

Leczenie autosomalnej dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek – stan obecny i perspektywy

Mariusz NIEMCZYK

Leszek PAŃCZEK

Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Leszek Pańczek

Słowa kluczowe:

- autosomalne dominujące zwyrodnienie wielotorbielowate nerek
- leczenie
- inhibitory receptora V2
- inhibitory sygnału proliferacji
- somatostatyna

Key words:

- autosomal dominant polycystic kidney disease
- treatment
- V2 receptor inhibitors
- proliferation signal inhibitors
- somatostatin

Autosomalna dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) jest uwarunkowaną genetycznie chorobą występującą w populacji ogólnej z częstością 1:1000 i odpowiedzialną za 10% przypadków schyłkowej niewydolności nerek wymagających leczenia nerkozastępczego. Dzięki postępom, jakie dokonują się w ostatnich latach, istnieje szansa, że w niedalekiej przyszłości będziemy w stanie zahamować lub skuteczniej niż obecnie spowolnić postęp tej choroby. Celem naszej pracy jest omówienie aktualnych poglądów na postępowanie z chorymi z ADPKD i perspektyw leczenia tej choroby.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 171-174)

Treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease – current status and perspectives

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is an inherited disorder affecting 1 in 1,000 people and responsible for 10% of cases of the end stage renal disease. Due to recent progress, there is a chance that effective treatment for ADPKD will be developed. The aim of our paper is to review the current concepts concerning management of ADPKD patients and perspectives for future therapies.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 171-174)

Autosomalna dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) jest uwarunkowaną genetycznie chorobą występującą w populacji ogólnej z częstością 1:1000 i odpowiedzialną za 10% przypadków schyłkowej niewydolności nerek wymagających leczenia nerkozastępczego. Oprócz zmian nerkowych może dojść do powstania zmian w innych narządach, w tym m.in. torbieli w wątrobie i tętniaków podstawy mózgu [4]. Dzięki postępom, jakie dokonują się w ostatnich latach, istnieje szansa, że w niedalekiej przyszłości będziemy w stanie zahamować lub skuteczniej niż obecnie spowolnić postęp tej choroby. Celem naszej pracy jest omówienie aktualnych poglądów na postępowanie z chorymi z ADPKD i perspektyw leczenia tej choroby.

Jednym z kluczowych mechanizmów patogenetycznych w rozwoju ADPKD jest zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP). Przyczyną ADPKD jest mutacja genu PKD1 (w typie I ADPKD), kodującego policystynę 1 (PC1), lub genu PKD2 (w typie II ADPKD), kodującego policystynę 2 (PC2). W warunkach fizjologicznych aktywacja PC1 pociąga za sobą aktywację PC2, będącej nieselektywnym kanałem wapniowym obecnym w błonie komórkowej oraz retikulum endoplazmatycznym, w wyniku

czego dochodzi do napływu jonów wapniowych (Ca²⁺) do cytoplazmy. To powoduje zablokowanie cykazy adenylowej 6 oraz pobudzenie fosfodiesterazy, a tym samym zmniejszenie stężenia cAMP. Do zahamowania cykazy adenylowej dochodzi także na drodze aktywacji białek G przez aktywowaną PC1. Zmniejszenie stężenia cAMP powoduje zahamowanie aktywności kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (*mitogen activated protein kinase*, MAPK) oraz kinazy regulowanej pozakomórkowo (*extracellularly regulated kinase*, ERK), co prowadzi do zahamowania proliferacji komórek. Nieprawidłowe PC1 lub PC2 zaburzają przebieg procesów omówionych powyżej, czego efektem jest zwiększenie stężenia cAMP i brak kontroli proliferacji komórek [23]. Dodatkowo, u pacjentów z ADPKD stwierdzono zwiększoną ekspresję receptora V2 dla wazopresyny, której towarzyszy zwiększone stężenie krążącej wazopresyny. Aktywacja receptora V2 jest kolejnym z mechanizmów aktywacji cykazy adenylowej i zwiększenia stężenia cAMP [25]. Ponadto, cAMP gra rolę w zmianie fenotypu komórek nabłonka cewek w absorpcyjnego na sekrecyjny, związanej z zaburzeniem przezłonowego transportu jonów chlorkowych i przyspieszającej wydzielanie płynu do wnętrza torbieli [18].

W związku z powyższym opracowywane są metody leczenia, mające na celu zmniejszenie stężenia cAMP. Wspomniano,

Adres do korespondencji:

Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-006 Warszawa, ul. Nowogrodzka 59
Tel.: +48 22 502 16 41, Fax: +48 22 502 21 27
e-mail: mariuszniemczyk@wp.pl

Tabela I

Zalecenia dla pacjentów z ADPKD

Recommendations for patients with ADPKD

	Zalecane	Niezalecane
Spożywanie płynów	Wskazane wypijanie jak największej ilości wody – co najmniej 3 litrów na dobę	Napoje zawierające kofeinę
Dieta	Zdrowa dieta, tzn. z ograniczeniem tłuszczów zwierzęcych i cukrów prostych oraz sodu (do 6 g na dobę)	Podaż białka >1 g/kg masy ciała na dobę Szałwia Rozmaryn
Wysiłek fizyczny	Wskazany regularny wysiłek fizyczny, najlepiej spacer, pływanie	Sporty kontaktowe
Styl życia	Utrzymanie idealnej masy ciała	Palenie tytoniu
Ciśnienie tętnicze	Optymalnie < 130/80	
Leki	ACEI – I rzut w leczeniu NT ARB – alternatywa dla ACE-I Statyny Diuretyki tiazydowe – II rzut w NT Diuretyki pętłowe – III rzut w NT	Prawdopodobnie CCB Estrogeny (najlepsze przezskórne) Przeciwkrzepliwie, w tym ASA – jeśli krwimocz w wywiadzie β-agoniści Sekretyna Teofilina
Inne		Forskolina – substancja z korzeni Coleus forskohli (zwanej pokrzywą lub szalwią indyjską) – składnik m.in. odżywek dla kulturystów i preparatów ziołowych wspomagających odchudzanie

Skróty: ADPKD, autosomalna dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek; NT, nadciśnienie tętnicze; ACEI, inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB, blokery receptora angiotensyny; CCB, blokery kanałów wapniowych; ASA, kwas acetylosalicylowy.

wczesnym objawem choroby i występuje nawet u 60% pacjentów z ADPKD i prawidłową czynnością nerek. Stąd wydaje się, że zablokowanie układu RAA wydaje się być celowe [7, 16]. Blokada układu RAA prowadzi do zmniejszenia białkomoczu i przerostu lewej komory serca [5], ale nie udowodniono, aby inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokery receptora angiotensyny (ARB) spowalniały postęp ADPKD [18]. Niemniej jednak kontrola ciśnienia tętniczego jest uważana za kluczowy element terapii osób z przewlekłą chorobą nerek i uważa się, że ACEI lub ARB powinny być lekami pierwszego wyboru. Uważa się, że wartość ciśnienia tętniczego u osoby dorosłej z ADPKD nie powinna przekroczyć 130/80. Za istotny element leczenia nadciśnienia tętniczego uważa się redukcję sodu. Diuretyki uznawane są za leki II rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego [9], jednak biorąc pod uwagę częsty defekt zagęszczania moczu u osób z ADPKD i obserwowaną poliurię, nie można wykluczyć, że stosowanie diuretyków może się wiązać z ryzykiem hipowolemii [18].

Nie wyjaśniono dotąd, jaki wpływ mają blokery kanałów wapniowych (*calcium channel blocker*, CCB) na przebieg ADPKD u ludzi. Werapamil zwiększa stężenie cAMP w komórkach mięśniówki gładkiej naczyń [12]. Leczenie CCB pogarsza przebieg ADPKD u szczurów [6]. Dlatego najprawdopodobniej należałoby zachować ostrożność stosując CCB u pacjentów z ADPKD. Z kolei kalcymimetyki, zwiększające wewnątrzkomórkowe stężenie Ca^{2+} i zmniejszające stężenie PTH, hamują wzrost zaawansowanych torbieli nerkowych u szczurów [8]. Badania dotyczące wpływu leków hipotensyjnych na postęp ADPKD oraz ich bezpieczeństwa w tej grupie chorych trwają [11].

Uważa się, że także dyslipidemia, jako czynnik ryzyka postępu przewlekłej choroby nerek, powinna być leczona. Uważa się, że lekami I rzutu powinny być statyny, a argumentem za tym są ich działania plejotropowe, w tym wspomniane powyżej wpływ na białka Ras [18]. Na uniwersytecie stanu Kolorado prowadzone jest obecnie badanie kliniczne dotyczące wpływu prawastatyny na rozwój ADPKD [11].

W leczeniu pacjentów z ADPKD należy pamiętać również o eliminacji innych czynników ryzyka postępu przewlekłej choroby nerek poprzez porady dietetyczne i pomoc w zaprzestaniu palenia tytoniu, jak również zalecanie utrzymania prawidłowej masy ciała i regularnego wysiłku fizycznego. Trzeba pamiętać, że przebudowane torbielowato narządy wewnętrzne są narażone na urazy, dlatego osoby z ADPKD powinny unikać sportów kontaktowych. Ponadto pacjent z ADPKD może wymagać leczenia objawowego powikłań choroby – bólu, zakażeń, krwimoczu, czy kamicy nerkowej. U kobiet z ADPKD może dochodzić do masywnego rozwoju torbieli wątroby, zaleźnego od estrogenów. Dlatego kobiety z ADPKD powinny unikać stosowania leków zawierających estrogeny, a jeśli to konieczne – zaleca się minimalizację ich dawek oraz wybór przezskórnej drogi podawania [9]. Zalecenia dla pacjentów z ADPKD podsumowano w tabeli I.

Po wystąpieniu schyłkowej niewydolności nerek (*end stage renal disease*, ESRD) pacjent z ADPKD może być leczony zarówno dializami, jak i przeszczepieniem nerki. Pacjenci leczenia hemodializami wykazują lepsze przeżycie, niż osoby z ESRD z innych przyczyn. Ponadto w porównaniu z osobami z przewlekłą chorobą nerek lub ESRD o innej etiologii wykazują znacznie

większe stężenia erytropoetyny [28]. Osoby leczone dializami otrzewnowymi mają podobne wyniki odległe, jak pacjenci z inną przyczyną ESRD [15]. Po przeszczepieniu nerki choroba nie nawraca w narządzie przeszczepionym, w przeciwieństwie do wielu innych przyczyn.

Nefrektomia jest wskazana w przypadku nawracających lub przewlekłych zakażeń torbieli oraz u osób ze znacznie powiększonymi nerkami w ramach przygotowania do przeszczepienia nerki. Zazwyczaj wykonuje się nefrektomię jednostronną, gdyż zabieg obustronny jest obciążony zwiększonym ryzykiem powikłań pooperacyjnych [14], chociaż istnieją doniesienia o udanych nefrektomiach obustronnych wykonanych równocześnie z zabiegiem przeszczepienia nerki [13]. Alternatywą dla nefrektomii klasycznej jest nefrektomia laparoskopowa [2].

Warto wspomnieć o zabiegowym leczeniu torbieli wątroby. Gdy powodują one objawy, istnieje szereg możliwości leczenia – od nakłucia ze sklerotyzacją, poprzez fenestrację metodą klasyczną lub laparoskopową, po resekcję wątroby lub nawet przeszczepienie wątroby w przypadku zespołu masy [20]. W obserwacji Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego znajdują się pacjenci z wywiadem jednoczesnego przeszczepienia wątroby i nerki z powodu zespołu masy. Ponadto, wzrost torbieli, zarówno nerek jak i wątroby, próbowano z powodzeniem hamować embolizując tętnice je zaopatrujące [24].

W przypadku wystąpienia raka nerki u osoby z ADPKD zasady leczenia są podobne, jak u osób bez ADPKD.

Osoby z rozpoznaniem tętniakiem ośrodkowego układu nerwowego można skutecznie i bezpiecznie leczyć neurochirurgicznie [26].

Aktualne leczenie ADPKD opiera się na eliminacji czynników ryzyka typowych dla wszystkich chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz leczeniu powikłań choroby. Postęp naukowy pozwala już dziś wprowadzić pewne zalecenia swoiste dla tej populacji. W najbliższych latach leczenie ADPKD najprawdopodobniej zostanie zrewolucjonizowane i możliwe będzie prowadzenie leczenia przyczynowego.

Piśmiennictwo

- Berthier C.C., Wahl P.R., Le Hir M. et al.: Sirolimus ameliorates the enhanced expression of metalloproteinases in a rat model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 880.
- Binsaleh S., Luke P.P., Nguan C., Kapoor A.: Comparison of laparoscopic and open nephrectomy for adult polycystic kidney disease: operative challenges and technique. *Can. J. Urol.* 2006, 13, 3340.
- Boca M., Distefano G., Qian F. et al.: Polycystin-1 induces resistance to apoptosis through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 637.
- Chang M.Y., Ong A.C.: Autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances in pathogenesis and treatment. *Nephron Physiol.* 2008, 108, 1.
- Chapman A.B.: Autosomal dominant polycystic kidney disease: time for a change? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 1399.
- Cowley B.D. Jr.: Calcium, cyclic AMP, and MAP kinases: dysregulation in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2008, 73, 251.
- Eccer T., Schrier R.W.: Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney dis-

- ease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009, 5, 221.
8. **Gattone V.H. 2nd, Chen N.X., Sinders R.M. et al.:** Calcimimetic inhibits late-stage cyst growth in ADPKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 1527.
 9. **Grantham J.J.:** Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359, 1477.
 10. **Grantham J.J.:** Therapy for polycystic kidney disease? It's water, stupid! *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 1.
 11. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=adpkd>
 12. **Kip S.N., Hunter L.W., Ren Q. et al.:** [Ca²⁺]_i reduction increases cellular proliferation and apoptosis in vascular smooth muscle cells relevance to the ADPKD phenotype. *Circ. Res.* 2005, 96, 873.
 13. **Kramer A., Sausville J., Haririan A. et al.:** Simultaneous bilateral native nephrectomy and living donor renal transplantation are successful for polycystic kidney disease: the University of Maryland experience. *J. Urol.* 2009, 181, 724.
 14. **Król R., Ziaja J., Cierniak T. et al.:** Simultaneous transabdominal bilateral nephrectomy in potential kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2006, 38, 28.
 15. **Kumar S., Fan S.L., Raftery M.J., Yaqoob M.M.:** Long term outcome of patients with autosomal dominant polycystic kidney diseases receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2008, 74, 946.
 16. **Masoumi A., Reed-Gitomer B., Kelleher C., Schrier R.W.:** Potential pharmacologic interventions in polycystic kidney disease. *Drugs* 2007, 67, 2495.
 17. **Qian Q., Du H., King B.F. et al.:** Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 631.
 18. **Rapoport J.:** Autosomal dominant polycystic kidney disease: pathophysiology and treatment. *Q. J. Med.* 2007, 100, 1.
 19. **Ruggenti P., Remuzzi A., Ondei P. et al.:** Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2005, 68, 206.
 20. **Russell R.T., Pinson C.W.:** Surgical management of polycystic liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2007, 13, 5052.
 21. **Serra A.L., Kistler A.D., Poster D. et al.:** Safety and tolerability of sirolimus treatment in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009 Jun 13 (epub ahead of print).
 22. **Torres V.E.:** Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2008, 28, 306.
 23. **Torres V.E., Harris P.C., Pirson Y.:** Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2007, 369, 1287.
 24. **Ubara Y.:** New therapeutic option for autosomal dominant polycystic kidney disease patients with enlarged kidney and liver. *Ther. Apher. Dial.* 2006, 10, 333.
 25. **Wang X., Wu Y., Ward C.J. et al.:** Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 102.
 26. **Yanaka K., Nagase S., Asakawa H. et al.:** Management of unruptured cerebral aneurysms in patients with polycystic kidney disease. *Surg. Neurol.* 2004, 62, 538.
 27. **Yang B., Sonawane N.D., Zhao D. et al.:** Small-molecule CFTR inhibitors slow cyst growth in polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 1300.
 28. **Zeier M., Jones E., Ritz E.:** Autosomal dominant polycystic kidney disease-the patient on renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996, 11, (Suppl. 6), 18.