

# Policistična bolest bubrega

---

**Kekez, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:333371>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Kekez**

**Policistična bolest bubrega**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom doc.dr.sc. Sandre Karanović Štambuk i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS KRATICA**

ADPBB- autosomno dominantna policistična boleost bubrega

ALT – alanin aminotrasferaza

AMPK - protein kinaza aktivirana adenozin monofosfatom

ARPBB- autosomno recesivna policistična boleost bubrega

AVP – arginin vazopresin

cAMP- ciklički adenozin monofosfat

CFTR- regulator cistično fibrozne transmembranske provodljivosti

CRISP- Konzorcij za slikovnu dijagnostiku policistične boleosti bubrega

CRP- C-reaktivni protein

DHT- dihidrotosteron

EGF - epitelni čimbenik rasta

eGFR-procijenjena glomerularna filtracija

FDG-fluorodeoksiglukoza

FGF- fibroblastni čimbenik rasta

GFR- glomerularana filtracija

GSL - glikosfingolipid

htTKV – ukupni volumen bubrega prilagođen za visinu

(MS)CT– (višeslojna spiralna) kompjuterizirana tomografija

MR – magnetska rezonanca

NFR2 – nuklearni eritroidni faktor 2 povezan s faktorom 2

PC1- policistin 1

PC2- policistin 2

PDGF – trombocitni čimbenik rasta

PET- pozitronska emisijska tomografija

PKD1 –gen za policistin 1

PKD2 – genza policistin 2

PLD – policistična bolest jetre

RAAS-renin-angiotenzin-aldosteron sustav

TKV – ukupni bubrežni volumen

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta

# **SADRŽAJ**

## **SAŽETAK**

## **SUMMARY**

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA .....</b>	<b>4</b>
<b>3. ETIOPATOGENEZA .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1. PKD1 i PKD2 gen, policistin 1 i policistin 2.....</b>	<b>5</b>
<b>3.2. Ostali geni i proteini uključeni u cistogenezu.....</b>	<b>7</b>
<b>3.3. Mozaicizam .....</b>	<b>7</b>
<b>4. KLINIČKA SLIKA.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1. Bol.....</b>	<b>8</b>
<b>4.2. Arterijska hipertenzija.....</b>	<b>9</b>
<b>4.3. Proteinurija.....</b>	<b>9</b>
<b>4.4. Nefrolitijaza.....</b>	<b>9</b>
<b>4.5. Infekcije mokraćnog sustava i cist.i.....</b>	<b>10</b>
<b>4.6. Poremećaj koncentriranja mokraće.....</b>	<b>11</b>
<b>4.7. Hematurija.....</b>	<b>11</b>
<b>4.8. Zatajenje bubrega.....</b>	<b>12</b>
<b>5. EKSTRARENALNE MANIFESTACIJE.....</b>	<b>13</b>
<b>5.1. Policistična bolest jetre.....</b>	<b>13</b>
<b>5.2. Intrakranijske aneurizme.....</b>	<b>15</b>
<b>5.3. Srčane abnormalnosti.....</b>	<b>16</b>
<b>5.4. Divertikuli i hernije.....</b>	<b>17</b>
<b>5.5. Pankreatične ciste.....</b>	<b>17</b>
<b>6. DIJAGNOSTIKA.....</b>	<b>18</b>
<b>6.1. Postavljanje dijagnoze.....</b>	<b>18</b>
<b>6.2. Diferencijalna dijagnoza.....</b>	<b>25</b>
<b>7. PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI.....</b>	<b>26</b>
<b>7.1. Mutacija PKD1 gena i ukupni volumen bubrega.....</b>	<b>26</b>
<b>7.2. Spol.....</b>	<b>27</b>
<b>7.3. Arterijska hipertenzija.....</b>	<b>27</b>
<b>7.4. Proteinurija.....</b>	<b>28</b>
<b>7.5. Hematurija, prekomjerna natriurija.....</b>	<b>28</b>

7.6. Probir visokorizičnih pacijenata.....	28
<b>8. LIJEČENJE.....</b>	<b>30</b>
8.1. Inicijalna terapija.....	30
8.2. Visokorizični pacijenti.....	30
8.3. Nefrektomija.....	34
8.4. Nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom ili transplantacijom.....	34
<b>9. RECENTNA ISTRAŽIVANJA I TERAPIJA NA POMOLU.....</b>	<b>35</b>
9.1. Dugo djelujući analozi somatostatina.....	35
9.2. Metformin.....	35
9.3. mTOR inhibitori.....	36
9.4. Venglustat.....	36
9.5. PXL 770.....	37
9.6. NRF2 aktivatori.....	37
9.7. Lijekovi koji ciljaju kloridne kanale.....	38
9.8. Inhibitori tirozin kinaze.....	38
<b>10. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>40</b>
<b>11. ZAHVALA.....</b>	<b>41</b>
<b>12. LITERATURA.....</b>	<b>42</b>
<b>13. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>48</b>

## **SAŽETAK**

Policistična bolest bubrega / Polycystic kidney disease

Autor: Ivan Kekez

Policistična bolest bubrega nasljedna je bolest bubrega obilježena brojnim cistama bubrega i ekstrarenalnim manifestacijama. Dijeli se na autosomno recesivnu te autosomno dominantnu. Potonja se javlja u odrasloj dobi i ujedno je najčešća bolest bubrega uopće te je prikazana u ovom radu. Karakteriziraju je mutacije u genima PKD1 i PKD2, odgovornim za nastanak proteina policistin 1 i policistin 2, čiji gubitak funkcije u konačnici dovodi do stvaranja cisti. Ciste kontinuirano rastu tijekom cijeloga života. Rezultat su masivni bubrezi s narušenom funkcijom. Prvi simptomi javljaju se između 30. i 40. godine života kada ciste dosegnu veličinu koja narušava morfologiju i funkciju bubrega. Bolovi, arterijska hipertenzija, hematurija, nefrolitijaza i učestale urinarne infekcije glavni su simptomi u oboljelih. Konačan ishod bolesti je gubitak bubrežne funkcije do određenog stadija ili terminalno bubrežno zatajenje, što pak ovisi o težini bolesti. Osim bubrega zahvaćeni mogu biti i drugi organi. Jetra je nakon bubrega druga najčešća lokacija na kojoj se javljaju ciste. Najteža komplikacija autosomno dominantne bolesti bubrega je ruptura intrakranijske aneurizme. Dijagnoza ove bolesti najčešće se postavlja vizualizacijom cisti putem ultrazvuka za kojeg postoje jasno definirani dijagnostički kriteriji te po potrebi magnetnom rezonancom i kompjuteriziranom tomografijom. U nejasnim situacijama radi se genetsko testiranje kojim se potvrđuje konačna dijagnoza. Za procjenu rizika progresije bolesti koriste se dvije klasifikacije: Mayo i PROPKD. Terapija je usmjerena na što dulje moguće očuvanje bubrežne funkcije što se postiže regulacijom krvnog tlaka, smanjenim unosom soli i povećanim unosom tekućine. Pacijenti pod rizikom za brzu progresiju bolesti postaju kandidati za terapiju tolvaptanom, jedinim lijekom koji je trenutačno odobren za liječenje policistične bolesti bubrega. Postoje i drugi lijekovi koje se nalaze u različitim fazama kliničkih istraživanja. U terminalnome stadiju bubrežnoga zatajenja jedina preostala terapijska opcija je nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom i ukoliko je moguće, transplantacijom.

**Ključne riječi: autosomno dominantna bolest bubrega, bubrežne ciste, kronična bubrežna bolest, nasljedne bolesti bubrega**



## **SUMMARY**

Polycystic kidney disease / Policistična bolest bubrega

Author: Ivan Kekez

Polycystic kidney disease is an inherited kidney disease characterized by numerous kidney cysts accompanied by extrarenal manifestations. It can be divided into autosomal recessive and autosomal dominant polycystic kidney disease. The latter will be presented in this paper since it predominantly affects adults and is the most common inherited kidney disease in general. In autosomal dominant polycystic kidney disease mutations of the PKD1 and PKD2 genes encoding for polycystin 1 and polycystin 2 lead to the formation of the cysts. Cysts grow continuously throughout life. The end result are massive kidneys with impaired renal function. The first symptoms appear between the age of 30 and 40 when the cysts reach a sufficient size that disrupts the morphology and function of the kidneys. Pain, arterial hypertension, hematuria, nephrolithiasis and frequent urinary infections are the main symptoms of the disease. The final outcome is the certain degree of renal function deterioration or end stage kidney disease, depending on the severity of the disease. Apart from the kidneys, other organs can also be affected. The liver is the second most common site of cysts. However the most serious complication of autosomal dominant kidney disease is the rupture of an intracranial aneurysm. The diagnosis of autosomal dominant kidney disease is made by cyst visualization via ultrasound, for which clearly defined diagnostic criteria exist. MRI and CT can also be used. In unclear situations, genetic testing is done to confirm the final diagnosis. Two prognostic tools are available: Mayo and PROPKD score. The therapy is aimed at preserving kidney function as long as possible, which is achieved by blood pressure regulation, reduced salt and increased fluid intake. Patients with risk for rapid disease progression are candidates for tolvaptan therapy which is currently the only approved drug for this disease. There are other drugs that are in various stages of clinical research. In the end stage of kidney disease, the remaining therapeutic option is renal replacement therapy, ideally kidney transplantation.

**Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease, renal cysts, chronic kidney disease, hereditary kidney diseases**

# 1. UVOD

Bubrežne ciste su šupljine smještene u bubregu ili dijelom izvan bubrega; ispunjene su tekućinom i obložene epitelnim stanicama koje najčešće potječu iz tubula ili sabirnih kanalića bubrega. Dijelimo ih na jednostavne i složene (s mogućim zloćudnim potencijalom), na parenhimske i sinusne te na nasljedne i stečene. Policistična bubrežna bolest pripada heterogenoj skupini nasljednih cističnih bolesti bubrega okarakteriziranih bubrežnim cistama, ali i drugim renalnim te ekstrarenalnim manifestacijama (Tablica 1) (1). Policističnu bolest bubrega dijelimo na češći, autosomno dominantni, te rijedi, autosomno recesivni oblik. Potonji se javlja u djece, dok se autosomno dominantna policistična bolest bubrega (ADPBB) karakteristično manifestira u odrasloj populaciji, a ujedno predstavlja i najčešću nasljednu bolest bubrega, stoga će u ovom radu biti riječ o dominantnom obliku bolesti.

Tablica 1. Nasljedne cistične bolesti bubrega

<b>BOLEST</b>	<b>TIP NASLJEĐIVANJA</b>	<b>ZAHVAĆENI GENI</b>	<b>MANIFESTACIJE</b>	<b>INCIDENCIJA</b>
Autosomno dominantna policistična bolest bubrega	AD	PKD1, PKD2	Bubrežne ciste; ciste jetre, seminalnih vezikula, gušterače, arahnoidalne ciste, intrakranijske aneurizme, dilatacija korijena aorte / aneurizme, valvularni poremećaji, abdominalne hernije, divertikuloza	1:400-1:1000
Autosomno recesivna policistična bolest bubrega	AR	PKHD1	Bubrežne ciste; kongenitalna fibroza jetre, Carolijeva bolest	1:20 000

Tuberozna skleroza	AD	TSC1, TSC2	Bubrežne ciste, angiomiolipomi bubrega; angiofibromi lica, subungualni fibromi, kožne mrlje, kortikalni tuberi, subependimalni noduli, astrocitomi divovskih stanica, rabdomiomi srca, plućna limfangiolejomiozatoza	1:5000 – 1:10 000
Von Hippel Lindau bolest	AD	VHL	Ciste bubrega, karcinom bubrega; hemangioblastomi retine i CNS-a, feokromocitom, ciste gušterače, epididimalni cistadenomi	1:36 000
Autosomno dominantna tubulointesticijska bolest bubrega	AD	UMOD, MCKD1, MCKD2, HNF1beta	Bubrežne ciste, fibroza; Giht, hipertenzija / Dijabetes zrele dobi kod mladih, abnormalnosti genitalnog sustava i gušterače, jetrena lezija, hiperuricemija, hipomagnezemija, rizik autizma kod HNF1b nefropatije	nepoznato
Nefronoftiza	AR	NPHP1-11	Bubrežna fibroza, ciste, tubularna atrofija; retinitis pigmentosa, okularna motorna apraksija,	1:50 000 – 1: 100 000

			kongenitalna hepatalna fibroza, periferna dizostoza, trunkalna cerebelarna ataksija; situs inversus, ventrikularni septalni defekt	
Joubertov sindrom	AR	AHI1, NPHP1, CEP290, JBTS6/TMEM67, RPGRIP1, ARL13B, CC2D2A, INPP5E, JBTS2/TMEM216	Bubrežna fibroza, ciste, tubularna atrofija; hipoplazija vermisa cerebeluma, mentalna retardacija, hipotonija, iregularno disanje, poremećaji očnih pokreta	1:80 000 – 100 000
Bardet-Biedel sindrom	AR	BBS1-12, MKS1, CEP290, FRITZ, SDCCAG8	Ciste bubrega; pigmentna retinopatija, abnormalnosti donjih ekstremiteta, pretilost, hipogonadizam u muškaraca, mentalna retardacija	1:140 000 – 160 000
Meckel-Gruber sindrom	AR	MKS1, MKS3/TMEM67, NPHP3, CEP290, RPGRIP1L, CC2D2A, MKS2/TMEM216	Cistični bubrezi; okcipitalne meningoencefalocele, hidrocefalus, polidaktilija, fibrocistična bolest jetre	1:13 250 – 1: 140 000
Orofaciodigitalni sindrom tip 1	X-vezano	OFD1	Bubrežne ciste; abnormalnosti usta, lica i prstiju	1:50 000 –1: 250 000

## 2. DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA

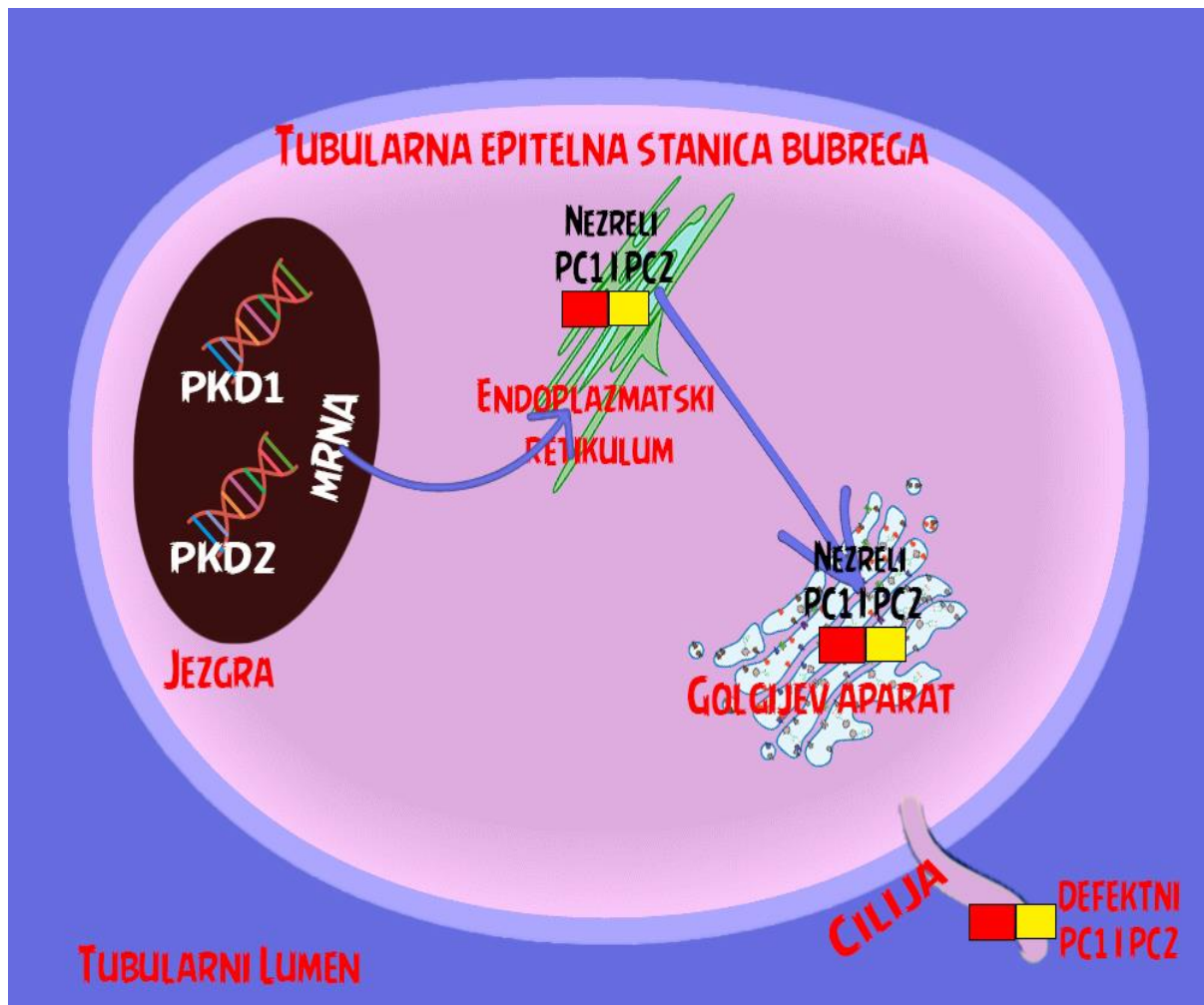
ADPBB je multisistemska bolest okarakterizirana brojnim, bilateralnim, benignim bubrežnim cistama uz moguće prisustvo cista i u drugim organskim sustavima (jetra, gušterača, arahnoidalna membrana..), ali i uz pojavnost necističnih poremećaja poput prolapsa mitralne valvule ili intrakranijskih aneurizmi. Bubrežne ciste svojim rastom komprimiraju funkcionalni bubrežni parenhim i u konačnici mogu dovesti do zatajenja bubrežne funkcije. U kliničkoj prezentaciji ADPBB-a prisutna je velika intra i interfamilijarna varijabilnost što ukazuje da modifikacija gena, epigenetski mehanizmi i okolišni čimbenici značajno utječu na klinički tijek.

ADPBB javlja se u 1: 400- 1:1000 živorođenih, a dijagnosticira u oko polovice zahvaćenih s obzirom da je bolest često klinički tiha (2). Prisutna je u svih rasa i oba spola, ali se smatra nešto progresivnijom u muškaraca (3). Odgovorna je za godišnju stopu završnog stadija kronične bubrežne bolesti od 7.8 na milijun za muškarce i 6 na milijun za žene, što godišnje predstavlja oko 5% svih bolesnika koji počinju nadomještati bubrežnu funkciju (4,5).

## 3. ETIOPATOGENEZA

Mutacije PKD1 ili PKD2 gena ključne su za razvoj autosomno dominantne policistične bolesti bubrega (Slika 1.): gen PKD1 odgovoran je za nastanak 80%, dok mutacija gena PKD2 uzrokuje 15% svih slučajeva ADPBB-a (6). Kod preostalih 5% osoba kod kojih nije utvrđena mutacija PKD1 ili PKD2 gena, smatra se da je ili riječ o pogrešci prilikom analize mutacija, o mutacijama u genima odgovornim za autosomno dominantnu policističnu bolest jetre (ALG5, ALG8, ALG9, SEC61B, SEC63, GANAB, PRKCSH) uz koju može biti prisutna i poneka bubrežna cista; može biti riječ o atipičnoj ADPBB posljedično mutacijama u genima DNAJB11 i IFT140 kod koje nema rizika za progresivnu kroničnu bubrežnu bolest (7) ili se pak može raditi o somatskom mozaicizmu. U rijetkim slučajevima istovremeno može biti prisutna mutacija i u PKD1 i PKD2 genu kada završni stadij bubrežne bolesti nastupa 20 godina ranije u odnosu na pojedince s mutacijom u samo jednom genu (8).

S obzirom da je ADPBB nasljedna bolest, u većine oboljelih pozitivna je obiteljska anamneza za ADPBB, no u 2-5% oboljelih može biti riječ o „de novo“ bolesti uslijed spontane mutacije PKD1 ili PKD2 gena u jednoj od zametnih stanica roditelja koja se onda prenosi na potomka (9).



Slika 1. Patogeneza autosomno dominantne policistične bolesti bubrega.

### 3.1. PKD1 i PKD2 gen, policistin 1 i policistin 2

PKD1 dugačak je i kompleksan gen s 46 egzona koji se nalazi na kratkome kraku kromosoma 16 (16p13.3). Odgovoran je za sintezu proteina policistina 1(PC1). PC1 je integralni membranski protein koji se sastoji od 4304 aminokiseline, sadrži veliki

ekstracelularni i manji intracelularni dio. PC1 lociran je na primarnim cilijama, fokalnim adhezijama, desmosomima te uskim i adherentnim međustaničnim vezama. Njegova temeljna uloga jest interakcija među stanicama te između stanice i matriksa.

PKD2 je smješten na dugome kraku kromosoma 4 (4q12.2) i kodira protein policistin 2 (PC2). PC2 je naponom aktivirani kalcijски kanal koji se nalazi na endoplazmatskom retikulumu, staničnoj membrani, primarnim cilijama, centrosomu i mitotskom vretenu u stanicama koje se dijele. Uključen je u intracelularnu regulaciju kalcija (1).

Primarne renalne cilije su senzorne mikroskopske organele locirane na apikalnoj strani epitelnih stanica Bowmanove kapsule i tubularnog sustava nefrona te sabirne cijevi, gdje registriraju promjene u luminalnome protoku tekućine na temelju čega sudjeluju u diferencijaciji i proliferaciji epitelnih stanica nefrona (3). Za pravilno funkcioniranje cilija ključni su PC1 i PC2 proteini koji se na njima zajedno nalaze u funkciji mehanosenzora. Promjene luminalnoga protoka istežu primarne cilije što dovodi do otvaranja kalcijских kanala, a za pravilno otvaranje kalcijских kanala nužna je suradnja između PC1 i PC2 proteina. Ulazak kalcija u stanicu potiče brojne signalne putove koji dovode do sinteze proteina bitnih za normalnu funkciju epitelnih stanica nefrona. Policistini osim u regulaciji vrijednosti intracelularnoga kalcija sudjeluju u staničnoj proliferaciji, diferencijaciji i izlučivanju tekućine preko receptora vezanim s G proteinima i JAK-STAT posredovanih signalnih puteva. Interakcija liganda PC1 na bazolateralnoj površini s adenilat ciklazom i G-protein-spojenim odgovorom adenilat ciklaze na vezivanje vazopresina za vazopresinski V2 receptor rezultiraju povećanjem cikličkog adenozin monofosfata (cAMP-a) u stanici. Porast cAMP-a dovodi do povećane sekrecije kloridom bogate tekućine u luminalni prostor kroz kanale nazvane regulatori cistično fibrozne transmembranske provodnosti (CFTR). Mutacija PC1 dovodi do smanjene razine kalcija i povišene razine cAMP-a dok mutacija PC2 uzrokuje snižene vrijednosti kalcija. Prva posljedica promjene koncentracije ovih dviju intracelularnih komponenata uzrokuje promjene u signalnim putevima mTOR i Ras. Promjene u navedenim signalnim putevima ometaju normalnu sintezu staničnih proteina što negativno utječe na apoptozu, proliferaciju i diferencijaciju epitelnih stanica nefrona. Navedene promjene dovode do nastanka ciste. Druga posljedica je kontinuirana sekrecija tekućine bogate kloridima u intraluminalni prostor što omogućuje daljnji, doživotni rast ciste nakon njenog

odvajanja od nefrona. U ADPBB-u manje od 5% nefrona sudjeluje u formiranju ciste, a smatra se da cijela cista nastaje od jedne stanice koja započne abnormalno proliferirati kao posljedica mutacije PKD1 ili PKD2 gena. Kada cista dosegne veličinu od preko 2 centimetra odvaja se od nefrona. Epitelne stanice ciste nastavljaju lučiti tekućinu bogatu klorom što dovodi do daljnjeg rasta ciste. Rast cisti potiskuje i deformira normalni bubrežni parenhim te dovodi do njegove atrofije što u konačnici rezultira bubrežnom insuficijencijom (1). Mutacija PKD1 gena uzrokuje teži oblik bolesti u kojem bubrežno zatajenje nastupa u prosjeku s 58 godina (kod mutacija koje rezultiraju skraćenim proteinom ranije – u prosječnoj dobi od 55 godina, kod ostalih mutacija s oko 65 godina). Mutacija PKD2 manifestira se lakšim oblikom bolesti gdje bubrezi zatajuju u prosjeku oko 79. godine života (10).

### 3.2. Ostali geni i proteini uključeni u cistogenezu

Kako je navedeno, osim PKD 1 i 2 gena, u cistogenezu mogu biti uključeni i drugi geni. U ovom slučaju mehanizam je nešto drugačiji – mutacije gena koji kodiraju proteine s funkcijom u putevima biosinteze bjelančevina u endoplazmatskom retikulumu dovode do autosomno dominantne policistične bolesti jetre te utječu na količinu funkcionalnog policistina 1. Konkretno, proteini kodirani genima SEC63 i SEC61B potrebni su za ulazak nezrelih proteina u endoplazmatski retikulum, dok su proteini kodirani genima ALG8, ALG9 i PMM2 nužni za N-glikozilaciju nezrelih proteina u endoplazmatskom retikulumu. Glukozidaza II, nastala iz proteina kodiranih glukozidaza alfa II podjedinicom i PRKCSH genima, uklanja molekule glukoze s nezrelih proteina nakon kontrole kvalitete kalneksin/kalretikulin ciklusa, a prije nego li ih se eksportira u Golgijev kompleks. Bjelančevina kodirana DNABJ11 funkcionira kao „chaperon“ u endoplazmatskom retikulumu u kontroli sklapanja, prijenosa i degradacije proteina uključujući PC1 i PC2 proteine. Mutacije bilo kojeg od navedenih gena mogu smanjiti količinu funkcionalnog PC1 (i dijelom PC2) proteina i rezultirati cistogenezom (11).

### 3.3. Mozaicizam

Mozaicizam je stanje u kojem u pojedinca postoje dvije populacije stanica s međusobno različitim genetskim materijalom kao posljedica somatske mutacije za vrijeme embriogeneze. Ovisno o tipu stanice i razvojnoj fazi u kojoj se mutacija pojavila razlikuju se tri klinička sindroma: mozaicizam zametnih stanica, mozaicizam



somatskih stanica i gonadalno-somatski mozaicizam kod kojeg su zahvaćene i somatske i zametne stanice. Mozaicizam kao uzrok ADPBB-a uvelike otežava dijagnozu bolesti s obzirom da je tijekom analize genoma otežano detektirati samu mutaciju. Pokazalo se da je mozaicizam odgovoran za oko 10% svih genetski nerazriješenih slučajeva. Prema Hoppu i suradnicima, kada je mutacija bila uspješno detektirana iz deoksiribonukleinske kiseline periferne krvi, radilo se o PKD1 mutaciji (12).

## 4. KLINIČKA SLIKA

ADPBB se često naziva i adultni oblik bolesti s obzirom da prvi simptomi nastupaju najčešće između 30. i 40. godine života. To je vremenski period u kojem su ciste doseglye dovoljnu veličinu koja narušava normalnu funkciju i morfologiju bubrega. Rijetko kada ciste mogu naglo rasti i izazivati prve simptome već u djetinjstvu (13).

### 4.1. Bol

Bol je najčešći simptom ADPBB-a. Može biti akutna ili kronična. Akutna bol je najčešće povezana s komplikacijama osnovne bolesti kao što su ruptura ciste, krvarenje u cistu, infekcija ciste ili nefrolitijaza. Kronična bol povezana je s rastom cisti, a samim time i bubrega. Povećani bubrezi rezultiraju izraženijom lumbalnom lordozom te stezanjem bubrežne kapsule. Oba čimbenika povezana su s nastankom boli (14). Najčešća lokalizacija boli u osoba s ADPBB prema analizi Baywe i suradnika jest u lumbalnom području (71,3%). Bolovi mogu biti kontinuirani ili se javljati manje od jednom mjesečno. Intenzitet bolova varira od blagog do vrlo teškoga i ne ovisi o stupnju zatajenja samog bubrega. Sljedeća po učestalosti (61,4%) je bol u truhu. Pacijenti bol opisuju kao tupu, a izuzev boli često navode osjećaj neugode, punoće i težine u truhu. Skoro polovica (48,5%) oboljelih navodi glavobolju što je svrstava na treće mjesto po učestalosti. Glavobolje su dominantno bile frontalne i na temelju pregleda magnetskom rezonancom (MR) nisu se mogle povezati s postojanjem intrakranijalnih aneurizmi, jednom od najsmrtonosnijih komplikacija ADPBB-a (15).

#### 4.2. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je česta i rana manifestacija ADPBB-a. Javlja se u oko 60% pacijenata prije detektabilnog pada bubrežne funkcije i to u prosjeku u dobi od 30 godina. Nastupa ranije i izraženija je u pacijenata s mutacijom gena PKD1 u odnosu na one s mutacijom PKD2. Smatra se da je odsječna vrijednost za pojavu hipertenzije ukupni volumen bubrega od oko 1000 ml (16). MR kontrastnim pretragama dokazano je da povećani ukupni volumen bubrega korelira sa smanjenim renalnim protokom krvi. Velike ciste potiskuju normalni bubrežni parenhim i dovode do njegove ishemije, a ishemija potom aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) uzrokuje hipertenziju. Bolesnici s ADPBB koji imaju hipertenziju dokazano imaju veći porast totalnog volumena bubrega (TKV) u odnosu na pacijente s urednim vrijednostima krvnog tlaka: 6.2% je porast TKV-a po godini u hipertenzivnih pacijenata naspram 4.5% po godini u normotenzivnih ADPBB bolesnika, što dodatno ukazuje na povezanost između rasta cista i porasta krvnoga tlaka. Hipertenzija je loš prognostički čimbenik koji ubrzava pogoršanje bubrežne funkcije te povisuje kardiovaskularni rizik, a kardiovaskularne bolesti su glavni uzrok mortaliteta u ovih bolesnika (14).

#### 4.3. Proteinurija

Proteinurija je u ADPBB-u u pravilu blaga. Prosječno osobe s ADPBB izluče urinom oko 250 miligrama proteina u 24 sata. Samo 18% oboljelih imaju detektabilnu proteinuriju test trakicom. Iako je proteinurija u ADPBB-u blaga, povezana je s bržim porastom ukupnog bubrežnog volumena i ranijim gubitkom bubrežne funkcije (17).

#### 4.4. Nefrolitijaza

Incidencija nefrolitijaze je između 5 i 10 puta češća u oboljelih od ADPBB-a u odnosu na zdravu populaciju. Četvrtina svih kamenaca su simptomatski. Glavni simptom su bubrežne kolike - jaki bolovi koji se javljaju u lumbalnom području u projekciji bubrega odakle se šire u prepone. Najčešće je riječ o kamencima nastalim taloženjem urične kiseline koji čine 50% svih kamenaca. Na drugome mjestu su kamenci sačinjeni od kalcijeva oksalata (14). Glavna dijagnostička metoda za detekciju kamenaca je nativna višeslojna spiralna komjuterizirana tomografija (MSCT). U istraživanju provedenom na 125 pacijenata oboljelih od ADPBB-a, MSCT je u njih 32 našao

kamence uključujući i 20 onih u kojima ultrazvuk nije pokazao kamence, što samo potvrđuje važnost MSCT-a u detekciji urolitijaze. Glavni razlog za puno veću prevalenciju nefrolitijaze u bolesnika s ADPBB jest povećani TKV. Povećani totalni volumen bubrega rezultat je rasta cista koje uz to što dovode do porasta bubrega, uzrokuju i morfološke deformacije bubrega koja pogoduju razvoju kamenaca zbog otežanog protoka tekućine u odvodnome sustavu bubrega (18). Osim zastoja urina i metabolički poremećaji uključujući hipocitaturiju, niski pH urina i poremećeni bubrežni transport amonijaka pridonose učestalom nastanku kamenaca u ovih bolesnika (19). Tretman urolitijaze je jednak kao i u ostatka populacije. Osamdeset šest posto kamenaca spontano se izmokre te je jedina terapija analgetik za eliminaciju bolova i povećani unos tekućine radi lakšeg izmokravanja. Kod kamenaca većih od 5 mm radi lakše eliminacije propisuju se alfa-blokatori najčešće tamsulozin. Ukoliko pacijent ne izmokri kamenac u vremenskom razdoblju između 4-6 tjedana, kandidat je za minimalno invazivne kirurške zahvate kao što su ekstrakorporalna udarno-valna litotripsija i perkutana nefrolitotomija. U slučaju hidronefroze navedeni zahvati po potrebi se mogu učiniti i ranije (20).

#### 4.5. Infekcije mokraćnog sustava i cisti

Infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava jednako su česte u ADPBB-u kao i u ostatku populacije (14). Češće se javljaju u žena nego u muškaraca. Najčešći uzročnici su enterobakterije: *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp. i *Enterobacter*. Infekcija započinje kao cistitis s mogućnošću retrogradnog širenja i posljedičnog razvoja pijelonefritisa ili infekcije ciste (19). Nakon kardiovaskularnih bolesti, sepsa uslijed mokraćnih infekcija, drugi je najčešći uzrok smrtnosti u osoba s ADPBB. Infekcija ciste manifestira se povišenom tjelesnom temperaturom, abdominalnom boli i povišenom razinom C-reaktivnog proteina (CRP-a). Navedeno su ujedno i simptomi pijelonefritisa što predstavlja značajan diferencijalno-dijagnostički problem. Za dokazivanje bakterijskog uzročnika pouzdanija je hemokultura u odnosu na urinokulturu (14). Jedni način na koji se sigurno može ustvrditi radi li se o infekciji ciste jest aspiracija cističnog sadržaja te mikrobiološka i citološka analiza koje dokažu postojanje neutrofila i bakterija u aspiriranom sadržaju. Vrlo vjerojatno je riječ o infekciji ciste ako su istovremeno zadovoljena četiri kriterija: temperatura veća od 38 °C koja traje dulje od 3 dana, palpatorna osjetljivost trbuha u području bubrega, povišene vrijednosti CRP-a i odsutnost znakova krvarenja u cistu

na kompjuteriziranoj tomografiji. U novije vrijeme fluorodeoksiglukoza (FDG) – pozitronska emisijska tomografija (PET) se nameće kao vrlo učinkovita slikovna pretraga za detekciju infekcija mekih tkiva i organa bez potrebe za invazivnijim zahvatima. Svoju efikasnost temelji na činjenici da inflamirana tkiva u većoj mjeri uzimaju i metaboliziraju radioaktivni analog glukoze FDG. Stoga se nalaz PET-FDG-a smatra pozitivnim kada je akumulacija FDG-a u jednoj cisti veća nego njegovo nakupljanje u ostatku parenhima. Osim neinvazivnosti, velika prednost FDG-PET-a je u tome što nije nefrotoksičan budući da se ne koristi jodno kontrastno sredstvo. Kako bi se dodatno poboljšao prikaz inficiranih cisti FDG-PET je kombiniran s CT-om. Na taj način metaboličke informacije dobivene od PET-a integrirane su s anatomskim informacijama dobivenima od strane CT-a. Kombinacija ovih dviju metoda predstavlja siguran te s osjetljivošću od 87% učinkovit način dijagnosticiranja infekcije cisti bez potrebe za invazivnijim pretragama (21). Infekcija se liječi lipofilnim antibioticima koji dobro prodiru u unutrašnjost ciste, a to su: fluorokinoloni, vankomicin i trimetoprim-sulfometoksazol. Antibiotike je većinom potrebno uzimati u vremenskom periodu od 4 tjedna (14).

#### 4.6. Poremećaj koncentriranja mokraće

Pacijenti s ADPBB vrlo često kao simptome navode polidipsiju, nokturiju, poliuriju i učestalo mokrenje. Navedeni simptomi povezani su sa smanjenom sposobnosti koncentriranja mokraće što je ujedno i jedna od prvih manifestacija ADPBB-a. U početku je poremećaj blag, ali s vremenom se pogoršava usporedno s bubrežnom funkcijom. Poremećaj u sposobnosti koncentracije mokraće je u direktnoj korelaciji s težinom anatomskih deformacija uzrokovanih rastom cista, neovisno o dobi i glomerularnoj filtraciji (GFR) (14).

#### 4.7. Hematurija

Dvije trećine oboljelih (64%) od ADPBB-a razviju za vrijeme života mikroskopsku ili makroskopsku hematuriju. Pojačana angiogeneza u ADPBB rezultira fragilnim krvnim žilama koje strše preko stijenki uvećanih cista i na najmanju traumu mogu rezultirati krvarenjem. Najčešći razlozi za hematuriju u ADPBB-u su urinarne infekcije, ruptura renalne ciste i nefrolitijaza. Sva tri uzroka nastaju zbog anatomskih abnormalnosti bubrega uzrokovanih rastom cista (22). Tipična klinička prezentacija ruptуре ciste u većini slučajeva nije hematurija zbog toga što kod velikog broja cista ne postoji

direktna komunikacija između ciste i kanalnog sustava pa krv posljedično ostaje zarobljena unutar ciste. Vodeći simptom ruptуре ciste su lokalizirani bolovi u projekciji bubrega. Ukoliko do razvoja hematurije ipak dođe, spontano prolazi unutar 7 dana konzervativne terapije koja uključuje mirovanje, hidraciju i primjenu analgetika za eliminaciju bolova. Primjenu nestereoidnih antireumatskih lijekova u pacijenata s ADPBB treba izbjegavati. U pojedinim slučajevima krvarenje može trajati i nekoliko tjedana. Kod abnormalno dugih ili intenzivnih krvarenja opcije su nefrektomija ili perkutana arterijska embolizacija. Učestale i intenzivne hematurije javljaju se u osoba s velikim bubrezima promjera preko 15 cm, koji imaju hipertenziju i povišene vrijednosti kreatinina. Nefrolitijaza također može biti uzrok krvarenja. Najčešće se radi o mikroskopskoj hematuriji koja spontano prolazi eliminacijom kamenaca iz mokraćnog sustava. Učestale epizode hematurije u mlađih od 30 godina povezane su s lošijim ishodom bolesti i bržim razvojem bubrežnog zatajenja. Duga i učestala krvarenja u starijih od 50, pogotovo muškaraca, trebaju pobuditi sumnju na karcinom bubrega, prostate ili mokraćnog mjehura (23).

#### 4.8. Zatajenje bubrega

Unatoč kontinuiranom rastu cisti u većine ljudi bubrežna funkcija je očuvana sve do 4. ili 6. desetljeća. Sedamdeset sedam posto pacijenata ima očuvanu bubrežnu funkciju s 50 godina, a 52% sa 73 godine. U trenutku kada bubrežna funkcija počne opadati bubrezi su izrazito veliki i deformirani. Smatra se da GFR počinje padati kada totalni bubrežni volumen prijeđe 1500 ml. Slikovnim pretragama mogu se primijetiti vrlo male količine normalnog bubrežnog parenhima. U tom stadiju GFR opada brzinom od 4.4-5.9 ml/min po godini. Glavni rizični čimbenik za brži razvoj zatajenja jesu volumen bubrega i njegovih cisti. Što su ta dva parametra veća, zatajenje nastupa ranije. Ostali rizični čimbenici su PKD1 mutacija, muški spol, crna rasa, postavljena dijagnoza prije 30-e godine, prva epizoda hematurije prije 30-e, pojava hipertenzije prije 35-e, hiperlipidemija, niske razine lipoproteina visoke gustoće i povećana natriurija (19).

## 5. EKSTRA RENALNE MANIFESTACIJE

ADPBB je sistemska bolest. Primarno su zahvaćeni bubrezi međutim osim bubrega, u brojnim drugim organima kao posljedica defektnih proteina uslijed mutacije PKD1 i PKD2 gena može nastupiti cistogeneza. Ekstrarenalne manifestacije većinom su asimptomatske. Unatoč tome jedan manji broj pacijenata zbog značajne intrafamilijarne varijabilnosti u naslijeđenim genima može imati teške simptome (24).

### 5.1. Policistična bolest jetre

Policistična bolest jetre (PLD) najčešća je ekstrarenalna manifestacija. Kao i u bubrežnom obliku, broj i veličina cisti raste s dobi. Osim dobi, u oboljelih žena koje su uzimale pripravke estrogena, pronađene su puno veće ciste za odgovarajuću dob u odnosu na ostatak populacije. Kasnije su provedena ispitivanja u kojima su stanice dobivene iz jetrenih cisti ubrzano rasle nakon što su bile izložene estrogenu što dodatno upućuje na negativan utjecaj koji estrogen ima na rast cisti. Jetrene ciste razvijaju se iz dvije osnovne strukture. Veći dio cisti potječe od intrahepatičkih žučnih kanalića koji se dilatiraju i abnormalno rastu te odvajaju od osnovnog žučnoga voda. Na novoj lokaciji nastavljaju s rastom i dilatacijom kao posljedica proliferacije stanica i nakupljanja tekućine unutar ciste. Takve novonastale strukture zovu se bilijarni mikrohamartomi. Dilatacijom i rastom peribilijarnih žlijezda koje okružuju veće intrahepatičke žučne vodove nastaje ostatak cisti. Sam proces cistogeneze uvjetovan je mutacijama PKD1 i PKD2 gena što dovodi do abnormalnih razina kalcija i cAMP-a te posljedično pojačane proliferacije stanica i nakupljanja tekućine unutar ciste. Proces je identičan onome u bubregu. Ciste su najčešće asimptomatske, a ukoliko izazivaju simptome tada razlikujemo akutne i kronične oblike. Akutne manifestacije nastaju kao posljedica komplikacija koje uključuju infekcije i krvarenja u cistu. Infekcije ciste najčešće uzrokuju gram negativne enterobakterije. Klinička slika obilježena je vrućicom (>38C), bolovima ispod desnog rebrenog luka i palpatorno povećanom jetrom. Laboratorijski nalazi pokazuju leukocitozu te povećane vrijednosti CRP-a, alkalne fosfataze i gama glutamil transferaze. PET-CT je najpouzdanija metoda za vizualizaciju ciste. Ciste je potrebo liječiti antibioticima kroz 6 tjedana. Ciste veće od 5 centimetara kod kojih se antibiotska terapija pokaže neučinkovitom potrebno je drenirati pod kontrolom ultrazvuka. Hemoragija ciste je druga akutna komplikacija u sklopu koje zbog krvarenja dolazi do naglog rasta ciste i nastanka

simptoma koji uključuju bolove ispod desnog rebrenog luka, bolove u leđima, gubitak apetita i dispneju. PET-CT je dijagnostička pretraga kojom razlikujemo infekciju od krvarenja (24).

Kronične manifestacije nastaju kao posljedica rasta cista koje kada dosegnu određenu veličinu pritišću okolne strukture. Najčešći simptomi su distenzija abdomena, bolovi u truhu i leđima. Kompresija želuca uzrokuje rani razvoj sitosti i posljedično malnutriciju te gubitak na tjelesnoj masi. Kompresija želuca također može biti povezana s razvojem gastroezofagealnog refluksa. Pritisak na donju šuplju venu može uzrokovati sljedeće komplikacije: oticanje donjih ekstremiteta, hemodinamsku nestabilnost, vensku insuficijenciju i duboku-vensku trombozu koja može biti ishodište za razvoj plućne embolije. Kompresija portalne vene može uzrokovati ascites i splenomegaliju, a kompresija ekstrahepatičnih žučnih vodova hiperbilirubinemiju i žuticu. Dijagnostičke pretrage koje se koriste za prikaz cisti su ultrazvuk, MSCT i MR. Važno je spomenuti da je većina cisti asimptomatska. Osamdeset posto cisti pronađu se kao slučajan nalaz na nekoj od navedenih pretraga koje su bile indicirane iz drugih razloga. U postavljanju dijagnoze PLD-a koriste se Reynoldsovi kriteriji koji uzimaju u obzir obiteljsku povijest bolesti, dob i jetreni fenotip. Ukoliko su ispunjeni svi dijagnostički kriteriji za ADPBB, a otkrivene su ciste i u jetri, tada govorimo o ekstrarenalnoj manifestaciji ADPBB-a. Pacijenti kod kojih je isključen ADPBB i imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu PLD-a dijele se u skupinu mlađih od 40 godina koji moraju imati barem jednu jetrenu cistu i skupinu starijih od 40 godina koji moraju imati najmanje 4 ciste kako bi ispunili sve kriterije potrebne za dijagnosticiranje izolirane policistične bolesti jetre. Terapiju policistične bolesti jetre možemo podijeliti na medikamentoznu i kiruršku. Ciljana medikamentozna terapija je u eksperimentalnoj fazi - dostupan je vrlo mali broj lijekova koji su još uvijek u kliničkim ispitivanjima te za koje ne postoji dovoljan broj kliničkih podataka. Lijekovi koji su pokazali određeni stupanj učinkovitosti jesu: oktreotid - dugodjelujući analog somatostatinskih receptora koji djeluje tako što smanjuje razinu cAMP-a u cističnim kolangiocitima i time smanjuje intenzitet proliferacije i produkciju tekućine, dva osnovna faktora koja uzrokuju rast cisti. mTOR inhibitori su također učinkoviti u prekidu rasta cisti s obzirom da mTOR potiče proliferaciju epitelnih stanica cisti. Njegovom inhibicijom uspješno se zaustavlja daljnji rast. Učinak antagonista vazopresin-2-receptora identičan je djelovanju oktreotida.

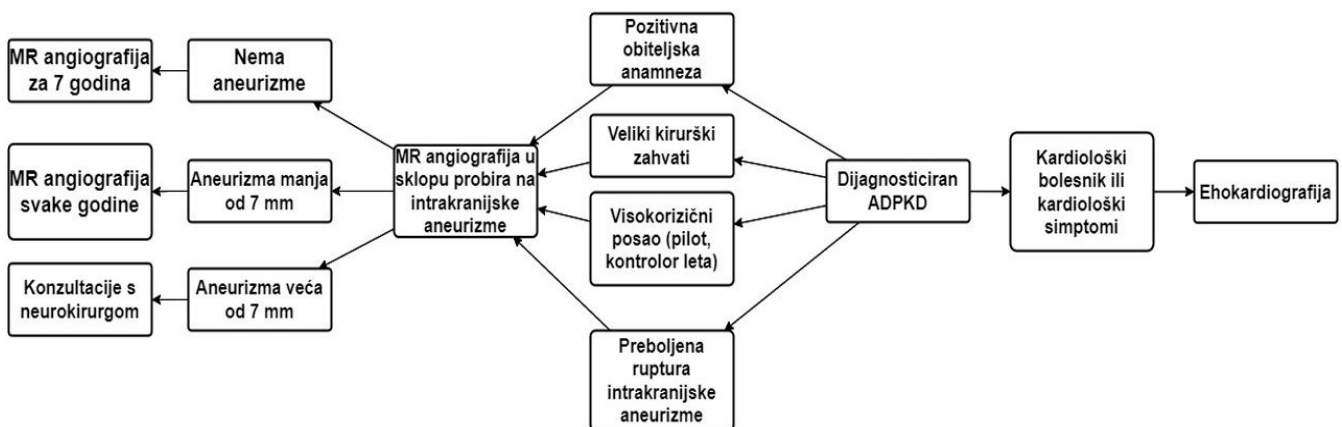
Antagoniziranjem navedenih receptora smanjuje se koncentracija cAMP-a u stanici, a samim time proliferacija i produkcija tekućine u stanici te daljnji rast ciste. U žena oboljelih od policistične bolesti jetre koje su uzimale estrogene zabilježene su puno veće ciste koje su brže rasle u odnosu na ostatak populacije stoga bi antagonisti estrogenskih receptora mogli biti učinkoviti u zaustavljanju rasta cista, no unatoč tome ne postoje još uvijek formalna istraživanja koja bi potvrdila tu tvrdnju. U slučaju neučinkovitosti medikamentozne terapije dostupne su brojne kirurške opcije. Perkutana aspiracija cisti i aplikacija sklerozirajućeg sredstva učinkovita je metoda za ciste promjera većeg od 5 centimetara. Zahvat se temelji na aspiraciji cističnog sadržaja pod kontrolom ultrazvuka, a zatim aplikaciji sklerozirajućeg sredstva najčešće etanola ili tetraciklina koji razaraju epitelni sloj ciste i na taj način dovode do obliteracije. Laproskopska fenestracija cista u sklopu koje se ciste aspiriraju i uklanja njihov krov idealna je terapijska opcija za pacijente koji imaju veći broj velikih cista lokaliziranih u prednjim segmentima desnog i lateralnim segmentima lijevog jetrenog režnja. Glavna prednost ovog zahvata je u tome što se u istom postupku može eliminirati veći broj cista. Segmentalna jetrena resekcija rijetko se primjenjuje u liječenju policistične jetrene bolesti. Rezervirana je za pacijente koji imaju veći broj cista na manjem, ograničenome prostoru i dovoljnu količinu funkcionalnog jetrenog parenhima koji će nastaviti učinkovito obavljati sve jetrene funkcije nakon uklanjanja dijela jetre zahvaćenog patološkim procesom. Konačna terapijska opcija koja vrijedi i za sve druge jetrene bolesti u kojih su iscrpljene sve druge terapijske opcije, a jetrena funkcija je neadekvatna, jest transplantacija. Transplantacija jetre je iznimno rijetka u oboljelih od policistične bolesti jetre s obzirom da brojne ciste remete morfološke karakteristike jetre, ali ne i funkcionalne (25).

## 5.2. Intrakranijske aneurizme

Intrakranijske aneurizme su najsmrtonosnija komplikacija ADPBB-a. Od 2% do 8% oboljelih razvije intrakranijske aneurizme. Rizik za pojavu aneurizmi raste ukoliko postoji pozitivna obiteljska anamneza za aneurizme. Većina aneurizmi su asimptomatske i otkrivene u sklopu probira, rijetko kada izazivaju simptome zbog kompresije na okolne strukture ili fokalne ishemije mozga uslijed opstrukcije krvne žile embolusom. Glavni problem su neotkrivene aneurizme veće od 10 mm kod kojih postoji značajna vjerojatnost za rupturu. Ukoliko dođe do rupture razvija se intenzivna glavobolja koju pacijenti opisuju kao najjaču glavobolju koju su ikada osjetili. Oko



40% pacijenata tjedan dana prije ruptуре razvije tranzitorne glavobolje, poznate pod nazivom upozoravajuće glavobolje. Smrtnost zbog ruptуре se kreće između 35% i 55%. Aneurizme u oboljelih od ADPBB-a se javljaju u prosjeku oko 40.godine života što je za oko 10 godina ranije u odnosu na ostatak populacije koja razvije aneurizme, a nema ADPBB. Druga značajna razlika je ta što u oboljelih od ADPBB-a ne postoje razlike u spolovima. Sporadične aneurizme se dominantno javljaju u žena, a kao glavni razlog za njihov nastanak spominje se estrogen. Kako ta razlika ne postoji u oboljelih od ADPBB-a smatra se da je za nastanak aneurizmi odgovoran potpuno drugi mehanizam, odnosno da su uz hemodinamski stres i okolišne čimbenike odgovorne mutacije gena za policistin koje dovode do defekata u glatkoj muskulaturi i vezivnom tkivu stijenki krvnih žila. Za dijagnozu aneurizmi koristi se MR angiografija. Rutinski probir na aneurizme rezerviran je samo za one koji uz ADPBB imaju dodatni rizični čimbenik. Rizični čimbenici su pozitivna obiteljska anamneza, preboljena ruptura aneurizme, poslovi od visokog rizika te u sklopu priprema za velike elektivne kirurške zahvate poput transplantacije bubrega. Ukoliko u sklopu probira nisu pronađene aneurizme, šanse za njihov naknadni nastanak su vrlo male te je iduću MR angiografiju potrebno ponoviti tek za 5 godina. Ukoliko je aneurizma pronađena i manja od 7 mm, šansa za rupturu vrlo je mala stoga je najbolji pristup konzervativni koji podrazumijeva ponavljanje pretrage jednom godišnje. U slučaju većih aneurizmi potrebne su konzultacije s neurologom i neurokirurgom koji će odlučiti o daljnjem postupanju te procijeniti odnos rizika rupture i rizika koji nosi sama operacija (slika 2) (24).



Slika 2. Dijagnostički algoritam za otkrivanje aneurizmi i srčanih abnormalnosti u osoba s ADPBB.

### 5.3. Srčane abnormalnosti

Trideset posto pacijenata oboljelih od ADPBB-a razvije valvulopatije. Najčešće je riječ o blagom prolapsu mitralne valvule ili o aortalnoj insuficijenciji. Pacijenti su u pravilu asimptomatski. Auskultacijski pregled najčešće ne otkriva nikakve abnormalnosti te je postavljanje dijagnoze moguće jedino ehokardiografijom (Slika 2). Iako je većina pacijenata asimptomatska te oštećenje zalistaka ne zahtijeva dodatno liječenje, jedan manji broj pacijenata ipak će razviti simptome te postati kandidati za zamjenu zalistaka. Osim valvulopatija drugi značajan problem za osobe s ADPBB-om su aneurizme i disekcije koronarne arterije koje su češće nego u ostatka populacije. Hipertrofija lijeve klijetke javlja se u polovice oboljelih od ADPBB-a, a nastaje kao posljedica hipertenzije koja je redovita komplikacija ADPBB-a (26).

### 5.4. Divertikuli i hernije

Pacijenti s ADPBB-om češće razvijaju divertikule u području kolona i dudenuma. Duodenalni divertikuli manifestiraju se mučninom, povraćanjem i bolovima u truhu, dok se oni u kolonu očituju proljevima, krvi u stolici te također boli u truhu. Komplikacije u vidu perforacije i divertikulitisa su češće nego u osoba sa sporadičnim divertikulima. Abdominalne hernije se javljaju puno češće u ADPBB-u nego u pacijenta koji imaju neku drugu bubrežnu kroničnu bolest ili u ostatku populacije sa sporadičnim hernijama. Peritonealna dijaliza je jedan od rizičnih čimbenika, no nije glavni faktor (26).

### 5.5. Pankreatične ciste

Ciste u pankreasu javljaju se češće u osoba s ADPBB-om nego u ostatka populacije i to s većom prevalencijom u onih s mutacijom PKD2 gena. Ciste su asimptomatske ukoliko ne dođe do razvoja komplikacija u prvome redu akutnoga pankreatitisa. Ciste se dijagnosticiraju uz pomoć abdominalnog ultrazvuku ili MR-a koji ima veću osjetljivost i specifičnost te je metoda izbora za vizualizaciju cisti (27). Liječenje je usmjereno na komplikaciju, vrlo velike ciste mogu se drenirati pod kontrolom endoskopskog ultrazvuka (28).

## 6. DIJAGNOSTIKA

### 6.1. Postavljanje dijagnoze

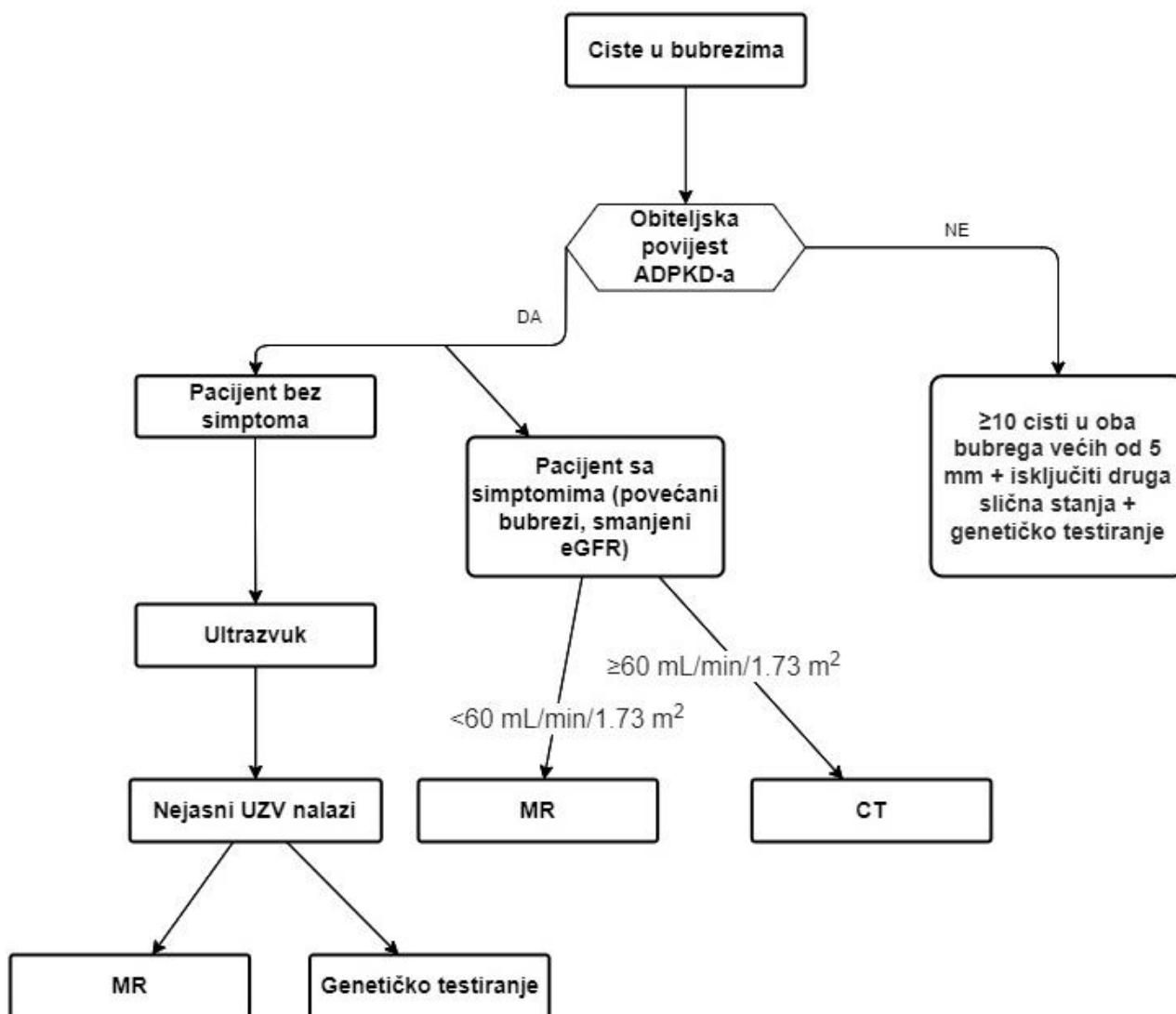
Sumnja na ADPBB postavlja se u osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom i nekim od tipičnih simptoma ove bolesti, a potvrđuje radiološki i po potrebi genetskim testiranjem. Ponekad se ADPBB dijagnosticira i slučajno, prilikom radiološke obrade za neku drugu indikaciju. U postavljanju dijagnoze ADPBB-a koriste se dakle slikovne pretrage i genetsko testiranje. Genetsko testiranje može otkriti mutacije PKD1 i PKD2 gena u 90% slučajeva (29).

Ultrazvuk se zbog svoje pouzdanosti, sigurnosti, dostupnosti i lake ponovljivosti nametnuo kao najčešće korištena opcija u postavljanju dijagnoze. Ultrazvuk je ujedno i jedina dijagnostička metoda za koju su doneseni jasni dijagnostičko-slikovni kriteriji za dokazivanje i isključivanje ADPBB-a (Tablica 2.) (30).

Tablica 2. Ultrazvučni kriteriji za dijagnozu autosomno dominantne policistične bolesti bubrega (29)

<b>Dijagnostički kriteriji za ADPBB</b>		
<b>Dob</b>	<b>Broj cisti</b>	<b>Zahvaćenost bubrega</b>
15-29	≥3 ciste	unilateralno ili bilateralno
30-39	≥3 ciste	unilateralno ili bilateralno
40-59	≥2 ciste	u svakome bubregu
>60	≥4 ciste	u svakome bubregu
<b>Dijagnostički kriteriji za isključenje ADPBB-a</b>		
<b>Dob</b>	<b>Broj cisti</b>	
15-29	0	
30-39	0	
40-59	0	
>60	≤1	

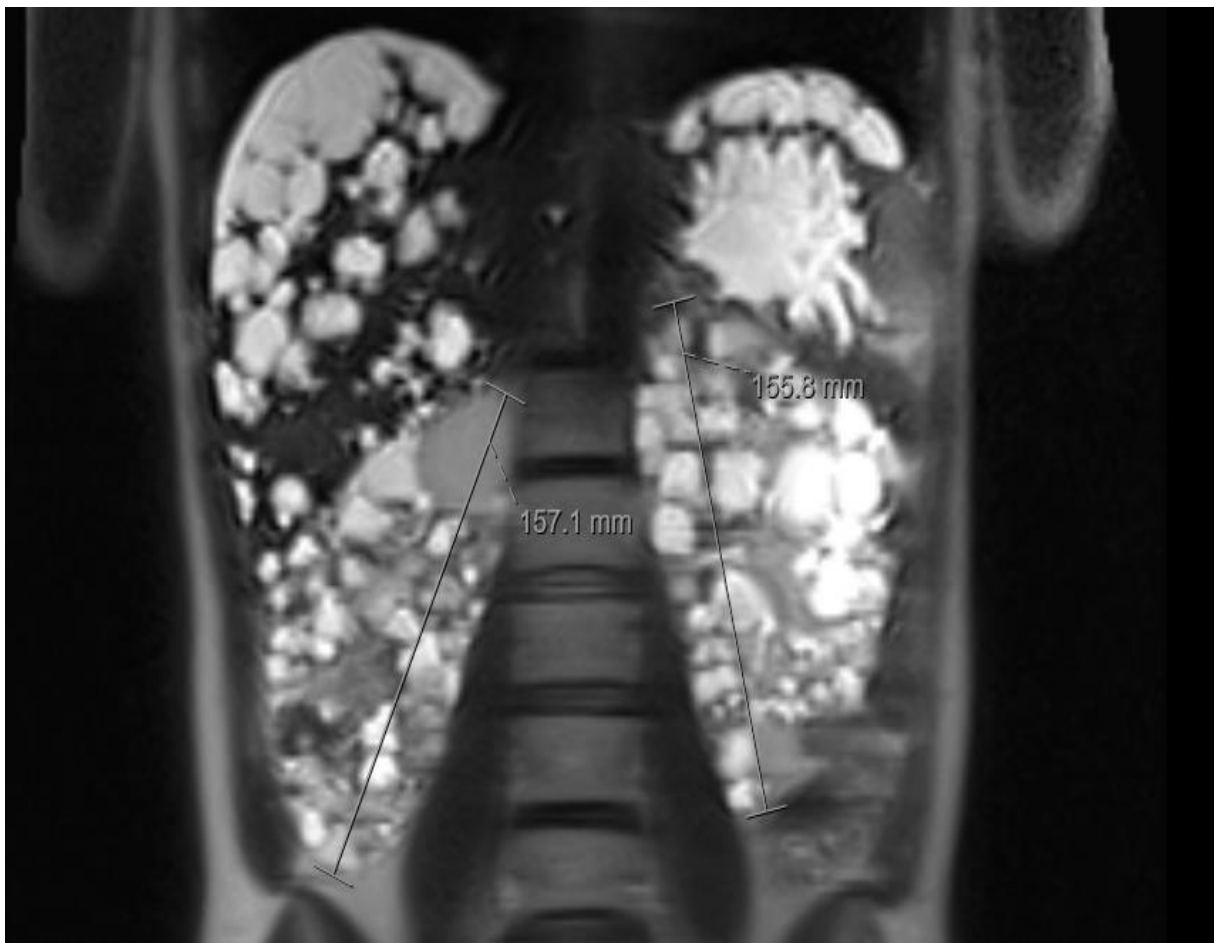
Da bi ultrazvučni kriteriji vrijedili, osoba mora imati pozitivnu obiteljsku anamnezu (Slika 3). Za osobe mlađe od 14 godina ultrazvuk je nepouzdana metoda za isključivanje bolesti (31). Druge dvije slikovne pretrage koje se koriste su MSCT s i bez kontrasta i MR, međutim za njih ne postoje jasno definirani dijagnostički kriteriji kao za ultrazvuk. Unatoč tome dijagnostički kriteriji za ultrazvuk mogu se primijeniti za MSCT i MR. Prednosti ovih metoda su u tome što puno detaljnije prikazuju bubrežnu morfologiju i ciste koje se ne moraju vidjeti na ultrazvuku te ekstrarenalne komplikacije kao na primjer postojanje cisti u jetri ili gušterači (Slika 4-8). MSCT i MR zbog puno detaljnijeg prikaza bubrežne anatomije imaju veću važnost u praćenju i prognozi bolesti (29). Kod asimptomatskoga bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom prva dijagnostička metoda je ultrazvuk. Kod nejasnog ultrazvučnog nalaza indicira se MR kako bi se dobio detaljniji prikaz bubrega. Kod osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom i karakterističnim simptomima ADPBB-a ili smanjenom procijenjenom glomerularnom filtracijom (eGFR-om) kao prva dijagnostičku pretraga preferiraju se MSCT ili MR koji mogu potvrditi dijagnozu, ali i definirati totalni volumen bubrega bitan u prognozi. U pacijenta s eGFR-om  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> koristi se MSCT s i bez kontrasta. Kombinacija ove dvije metode omogućuje razlikovanje normalnog od patološki cistama izmijenjenog tkiva bubrega. MSCT također prikazuje bubrežne kamence, čestu komplikaciju ADPBB-a. Ukoliko je eGFR manji od 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> tada se preferira MR koji će jasno prikazati cistično tkivo, ali ne i bubrežne kamence. U pacijenata s lošijom funkcijom bubrega češće se koristi MR zbog izbjegavanja moguće kontrastom inducirane nefropatije uz jodni kontrast pri MSCT-u (Slika 3, 4-8). Presimptomatski ultrazvučni probir ADPBB-a u djece pod rizikom nije preporučljiv, savjetuje se samo mjerenje tlaka počevši od 5. godine života (17).



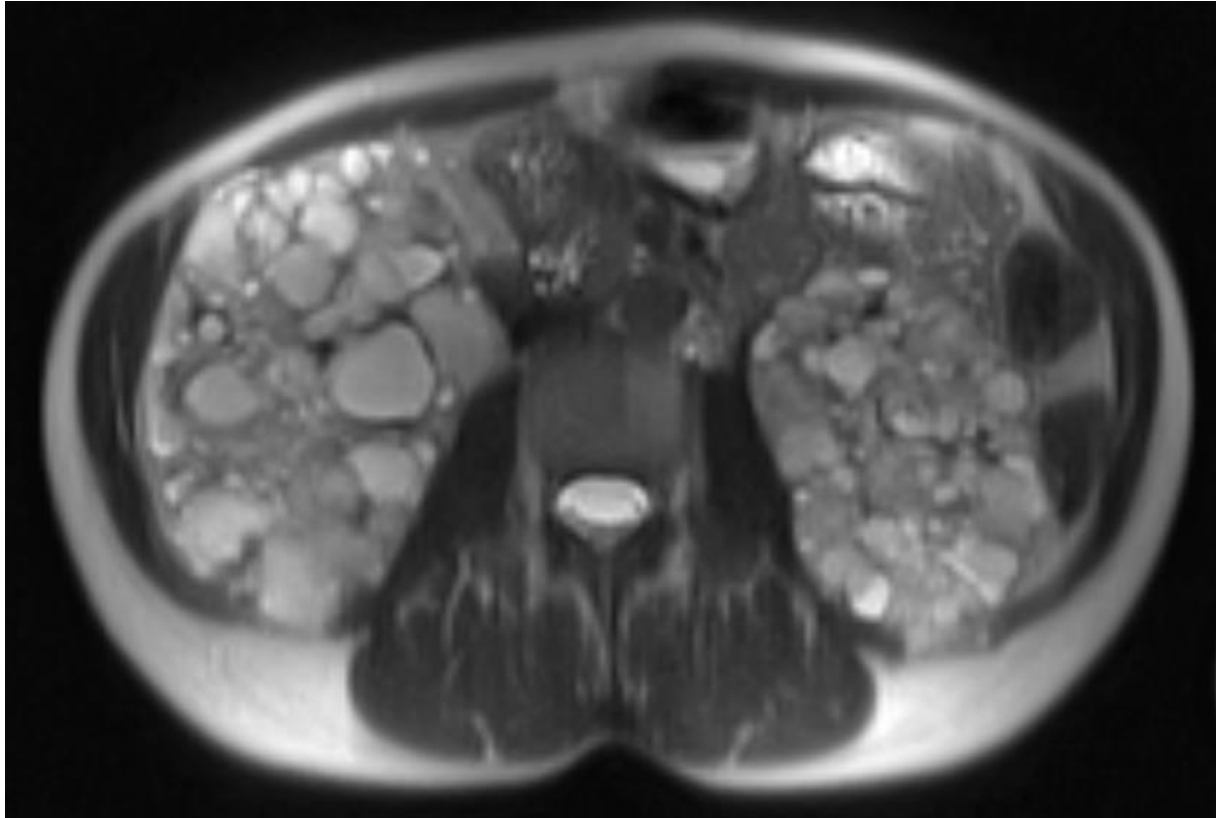
Slika 3. Dijagnostički algoritam za dijagnozu ADPBB-a.

U 25% bolesnika s ADPBB-om ne postoji pozitivna obiteljska anamneza. U manjem broju slučajeva, oko 5% radi se o de novo mutacijama, u ostalih roditelji su ili preminuli ili imaju blagi oblik bolesti koji nije prouzročio kliničke simptome. Ne postoje jasno definirani slikovno-dijagnostički kriteriji za osobe s negativnom obiteljskom anamnezom. ADPBB se u tih osoba najčešće dijagnosticira ukoliko postoji više od 10 cista u svakome bubregu, promjera većeg od 5 milimetara i kod kojih su isključena druga diferencijalno dijagnostički slična stanja. (Slika 3.) U postavljanju dijagnoze pomaže i obrada roditelja. U svim nejasnim slučajevima konačna dijagnoza se

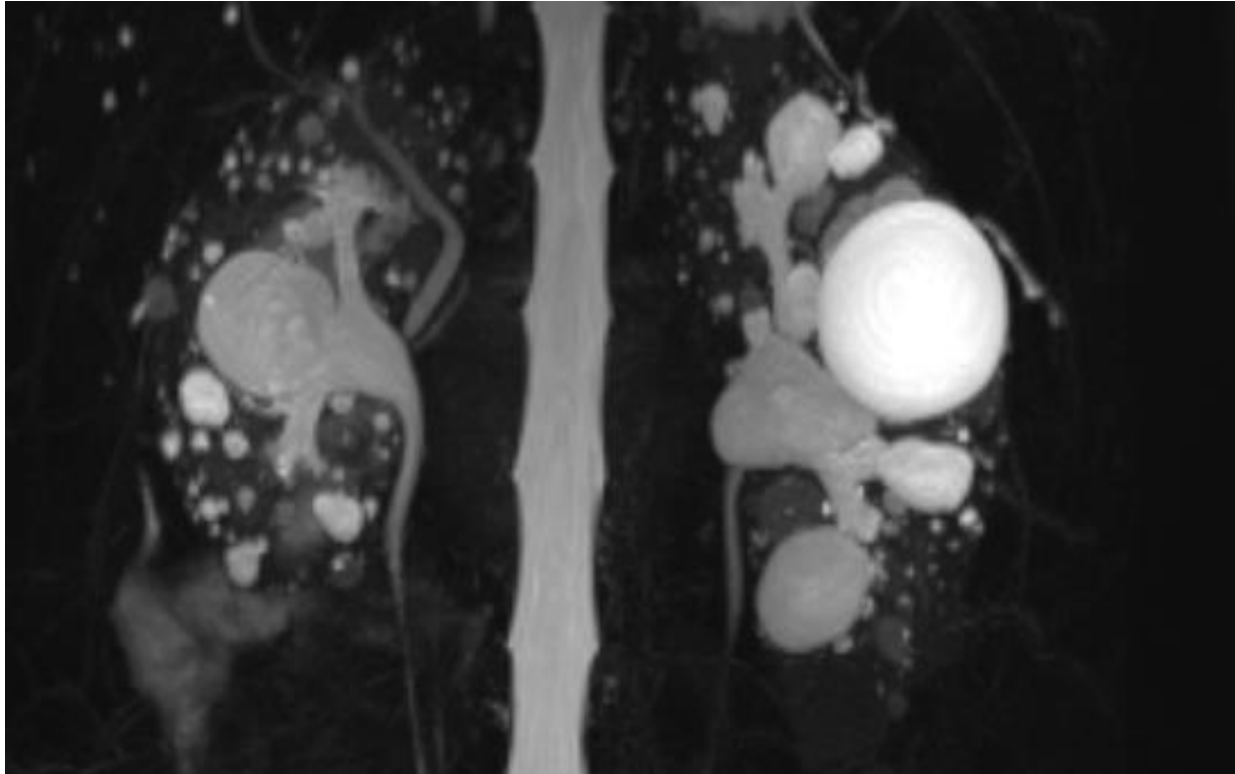
postavlja genetskim testiranjem. Izuzev nejasnih slučajeva, genetičko testiranje indicirano je napraviti: u svih osoba koje su potencijalni bubrežni donori, a kod kojih postoji sumnja na ADPBB, u svih onih s atipičnom prezentacijom koja podrazumijeva nagli nastup bolesti u vrlo ranoj dobi sa svrhom isključenja ili potvrde recesivnog oblika bolesti, u osoba koje razviju bubrežno zatajenje bez značajnog povećanja bubrega i morfoloških promjena te u onih kod kojih bubrežne promjene nisu jednako intenzivne u oba bubrega. Kako je ADPBB autosomno dominantna nasljedna bolest, svim parovima koji žele imati djecu, a u kojih postoji sumnja da posjeduju defektni gen, potrebno je ponuditi prenatalno/preimplantacijsko genetsko testiranje s obzirom na 50%-tnu šansu za prijenos bolesti na potomke (32).



Slika 4. MR policističnih bubrega i jetre (koronarni prikaz)



Slika 5. MR policističnih bubrega (transverzalni prikaz)



Slika 6. MR policističnih bubrega (koronarni prikaz)





Slika 7. MSCT policističnih bubrega



Slika 8. MSCT policističnih bubrega u pacijentice s terminalnim zatajenjem bubrežne funkcije

## 6.2. Diferencijalna dijagnoza

U osoba s cistama u bubrezima koje nemaju pozitivnu obiteljsku anamnezu ADPBB-a dolaze u obzir brojne druge stečene i nasljedne bolesti. Dob, obiteljska povijest bolesti i prateći simptomi mogu pomoći u postavljanju točne dijagnoze. U stečena stanja i bolesti spadaju višestruke benigne jednostavne ciste koje su vrlo česte u odrasloj populaciji i čiji se broj povećava s dobi. Ciste u ADPBB-u su obično većeg promjera te remete normalnu bubrežnu funkciju i anatomiju. Lokaliziranu bubrežnu cističnu bolest karakterizira pojava cisti između kojih se nalazi normalan ili atrofični bubrežni parenhim. Za razliku od ADPBB-a ciste u ovoj bolesti ne nastavljaju s daljnjim rastom i uvijek su unilateralne. Medularni spužvasti bubreg karakterizira pojava cisti u meduli koje nastaju abnormalnom dilatacijom sabirnih kanalića. Iako ciste u ovoj bolesti mogu sličiti onima u ADPBB-u, glavna razlika leži u korteksu koji je u medularnom spužvastom bubregu uredan, a u ADPBB-u ispunjen cistama s obzirom da je bolešću zahvaćen čitav nefron. Stečenu renalnu cističnu bolest koju najčešće razvijaju pacijenti na dijalizi karakterizira pojava multiplih cisti u pravilu manjih od pola centimetra u oba bubrega. Bolest se vrlo lako razlikuje od ADPBB-a zbog smanjene veličine i najčešće normalne morfologije bubrega s time da postoje iznimke u kojima su prisutne velike ciste koje povećavaju i deformiraju bubrege što značajno otežava postavljanje dijagnoze. Autosomno recesivna policistična bolest bubrega (ARPBB) najčešća je nasljedna bolest bubrega koja zbog svoje sličnosti s ADPBB-om predstavlja značajan diferencijalno dijagnostički problem. Ultrazvukom je vrlo teško razlikovati ove dvije bolesti. Stoga je za postavljanje konačne dijagnoze bitna obiteljska povijest bolesti, dob u kojoj se javljaju prvi simptomi i komplikacije. Roditelji djece koja imaju recesivni oblik bolesti neće imati ciste u bubrezima, što nije slučaj u autosomno dominantnih, u kojih će i roditelji imati ciste, s time da ako su roditelji mladi postoji mogućnost da se ciste nisu stigle razviti. Simptomi u recesivnom obliku bolesti u većem broju slučajeva nastupaju odmah nakon poroda za razliku od ADPBB-a gdje prvi simptomi najčešće nastupaju između 30. i 40. godine života. Ekstrarenalne ciste upućuju na ADPBB, a komplikacije u vidu portalne hipertenzije, kolangitisa i bilijarne disgeneze su karakteristične za ARPBB. Ukoliko je nakon svih dijagnostičkih pretraga i dalje nepoznat oblik bolesti potrebno je napraviti gensko testiranje. Druge nasljedne bolesti koje prati nastanak multiplih cisti u bubrezima kao što su von Hippel-Lindauova bolest i tuberozna skleroza razlikujemo od ADPBB-a po

dodatnim simptomima koji prate ove bolesti. Oboljeli od von Hippel Lindauove bolesti razvijaju retinalne hemangiome, feokromocitome, hemangioblastome kralježnične moždine i maloga mozga te endokrine pankreatične tumore. Pacijenti s tuberoznom sklerozom imaju između ostaloga angiofibrome na licu, renalne angiomiolipome, retinalne nodularne hamartome i hipomelanotične makule (32,33).

## 7. PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI

Rizični faktori za raniji razvoj bubrežnog zatajenja su PKD1 mutacija, brzina kojom se povećava volumen bubrega, muški spol, postojanje proteinurije, hipertenzija i hematurija (23).

### 7.1. Mutacija PKD1 gena i ukupni volumen bubrega

Ukupni bubrežni volumen najvažniji je prognostički čimbenik na temelju kojega se predviđa promjena eGFR-a. Konzorcij za slikovnu dijagnostiku policistične bolesti bubrega (CRISP) proveo je istraživanje u sklopu kojeg je kroz 8 godina MR-om praćeno godišnje povećanje bubrežnog volumena. U sklopu istraživanja zaključeno je da u bolesnika s PKD1 mutacijom dolazi do porasta volumena od 5.2% po godini što je rezultiralo ukupnim povećanjem od 55% u vremenskom periodu od 8 godina. Pacijenti s PKD2 mutacijom imali su porast od 4.9%. Razlika je zanemariva, no unatoč tome pacijenti s PKD1 mutacijom imaju teži oblik bolesti s ranijim nastupom zatajenja. Glavna razlika je u tome što su bolesnici s PKD1 mutacijom na početku istraživanja imali za oko 300 ml veći volumen bubrega, ali i veći broj cisti po bubregu. Iz navedenoga se zaključuje da glavna razlika između PKD1 i PKD2 mutacija nije u bržem rastu bubrega nego u ranijem pojavljivanju i većem broju cisti što u konačnici rezultira većim ukupnim bubrežnim volumenom i lošijom prognozom (34). Recentniji podaci CRISP studije pokazuju da je TKV prilagođen za visinu (htTKV) veći od 600 ml/m točno predvidio progresiju u 3. stadij kronične bubrežne bolesti unutar 8 godina. Za svaki porast htTKV od 100 ml/m postojao je relativni rizik od 48% za dosezanje 3. stadija kronične bubrežne bolesti (35).

Recentno veliko opservacijsko istraživanje OVERTURE pokazalo je da je porast htTKV nedvosmisleno povezan s padom eGFR-a, ali i hipertenzijom, hematurijom, boli, smanjenom kvalitetom života, izostankom s posla i hospitalizacijama (36).

Bolesnici koji se prezentiraju simptomima u mlađoj dobi imaju veći rizik dosezanja završnog stadija bubrežne bolesti. Johnson i suradnici su pokazali da osobe dijagnosticirane prije 30. godine života imaju u prosjeku 10 godina kraće bubrežno preživljenje od osoba dijagnosticiranih iza 30. (37).

## 7.2. Spol

U istraživanjima koja su pratila bubrežnu bolest kroz stupnjeve sve do terminalnoga stadija zaključeno je da muškarci imaju veći rizik za razvoj terminalnog bubrežnog zatajenja i potrebu za nadomještanjem bubrežne funkcije u odnosu na žene (38). Istraživanja na miševima pokazala su značajan utjecaj testosterona na proliferaciju bubrežnih stanica. Dihidrotestosteron (DHT) povećava bazalnu razinu kalcija u epitelnim stanicama bubrega. Veće koncentracija DHT-a u muškaraca rezultiraju višim koncentracijama bazalnog kalcija u bubrežnim stanicama što dovodi do brže proliferacije i većih cisti u muškaraca. Na važnost DHT-a u razvoju bolesti upućuje i činjenica da orhidektomija u miševa dovodi do smanjenja bubrega i gustoće cisti, a davanje nadomjesne terapije poništava učinak uklanjanja testisa (39).

## 7.3. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika. Ranije nastupa i izraženija je u bolesnika s PKD1 mutacijom. Više vrijednosti arterijskog tlaka direktno su povezane s bržim rastom cisti i povećanjem TKV-a (14). HALT-PKD istraživanje uspoređivalo je dvije skupine ljudi u ranoj fazi ADPBB-a s očuvanom bubrežnom funkcijom. Jedna grupa bila je izložena agresivnoj antihipertenzivnoj terapiji RAAS inhibitorima s ciljanim vrijednostima krvnog tlaka od 90-110/60-75 mmHg dok je u drugoj grupi cilj bio postići standardne terapijske vrijednosti od 120-130/ 70-80 mmHg. Obje skupine praćene su u vremenskom razdoblju od 5 godina. Na kraju istraživanja zaključeno je da skupina s agresivnijom terapijom ima manje godišnje povećanje TKV-a, veći pad indeksa mase lijevog ventrikla i manju ekskreciju albumina. Procijenjena glomerularna filtracija u obje skupine bila je ista, ali na račun inicijalnog pada eGFR-a u skupini koja je dobivala RAAS blokator. Kada su iz istraživanja isključeni pacijenti s blagim oblicima bolesti koji ne pokazuju naznake daljnjeg napretka bolesti, preostali sudionici su pokazali da oni s nižim vrijednostima tlaka i manjim TKV-om imaju bolje vrijednosti eGFR-a u odnosu na skupinu s višim ciljanim vrijednostima tlaka (40).

#### 7.4. Proteinurija

Pacijenti s proteinurijom  $> 1$  g/dan imaju puno veći rizik za razvoj terminalnog bubrežnog zatajenja i potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije u odnosu na one s vrijednostima  $\leq 1$  g/dan (41).

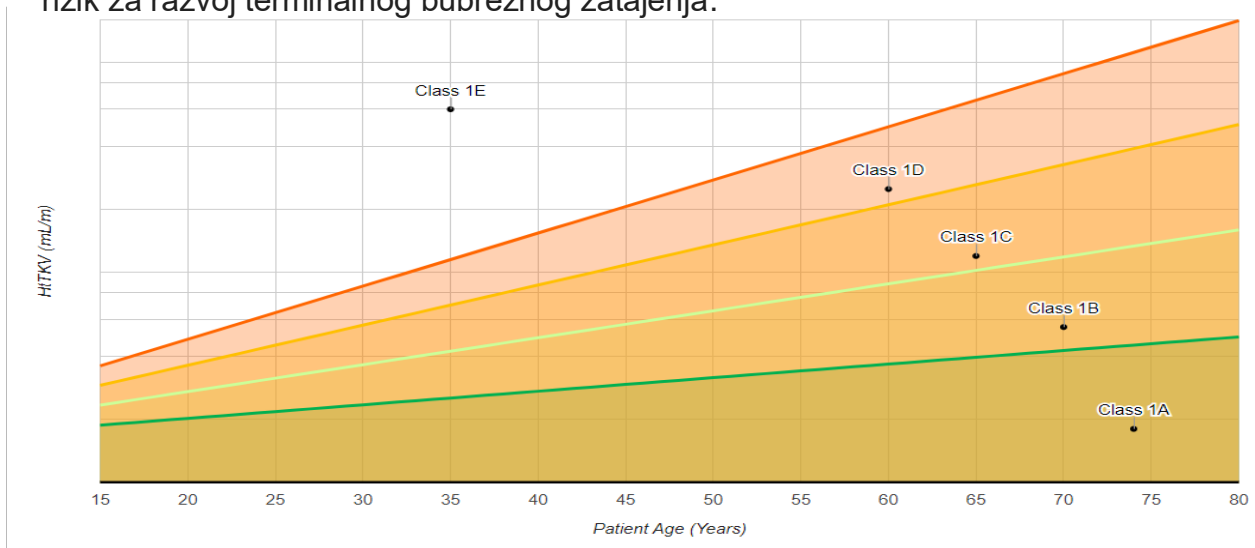
#### 7.5. Hematurija, prekomjerna natriurija

Hematurija je čest simptom ADPKD-a koji nastaje zbog krvarenja u cistu u komunikaciji s kanalnim sustavom ili kao posljedica mokraćne infekcije. Hematurija se najčešće javlja u pacijenata s bržim rastom bubrega, dakle većim TKV-om i lošijom prognozom (23).

Povećana natriurija također se pokazala kao jedan od prognostičkih čimbenika za brži pad eGFR-a no podležeći mehanizam nije još razjašnjen (42).

#### 7.6. Probir visokorizičnih pacijenata

Mayo sustav za slikovnu klasifikaciju koristi se za probir visokorizičnih pacijenata s tipičnom ADPBB, tj kod pojedinaca koji imaju difuznu distribuciju cista u cijelom parenhimu, što je ujedno i većina bolesnika s ADPBB. Oboljeli u principu prate svoju liniju trenda pogoršanja bubrežne funkcije determiniranu ovom klasifikacijom, tako da se slikovna obrada radi samo jednom i nema je potrebe ponavljati osim u slučaju izrazite promjene u eGFR-u ili neke druge indikacije. U sklopu Mayo klasifikacije na temelju TKV-a, visine i dobi, oboljeli se svrstavaju u pet prognostičkih skupina: 1A godišnji porast htTKV  $< 1.5\%$ , 1B 1.5-3%, 1C 3-4.5%, 1D 4.5-6% i 1E  $> 6\%$  (Slika 9). Skupina 1A i 1B imaju nizak rizik za razliku od skupina 1C, 1D i 1E koje imaju visok rizik za razvoj terminalnog bubrežnog zatajenja.



Velika prednost korištenja Mayo sustava kategorizacije leži u tome što se na temelju vrijednosti kreatinina, spola, dobi i rase mogu odrediti buduće promjene eGFR-a, pa se tako u skupinama 1A-1E očekuje godišnji pad eGFR-a od  $-0.23$ ,  $-1.33$ ,  $-2.63$ ,  $-3.48$ , i  $-4.78$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> za muškarce i  $0.03$ ,  $-1.13$ ,  $-2.43$ ,  $-3.29$  i  $-4.58$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> za žene. Inače, u osoba u kojih su dostupni podaci iz praćenja stopa pogoršanja bubrežne funkcije na brzu progresiju može uputiti eGFR < 65 ml/min prije 55. godine života ili ako je godišnji pad eGFR-a veći od 2.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (44).

Alternativu Mayo klasifikaciji predstavlja PROPKD sustav bodovanja. Pacijentima s ADPBB-om dodjeljuju se bodovi na temelju kojih se svrstavaju u tri skupine rizika. Muški spol nosi 1 bod, nastup hipertenzije prije 35 godine nosi dva boda, urološki problemi (bol, hematurija, infekcija ciste) prije 35. godine života također donose dva boda, PKD1 mutacija bez skraćanja proteina nosi 2 boda, dok PKD1 mutacija sa skraćenim proteinom koja predstavlja teži oblik PKD1 mutacije u kojem dolazi do bržeg i agresivnijeg razvoja bolesti nosi 4 boda, PKD2 mutacija nosi 0 bodova.

Pacijentu se na temelju navedenih karakteristika dodjeljuje određeni broj bodova te svrstava u jednu od kategorija rizika za progresiju u završni stadij kronične bubrežne bolesti: niskorizični (0-3bodova), srednjerizični (4-6 bodova) i visokorizični (7-9 bodova) pacijenti. Niskorizični pacijenti imaju vrlo mali rizik razvoja terminalnog zatajenja bubrežne funkcije prije 60. godine – medijan dobi za završni stadij 70.6 god. Srednjerizični sa 6 bodova i visokorizični imaju veliku mogućnost razvoja terminalnog bubrežnog zatajenja prije 60. godine uz medijane dobi za završni stadij kronične bubrežne bolesti 56.9 i 49 godina. U pacijenata koji su mlađi od 35 godina, a nisu imali urinarne incidente niti hipertenziju te za sve one koji nemaju odgovarajuće podatke, umjesto PROPKD-a može se koristiti Genetički sustav bodovanja. Pacijenti s PKD2 mutacijom dobiju 1 bod, PKD1 mutacija bez skraćanja proteina nosi 2 boda, žene s PKD1 mutacijom i skraćenim proteinom dobivaju 3 boda, a muškarci 4 boda. Pacijenti po ovome sustavu bodovanja s 2 ili više bodova imaju visok rizik za razvoj terminalnog bubrežnog zatajenja prije 65. godine života (45).

## 8. LIJEČENJE

### 8.1. Inicijalna terapija

Inicijalna terapija jednaka je za sve pacijente. Zdrav stil života, adekvatna prehrana, održavanje optimalne tjelesne mase, redovito vježbanje, izbjegavanje pušenja i korištenja nesteroidnih antireumatika preporuča se svim bolesnicima.

Snižavanje arterijskog tlaka inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ključno je za usporavanje porasta TKV-a. Ciljane vrijednosti tlaka jednake su onima kojima stremimo u svih osoba s kroničnom bubrežnom bolešću i razlikuju se ovisno o smjernicama različitih udruženja. Aktualne KDIGO smjernice za liječenje arterijske hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti sugeriraju održavati sistolički krvni tlak < 120 mmHg (izmjerenе standardiziranom ordinacijskom metodom mjerenja) uz napomenu da u osoba s ADPBB bez kontraindikacija ima smisla održavati tlak i <110 mmHg (46). Naime, prema HALT-PKD studiji intenzivno snižavanje tlaka uspješnije zaustavlja rast bubrega te je preporučljivo u svih osoba mlađih od 50 godina i eGFR > 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (40).

Ograničiti unos natrija na manje od 2 grama (5 grama soli) po danu preporučeno je svim pacijentima s ADPBB. Smanjen unos soli usporava pad eGFR-a i rast bubrega (17).

Osim utjecaja na bubrežnu funkciju smanjen unos soli rezultira nižim vrijednostima krvnoga tlaka. U svih pacijenata s ADPBB u sklopu liječenja korisno je odrediti natrijuriju u 24 satnom urinu i uputiti na nutricionističko savjetovanje sa svrhom ograničavanja unosa soli. Dnevni unos vode veći od 3 litre koji bi trebao sniziti osmolalnost urina na <270 mosmol/kg savjetuje se svim pacijentima. Izuzetak su pojedinci s eGFR<30 i osobe pod visokim rizikom za razvoj hiponatrijemije. Ovaj volumen vode se preporuča s obzirom da snižava lučenje vazopresina koji ima ulogu u rastu bubrežnih cista, ali i smanjuje mogućnost nastanka urolitijaze (47).

### 8.2. Visokorizični pacijenti

Pacijenti s velikim rizikom progresije bubrežne bolesti na temelju Mayo ili PROPKD kriterija kandidati su za medikamentoznu terapiju tolvaptanom, jedinim lijekom odobrenim u liječenju ADPBB-a. Tolvaptan je inhibitor vazopresinskih V<sub>2</sub> receptora

koji ima dokazani povoljan učinak na pacijente s ADPBB (47). Arginin vazopresin je antidiuretski hormon ključan za održavanje homeostaze tekućine u ljudskome tijelu. Postoje 3 skupine receptora putem kojih arginin vazopresin (AVP) ostvaruje svoj učinak. V2 receptori nalaze se u sabirnim kanalićima bubrega i u uzlaznome dijelu Henleove petlje. Putem V2 receptora vazopresin ostvaruje svoj antidiuretski učinak i kontrolira količinu tekućine u ljudskome tijelu. Istraživanja na životinjskim modelima pokazala su da vazopresin potiče sintezu cAMP-a. Životinje s niskim razinama vazopresina imale su nižu razinu cAMP-a što je dovelo do usporene cistogeneze i smanjenog broja cisti. Istraživanjem je zaključeno da bi se smanjenjem učinka AVP-a na bubrege poboljšao ishod bolesti. Vrijednosti vazopresina mogu se smanjiti na dva načina. Jedno je već spomenuti unos 3 litre tekućine na dan, a drugo je blokiranje ciljanih receptora u bubregu. Tolvaptan blokadom V2 receptora eliminira učinak vazopresina na bubrege čime sprječava produkciju cAMP-a u bubrežnim stanicama i daljnji rast cisti (32). Nad tolvaptanom su provedena dva velika klinička istraživanja. Randomizirano kliničko istraživanje TEMPO 3:4 proučavalo je učinak tolvaptana u bolesnika s ADPBB dobi 18-50 godina s TKV-om > 750ml i klirensom kreatinina >60ml/min u vremenskom razdoblju od 3 godine. Pacijenti koji su uzimali tolvaptan su imali manji godišnji porast TKV-a u odnosu na one koji su dobivali placebo (2,8% naspram 5,5%). Osim povoljnog učinka na TKV, bolesnici koji su uzimali tolvaptan imali su bolove manjeg intenziteta i rjeđe urinarne infekcije. Osobe na tolvaptanu pokazivale su za 25% manje pogoršanje bubrežne funkcije u odnosu na placebo odnosno smanjenje u padu eGFR-a za 0.98 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> po godini (48). Potom je uslijedilo TEMPO 4:4 istraživanje otvorenog karaktera kao dvogodišnja ekstenzija TEMPO 3:4 istraživanja, kako bi se utvrdio dugotrajni utjecaj tolvaptana na TKV i buburežnu funkciju. Nakon prilagodbi inicijalno nebalansiranih karakteristika uočena je učinkovitost tolvaptana u usporenju rasta TKV kod ranijeg uključivanja lijeka (razlika među grupama 4.15%) (49). REPRIZE istraživanje drugo je veliko kliničko randomizirano istraživanje koje je provedeno na pacijentima dobi 18-55 godina i eGFR 25-65 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ili dobi 56-65 i s eGFR 25-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup> i padom eGFR > 2 ml/min/1.73m<sup>2</sup> na godinu. Trajalo je godinu dana te je pokazalo povoljan učinak tolvaptana na pad eGFR-a i u ovoj skupini pacijenata s težim stupnjem bubrežnog oštećenja (50). TEMPO i REPRIZE skupno su dakle dokazali povoljan učinak tolvaptana na bubrege do uznapređovalijih stadija bubrežne bolesti. Nuspojave koje su pacijenti na tolvaptanu prijavljivali uključuju žeđ, poliuriju i



nokturiju. U jednog manjeg dijela pacijenata praćenje jetrenih enzima otkrilo je porast ALT-a za tri puta i bilirubina za dva puta u odnosu na normalne vrijednosti što upućuje na hepatotoksičnost lijeka odnosno razvoj jetrene lezije. Ukidanjem terapije, vrijednosti su normalizirane. Biopsija jetre u tih pacijenata nije pokazala patohistološki vidljivu leziju. Na temelju dosadašnjih istraživanja nije moguće isključiti razvoj teške hepatotoksičnosti u manjeg dijela pacijenata na terapiji tolvaptanom. Stoga se kod liječenja tolvaptanom savjetuju kontrole jetrenih enzima svaki mjesec prvih 18 mjeseci, a kasnije svaka tri mjeseca. Terapiju je moguće nastaviti sve dok vrijednosti ALT-a nisu za 3 puta veće od normalnih (51). Primjena tolvaptana kontraindicirana je u osoba koje nemaju osjet žeđi niti pristup vodi. Osobe koje uzimaju diuretike ili snažne inhibitore CYP3A4, imaju abnormalne razine natrija u krvi, urinarne opstrukcije koje remete normalan protok mokraće te akutne ili kronične jetrene bolesti nisu kandidati za terapiju tolvaptanom. Primjena tolvaptana nije odobrena za trudnice, dojilje i mlađe od 18 godina (47). Europska agencija za lijekove odobrila je korištenje lijeka u 2015. godini za sve pacijente s bubrežnom bolešću 1.-3. stadija i znakovima naglog pogoršanja bubrežne funkcije odnosno visokorizičnim skupinama na temelju Mayo klasifikacije ili PROPKD sustava bodovanja. Osim u zemljama Europske Unije lijek se koristi u Japanu, SAD-u i Kanadi. Tolvaptan trenutno nije dostupan u Hrvatskoj (51).

Preporuka Europskog bubrežnog udruženja za adekvatan odabir bolesnika kod kojih je preporučeno uvođenje tolvaptana prikazana je na Slici 10 (52).

## INDIKACIJE ZA PROPISIVANJE ANTAGONISTA V2 VAZOPRESIN RECEPTORA TOLVAPTANA SU:

1. EGFR  $\geq$  25ML/MIN/1.73M<sup>2</sup>

2. MLADI OD 55 GODINA

3. BRZ NAPREDAK BOLESTI DEFINIRAN DOLJNIM ALGORITMOM



Slika 10. Preporuka Europskog bubrežnog udruženja za adekvatan odabir bolesnika kod kojih je preporučeno uvođenje tolvaptana (52).

### 8.3. Nefrektomija

Nefrektomija se u ADPBB-u nastoji izbjeći s obzirom da se na ovaj način uklanja i dio zdravog tkiva bubrega čime bi se dodatno narušila bubrežna funkcija. Nefrektomija je stoga indicirana u stanjima kada su sve druge terapijske opcije iscrpljene, a pacijentu je značajno narušena kvaliteta života. Takva stanja uključuju masivne bubrege koji uzrokuju neizdržive bolove otporne na analgetike, anoreksiju i malnutriciju uzrokovane pritiskom bubrega na želudac, razvoj ventralnih hernija kao posljedicu kompresije prednjeg trbušnog zida bubrežnim tkivom, učestale infekcije urinarnog trakta i pijelonefritise koji nastaju zbog značajno poremećene anatomske strukture odvodnog sustava, a ne reagiraju na druge terapijske opcije. Masivna i nezaustavljiva hemoragija te sumnja na karcinom bubrega su dodatne indikacije za nefrektomiju. U osoba koje čekaju transplantaciju bubrega, nefrektomija se radi samo u slučaju širenja abnormalnog bubrežnog tkiva na lokaciju budućeg transplantata i učestalih urinarnih infekcija koje bi mogle biti izvor komplikacija za pacijenta s oslabljenim imunitetom zbog imunosupresije (47).

### 8.4. Nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom ili transplantacijom

Pacijenti koji razviju terminalni stadij bubrežne bolesti ( $eGFR < 15 \text{ ml}$ ) kandidati su za nadomještanje bubrežne funkcije bilo hemodijalizom, peritonejskom dijalizom ili transplantacijom bubrega, kao i sve ostale osobe u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti, pri čemu transplantacija osigurava najdulje preživljenje i najveću kvalitetu života bolesnika. U sklopu predtransplantacijske obrade uz svu rutinsku obradu, bolesnici s ADPBB obavezno moraju učiniti i probir na intrakranijalne aneurizme (47).

## 9. RECENTNA ISTRAŽIVANJA I TERAPIJA NA POMOLU

Tolvaptan je trenutačno jedini lijek koji je odobren za liječenje brzoprogresivnog oblika ADPBB-a. Umjereno je efikasan, a zbog nuspojava koje izaziva ne tolerira ga oko 15% bolesnika, dok potencijalna hepatotoksičnost iziskuje procjenu rizika i pomno praćenje bolesnika. Nužne su alternativne terapije i kombinacijski pristup kako bi se povećala učinkovitost i smanjili neželjeni događaji. U nastavku će biti prikazano nekoliko potencijalnih terapijskih modaliteta u različitim fazama istraživanja.

### 9.1. Dugo djelujući analozi somatostatina

cAMP je ključna stanična molekula koja potiče proliferaciju cisti, rast bubrega, a samim time i progresiju bolesti. Upravo zato lijekovi koji se razvijaju i istražuju u liječenju ADPBB-a usmjereni su na smanjenje koncentracije upravo te molekule u bubrežnim stanicama. Somatostatin je hormon koji smanjuje produkciju cAMP-a što bi značilo kako bi dugodjelujući analog somatostatina kao na primjer oktreotid, mogao učinkovito sniziti vrijednosti cAMP-a i usporiti napredak bolesti. Oktreotid i pasireotid su u nekoliko istraživanja na ortolognim modelima ublažili policističnu bolest bubrega i jetre. Dugodjelujući oktreotid i lanreotid usporili su rast policističnih bubrega i jetre, ali nisu imali efekt na stopu pada eGFR-a u kliničkim istraživanjima faze 3. Oktreotid je usporio progresiju bubrežnog zatajenja u jednom istraživanju. Pasireotid je pojačao učinkovitost i smanjio akvaretski učinak tolvaptana u mišjem modelu ADPBB-a. Kliničko istraživanje faze 2 koje je uspoređivalo monoterapiju tolvaptanom i kombinaciju tolvaptana i oktreotida je završeno i rezultati se iščekuju (53).

### 9.2. Metformin

Metformin je lijek koji se koristi u liječenju dijabetesa i policistične bolesti jajnika. Zbog mehanizma djelovanja metformin bi mogao biti učinkovit i u liječenju ADPBB-a. Metformin aktivira protein kinazu aktiviranu adenzin monofosfatom (AMPK) indirektno inhibicijom mitohondrijske respiracije te inhibira mTOR i CFTR puteve. Neka od istraživanja metformina na ortolognim mišjim modelima pokazala su protektivan učinak na bubrege. TAME PKD istraživanje pokazalo je da je metformin statistički neznačajno smanjio godišnji pad eGFR-a u odnosu na placebo, moguće

zbog male veličine uzroka. Ovaj problem trebalo bi nadvladati IMPEDE-PKD randomizirano kontrolirano istraživanje faze 3, koje će uključiti preko 1000 bolesnika s ADPBB i istražiti utjecaj metformina na smanjenje pada eGFR-a (54).

### 9.3. mTOR inhibitori

Signalni put mTOR je vrlo važan za proliferaciju i apoptozu stanica. Njegova aktivnost u ADPBB-u je poremećena što dovodi do ubrzane proliferacije epitelnih stanica bubrega te formiranja i rasta cisti. Njegovom inhibicijom navedeni procesi bi se potencijalno mogli usporiti. mTOR signalni put sastoji se od dva kompleksa mTORC1 i mTORC2 koji koriste različite molekule za prijenos staničnih signala. Aktivnost mTORC1 modulirana je AMPK i drugim putevima disreguliranim u ADPBB-u. Liječenje mTOR inhibitorima sirolimusom i everolimusom ublažilo je rast cista u nekoliko animalnih modela, međutim klinička istraživanja na ljudima pokazala su se obeshrabrujućima. Ovakvi rezultati moguće su efekt niske koncentracije lijeka u bubrezima. S obzirom da je receptor za folat eksprimiran u visokim koncentracijama u epitelnim stanicama cista oboljelih od ADPBB-a, sintetizirana je forma sirolimusa konjugirana s folatom koja se pokazala učinkovitom na mišjim modelima. U planu su i studije s tehnologijom nanopartikula (55).

### 9.4. Venglustat

U policističnoj bolesti bubrega zabilježeno je značajno nakupljanje glikosfingolipida (GSL) zbog povećane aktivnosti glukozil-ceramid sintaze, enzima koji sudjeluje u njihovoj produkciji. GSL-i osim što izgrađuju stranične membrane sudjeluju i u prijenosu staničnih signala. Njihova uloga signalne molekule koja je u osoba s ADPBB poremećena povezuje se s rastom cisti. Venglustat je lijek koji inhibira glukozil-ceramid sintazu što posljedično smanjuje koncentraciju GSL-a, a samim time teoretski i brzinu propadanja bubrežne funkcije. Pokusi na miševima pokazali su vrlo dobre rezultate. Venglustat je učinkovito snizio razinu GSL-a za 70%, zaustavio rast cisti i gubitak bubrežne funkcije. Istraživanje provedeno na ljudima u koje su bile uključene osobe s visokim rizikom za brzu progresiju bolesti na temelju Mayo klasifikacije (1C,1D,1E) nije polučilo slične rezultate. Venglustat primijenjen u dvije različite doze, jednoj od 8 mg i drugoj od 15 mg, nije imao nikakav učinak na smanjenje TKV-a, a na eGFR imao je negativan učinak te su osobe koje su ga uzimale imale brži gubitak eGFR-a na godišnjoj raziniu odnosu na placebo (-4.82 za

8mg, -4.89 za 15 mg i -2.40 za placebo). Zbog izostanka učinka na TKV unatoč sniženju plazmatske koncentracije GSL-a daljnje istraživanje je obustavljeno u vrlo ranoj fazi (56).

#### 9.5. PXL 770

AMPK pokazuje veći broj učinaka koji bi se mogli biti iskoristiti u liječenju ADPBB-a. Inhibira transmembranske kloridne kanale koji secerniraju tekućinu u ciste i na taj način dovode do njihova rasta. Aktivacijom fosfodiesteraze 4B smanjuje razinu cAMP-a, signalne molekule čija je razina u ADPBB-u poremećena. Inhibira mTOR signalni put koji je uz abnormalnu razinu cAMP-a i kalcija glavni razlog za razvoj same bolesti. PXL 770 je direktan alosterički AMPK aktivator koji bi stimulirajući navedeni enzim mogao uspješno usporiti napredak bolesti te odgoditi bubrežno zatajenje. Do sada provedeni pokusi na Madin-Darby psećim bubrežnim stanicama, ljudskim epitelnim ADPBB stanicama i mišjem modelu pokazali su obećavajuće rezultate. PXL 770 je doveo do aktivacije AMPK-a i smanjio rast cista u psećim i ljudskim stanicama, na mišjem modelu usporio je razvoj bubrežnog zatajenja smanjujući razinu ureje za 47%, smanjio cistični indeks za 26% i omjer mase bubrega prema masi tijela za 35% u miševa koji su dobivali lijek u odnosu na one koji nisu. Smanjena proliferacija bubrežnih stanica, smanjena infiltracija bubrega makrofazima i usporen razvoj bubrežne fibroze osnovni su učinci potencijalnog lijeka koji se povezuju s navedenim pozitivnim efektima na masu i funkciju bubrega. Učinak PXL 770 na cistogenezu na modelu humanih ADPBB stanica pokazao se ekvivalentnim učinkovitosti tolvaptana. Navedeno pokazuje velik potencijal PXL-a 770 za liječenje ADPBB-a i potrebu za početkom kliničkih istraživanja (57).

#### 9.6. NRF2 aktivatori

Nuklearni eritroidni faktor 2 povezan s faktorom 2 (NRF2) predstavlja ključni regulator u obrani stanice od oksidativnog stresa, posjeduje protuupalna svojstva i poboljšava funkciju mitohondrija. Navedeni učinci NRF2 pokazuju potencijal za liječenje bubrežnih bolesti. Nad NRF2 aktivatorom bardoksolonom trenutno se provode klinička istraživanja. Jedno od istraživanja, ono na bolesnicima s dijabetičkom bolešću bubrega je obustavljeno zbog značajne kardiotoksičnosti. Analiza rezultata

dobivenih prije prekida nisu pokazala statistički značajan učinak na eGFR. Međutim, u istraživanju u bolesnika s ADPBB došlo je do porasta eGFR-a za 12.0 ml/min /1.73 m<sup>2</sup> u osoba koje su uzimale bardoksolon tijekom 12 tjedana. Dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje faze 3 (FALCON studija) s ciljem detekcije sigurnosti, tolerancije i efikasnosti bardoksolona u ADPBB-u na temelju vrijednosti eGFR-a u razdoblju od 2 godine je u tijeku (58).

#### 9.7. Lijekovi koji ciljaju kloridne kanale

Regulator cistično fibrozne transmembranske provodnosti potaknut cAMP-om luči tekućinu koja dovodi do rasta cisti. CFTR inhibitori primijenjeni u miševa s ADPBB su zaustavili cistogenezu. S druge strane CFTR korektori koji se koriste u liječenju cistične fibroze mogli bi biti prenamijenjeni za liječenje ADPBB-a. Iako djeluju suprotno od inhibitora, u bubregu prebacuju CFTR kloridne kanale na bazolateralnu stranu i na taj način mijenjaju njihovu funkciju iz sekretorne u apsorptivnu. U tijeku je istraživanje učinkovitosti, sigurnosti, tolerabilnosti i farmakokinetike peroralnog CFTR korektora GLPG2737.

Za sekreciju tekućine u ciste potrebna je i struja kalija koja se odvija putem kalijskog kanala ovisnog o kalciju 3.1. Senikapok je blokator navedenog kanala koji bi zaustavljajući kalijску struju mogao spriječiti daljnju sekreciju tekućine i rast cisti što ga čini potencijalnim lijekom za ADPBB (59).

#### 9.8. Inhibitori tirozin kinaze

U autosomno dominantnoj policističnoj bolesti bubrega zabilježena je povećana aktivnost epitelnog čimbenika rasta (EGF-a), vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF-a), trombocitnog čimbenika rasta (PDGF-a) i fibroblastnog čimbenika rasta (FGF-a). Navedeni faktori rasta aktiviraju receptorske tirozin kinaze i ne-receptorske c-Src tirozin kinaze što dovodi do abnormalne proliferacije epitelnih stanica bubrežnih cisti. Nintedanib je lijek koji inhibira VEGF, PDGF, FGF, a odobren je za liječenje ne-sitnostaničnog karcinoma pluća. Istraživanja na miševima s ADPBB su pokazala kako nintedanib dovodi do smanjenja bubrežne mase, bubrežnog cističnog indeksa, usporava proliferaciju epitelnih stanica cisti i smanjuje koncentraciju ureje u krvi. Bosutinib je inhibitor tirozin kinaza Bcr-Abl i Src koji se

koristi u liječenju kronične mijeloidne leukemije. Osim na miševima u kojih je pokazao zadovoljavajuće rezultate ispitivan je i na ljudima u kojih je usporio rast bubrega, ali nije imao učinaka na eGFR. Tesevatinib, inhibitor receptora EGF, VEGF, Erb-B2 receptora tirozin kinaze 2 i c-Src tirozin kinaze, usporio je napredovanje policistične bolesti bubrega i policističnu bolest jetre na modelima miševa i štakora, a trenutno se odvija ispitivanje faze 2 u ADPBB (59).



## 10.ZAKLJUČAK

ADPBB je najučestalija nasljedna bubrežna bolest koja nakon dijabetesa, hipertenzije i glomerularnih bolesti najčešće dovodi do gubitka bubrežne funkcije. Javlja se u svim dijelovima svijeta jednako zahvaćajući sve rase i spolove. Bolest se klinički može manifestirati na različite načine. Najčešći simptom je hipertenzija, a najkarakterističniji palpabilno povećani bubrezi prožeti cistama različite veličine koje narušavaju normalnu bubrežnu anatomiju. U dijagnostici ultrazvuk je i dalje najkorištenija slikovna pretraga za koju postoje i jasno definirani dijagnostički kriteriji. Osim ultrazvuka koriste se MR i MSCT. Pozitivna obiteljska anamneza i neka od navedenih slikovnih pretraga dovoljni su za postavljanje dijagnoze. Zahvaljujući modernoj tehnologiji sva nejasna stanja u kojih se sumnja na ADPBB mogu biti razriješena genetičkim testiranjem. Glavni problem i dalje ostaje liječenje. Međutim i na ovome području u zadnjih par godina postignut je veliki napredak. Dugo godina su kontrola hipertenzije, smanjeni unos natrija i pojačana hidracija bili glavni oblici liječenja čiji je temeljni cilj bio usporiti napredovanje bolesti. Europska Agencija za Lijekove 2015. godine je odobrila prvi lijek pod nazivom tolvaptan za liječenje ADPBB-a. U brojnim kliničkim istraživanjima lijek je pokazao značajnu učinkovitost u zaustavljanju gubitka bubrežne funkcije. Osim tolvaptana trenutno se ispituju i brojni drugi lijekovi koji pokazuju različite stupnjeve učinkovitosti. Na temelju toga možemo zaključiti kako će se ova neizlječiva bubrežna bolest u budućnosti moći bolje kontrolirati i na taj način pacijentima osigurati puno ugodniji i kvalitetniji život.

## 11. ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Sandri Karanović Štambuk na svojoj pomoći i savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Također se želim zahvaliti svojoj obitelji na podršci koja mi je značajno pomogla i olakšala studiranje.

Hvala svim kolegama i prijateljima s kojima sam zajedno studirao i prolazio kroz brojne pobjede i poraze.

## LITERATURA:

1. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007 Apr 14;369(9569):1287-1301. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60601-1.
2. Davies F, Coles GA, Harper PS, Williams AJ, Evans C, Cochlin D. Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. *Q J Med*. 1991 Jun;79(290):477-85.
3. Hwang YH, Conklin J, Chan W, et al. Refining Genotype-Phenotype Correlation in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(6):1861–8. doi: 10.1681/ASN.2015060648.
4. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990–1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1824–33. doi: 10.1093/ndt/gfg233.
5. ERA Registry: ERA Registry Annual Report 2020 [internet]. Amsterdam: Department of Medical Informatics; c2022 [Pristupljeno 2.3.2023]. Dostupno na: <https://www.era-online.org/wp-content/uploads/2022/12/ERA-Registry-Annual-Report2020.pdf>
6. Lanktree MB, Haghighi A, Guiard E, Iliuta IA, Song X, Harris PC, Paterson AD, Pei Y. Prevalence Estimates of Polycystic Kidney and Liver Disease by Population Sequencing. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Oct;29(10):2593-2600. doi: 10.1681/ASN.2018050493.
7. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, Edwards ME, i sur.; Genkyst Study Group, HALT Progression of Polycystic Kidney Disease Group; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease; Harris PC. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II $\alpha$  Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet*. 2016 Jun 2;98(6):1193-1207. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.004.
8. Pei Y, Paterson AD, Wang KR, He N, Hefferton D, Watnick T, i sur. Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet*. 2001 Feb;68(2):355-63. doi: 10.1086/318188.
9. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jan;30(1):15-30. doi: 10.1007/s00467-013-2706-2.
10. Cornec-Le Gall E, Audrézet M-P, Chen J-M, Hourmant M, Morin M-P, Perrichot R, Charasse C, i sur. (2013) Type of PKD1 Mutation Influences Renal Outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 24:1006–1013. doi: 10.1681/ASN.2012070650.
11. Lanktree MB, Haghighi A, di Bari I, Song X, Pei Y. Insights into Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease from Genetic Studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 May 8;16(5):790-799. doi: 10.2215/CJN.02320220.

12. Hopp K, Cornec-Le Gall E, Senum SR, Te Paske IBAW, Raj S, Lavu S, i sur. HALT Progression of Polycystic Kidney Disease Group, the ADPKD Modifier Study : Detection and characterization of mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 97: 370–382, 2020.doi: 10.1016/j.kint.2019.08.038.
13. Bergmann C. Educational paper: ciliopathies. *Eur J Pediatr*. 2012 Sep;171(9):1285-1300. doi: 10.1007/s00431-011-1553-z.
14. Arlene B. Chapman, Frederic F. Rahbari- Oskoui, Jared Cook, Dana V. Rizk. Polycystic and Other Cystic Kidney Diseases. U: *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases* (8.izdanje). Amsterdam: Elsevier - OHCE; 2022, str. 375-387.
15. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1561-9. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00921.x.
16. Chapman AB, Schrier RW. Pathogenesis of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol*. 1991 Nov;11(6):653-60.
17. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, i sur. Conference Participants. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2015 Jul;88(1):17-27. doi: 10.1038/ki.2015.59.
18. Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, Cintra SM, Ajzen SA, Heilberg IP. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;4(4):838-44. doi: 10.2215/CJN.03100608.
19. Torres VE, Harris PC. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. U: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, Tonelli M, ur. *Comprehensive Clinical Nephrology*(6. Izdanje). Amsterdam: Elsevier - OHCE; 2018, str. 94-110.
20. Fontenelle LF, Sarti TD. Kidney Stones: Treatment and Prevention. *Am Fam Physician*. 2019 Apr 15;99(8):490-496.
21. Jouret F, Lhommel R, Devuyst O, Annet L, Pirson Y, Hassoun Z, Kanaan N. Diagnosis of cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: attributes and limitations of the current modalities. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Oct;27(10):3746-51. doi: 10.1093/ndt/gfs352.
22. Dedi R, Bhandari S, Turney JH, Brownjohn AM, Eardley I. Lesson of the week: Causes of haematuria in adult polycystic kidney disease. *BMJ*. 2001 Aug 18;323(7309):386-7. doi: 10.1136/bmj.323.7309.386.
23. Arlene B Chapman, Frederic F Rahbari-Oskoui, William M Bennett. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) (Beyond the Basics) [aužurirano: 7.6.2022.; pristupljeno 20.2.2023.]. U: Ronald D Perrone , ur. UpToDate [internet]. Waltham (Ma): UpToDate; c2022Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/polycystic-kidney-disease-beyond-the-basics>

24. Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Mar;17(2):173-80. doi: 10.1053/j.ackd.2010.01.003.
25. Kothadia JP, Kreitman K, Shah JM. Polycystic Liver Disease. [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c 2023 [pristupljeno: 1.3.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549882/>
26. William m Bennett, Vicente E Torres. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Extrarenal manifestations. [aužurirano: 16.12.2022.; pristupljeno 24.2.2023.]. U: Ronald D Perrone , ur. UpToDate [internet]. Waltham (Ma): UpToDate; c2022 Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-adpkd-extrarenal-manifestations>
27. Kim JA, Blumenfeld JD, Chhabra S, Dutruel SP, Thimmappa ND, Bobb WO, Donahue S, Rennert HE, i sur. Pancreatic Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Prevalence and Association with PKD2 Gene Mutations. *Radiology.* 2016 Sep;280(3):762-70. doi: 10.1148/radiol.2016151650.
28. Mayo Clinic: Pancreatic cysts; Diagnosis, [internet]. Rochester: Mayo Clinic; c2023 [Pristupljeno: 8.3.2023.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pancreatic-cysts/diagnosis-treatment/drc-20375997>
29. Irazabal MV, Torres VE. Cystic diseases of the kidneys. U: Lerma EV, Sparks MA, Topf J., ur. *Nephrology Secrets* (4. Izdanje). Amsterdam: Elsevier - OHCE; 2018, str. 260-271.
30. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, i sur. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;20(1):205-12. doi: 10.1681/ASN.2008050507.
31. Gaur P, Gedroyc W, Hill P. ADPKD-what the radiologist should know. *Br J Radiol.* 2019 Jun;92(1098):20190078. doi: 10.1259/bjr.20190078.
32. Vicente E Torres, William M Bennett. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in adults: Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis. [aužurirano: 25.6.2022.; pristupljeno 29.3.2023.]. U: Ronald D Perrone , ur. UpToDate [internet]. Waltham (Ma): UpToDate; c2022 Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-adpkd-in-adults-epidemiology-clinical-presentation-and-diagnosis>
33. Polycystic Kidney Disease, National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse, publication reviewed by Lisa Guay-Woodford, M.D., University of Alabama at Birmingham, and Stefan Somlo, M.D., Yale University. U.S. NIH Publication No. 08–4008 November 2007
34. Bae, Kyongtae. Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease [skup podataka]. Verzija 9. 2023. [pristupljeno 13.5.2023.] NIDDK Central Repository. <https://doi.org/10.58020/956q-m463>

35. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, i sur. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;7(3):479-86.doi: 10.2215/CJN.09500911.
36. Perrone RD, Oberdhan D, Ouyang J, Bichet DG, Budde K, Chapman AB, i sur. OVERTURE: A Worldwide, Prospective, Observational Study of Disease Characteristics in Patients With ADPKD. *Kidney Int Rep*. 2023 Feb 13;8(5):989-1001.doi: 10.1016/j.ekir.2023.02.1073.
37. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1997 Oct;8(10):1560-7.doi: 10.1681/ASN.V8101560.
38. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Ko MJ, Wu MS, Hung KY, i sur. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11):e3013. doi: 10.1097/MD.0000000000003013.
39. Talbi K, Cabrita I, Schreiber R, Kunzelmann K. Gender-Dependent Phenotype in Polycystic Kidney Disease Is Determined by Differential Intracellular Ca<sup>2+</sup> Signals. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 2;22(11):6019. doi: 10.3390/ijms22116019.
40. Miller, Philip (2023). The HALT Progression of Polycystic Kidney Disease (V4) [skup podataka]. Verzija 4. 2023. [pristupljeno 6.4.2023.] NIDDK Central Repository. <https://doi.org/10.58020/nm6n-qe65>
41. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 1994 Dec;5(6):1349-54.doi: 10.1681/ASN.V561349.
42. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, Mrug M, Bae KT, King BF Jr, i sur. Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Mar;6(3):640-7.doi: 10.2215/CJN.03250410.
43. Imaging classification of ADPKD[internet]. Rochester: Mayo Clinic;c2023 [Pristupljeno: 28.4.2023.]. Dostupno na: <https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>
44. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, i sur. CRISP Investigators. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jan;26(1):160-72.doi: 10.1681/ASN.2013101138.
45. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, Hourmant M, Renaudineau E, Charasse C, i sur. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Mar;27(3):942-51. doi: 10.1681/ASN.2015010016.

46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
47. Arlene B Chapman, MD, Frederic F Rahbari-Oskoui, MD, MSCR, William M Bennett, MD. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Treatment. [aužurirano: 24.2.2023.; pristupljeno 8.5.2023.]. U: Ronald D Perrone, ur. UpToDate [internet]. Waltham (Ma): UpToDate; c2023 Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-adpkd-treatment>
48. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, i sur. TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2407-18. doi: 10.1056/NEJMoa1205511.
49. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, i sur. TEMPO 4:4 Trial Investigators. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Mar 1;33(3):477-489. doi: 10.1093/ndt/gfx043.
50. Torres VE, Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Perrone RD, Ouyang J, i sur. REPRISE Trial Investigators. Rationale and Design of a Clinical Trial Investigating Tolvaptan Safety and Efficacy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2017;45(3):257-266. doi: 10.1159/000456087.
51. Sans-Atxer L, Joly D. Tolvaptan in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018 Jan 31;11:41-51. doi: 10.2147/IJNRD.S125942.
52. Müller RU, Messchendorp AL, Birn H, Capasso G, Cornec-Le Gall E, Devuyst O, i sur. An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Apr 25;37(5):825-839. doi: 10.1093/ndt/gfab312.
53. Zhou JX, Torres VE. Drug repurposing in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2023 May;103(5):859-871. doi: 10.1016/j.kint.2023.02.010.
54. Perrone RD, Abebe KZ, Watnick TJ, Althouse AD, Hallows KR, Lalama CM, i sur. Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD). *Kidney Int.* 2021 Sep;100(3):684-696. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.013.
55. Zhou JX, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Therapies on the Horizon. *Adv Kidney Dis Health.* 2023 May;30(3):245-260. doi: 10.1053/j.akdh.2023.01.003.

56. Gansevoort RT, Hariri A, Minini P, Ahn C, Chapman AB, Horie S, i sur. Venglustat, a Novel Glucosylceramide Synthase Inhibitor, in Patients at Risk of Rapidly Progressing ADPKD: Primary Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Randomized Clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 2023 May;81(5):517-527.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.10.016.
57. Dagorn PG, Buchholz B, Kraus A, Batchuluun B, Bange H, Blockken L, i sur. A novel direct adenosine monophosphate kinase activator ameliorates disease progression in preclinical models of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2023 May;103(5):917-929. doi: 10.1016/j.kint.2023.01.026.
58. Zhou JX, Torres VE. Drug repurposing in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2023 May;103(5):859-871. doi: 10.1016/j.kint.2023.02.010.
59. Zhou JX, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Therapies on the Horizon. *Adv Kidney Dis Health.* 2023 May;30(3):245-260. doi: 10.1053/j.akdh.2023.01.003.



## 12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Virovitici 22.7.1998. godine.

Pohađao sam Osnovnu školu Ivane Brlić-Mažuranić nakon čega sam upisao Gimnaziju Petra Preradovića u Virovitici.

Nakon završene gimnazije uspješno sam upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

U slobodno vrijeme u osnovnoj i srednjoj školi trenirao sam košarku i tenis iz kojih sam išao na natjecanja, a na fakultetu tenis, stolni tenis i mali nogomet.

Preko ljeta sam radio kao studentski zdravstveni djelatnik u firmi Cro Medic.