Policistična bolest bubrega

Lelas, Judita

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:255307

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Judita Lelas

Policistična bolest bubrega

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Nikoline Bašić-Jukić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Mentor rada: doc. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić

Popis kratica

ACE (*eng.* Angiotensin-converting enzyme)

Angiotenzin-konvertirajući enzim

ADPKD (*eng.* Autosomal dominant polycystic kidney disease)

Autosomno dominantna policistična bolest bubrega

ARBs (*eng*. Angiotensin receptor blockers)

Blokatori angiotenzinskih receptora

ARPKD (*eng.* Autosomal recessive polycystic kidney disease)

Autosomno recesivna policistična bolest bubrega

CHF (*eng.* Congenital hepatic fibrosis)

Kongenitalna jetrena fibroza

ESKD (*eng.* End-stage kidney disease)

Završni stadij kroničnog bubrežnog zatajenja

FPC (*eng*. The fibrocystin/polyductin protein complex)

Kompleks proteina fibrocistin/poliduktin

GFR (*eng.* glomerular filtration rate)

Glomerularna filtracija

HLA (*eng.* Human leukocyte antigen)

Ljudski leukocitni antigeni

KBZ (*eng.* Chronic kidney disease)

Kronično bubrežno zatajenje

NKF / DOQI (*eng*. The National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative)

PH (*eng.* Portal hypertension)

Potralna hipertenzija

PKD (*eng.* Polycystic kidney disease)

Policistična bolest bubrega

PKHD1 (*eng.* The polycystic kidney and hepatic disease 1 gene)

Gen policističnih bubrega i jetrene bolesti

RAAS (*eng.* Renin-angiotensin-aldosterone system)

Sustav renin-angiotenzin-aldosteron

TAE (*eng.* Transarterial embolization)

Transarterijska embolizacija

VEGF *(eng.* Vascular endothelial growth factor)

Vaskularni endotelni faktor rasta

Sadržaj

1 GRAĐA I FUNKCIJA BUBREGA 1

2 UVOD 2

3 AUTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA 3

3.1 ETIOLOGIJA I PATOGENEZA 3

3.1.1 MEHANIZAM FORMIRANJA I NASTANKA CISTE 4

3.2 KLINIČKA SLIKA ADPKD-a 5

3.3 TERAPIJSKI PRISTUP HIPERTENZIJI KOD ADPKD-a 6

3.4 EKSTRARENALNE KOMPLIKACIJE I PRISTUP NJIMA 7

3.5 DIJAGNOZA ADPKD-a 8

3.6 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ADPKD-a 9

3.7 LIJEČENJE 10

3.7.1 TOLVAPTAN 11

3.7.2 TRANSARTERIJSKA EMBOLIZACIJA 11

3.7.3 NEFREKTOMIJA 12

3.7.4 DIJALIZA 12

3.7.5 TRANSPLANTACIJA 13

4 AUTOSOMNO RECESIVNA POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA 14

4.1 ETIOLOGIJA I GENETIKA 14

4.2 PATOLOGIJA 15

4.3 DIJAGNOZA ARPKD-a 15

4.4 KLINIČKA SLIKA ARPKD-a 16

4.4.1 BUBREZI 16

4.4.2 PLUĆA 17

4.4.3 JETRA 17

4.4.4 HIPERTENZIJA 18
4.5 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ARPKD-a 18
4.6 LIJEČENJE ARPKD-a I KOMPLIKACIJE 19
5 ZAKLJUČAK 21
6 LITERATURA 22
7 ZAHVALE 29
8 ŽIVOTOPIS 30

SAŽETAK

Policistična bolest bubrega

Judita Lelas

Policistična je bolest bubrega genetski poremećaj kod kojeg se u bubrezima razvijaju i rastu ciste. Zbog cistama uvećanih bubrega, onemogućena je njihova odgovarajuća funkcija što u konačnici dovodi do zatajenja bubrega, a samim time i do potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije dijalizom ili transplantacijom bubrega. Autosomna dominantna policistična bolest bubrega je dominantno nasljedni poremećaj koji karakterizira cistična dilatacija svih dijelova nefrona. Pored cista u bubrezima, one se mogu pojaviti i u jetri, gušterači i drugim organima. Autosomno recesivna policistična bolest bubrega je recesivno nasljedni poremećaj koji karakterizira cistična dilatacija sabirnih kanalića bubrega i kongenitalna jetrena fibroza. Rana dijagnoza asimptomatskih osoba s policističnom bolesti bubrega nudi mogućnost maksimalne preventivne skrbi kao što je stroga kontrola krvnog tlaka, nadzor nad ekstrarenalnim manifestacijama (npr. kongenitalna jetrena fibroza, kardiovaskularne bolesti), izbjegavanje potencijalnih prehrambenih i životih faktora progresije bolesti i mogućnost prilagodbe terapije ovisno o stupnju bolesti. Sve intervencije kod policistične bolesti bubrega odgađaju dijalizu ili transplantaciju bubrega i time poboljšavaju kvalitetu života bolesnika.

Ključne riječi: nasljedni poremećaj, ciste, bubrezi, kongenitalna jetrena fibroza, krvni tlak

SUMMARY

Polycystic kidney disease

Judita Lelas

Polycystic kidney disease is a genetic disorder in which abnormal cysts develop and grow in the kidneys.The kidneys become enlarged with multiple cysts that interfere with normal kidney function. This can sometimes lead to kidney failure and the need for dialysis or kidney transplantation.Autosomal dominant polycystic kidney disease is a dominantly inherited disorder characterized by cystic dilatations in all parts of the nephron. Cysts are also common in the liver, pancreas, and other organs. Autosomal recessive polycystic kidney disease is a recessively inherited disorder characterized by cystic dilations of the renal collecting ducts and congenital hepatic fibrosis. Early diagnosis of asymptomatic individuals with polycystic kidney disease currently offers the opportunity for maximal preemptive care such as tight blood pressure control, close surveillance of extrarenal manifestations (eg. congenital hepatic fibrosis, cardiovascular disease), avoidance of potential dietary and lifestyle progression factors and targeted disease-specific therapies. Any interventions in polycystic kidney disease that delay dialysis or kidney transplantation improve the quality of life.

Key words: genetic disorder, cysts, kidneys, congenital hepatic fibrosis, blood pressure

1 GRAĐA I FUNKCIJA BUBREGA

Bubreg (lat. *ren*) je parni tubulozni žljezdani organ koji izlučuje mokraću. Bubrezi su smješteni uz kralježnicu, retroperitonejski, preko 12. rebra, tako da je desni bubreg smješten dva do tri centimetra niže od lijevog. Masa jednog bubrega iznosi oko 150g. Nalik je na zrno graha, tako da se na njemu razlikuje prednja i stražnja strana, te lateralni konveksi i medijalni konkavni rub. Na medijalnom rubu nalazi se hilus bubrega, gdje izlazi ureter i bubrežne vene, a ulaze grane bubrežnih arterija. Bubreg je građen od kore i moždine. Moždinu (medulu) oblikuju tvorbe nalik piramidama načinjene od bubrežnih kanalića, koje su međusobno odvojene izdancima bubrežne kore (korteksa). Njihovi vrškovi (papile) obavijeni su bubrežnim vrčevima (*calices renales*) i usmjereni koncentrično pa se slijevaju u bubrežnu nakapnicu (*pelvis renalis*), koja prelazi u mokraćevod. Bubrežna kora je zrnata zbog velikog broja bubrežnih (Malpighijevih) tjelešaca, mjehurića veziva sa svitkom krvnih kapilara (glomeruli), obavijeni epitelom (Bowmanovom čahurom); od njih se nastavlja sustav kanalića koji se udružuje u izvodne kanale i izlijevaju u bubrežne vrčeve. Bubrežno tjelešce i pripadni kanalići tvore osnovnu funkcijsku jedinicu bubrega, nefron; svaki bubreg sadrži ok 1,2 milijuna nefrona. Kroz bubreg protječe velika količina krvi (oko 1,2 L/min), koja se ondje filtrira. Veći dio izlučene vode (zajedno s tvarima potrebnim organizmu: glukozom, aminokiselinama, elektrolitima) ponovno se apsorbira, a manji se dio zajedno s otpadnim tvarima skuplja u bubrežnoj čašici i kao mokraća odlazi u mokraćovod. Konačno nastaje oko 1,5 L mokraće na dan. Glavne su funkcije bubrega održavanje acidobazne ravnoteže, čišćenje krvi od metaboličkih otpadnih tvari, održavanje stalnog volumena krvi i koncentracije elektrolita utjecajem na promet vode i soli, regulacija sustavne i renalne hemodinamike (renin, angiotenzin II, prostaglandini, dušićni oksid, endotelin i bradikinin) i proizvodnja crvenih krvnih stanica (eritropoetin). Rad bubrega također nadziru hormoni, napose antidiuretski hormon i aldosteron. Pri teško oštećenoj funkciji obaju bubrega bolesnik se može održati na životu metodama dijalize ili transplantacijom bubrega (1).

2 UVOD

Policistična bolest bubrega (PKD) je životno ugrožavajući genetički poremećaj za koji je karakterisitična pojava cista ispunjenih tekućinom, u prvom redu u bubrezima.

PKD je najčešća nasljedna bolest bubrega i jedan je od vodećih uzroka kroničnog bubrežnog zatajenja (KBZ) kod odraslih i djece (2, 3). Bolest pogađa 1: 400 do 1: 1000 ljudi. Glavno obilježje PKD-a je bubrežna cistogeneza, međutim bolest se povezuje i s drugim izvanrenalnim komplikacijama (4).

PKD se tradicionalno odnosi na jedan od dvaju različita genetska poremećaja: autosomno recesivna policistična bolest bubrega (ARPKD) i autosomno dominantna policistična bolest bubrega (ADPKD).

ADPKD ima veću stopu pojavljivanja, ali se klinička slika najčešće ne razvijaja sve do 30. ili 40. godine starosti. Zato se nekad ADPKD nazivao adultni oblik PKD. Njega uzrokuje mutacija PKD1 ili PKD2 gena koji kodiraju policistin-1 (PC-1) ili policistin-2 (PC-2) (5, 6).

ARPKD je znatno rjeđi oblik te pogađa djecu (7). Poznat je i pod zastarjelim nazivom infantilni oblik PKD-a. ARPKD uzrokuje mutacija u PKHD1, genu koji kodira kompleks proteina fibrocistin/poliduktin (FPC). Premda je glavna klinička manifestacija bilateralni razvoj cista, ova mutacija, u kombinaciji s drugima, može biti uzrok povećane težine bolesti te široke fenotipske varijacije (8).

Jedna od polazišnih točaka PKD-a je cilijarna disfunkcija koja doprinosi različitim staničnim patologijama povezanim s poremećajem polarizacije stanice, staničnom diferencijacijom, mehanizmima signalizacije u stanici te transporta tekućine i tvari uopće (9).

Cilijarne promjene dovode do bubrežnih manifestacija, ali i drugih ekstrarenalnih komplikacija, najčešće u jetri i kardiovaskularnom sustavu (10, 11).

3 AUTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA

ADPKD je jedan od najučestalijih nasljednih poremećaja kod ljudi s incidenijom 1 na 500 do 1 na 1000 pojedinaca, a od njega obolijevaju i djeca i odrasli (12). ADPKD je sistemni poremećaj koji može imati početak u odrasloj dobi ili *in utero* (13-15). Ekstrarenalne manifestacije uključuju ciste u ostalim epitelnim organima, npr. u jetri i gušterači. Neki od oboljelih imaju defekte u vezivnom tkivu kao što su intrakranijalna aneurizma, abnormalnosti srčanih zalistaka, sklonost disekciji aorte i abdominalnih hernija (16, 17).

Hipertenzija je jako čest simptom u ADPKD pacijenata koji često prethodi ostalim kliničkim simptomima bolesti (18).

ADPKD karakterizira progresivni gubitak renalne funkcije (19, 20).

Uz hipertenziju, ostali čimbenici koji se povezuju s bržim, progresivnijim zatajenjem bubrega, mlađa je dob prilikom dijagnoze, muški spol, hipertrofija lijevog ventrikula, tri ili više trudnoća (14, 21, 22).

Uvećanje bubrega kod ovih bolesnika dovodi do pomicanja drugih organa u trbušnoj šupljini, a znatnim bubrežnim povećanjem bolesnici s ADPKD-om izgledaju kronično trudni. Ovi pacijenti čine oko 10% bolesnika sa završnim stadijem kroničnog zatajenja bubrega (ESKD) (19, 20).

3.1 ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

ADPKD bolesnici su genetski heterozigotni. Postoje dva poznata gena koja su uključena u ADPKD.

PKD1 gen, otkriven 1994., koji se nalazi na kratkom kraku 16. kromosoma i producira policistin 1, transmembranski glikoprotein s N-terminalnim izvanstaničnim krajem, a funkcionira kao mehanosenzor; PKD2 gen, otkriven 1996., nalazi se na dugom kraku 4. kromosoma, producira manji glikoprotein, policistin 2, koji ima ulogu u transportu kalcija. PKD1 mutacija se nalazi kod 85% oboljelih, dok se PKD2 mutacija nalazi kod ostalih 15% (23-25).

Fenotipovi povezani s ADPKD-om pokazuju visoki stupanj varijabilnosti u početku bolesti, stupnju kroničnog bubrežnog zatajenja, bolesti jetre i ostalih ekstrarenalnih manifestacija. To se može pripisati genetskoj i aleličnoj heterogenosti i okolišnom utjecaju (26, 27). S obzirom na genetsku heterogenost poznato je da se PKD1 mutacije povezuju s težom bolešću, uključujući raniju dob pri dijagnozi, povećanu pojavnost hipertenzije i raniji početak ESKD nego mutacije PKD2 gena (23, 28).

Studije pokazuju da težina ADPKD-a ovisi o ekspresivnosti gena (23, 29). Pretpostavlja se da su potpuna penetracija homozigotnih mutacija PKD1 ili PKD2 letalne u embrionalnom dobu (29). Nepotpuna penetracija homozigotnog PKD1 ili PKD2 alela je povezana s teškim fenotipom, dok je heterogena nasljeđenost istih alela povezana s blagom cističnom bolešću (23, 29).

Većina mutacija proizvodi skraćene proteinske dijelove zbog besmislene mutacije ili pomaka čitanja okvira; delecije i insercije (30).

3.1.1 **MEHANIZAM FORMIRANJA I NASTANKA CISTE**

Osnovi je mehanizam nastajanja cista nejasan (31). Predloženo je nekoliko teorija, uključujući slabljenje tubularne balazne membrane ili intratubularnu opstrukciju zbog hiperplastičnih stanica, što dovodi do stvaranja sekundarnih cista. Epitelne stanice koje su zahvaćene tom patologijom, uključuju sve segmente nefrona tj. bubrežne funkcionalne jedinice. Nadalje, opažano je da ljudske PKD stanice, ali ne i normalne stanice bubrega, mogu stvarati ciste kada se uzgajaju na kulturi što sugerira kao uzrok genetički defekt koji izravno potiče formiranje ciste (32, 33).

Ciste se formiraju kao mala proširenja u renalnim tubulima koje se zatim šire te se oblikuju šupljine ispunjene tekućinom različitih veličina. Čimbenici koji utječu na cistogenezu, uključuju embrionalne mutacije u jednom od alela gena za policistin, somatski „ drugi udarac“ koji dovodi do gubitka normalnog alela i „treći udarac“ koji uključuje sve što uzrokuje proliferaciju stanica. Ti čimbenici dovode do dilatacije tubula. Povećana proliferacija stanica, izlučivanje tekućine, odvajanje stanica od osnovne tubule dovest će do nastavka dilatacije i formiranje cista. Ostali čimbenici koji bi mogli utjecati na cistogenezu i/ili napredak ciste jesu poremećaji u staničnoj polarizaciji, nepravilnosti izvanstaničnog matriksa, upale, povećana apoptoza, modifikacija drugih gena i čimbenici okoliša. (12, 34).

3.2 KLINIČKA SLIKA ADPKD-a

Uobičajeni simptom kod ADPKD-a unilateralna ili bilateralna lumbalna bol koja može smanjiti kvalitetu bolesnikova života. Rijetko, neki pacijenti zahtijevaju lijekove za suzbijanje boli.

Ostali uobičajeni simptomi koji se povezuju s ADPKD-om su abdominalna distenzija i rani osjećaj sitosti zbog kompresije gastrointestinalnih organa u blizini, hematurija, infekcije urinarnog trakta, infekcije renalnih cisti i nefrolitijaza.

Kliničku sliku po organskim sustavima možemo podijeliti na renalne i ekstrarenalne manifestacije (Tablica 1) (35):

Tablica 1

Renalne i ekstrarenalne kliničke manifestacije ADPKD-a (35).

Renalne manifestacije	**Ekstrarenalne manifestacije**
Renalne ciste	**Gastrointestinalne**
Benigni tumori	Ciste jetre
Karcinom svijetlih stanica	Ciste gušterače
Hematurija / Hemoragija	Divertikuloza
Akutna i kronična bol	Kongenitalna hepatička fibroza (rijetko)
Infekcije urinarnog trakta	Kolangiokarcinom
Nefrolitijaza	**Kardiovaskularne**
Nefromegalija	Abnormalnosti srčanih zalistaka
Bubrežno zatajenje	Intrakranijalna aneurizma
	Torakalna i abdominalna aneurizma
	Ostali organski sustavi
	Ciste ovarija
	Arahnoidalne ciste (rijetko)
	Pinealne ciste (rijetko)
	Ciste slezene (rijetko)

3.3 TERAPIJSKI PRISTUP HIPERTENZIJI KOD ADPKD-a

Hipertenzija je uobičajena i ozbiljna komplikacija ADPKD-a. Pojavljuje se u početku bolesti kod 50% - 70% ADPKD pacijenata, prije pojave renalne disfunkcije (36, 37). Srednja je životna dob prilikom dijagnoze hipertenzije zbog ADPKD-a 32 godine za muškarce i 34 godine za žene (38), što se događa u mlađoj životnoj dobi u odnosu na opću populaciju (39). Osim toga, hipertenzija se pojavljuje u 30% djece s ADPKD-om (15, 40-42). Rano i učinkovito liječenje hipertenzije je jako važno kako bi se smanjio morbiditet i mortalitet pacijenata oboljelih od ADPKD-a.

Patogeneza hipertenzije kod oboljelih od ADPKD-a jest kompleksna i ovisi o puno faktora koji su u međusobnom utjecaju. Aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS), vaskularna disfunkcija povezana s ciliopatijom, aktivacija eferentnih simpatičkih živaca, regulacija količine natrija putem bubrega i ostali faktori dovedeni su u korelaciju s razvojem hipertenzije kod ADPKD (43-45). Međutim, izgleda da RAAS aktivacija ima glavnu ulogu u patogenezi hipertenzije kod oboljelih od ADPKD-a (46).

Kod pacijenata s bubrežnim oboljenjem ciljni krvni tlak bi trebao biti niži od 130/80 mmHg. Hipertenzija je najvažniji modificirajući čimbenik rizika kod ADPKD-a jer će bolja kontrola krvog tlaka usporiti progresiju bubrežne bolesti (47).

Na temelju podataka o hipertenziji kod ADPKD pacijenata, najbolji terapijski pristup su lijekovi koji djeluju na RAAS, tj. inhibitori konvertaze angiotenzina I (ACE inhibitori) ili blokatori angiotenzin II receptora (ARBs). To su najzastupljeniji lijekovi za hipertenziju pri ADPKD-u, iako istraživanja RAAS-a nisu uvjerljivo pokazale da sustav ima važnu ulogu u patogenezi ADPKD-a. U ovom trenutku nema dovoljno studija koje bi pokazale utjecaj kontrole hipertenzije na progresiju bubrežne bolesti i pojavu kardiovaskularnih događaja (48). U ranijim stadijima ADPKD-a (49), dvostruka inhibicija RAAS-a kombinacijom ACE inhibitora i ARB-a nije značajno smanjila brzinu ukupnog rasta volumena bubrega. Stroga kontrola krvnog tlaka je povezana s usporenom brzinom ukupnog rasta volumena bubrega u usporedbi sa standardnom kontrolom krvnog tlaka, većim padom indeksa mase lijevog ventrikula i većim smanjenjem izlučivanja albumina putem mokraće. Međutim, utjecaj na bubrežnu funkciju nije promatran. U kasnijim stadijima ADPKD-a (50), monoterapija ACE inhibitorom je povezana s kontrolom krvnog tlaka kod pacijenata s trećim stadijem KBZ-a. Dodatak ARB-a nije utjecao na bubrežnu funkciju.

Trenutno objavljeni podaci potvrđuju da pacijenti oboljeli od ADPKD-a u Sjedinjenim Američkim Državama (51, 52), Danskoj (53) te Velikoj Britaniji (54) imaju bolje prognoze. Tamošnji pacijenti ranije dobivaju dijagnozu, bolje kontroliraju krvni tlak, više uzimaju RAAS inhibitore, bolje očuvaju renalnu funkciju, imaju kasniji nastup ESKD-a i bolje preživljenje. Stoga je rana kontrola hipertenzije važna kod pacijenata s ADPKD-om kako bi se usporila progresija bubrežne bolesti i prevenirala pojava kardiovaskularnih događaja (51-54).

3.4 EKSTRARENALNE KOMPLIKACIJE I PRISTUP NJIMA

Komorbiditet zbog ekstrarenalnih manifestacija je uglavnom ograničen na odrasle pacijente.

Policistična bolest jetre je najčešća ekstrarenalna pojava kod ADPKD-a. Ciste u jetri se kasnije razvijaju od renalnih cisti i rijetko se nađu kod djece. Njihova prevalencija doseže 80% poslije 60. godine života (55). Većina pacijenata je asimptomatska s očuvanom funkcijom jetre. Žene su sklone većem broju cista. Višestruke trudnoće i korištenje estrogena povećavaju broj i veličinu cista. Perzistirajuća i jaka bol može zahtijevati dekompresiju ciste. Infekcija ciste u jetri je rijetka, ali zahtijeva antibiotike, a ponekad i drenažu. Kontinuirana upotreba analoga somatostatina dovodi do značajne redukcije volumena jetre (56). Epitelne ciste u ostalim organima su rijetke,a to uključuje ciste u gušterači, jajnicima, slezeni, štitnjači, endometriju, sjemenim mjehurićima i u epididimisu. Paralelno s progresivnim razvojem cista u bubrezima i ostalim organima, pacijenti s ADPKD-om imaju povećan rizik za različite vaskularne abnormalnosti (57, 58). Intrakranijalne aneurizme su nađene kod 8% pacijenata, a uspoređujući taj postotak sa općom populacijom gdje je ta pojavnost 1.2%, čini se da su aneurizme učestalije kod nekih obitelji (59, 60). Ruptura aneurizme je najozbiljnija komplikacija kod ADPKD-a te se računa da je ona uzrok smrti kod 7% - 13% pacijenata.. Pristup intrakranijalnoj aneurizmi mora se raspraviti s multidisciplinarnim timom u specijaliziranim bolnicama. Također, prijavljene su aortalne aneurizme i abnormalnosti srčanih zalistaka (61).

Infekcije urinarnog trakta mogu uzrokovati infekciju ciste, renalne apscese i sepsu. Te se infekcije smatraju faktorom rizika u progresiji renalne bolesti (21). Ove infekcije mogu biti teške za liječenje. Ključan je adekvatan tretman antibioticima koji mogu penetrirati kroz zid

ciste (62). Makroskopska i mikroskopska hematurija mogu biti rezultat rupture ciste i obično je samoograničavajuća.

Bol kod ADPKD-a nekad se povezuje s perinefritičnom hemoragijom, a liječi se analgeticima. Ako bol traje duže od par dana, moraju se razmotriti i druga stanja, npr. renalna infekcija, kamenci ili tumor. Bol također može ukazivati na uvećanje ciste. U tim se slučajevima, za olakšanje boli, mogu primijeniti perkutana aspiracija ili kirurška redukcija ciste (63). Denervacija bubrega isto je uspješna metoda koja se može izvoditi istodobno s dekortikacijom ciste (63, 64).

3.5 DIJAGNOZA ADPKD-a

Unatoč konstantnom povećanju znanja o genetici i vjerojatnosti nasljeđivanja bolesti, probir i dijagnoza se zasnivaju na radiološkim kriterijima prema dobi, obiteljskoj povijesti bolesti i broju cista kod pojedinaca (65-68). Ultrazvuk je jeftina i sigurna metoda za dijagnozu i probir osoba koje imaju ADPKD s velikom vjerojatnošću (25, 29, 69).

Kliničke osobitosti koje koriste u prepoznavanju osobe s PKD-om su KBZ stadij 3A ili viši stadiji, proteinurija, hematurija, dijastolički tlak veći od 90mmHg te višestruka primjena antihipertenziva (69).

U prošlosti su dijagnostički kriteriji bili bazirani prema pacijentima sa nasljednom mutacijom PKD1. U 2009. kriteriji su modificirani kako bi uključili pacijente s mutacijom PKD2 koji u kasnijoj dobi razvijaju manji broj cista i rizične odrasle osobe s nepoznatim genetskim tipom (Tablica 2) (24, 25, 28, 70). U skladu s tim, kod mlađih ispitanika (15-29 godina) koji su izloženi riziku zbog oboljelog roda u prvom koljenu, 3 ciste u oba bubrega su dovoljne za dijagnozu, dok kod starijih ispitanika, kod kojih je česta pojava jednostavnih cista, 4 ili više cista su potrebne za dijagnozu ADPKD-a. Važno je napomenuti da se ti jedinstveni kriteriji odnose samo na bolesnike s pozitivnom obiteljskom povijesti ADPKD-a, što isključuje oko 10-15% mogućih slučajeva ADPKD-a koji nemaju obiteljsku prošlost ADPKD-a (24, 25, 29). Pozitivna obiteljska povijest može biti odsutna zbog novih mutacija, mozaika, blage bolesti iz PKD2 ili nedostupnosti roditeljske medicinske evidencije (25). U ovom slučaju, bolesnik s bilateralno uvećanim bubrezima i bezbrojnim cistima, bez drugih nalaza koji sugeriraju drugačiju cističnu bolest (Tablica 2), najvjerojatnije ima ADPKD (25).

Tablica 2

Jedinstveni kriteriji za ultrazvučnu dijagnozu ADPKD-a (24, 25, 28, 70)

Dob (god.)	Broj cisti	Osjetljivost	Pozitivna prediktivna vrijednost
15 – 29	Ukupno 3 u oba bubrega	81.7%	100%
30 – 39	Ukupno 3 u oba bubrega	95.5%	100%
40 – 59	2 ili više u svakom bubregu	90%	100%

Za starije subjekte prisutnost najmanje 4 ciste u svakom bubregu dovoljna je za dijagnosticiranje ADPKD-a bez obzira na vrstu gena (28).

Opisana je podskupina pacijenata čije su jetrene ciste više istaknute od bubrežnih cista i koji više pate od policistične bolesti jetre (> 20 cista). Ponekad, neki bolesnici sa ADPKD-om te prisutnošću, kako bubrežnih tako i jetrenih cisti, imaju normalnu funkciju bubrega s izraženom bolešću jetre (71, 72).

3.6 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ADPKD-a

U većini je slučajeva utvrđivanje dijagnoze ADPKD-a jednostavno. Tipični bolesnik ima povećane cistične bubrege s pozitivnom obiteljskom povijest bolesti (28). Međutim, cistični bubrezi u odsustvu obiteljske povijesti ADPKD-a zahtijevaju pažljivu anamnezu i pregled koji sadržava i kliničke i radiološke aspekte. Takvim se pristupom mogu otkriti kliničke značajke poremećaja koji su atipični za ADPKD.

Renalne ciste su uobičajene kod odraslih osoba. Nalazak renalnih cisti na ultrazvuku kod asimptomatskih slučajeva upućuje na nekoliko opcija za dijagnozu poput jednostavnih cisti, ADPKD ili stečenih renalnih cisti. Pažljiva anamneza i fizički pregled, kao i ostali klinički nalazi poput hipertenzije, jetrenih cista ili zatajenja bubrega, olakšavaju diferencijalnu dijagnozu. Međutim, u određenim okolnostima, osobito s atipičnim kliničkim slikama, trebaju biti isključeni sljedeći entiteti (35):

Tablica 3

Diferencijalna dijagnoza ADPKD-a (35)

Multiple benigne jednostavne ciste
Lokalizirana cistična bolest bubrega
Stečena cistična bolest bubrega
Medularni spužvasti bubreg
Ciste renalnog sinusa
ARPKD
Tuberozna skleroza
Von Hippel-Lindauov sindrom
Autosomno dominantna medularna cistična bolest bubrega
Autosomno dominantna policistična bolest jetre
Oro–facio–digitalni sindrom tip I
Bardet-Biedl sindrom
Renalne ciste i dijabetes sindrom / MODY 5
Kod djece, pronalazak renalnih cisti u odsustvu obiteljske povijest bolesti ADPKD-a, diferencijalna dijagnoza treba uzeti u obzir sljedeće entitete:
ARPKD
TSC2-PKD1 granični sindrom
Meckel-Gruber sindrom
Juvenilna nefrolitijaza

3.7 LIJEČENJE

Dijaliza ili transplantacija bubrega su jedine mogućnosti liječenja bolesnika sa ADPKD-om kod kojih je bolest napredovala do ESKD. Nedavne studije su pokazale da selektivni antagonisti vazopresinskog V2 receptora mogu biti korisni kod pacijenata sa ranijim stadijima KBZ-a. Među njima, Tolvaptan je najviše obećavao odgađanje napredovanja bolesti. Ostale mogućnosti su skromne i ograničene na ublažavanje simptoma.

Protuupalni lijekovi i narkotici se koriste za suzbijanje jakih bolova u trbuhu ili leđima. Za liječenje infekcija mokraćnog sustava i renalnih cista koriste se antibiotici širokog spektra,

posebno fluorokinoloni. Za liječenje makroskopske hematurije primjenjuje se embolizacija bubrežnih arterija. Poslijednjih je godina embolizacija bubrežnih arterija prihvaćena kao djelotvorna tehnika za smanjenje volumena simptomatskih policističnih bubrega kao alternativa tradicionalnom kirurškom pristupu (73).

3.7.1 **TOLVAPTAN**

Tolvaptan je antagonist vazopresinskih V2 receptora. V2 receptori receptori se nalaze na stanicama bubrežnih tubula, gdje smanjuju diurezu povećavajući permeabilnost za vodu i reapsorpciju vode u sabirnim tubulima. Poboljšanje stanja primjenom Tolvaptana je vidljivo kod pacijenata koji su stariji od 35 godina, s hipertenzijom te ukupnim volumenom bubrega većim od 1500ml na početku primjene lijeka. Ograničeni podaci o učincima Tolvaptana su dostupni za pacijente s naprednim ADPKD-om (74, 75). Stručno mišljenje i rezultati ovih randomiziranih studija upućuju na to da je svaka intervencija u kasnijim fazama ADPKD-a vjerojatno neuspješna u usporavanju progresije bolesti i stoga se rutinska primjena Tolvaptana ne preporučuje bez dodatnih dokaza iz velikih kliničkih ispitivanja.

3.7.2 **TRANSARTERIJSKA EMBOLIZACIJA**

Kod ADPKD-a s ESKD-om, nefrektomija je jedna od mogućnosti liječenja ublažavanja boli. Međutim, nefrektomija bolesnika s vrlo velikim renalnim volumenom može biti u izvedbi teška te je povezana s rizicima kao što su krvarenja, nastanak kile zbog ožiljka, površinske i duboke infekcije i intestinalne perforacije (76). Pored morbiditeta zbog kirurške intervencije, bolesnici mogu primiti transfuziju krvi, a naknadno stvaranje aloantitijela smanjuje daljnje šanse u pronalasku donorskog bubrega prema HLA tipizaciji tkiva (ljudski leukocitni antigeni HLA) za buduću transplantaciju. Neka istraživanja su pokazala da je kirurška dekompresija cisti sigurna i djelotvorna za pacijente s nepodnošljivom boli kada se sumnja da je dominantna cista glavni uzrok simptoma (77).

Interventni radiolog je osposobljen za postupak transarterijske embolizacije (TAE) koji se obično izvodi pomoću Seldingerove tehnike u intravenskoj sedaciji s kombinacijom lokalne anestezije u arteriju. Primjenom TAE-e će se smanjiti volumen bubrega jer je ekspanzija cista rezultat aktivnog i složenog staničnog procesa koji zahtjeva energiju i uključuje sekundarni razvoj opsežne kapilarne mreže u stijenci cista zbog povećane razine vaskularnog faktora rasta endotela (VEGF) (31, 78). Nakon pristupanja femoralnoj arteriji,

embolizacija bubrežne arterije se obično postiže infuzijom mikrosfera polivinil alkohola pod fluoroskopskim navođenjem, prvenstveno u sitnije ogranke.

Ova tehnika (73), smanjuje volumen policističnih bubrega. Pacijenti tako ne trebaju prolaziti predtransplantacijsku nefrektomiju kako bi se omogućila implantacija graftova u ilijakalnoj fosi.

3.7.3 **NEFREKTOMIJA**

Stopa nefrektomije kod bolesnika s ADPKD-om stalno se smanjivala tijekom proteklog desetljeća uslijed značajnih poboljšanja konzervativne terapije. Postoji konsenzus da većina bolesnika s ADPKD-om ne zahtijeva nefrektomiju pri transplantaciji bubrega (79).

Suvremeni pristup transplantaciji bubrega kod pacijenata sa ADPKD-om ima tendenciju izbjegavanja bilateralne nativne nefrektomije kako bi se očuvala endogena proizvodnja eritropoetina i održala bolja kvaliteta života uz produženu proizvodnju urina (80).

Ipak, za pacijente koji su simptomatski ili imaju bubrege koji svojom veličinom zauzimaju ilijakalnu fosu te je onemogućena transplantaciju bubrega zbog nedostatka prostora, nužna je nefrektomija policističnih bubrega (81)

3.7.4 **DIJALIZA**

Vrijeme inicijacije dijalize je nejasno i ne postoje specifične granične vrijednosti glomerularne filtracije (GFR) koja je uspostavljena za početak dijalize. Kako bi se izbjegle životno ugrožavajuće komplikacije uremije, 2006. godine je The National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF / DOQI) objavio smjernice vezane za inicijaciju dijalize kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (82, 83). Predloženo je da se kod bolesnika sa GFR-om manjim od 15 ml/min po 1,73m2, tj. 5.stadijem KBZ-a ili ESKD-om trebaju uzeti u obzir prednosti i rizici za pokretanje terapije zamjene za bubrege. Sama bi inicijacija dijalize trebala biti zasnovana na kliničkim čimbenicima, a ne samo na procjeni GFR-a (84). Smjernice NKF/DOQI za 2006. također upućuju da bi iniciranje dijalize bilo uputno prije ESKD-a kod bolesnika sa određenim karakteristikama i / ili komplikacija kao što je ugrožavaju zdravlja uslijed gubitka funkcije bubrega (82, 83).

3.7.5 **TRANSPLANTACIJA**

Transplantacija bubrega je metoda izbora liječenja za ESKD (85). Uspješna transplantacija bubrega poboljšava kvalitetu života i smanjuje rizik smrtnosti za većinu pacijenata u usporedbi s dijalizom (86). Međutim, pacijenti zahtijevaju strogo praćenje nakon transplantacije, budući da su na složenim imunosupresivnim režimima koji ih čine podložnim infekcijama, malignitetu i kardiovaskularnim bolestima. Pored toga, pacijenti često imaju više komorbiditeta zbog njihove temeljne bolesti koja je dovela do ESKD-a.

4 AUTOSOMNO RECESIVNA POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA

Autosomno recesivna policistična bolest bubrega (ARPKD), povijesno nazvana infantilni oblik PKD-a, značajan je uzrok pobola i smrtnosti kod novorođenčadi, dojenčadi i mladih. ARPKD je rijetka, hepatorenalna fibrocistična bolest, karakterizirana neopstruktivnom, vretenasto-cističnom distenzijom sabirnih kanalića bubrega te nepredvidljivim stupnjevima kongenitalne jetrene fibroze (CHF). CHF se javlja zbog malformacije bilijarne duktalne ploče, tj. izostanka remodeliranja embrionalnih žučnih kanala oko ogranaka portalne vena. Progresivna bilijarna bolest dovodi do periportalne fibroze ili CHF-e, a može napredovati i u Carolijevu, bolest tj. cistično proširenje intrahepatičkih većih žučnih kanalića (87-89). ARPKD s pojavljuje sa incidencijom 1 na 20 000 pojedinaca. Obično se dijagnosticira već za vrijeme trudnoće *in utero* ili pri rođenju djeteta. Postoje velike varijacije u fenotipu, premda se ARPKD javlja zbog mutacija u jednom genu, u genu policističnih bubrega i bolesti jetre PKHD1 (90-92).ARPKD ima karakterističnu neonatalnu prezentaciju, ali postoji značajna varijabilnost u dobi i prikazu početnih kliničkih simptoma, uključujući razlike u bubrežnim i žučnim abnormalnostima (88, 93, 94). Razlike u uključenosti organa u ARPKD-u nije skroz objašnjena, ali je općenito prepoznata (95-97). Ova fenotipska varijabilnost je regulirana pod utjecajem drugih gena koji modificiraju bolest, kombinacijom dvjema različitim PKHD1 mutacijama, epigenetskim čimbenicima, hormonskog djelovanja i utjecaja okoliša (97, 98).

4.1 ETIOLOGIJA I GENETIKA

ARPKD je rezultat mutacije u jednom genu, PKHD1-u koji kodira kompleks proteina FPC. ARPKD se obično dijagnosticira u drugoj polovici trudnoće ili pri rođenju kao masivno bilateralno povećanje bubrega koji mogu komplicirati porod. PKHD1 je iznimno velik gen (91). Mutacije na PKHD1 su raspršene po cijelom genu, bez očitog grupiranja kao mutacijska žarišta, a većina obitelji ima specifične tzv. privatne mutacije (92, 99-101). Osim toga, skoro su svi bolesnici složeni heterozigoti (97, 102) tj. svaki alel nosi različitu mutaciju. Opisane su missense, besmislene, pomak okvira čitanja, strukturne mutacije (35). Pacijenti sa strukturnim mutacijama na oba alela obično pokazuju teški fenotip, s visokom stopom perinatalne ili neonatalne smrtnosti (97, 100, 102). Pacijenti s najmanje jednom missense mutacijom imaju veću vjerojatnost da će preživjeti neonatalno razdoblje (103, 104).

4.2 PATOLOGIJA

Tipičan fenotip bubrega se sastoji od uvećanih bubrega zbog vretenaste dilatacije sabirnih kanalića. Ultrazvuk bubrega kod dojenčadi i male djece otkriva bilateralno uvećane ehogene bubrege s lošom kotrikomedularnom diferencijacijom. Bubrezi su zadržali svoj prepoznatljiv oblik, a višestruke su male ciste ograničene na sabirne kanaliće (105-107). Makroskopski, sagitalni rez bubrega otkriva radijalno posložene vretenaste ciste medule koje se protežu i u bubrežni korteks. Mikroskopski, ciste su obično manje od 2 mm u promjeru. Mikrodisekcija i imunohistokemija su pokazale da su te „ mikrociste “ prošireni sabirni kanalići (105, 106, 108, 109). Smanjen je broj glomerula i ostalih tubularnih segmenata nefrona zbog proširenja sabirnih kanalića i intersticijskih promjena. Te promjene pritišću bubrežni parenhim koji zbog svega atrofira. Ciste u proksimalnim bubrežnim kanalićima nađene su u fetalnim bubrezima (110), ali nisu vidljive nakon rođenja. Bubreži vrčevi, bubrežna nakapnica i bubrene žile su normalnog izgleda

4.3 DIJAGNOZA ARPKD-a

S pojavom suvremenog opstetricijskog ultrazvuka, mnogi bolesnici s ARPKD-om su identificirani u prenatalnom razdoblju. Dijagnoza ARPKD-a se temelji na kliničkim promatranjima i trenutnom razumijevanju procesa bolesti.

Dijagnostički kriteriji (107, 111) koji se koriste uključuju:

1. Značajke tipične za ARPKD, uključujući povećane, ehogene bubrege, s lošom kortikomedularnom diferencijacijom
2. Jednu ili više sljedećih značajki:

a) Odsustvo bubrežnih cisti kod obaju roditelja, osobito ako imaju najmanje 30 godina
b) Klinički, laboratorijski ili radiološki dokaz hepatičke fibroze
c) Patologija jetre koja pokazuje karakteristične abnormalnosti duktalne ploče
d) Prethodno potvrđena bolest kod brata ili sestre
e) Krvno srodstvo roditelja sugerira autosomno recesivni tip nasljeđivanja.

4.4 KLINIČKA SLIKA ARPKD-a

ARPKD se tipično dijagnosticira *in utero* ili kod rođenja djeteta. Manifestira se kao progresivna bubrežna insuficijencija i portalna hipertenzija (PH) (105, 111, 112). Najozbiljnije pogođeni fetus pokazuje klasični fenotip Potterovog sindroma kao rezultat oligohidramnija koji je pak rezultat masivno povećanih ehogenih bubrega s lošom kortikomedularnom diferencijacijom zbog vretenaste dilatacije sabirnih kanalića (105).

Drugi nalazi Potterovog sindroma mogu uključivati pulmonalnu hipoplaziju, deficijencije abdominalnog zida, kriptorhidizam, dilatirani ureter, skeletne malformacije poput sakralne ageneze i abnormalnosti udova poput club feet, oftalmološke malformacije poput katarakte, te kardiovaskularne malformacije poput ventrikularnog septalnog defekta ili Fallotove tetralogij (105).

Oligohidramnij se može rano detektirati *in utero*, ali se ARPKD kao uzrok otkrije tek u trećem tromjesečju (113).

4.4.1 BUBREZI

Dijete obično ima velike, opipljive, lumbalne mase koje mogu biti dovoljno velike da kompliciraju prolazak kroz porođajni kanal. Većina novorođenčadi s ARPKD-om (70-80%) ima neki stupanj pogoršane bubrežne funkcije, što je često popraćeno s kratkoročnim poboljšanjem jer se respiratorni problemi ublažavaju, ali se razvoj pogoršanja bubrežne funkcije nastavlja (111, 114).

Većina bolesnika ima poremećaj koncentracije urina i simptome poliurije i polidipsije (114-117). Premda bubrezi mogu biti znatno povećani pri rođenju, s vremenom, kod većine se bubrezi smanje i pokazuju stabilnost u veličini (118, 119).

Manja, premda u sve većem broju prepoznata podskupina pacijenata sa ARPKD-om su starija djeca ili odrasli s distenzijom abdomena uzrokovanom nefromegalijom ili hepatomegalijom (93, 112, 120). Ovi pacijenti obično imaju znakove i simptome vezane uz CHF-u, uključujući PH-ju i krvarenje iz ezofagealnih varikoziteta (94, 98, 121). Ostali mogući komorbiditeti uključuju sistemnu hipertenziju, progresivno bubrežno zatajenje, i manje uobičajeno, kroničnu plućnu bolest kod starije djece (112), posebno kod djece koja su imala nerazvijena fetalna pluća pri rođenju. Zbog poboljšane neonatalne intenzivne skrbi povećan je i postatok preživljenja u novorođenačkom razdoblju, time je i sve više bolesnika

koji dožive odraslu dob sa ARPKD-om, kod kojih prevladavaju jetrene i ostale komplikacije (94).

4.4.2 PLUĆA

Pulmonalna hipoplazija je ozbiljna komplikacija koja se uglavnom javlja kao posljedica oligohidramnija, rezultira respiratornim zatajenjem i neonatalnom smrću kod približno trećine novorođenčadi s masivnim bubrezima (87, 107, 122). Pacijenti koji prežive neonatalno razdoblje imaju postotak preživljavanja 85% u godini dana, a postotak desetogodišnjeg preživljavanja 82% (98, 105).

Razvoj pluća zahtijeva amnionsku tekućinu za istezanje fetalnih pluća u razvoju i odgovarajući fizički prostor za kontrakciju dijafragme (122). U ARPKD-u, oligohidramnij i ograničeno kretanje dijafragme, zbog velikih cističnih bubrega, rezultiraju pulmonalnom hipoplazijom. Nerazvijena fetalna pluća su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod novorođenčadi s ARPKD-om. Dojenčad sa pulmonalnom hipoplazijom ostaje hipoksemična usprkos neonatalnim intervencijama te rijetko preživljava (87, 107).

4.4.3 JETRA

Iako svi pacijenti s ARPKD-om pokazuju određeni stupanj mikroskopskih dokaza CHF-a prilikom rođenja, daljnji tijek tih nalaza je nepredvidljiv. Komplikacije CHF-a mogu se razviti u bilo kojem trenutku između rođenja i odrasle dobi ili mogu ostati asimptomatske čak i u odrasloj dobi (123). Kako i koliko će se razvijati komponente bubrežne i hepatobilijarne bolesti u ARPKD-u nisu sasvim jasne. Međutim, progresivna dilatacija žučnih vodova i CHF-a moraju se pažljivo pratiti jer hepatobilijarna bolest može dovesti do razvoja teške PH-je (94).

PH je glavna komplikacija CHF-a. Manifestacije PH-a mogu uključivati hepatosplenomegaliju, hipersplenizam s malim brojem trombocita, krvarenja iz varikoziteta i hemoroida. Također, PH povećava rizik od razvoja ascendentnog bakterijskog kolangitisa (107, 123).

Progresija jetrene bolesti prema PH-u se očituje rano u životu. U početku se može prepoznati kao hepatomegalija lokalizirana u lijevom režnju jetre (94, 111).

Broj trombocita se koristi kao mjera ozbiljnosti PH-a kod bolesnika sa ARPKD-om i dobro korelira s veličinom slezene (94).

4.4.4 HIPERTENZIJA

Hipertenzija je uobičajena za ARPKD već u dojenčadi i djece, često je visoka i teško kontrolirana te zahtijeva višestruku primjenu lijekova (89, 107, 115, 120). Hipertenzija je nađena i kod pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom i na kraju pogađa gotovo svu djecu sa ARPKD-om (96, 107, 112). Patofiziologija hipertenzije kod ARPKD-a je višeuzročna, ali središnju komponentu zauzima aktivacija RAAS-a. (88).

4.5 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ARPKD-a

Iako razvoj ADPKD-a obično započinje u odrasloj dobi, kada se pojavi u neonatalnom razdoblju ADPKD je teško klinički razlikovati od ARPKD-a (107, 114, 124). U takvim slučajevima, detaljna anamneza i status, slikovni pregled te, rijetko, genetsko testiranje i / ili biopsija, obično su dovoljni za razlikovanje tih dviju inačica PKD-a. (107). Iako ni jedan nalaz nije dijagnostički (87, 89, 107), određeni klinički nalazi mogu pomoći u razlikovanju ARPKD-a i ADPKD-a.

Za razliku od renalnih cisti u ADPKD-u, gdje su se ciste nastale iz tubula odvojile od samih tubula, vretenasta cistična proširenja kod ARPKD-a ostaju u kontaktu s mokraćnim tokom. Ova pojava ima dvije važne implikacije: Jedna od njih je da opstrukcija nije element formiranja ciste kod ARPKD-a (109, 125). Kako se ciste sabirnih kanalića aferentno i eferentno otvaraju kod ARPKD-a,ti kanalići ostaju u kontinuitetu mokraćnog toka, pa je druga implikacija da urin reflektira promjene koje se javljaju kod formiranja i rasta cista. U ADPKD-u promjene koje se događaju u cističnoj leziji, vjerojatno se ne odražavaju u urinu. Uz povećano preživljenje pacijenata s ARPKD-om, hiperplazija rezultira sve većim renalnim cistama te se počinje razvijati intersticijska fibroza zbog koje bubrezi počinju izgledati više kao kod bolesnika s ADPKD-om (107, 115).

Tablica 4

Usporedba genetike, kliničkih i radioloških slika karakterističnih za ADPKD i ARPKD (35):

Stanje	Genetika	Klinička i patološka slika	Radiološka slika
ARPKD	PKHD1 (6p12): fibrocistin / poliduktin	**Bubrezi:**oligurija, dilatacija sabirnih kanalića **Pluća:**hipoplazija **Jetra**:PH zbog CHF, dilatacija žučnih vodova	Ehogeni bubrezi sa cistama tubula, većinom u meduli bubrega. Periportalni edem i fibroza jetre, dilatacija intra i ekstrahepatičnih žučnih vodova
ADPKD	PKD1 (16p13,3): policistin-1, PKD2 (4q22): policistin-2	**Bubrezi:** kortikalne i medularne ciste **Jetra:** ciste jetre **Ostali organi:** ciste ostalih organa (npr. pankreasa), vaskularne abnormalnosti (aneurizme)	U početku bubrezi normalne veličine s nekoliko okruglih cisti. Ciste jetre i ostalih abdominalnih organa kod odraslih

4.6 LIJEČENJE ARPKD-a I KOMPLIKACIJE

Napredak u neonatalnoj intenzivnoj skrbi rezultirao je povećanom postotku preživljenja novorođenčadi s ARPKD-om. Predviđanje posljedica mehaničke ventilacije i oksigenoterapije zbog pulmonalne hipoplazije, a zatim i nastanak bronhopulmonalne displazije kod djece s ARPKD-om trenutno nije moguće. Naime, činjenica je da težak respiracijski distres može biti uzrokovan potencijalno reverzibilnim preopterećenjem tekućine, pulmonalnom hipoplazijom ili ograničenim pokretima dijafragme zbog nefromegalije (87, 114).

Mlade bolesnike s ARPKD-om, uključujući one bez značajnog bubrežnog zatajenja, treba pažljivo pratiti. Gubitak sposobnosti koncentracije urina kod tih pacijenata povećava rizik od dehidratacije pri interkurentnim bolestima. Hiponatrijemija zbog smanjene dilucije mokraće je uobičajena kod ARPKD-a. Ukoliko dođe do hiponatrijemije, unos tekućine trebao bi biti ograničen, što se ne odnosi na prehranu (96).

Infekcije urinarnog trakta se pojavljuju čak do kod 50% pacijenata oboljelih od ARPKD-a, s tim da su te infekcije češće kod djevojčica nego kod dječaka (35). Ukoliko se kemijskom analizom urina ustanovi infekcija, dijete treba primiti terapiju sukladnu kliničkoj slici i nađenoj urinokulturi. Ako se nađe infekcija urinarnog trakta, preporučuju se učiniti

dodatne pretrage da se isključi vezikoureteralni refluks i neurogeni mjehur kao uzrok (87, 126). Dojenčad i djeca s ARPKD-om su izloženi riziku od posljedica progresivnog KBZ-a (npr. poremećaj rasta, anemija, bubrežna osteodistrofija i kognitivni deficit), a taj se rizik povećava kako se smanjuje funkcija bubrega (107).

Peritonealna dijaliza je poželjna metoda kod bolesnika sa simptomatskim ESKD jer se pokazalo da dobro funkcionira čak i kod pacijenata s organomegalijama unutar abdomena, uključujući jetru, slezenu i bubrege (121, 124). Transplantacija bubrega se mora pozorno razmotriti (96). Ako je transplantacija potrebna, prije toga nefrektomija može biti neophodna kako bi se stvorio prostor za presadak kod pacijenata s ogromnim bubrezima. Također, nefrektomijom bi se omogućila bolja kontrola hipertenzije. Pacijenti koji pate od teškog oblika ARPKD-a i jetrene bolesti, moraju se uzeti u obzir za kombiniranu transplantaciju jetre i bubrega (127).

Poteškoće u hranjenu i rastu su često prisutne, čak i kod bolesnika bez bubrežnog zatajenja. U takvim slučajevima, specijalisti bi za prehranu trebali biti dio multidisciplinarnog tima. Isto, odgovarajućim potpornim mjerama mogu se postići normalne krivulje rasta (128).

Zbog poboljšanja neonatalne intenzivne skrbi i napretka u zamjenskom liječenju bubrežnog zatajenja, jetrene komplikacije postaju dominantni klinički problem mnogih bolesnika s ARPKD-om. (94, 111, 112, 129-131). PH se javlja kod 37-39% ARPKD bolesnika koji su preživjeli neonatalno razdoblje (94, 98, 112). Broj trombocita se može koristiti kao surogatni marker ozbiljnosti PH-a (94).

Najozbiljnija komplikacija PH-a je bakterijski kolangitis i krvarenje iz varikoziteta. ARPKD bolesnici kod kojih su prisutne opsežne dilatacije intrahepatičkih i ekstrahepatičkih žučnih vodova imaju povećan rizik za ascendentni bakterijski kolangitis. Razvijanje vrućice sa zimnicom i ,rijetko naglo, povećanje testova jetrene funkcije u svakom trenutku bi trebalo povećati sumnju na kolangitis, te započeti sa antimikrobnom terapijom (107, 123).

Kod liječenja bolesnika s ARPKD-om mora biti uključen pedijatriski nefrolog i pedijatriski gastroenterolog u dogovoru s nutricionistima, i ako je potrebno, psihijatri i drugi stručnjaci kako bi se pacijentima pružila sveobuhvatna skrb.

5 ZAKLJUČAK

Policistična bolest bubrega je teško zdravstveno stanje koje se očituje nastankom i rastom cista u bubrezima, a može pogoditi pacijenta bilo koje životne dobi. Bitno narušava kvalitetu života te je potrebita stalna kontrola stanja, poglavito hipertenzije s ciljem odgađanja zadnjeg stadija kroničnog bubrežnog zatajenja. No, više od polovice pacijenata podvrgava se postupku dijalize, odnosno transplantacije bubrega.

Poboljšanje u ranijem probiru i dijagnozi ADPKD-a, omogućila su raniju dijagnozu bolesti, kasniji nastup ESKD-**a** i bolje preživljenje. Međutim, kao što je već rečeno, glavna i najučinkovitija terapija ostaje kontrola hipertenzije. Stoga je rano i učinkovito liječenje hipertenzije vrlo važno za smanjenje morbiditeta i mortaliteta bolesnika s ADPKD-om. Nefrolozi bi trebali redovito pratiti bolesnike s ADPKD-om kako bi se što ranije uočile ostale komplikacije povezane s ADPKD-om i započeo tretman istih.

Dijagnoza ARPKD-a više nije terminalna dijagnoza kao nekoć. Napredak u neonatalnoj intenzivnoj skrbi, dijaliza i transplatacija bubrega rezultirali su mnogo većem preživljenju za razliku od prije nekoliko desetljeća. Uvid u razvoj i liječenje PH-a sprječava smrtonosne komplikacije bolesti jetre i žući i osigurava bolju kvalitetu života. Renalna transplantacija i kombinirana transplantacija bubrega i jetre pruža priliku djeci da žive gotovo normalan život.

Prenatalna dijagnostika, kao dio genetskog informiranja, pruža mogućnost prenatalne dijagnoze bolesti i osiguravanje objektivnog genetskog savjetovanja, koje bi omogućilo roditeljima donošenje odgovorne odluke nakon dobivene iscrpne informacije, a sukladno s njihovim etičkim stajalištim i interesima djeteta.

6 LITERATURA

1. Thompson LS. Medicinska Enciklopedija. Bulletin of the Medical Library Association. 1958;46(1):139-.
2. Bastos AP, Onuchic LF. Molecular and cellular pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas. 2011;44(7):606-17.
3. Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2014;25(1):18-32.
4. Thong KM, Ong AC. The natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease: 30-year experience from a single centre. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2013;106(7):639-46.
5. Lee K, Battini L, Gusella GL. Cilium, centrosome and cell cycle regulation in polycystic kidney disease. Biochimica et biophysica acta. 2011;1812(10):1263-71.
6. Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. Advances in chronic kidney disease. 2010;17(2):173-80.
7. Wen J. Congenital hepatic fibrosis in autosomal recessive polycystic kidney disease. Clinical and translational science. 2011;4(6):460-5.
8. Buscher R, Buscher AK, Weber S, Mohr J, Hegen B, Vester U, et al. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2014;29(10):1915-25.
9. AbouAlaiwi WA, Takahashi M, Mell BR, Jones TJ, Ratnam S, Kolb RJ, et al. Ciliary polycystin-2 is a mechanosensitive calcium channel involved in nitric oxide signaling cascades. Circulation research. 2009;104(7):860-9.
10. Saigusa T, Reichert R, Guare J, Siroky BJ, Gooz M, Steele S, et al. Collecting duct cells that lack normal cilia have mislocalized vasopressin-2 receptors. American journal of physiology Renal physiology. 2012;302(7):F801-8.
11. Srivastava A, Patel N. Autosomal dominant polycystic kidney disease. American family physician. 2014;90(5):303-7.
12. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2002;13(9):2384-98.
13. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. The New England journal of medicine. 1993;329(5):332-42.
14. Reed BY, McFann K, Bekheirnia MR, Nobakhthaghighi N, Masoumi A, Johnson AM, et al. Variation in age at ESRD in autosomal dominant polycystic kidney disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2008;51(2):173-83.
15. Shamshirsaz AA, Reza Bekheirnia M, Kamgar M, Johnson AM, McFann K, Cadnapaphornchai M, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: progression and outcome. Kidney international. 2005;68(5):2218-24.
16. Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, San Millan JL, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. Nature genetics. 1995;10(2):151-60.
17. Yoder BK, Hou X, Guay-Woodford LM. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2002;13(10):2508-16.
18. Martinez JR, Grantham JJ. Polycystic kidney disease: etiology, pathogenesis, and treatment. Disease-a-month : DM. 1995;41(11):693-765.
19. Ibraghimov-Beskrovnaya O, Bukanov N. Polycystic kidney diseases: from molecular discoveries to targeted therapeutic strategies. Cellular and molecular life sciences : CMLS. 2008;65(4):605-19.
20. Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. The New England journal of medicine. 1995;333(1):18-25.

21. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney international. 1992;41(5):1311-9.
22. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. Kidney international. 2009;76(2):149-68.
23. Ali H, Hussain N, Naim M, Zayed M, Al-Mulla F, Kehinde EO, et al. A novel PKD1 variant demonstrates a disease-modifying role in trans with a truncating PKD1 mutation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. BMC nephrology. 2015;16:26.
24. Braun WE. Advances in autosomal dominant polycystic kidney disease-2014 and beyond. Cleveland Clinic journal of medicine. 2014;81(9):545-56.
25. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney international. 2015;88(1):17-27.
26. Bergmann C, Losekoot M, Breuning MH, Peters DJ, Veltman JA, Drenth JP. European journal of human genetics : EJHG.
27. Cnossen WR, te Morsche RH, Hoischen A, Gilissen C. LRP5 variants may contribute to ADPKD. 2016;24(2):237-42.
28. Pei Y, Watnick T. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. Advances in chronic kidney disease. 2010;17(2):140-52.
29. Saigusa T, Bell PD. Molecular pathways and therapies in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Physiology (Bethesda, Md). 2015;30(3):195-207.
30. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. Kidney international. 2005;67(4):1234-47.
31. Wilson PD. Polycystic kidney disease. The New England journal of medicine. 2004;350(2):151-64.
32. Woo DD, Miao SY, Pelayo JC, Woolf AS. Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. Nature. 1994;368(6473):750-3.
33. Ye M, Grant M, Sharma M, Elzinga L, Swan S, Torres VE, et al. Cyst fluid from human autosomal dominant polycystic kidneys promotes cyst formation and expansion by renal epithelial cells in vitro. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 1992;3(4):984-94.
34. Zhou J. Polycystins and primary cilia: primers for cell cycle progression. Annual review of physiology. 2009;71:83-113.
35. Li X. Polycystic Kidney Disease. University of Kansas Medical Center, Kansas City: Codon Publications; 2015 Nov.
36. Chapman AB, Schrier RW. Pathogenesis of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. Seminars in nephrology. 1991;11(6):653-60.
37. Ecder T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2001;12(1):194-200.
38. Schrier RW, Johnson AM, McFann K, Chapman AB. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney international. 2003;64(5):1792-9.
39. Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. American journal of hypertension. 2004;17(11 Pt 1):1029-34.
40. Fick GM, Duley IT, Johnson AM, Strain JD, Manco-Johnson ML, Gabow PA. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 1994;4(9):1654-60.
41. Ivy DD, Shaffer EM, Johnson AM, Kimberling WJ, Dobin A, Gabow PA. Cardiovascular abnormalities in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 1995;5(12):2032-6.

42. Sedman A, Bell P, Manco-Johnson M, Schrier R, Warady BA, Heard EO, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood: a longitudinal study. Kidney international. 1987;31(4):1000-5.
43. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. The New England journal of medicine. 1990;323(16):1091-6.
44. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, Tangel DJ, Duley IT, Kaehny WD, et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney international. 1990;38(6):1177-80.
45. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. American journal of physiology Renal physiology. 2004;287(4):F775-88.
46. Tkachenko O, Helal I, Shchekochikhin D, Schrier RW. Renin-Angiotensin-aldosterone system in autosomal dominant polycystic kidney disease. Current hypertension reviews. 2013;9(1):12-20.
47. Schrier RW. Optimal care of autosomal dominant polycystic kidney disease patients. Nephrology (Carlton, Vic). 2006;11(2):124-30.
48. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, Steinman TI, Bae KT, Miller JP, et al. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(1):102-9.
49. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. The New England journal of medicine. 2014;371(24):2255-66.
50. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. The New England journal of medicine. 2014;371(24):2267-76.
51. Helal I, McFann K, Reed B, Yan XD, Schrier RW. Changing referral characteristics of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. The American journal of medicine. 2013;126(9):832.e7-.e11.
52. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney international. 2003;63(2):678-85.
53. Orskov B, Romming Sorensen V, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Improved prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Denmark. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(11):2034-9.
54. Patch C, Charlton J, Roderick PJ, Gulliford MC. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2011;57(6):856-62.
55. Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. Hepatology (Baltimore, Md). 2010;52(6):2223-30.
56. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2010;21(6):1052-61.
57. Ecder T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Nature reviews Nephrology. 2009;5(4):221-8.
58. Helal I, Reed B, Mettler P, Mc Fann K, Tkachenko O, Yan XD, et al. Prevalence of cardiovascular events in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. American journal of nephrology. 2012;36(4):362-70.
59. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, Stears JC, Earnest MP, Johnson AM, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. The New England journal of medicine. 1992;327(13):916-20.

60. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1983;2(6):630-9.
61. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. The New England journal of medicine. 1988;319(14):907-12.
62. Schwab SJ, Bander SJ, Klahr S. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. The American journal of medicine. 1987;82(4):714-8.
63. Tellman MW, Bahler CD, Shumate AM, Bacallao RL, Sundaram CP. Management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease and anatomy of renal innervation. The Journal of urology. 2015;193(5):1470-8.
64. Riccio E, Sabbatini M, Esposito G, Pisani A. Catheter-based renal denervation in ADPKD: just for pain control? American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2014;64(6):999.
65. Bennett WM. Autosomal dominant polycystic kidney disease: 2009 update for internists. The Korean journal of internal medicine. 2009;24(3):165-8.
66. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2007;18(7):2143-60.
67. Temmerman F, Missiaen L, Bammens B, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, et al. Systematic review: the pathophysiology and management of polycystic liver disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2011;34(7):702-13.
68. Wolyniec W, Jankowska MM, Krol E, Czarniak P, Rutkowski B. Current diagnostic evaluation of autosomal dominant polycystic kidney disease. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. 2008;118(12):767-73.
69. McGovern AP, Jones S, van Vlymen J, Saggar AK, Sandford R, de Lusignan S. Identification of people with autosomal dominant polycystic kidney disease using routine data: a cross sectional study. BMC nephrology. 2014;15:182.
70. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2009;20(1):205-12.
71. Alves M, Miranda A, Narciso M, Fonseca T. Polycystic kidney and liver disease: A diagnostic challenge. Revista clinica espanola. 2015;215(1):64-5.
72. van Gulick JJ, Gevers TJ, van Keimpema L, Drenth JP. Hepatic and renal manifestations in autosomal dominant polycystic kidney disease: a dichotomy of two ends of a spectrum. The Netherlands journal of medicine. 2011;69(9):367-71.
73. Cornelis F, Couzi L, Le Bras Y, Hubrecht R, Dodre E, Genevieve M, et al. Embolization of polycystic kidneys as an alternative to nephrectomy before renal transplantation: a pilot study. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2010;10(10):2363-9.
74. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011;6(10):2499-507.
75. Torres VE, Meijer E, Bae KT, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, et al. Rationale and design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) 3-4 Study. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2011;57(5):692-9.
76. Bendavid Y, Moloo H, Klein L, Burpee S, Schlachta CM, Poulin EC, et al. Laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. Surgical endoscopy. 2004;18(5):751-4.

77. Bennett WM, Elzinga L, Golper TA, Barry JM. Reduction of cyst volume for symptomatic management of autosomal dominant polycystic kidney disease. The Journal of urology. 1987;137(4):620-2.
78. Bello-Reuss E, Holubec K, Rajaraman S. Angiogenesis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney international. 2001;60(1):37-45.
79. Kirkman MA, van Dellen D, Mehra S, Campbell BA, Tavakoli A, Pararajasingam R, et al. Native nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: before or after kidney transplantation? BJU international. 2011;108(4):590-4.
80. Alam A, Perrone RD. Management of ESRD in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Advances in chronic kidney disease. 2010;17(2):164-72.
81. Brazda E, Ofner D, Riedmann B, Spechtenhauser B, Margreiter R. The effect of nephrectomy on the outcome of renal transplantation in patients with polycystic kidney disease. Annals of transplantation. 1996;1(2):15-8.
82. Clinical practice guidelines for peritoneal adequacy, update 2006. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2006;48 Suppl 1:S91-7.
83. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2006;48 Suppl 1:S2-90.
84. Lameire N, Van Biesen W. The initiation of renal-replacement therapy--just-in-time delivery. The New England journal of medicine. 2010;363(7):678-80.
85. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. The New England journal of medicine. 1994;331(6):365-76.
86. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 1998;9(11):2135-41.
87. Dell KM. The spectrum of polycystic kidney disease in children. Advances in chronic kidney disease. 2011;18(5):339-47.
88. Gunay-Aygun M, Avner ED, Bacallao RL, Choyke PL, Flynn JT, Germino GG, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis: summary statement of a first National Institutes of Health/Office of Rare Diseases conference. The Journal of pediatrics. 2006;149(2):159-64.
89. Sweeney WE, Jr., Avner ED. Pathophysiology of childhood polycystic kidney diseases: new insights into disease-specific therapy. Pediatric research. 2014;75(1-2):148-57.
90. Guay-Woodford LM, Muecher G, Hopkins SD, Avner ED, Germino GG, Guillot AP, et al. The severe perinatal form of autosomal recessive polycystic kidney disease maps to chromosome 6p21.1-p12: implications for genetic counseling. American journal of human genetics. 1995;56(5):1101-7.
91. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, Hou X, Eggermann T, Ren Z, et al. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. American journal of human genetics. 2002;70(5):1305-17.
92. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. Nature genetics. 2002;30(3):259-69.
93. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Medicine. 2006;85(1):1-21.
94. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman Gerstein M, Piwnica-Worms K, Choyke P, et al. Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. Gastroenterology. 2013;144(1):112-21.e2.
95. Bergmann C, Zerres K. Early manifestations of polycystic kidney disease. Lancet (London, England). 2007;369(9580):2157.

96. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, Bockenhauer D, Cadnapaphornchai MA, Dell KM, et al. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. The Journal of pediatrics. 2014;165(3):611-7.
97. Rossetti S, Harris PC. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2007;18(5):1374-80.
98. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Kupper F, Middeldorf I, Schneider F, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Kidney international. 2005;67(3):829-48.
99. Bergmann C, Senderek J, Kupper F, Schneider F, Dornia C, Windelen E, et al. PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Human mutation. 2004;23(5):453-63.
100. Bergmann C, Senderek J, Sedlacek B, Pegiazoglou I, Puglia P, Eggermann T, et al. Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1). Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2003;14(1):76-89.
101. Rossetti S, Torra R, Coto E, Consugar M, Kubly V, Malaga S, et al. A complete mutation screen of PKHD1 in autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD) pedigrees. Kidney international. 2003;64(2):391-403.
102. Sharp AM, Messiaen LM, Page G, Antignac C, Gubler MC, Onuchic LF, et al. Comprehensive genomic analysis of PKHD1 mutations in ARPKD cohorts. Journal of medical genetics. 2005;42(4):336-49.
103. Furu L, Onuchic LF, Gharavi A, Hou X, Esquivel EL, Nagasawa Y, et al. Milder presentation of recessive polycystic kidney disease requires presence of amino acid substitution mutations. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2003;14(8):2004-14.
104. Gunay-Aygun M, Tuchman M, Font-Montgomery E, Lukose L, Edwards H, Garcia A, et al. PKHD1 sequence variations in 78 children and adults with autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. Molecular genetics and metabolism. 2010;99(2):160-73.
105. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2015;30(1):15-30.
106. Chung EM, Conran RM, Schroeder JW, Rohena-Quinquilla IR, Rooks VJ. From the radiologic pathology archives: pediatric polycystic kidney disease and other ciliopathies: radiologic-pathologic correlation. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2014;34(1):155-78.
107. Sweeney WE, Jr., Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2011;26(5):675-92.
108. Dalgaard OZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys; a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. Acta medica Scandinavica Supplementum. 1957;328:1-255.
109. Osathanondh V, Potter EL. PATHOGENESIS OF POLYCYSTIC KIDNEYS. TYPE 1 DUE TO HYPERPLASIA OF INTERSTITIAL PORTIONS OF COLLECTING TUBULES. Archives of pathology. 1964;77:466-73.
110. Nakanishi K, Sweeney WE, Jr., Zerres K, Guay-Woodford LM, Avner ED. Proximal tubular cysts in fetal human autosomal recessive polycystic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2000;11(4):760-3.
111. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Deget F, Holtkamp U, Brodehl J, Geisert J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische, Nephrologie. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). 1996;85(4):437-45.
112. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. Pediatrics. 2003;111(5 Pt 1):1072-80.
113. Zerres K, Hansmann M, Knopfle G, Stephan M. Prenatal diagnosis of genetically determined early manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease? Human genetics. 1985;71(4):368-9.

114. Kaariainen H, Koskimies O, Norio R. Dominant and recessive polycystic kidney disease in children: evaluation of clinical features and laboratory data. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 1988;2(3):296-302.
115. Lieberman E, Salinas-Madrigal L, Gwinn JL, Brennan LP, Fine RN, Landing BH. Infantile polycystic disease of the kidneys and liver: clinical, pathological and radiological correlations and comparison with congenital hepatic fibrosis. Medicine. 1971;50(4):277-318.
116. Gagnadoux MF, Habib R, Levy M, Brunelle F, Broyer M. Cystic renal diseases in children. Advances in nephrology from the Necker Hospital. 1989;18:33-57.
117. Kaplan BS, Fay J, Shah V, Dillon MJ, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 1989;3(1):43-9.
118. Avni FE, Guissard G, Hall M, Janssen F, DeMaertelaer V, Rypens F. Hereditary polycystic kidney diseases in children: changing sonographic patterns through childhood. Pediatric radiology. 2002;32(3):169-74.
119. Blickman JG, Bramson RT, Herrin JT. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term sonographic findings in patients surviving the neonatal period. AJR American journal of roentgenology. 1995;164(5):1247-50.
120. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman M, Graf J, Bryant JC, et al. Correlation of kidney function, volume and imaging findings, and PKHD1 mutations in 73 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(6):972-84.
121. Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2012;54(5):580-7.
122. McDonald RA, Avner ED. Inherited polycystic kidney disease in children. Seminars in nephrology. 1991;11(6):632-42.
123. Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, Font-Montgomery E, Lukose L, Bryant J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF). Pediatric radiology. 2009;39(2):100-11.
124. Guay-Woodford LM, Galliani CA, Musulman-Mroczek E, Spear GS, Guillot AP, Bernstein J. Diffuse renal cystic disease in children: morphologic and genetic correlations. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 1998;12(3):173-82.
125. Kissane JM. Renal cysts in pediatric patients. A classification and overview. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 1990;4(1):69-77.
126. Gang DL, Herrin JT. Infantile polycystic disease of the liver and kidneys. Clinical nephrology. 1986;25(1):28-36.
127. Telega G, Cronin D, Avner ED. New approaches to the autosomal recessive polycystic kidney disease patient with dual kidney-liver complications. Pediatric transplantation. 2013;17(4):328-35.
128. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics. 2009;151c(4):296-306.
129. Fonck C, Chauveau D, Gagnadoux MF, Pirson Y, Grunfeld JP. Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2001;16(8):1648-52.
130. Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 1997;11(3):302-6.
131. Shneider BL, Magid MS. Liver disease in autosomal recessive polycystic kidney disease. Pediatric transplantation. 2005;9(5):634-9.

7 ZAHVALE

Zahvalila bih se mentorici doc. dr. sc. Nikolini Bašić-Jukić na strpljenju, pomoći i dobroj volji koju mi je pružila za vrijeme pisanja diplomskog rada, kao i ostalim članovima komisije prof. dr. sc. Ingrid Prkačin i doc. dr. sc. Marku Jakopoviću.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili neopisiva potpora tijekom moga studija. Na kraju, posebno veliko hvala mojoj prijateljici Luciji Lauc koja me motivirala na rad, pomagala savjetima, skriptama te svojim znanjem i svojom prisutnošću činila ovaj studij lakšim i zabavnijim.

8 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 06.07.1991. godine u Zagrebu. Osnovnu školu pohađala sam u OŠ dr. Ante Starčevića. Maturirala sam 2010. godine u XV gimnaziji u Zagrebu s odličnim uspjehom te sam iste godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Aktivno govorim engleski i nizozemski jezik.