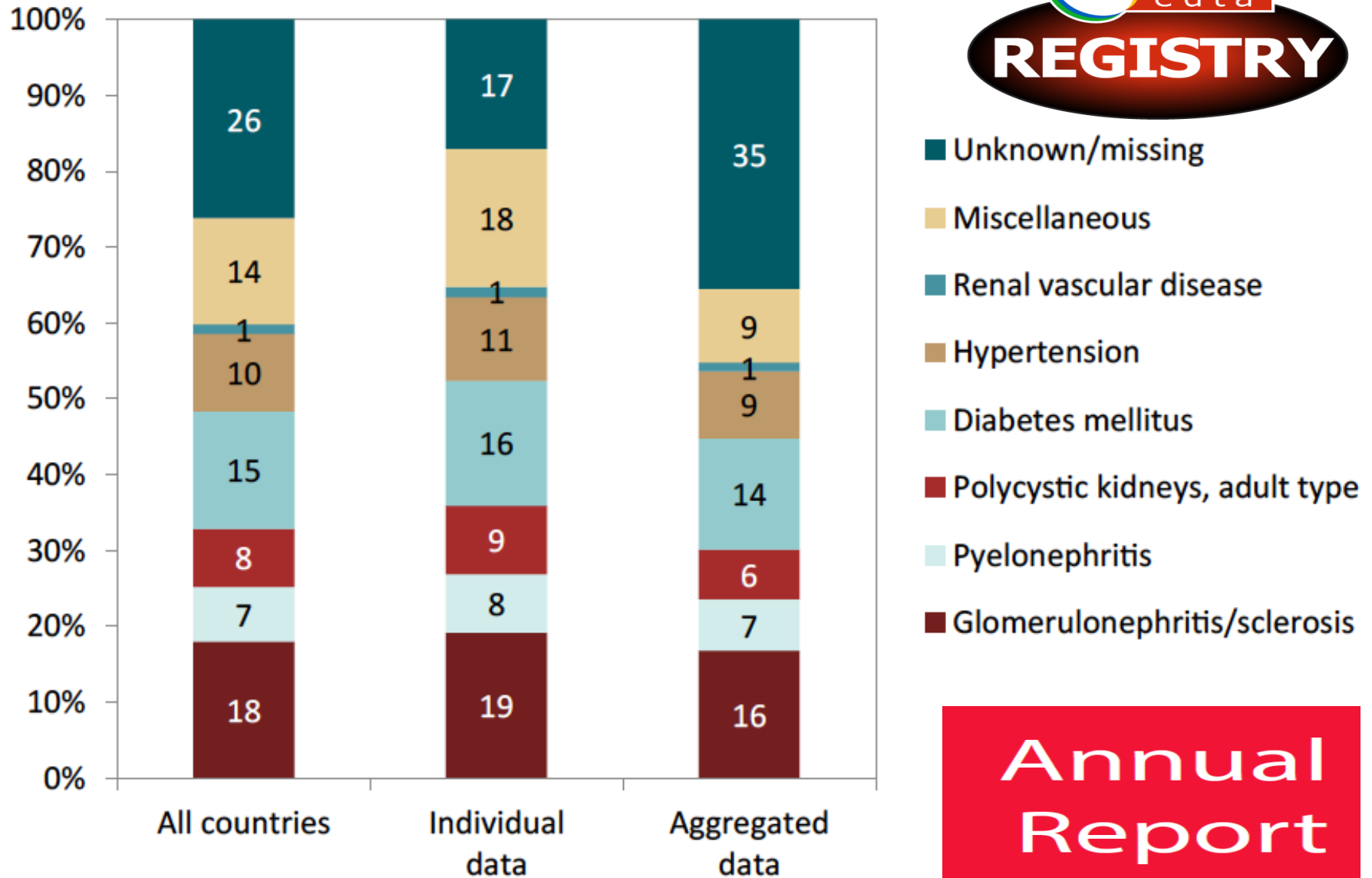
Tolvaptan for the Treatment of ADPKD: Conclusions

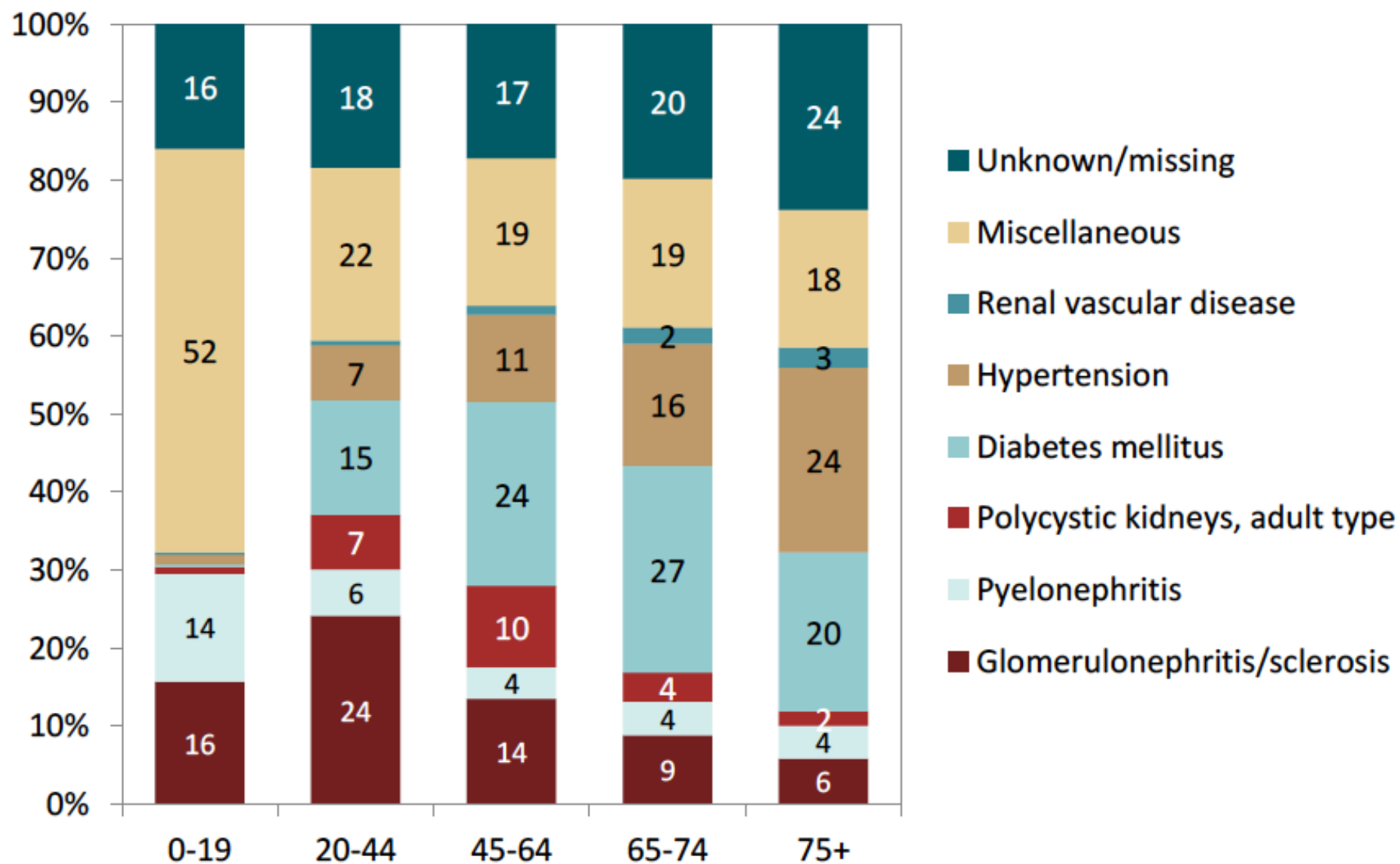
- In the pivotal clinical study, tolvaptan showed efficacy in:
 - Slowing progression of increase in kidney volume
 - Slowing deterioration of kidney function
 - Improving symptoms (*e.g.*, pain)
- Signal of liver toxicity in the pivotal trial led to the recommendations for monitoring at baseline and throughout treatment



Ongoing trials of treatment therapies for ADPKD.

Drug / Treatment	Trial Identification	Enrolled	Outcome
Octreotide-LAR	NCT01377246, ALADIN2	100 ADPKD	Slow progression of eGFR decline and TKV
Lanreotide	NCT02127437, LIPS	156 ADPKD	Slow progression of eGFR
Pasireotide-LAR	NCT01670110, SOM230	48 PLD	Change in liver volume, change eGFR and TKV
Tesevatinib	NCT03203642	100 ADPKD	Change in TKV
Metformin	NCT02656017, TAME	97 ADPKD	Slow progression of eGFR and TKV
Metformin	NCT02903511	50 ADPKD	Slow progression of eGFR and TKV
Pioglitazone	NCT02697617, PIOPKD	18 ADPKD	TKV and cyst growth in kidney and liver
Niacinamide	NCT02140814, NIAC-PKD1	10 ADPKD	Slow progression of eGFR and TKV
Venglustat	NCT03523728, STAGED-PKD	560 ADPKD	Slow progression of eGFR and TKV, assess safety profile
Lixivaptan	NCT03487913, ELiSA	32 ADPKD	Safety, tolerability, pharmacokinetics, profile of metabolites
Vessix Renal Denervation System	NCT02746419	20 ADPKD	Pain control and adverse effects of denervation
Sirolimus	NCT02055079	68 ADPKD	Slow progression of eGFR and TKV





Torbiele proste nerek

Zwykle pojedyncze torbiele nabyte występujące u osób bez zaawansowanej PNN i niespełniające kryteriów rozpoznania wielotorbielowatego zwyrodnienia nerek. Częstość występowania u osób dorosłych wynosi ~30% i wzrasta z wiekiem. Torbiele proste nerek mogą się powiększać z wiekiem. Najczęściej nie powodują żadnych objawów. Jeśli są duże (>50 mm), może występować ból w boku lub okolicy lędźwiowej, uczucie pełności i ucisku w brzuchu oraz nieswoiste objawy żołądkowo-jelitowe. Możliwe powikłania to krwimocz i zakażenie zawartości torbieli.

Rozpoznanie: podstawową metodą jest USG; TK i MR wykorzystuje się głównie w diagnostyce różnicowej. Najważniejsze jest wykluczenie nowotworu.

Leczenie: bezobjawowe torbiele proste nerek wymagają jedynie obserwacji (USG 1 ×/rok). Jeśli występują objawy (zwłaszcza ból okolicy lędźwiowej lub brzucha) albo gdy torbiel uciska narządy sąsiednie, to leczenie polega na opróżnieniu i sklerotyzacji (wstrzyknięcie do torbieli 95% etanolu) lub chirurgicznym usunięciu torbieli.

Definition of Bosniak classification of cystic renal masses by CT scanning

Category I - Simple benign cyst with the following features:
Hairline thin wall.
Density less than 20 Hounsfield units (similar to water).
Does not contain septa, calcification, or solid components.
Does not enhance.
Category II - Cystic lesions with the following features:
A few hairline thin septa.
"Perceived" enhancement may be present. There is no measurable enhancement.
Uniformly high attenuation lesions <3 cm that are well marginated and do not enhance fall into this category.
Category IIF - Minimally complicated cysts that do not neatly fall into category II. These lesions are generally well marginated but have some suspicious features that require follow-up:
Multiple hairline thin septa or minimal smooth thickening of the wall or septa.
"Perceived" enhancement of septa or wall may be present.
Thick and nodular calcification of the wall or septa, but no measurable contrast enhancement is present.
Totally intrarenal, nonenhancing, high attenuation lesions >3 cm in diameter fall in this category.
Category III - True indeterminate cystic masses that typically undergo surgical evaluation, although many lesions are benign. These lesions show the following:
Thickened irregular or smooth walls or septa in which measurable enhancement is present.
Category IV - These mostly malignant lesions have the following features:
All category III criteria.
Enhancing soft-tissue components adjacent to, but independent of, the wall or septum.

Adapted from Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak Renal Cyst Classification System. Urology 2005; 66:484.

Gąbczastość rdzenia nerek (nerka gąbczasta, MSK)

Zaburzenie rozwojowe nerek o nieznanej przyczynie. Zwykle rozpoznawana u osób w wieku 20–50 lat, na ogół przebiega bezobjawowo. Bywa wykrywana przypadkowo na podstawie ujawnienia licznych drobnych zwapnień rdzenia nerek (nefrokalcynoza) na RTG przeglądowym brzucha. W USG многие torbiele o średnicy 1–7 mm w wewnętrznej części rdzenia nerki z towarzyszącymi zwapnieniami. Główne powikłania to kamica nerkowa i zakażenia układu moczowego. Sama MSK nie jest przyczyną niewydolności nerek. U chorych bez objawów klinicznych zaleca się jedynie okresowe badanie moczu i RTG przeglądowy brzucha