
Η ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ, ΤΑ ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ



ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΜΠΑΚΑΒΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
Ο/Ε: ΠΑΡΘΕΝΙΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΠΑΤΡΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2016

EYXARISTIES

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πολυκυστική νόσος των νεφρών (polycystic kidney disease - PKD), είναι μια συχνή γενετική ασθένεια, η οποία εκδηλώνεται σε παιδιά και σε ενήλικες. Η PKD χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση κύστεων γεμάτων με υγρό στους νεφρούς και άλλα όργανα, όπως το ήπαρ και το πάγκρεας. Η παρουσία των κύστεων οδηγεί σε χαμηλή ποιότητα ζωής και ποικιλία επιπλοκών (λοιμώξεις, πόνος, νεφρολιθίαση, αιμορραγία, νεφρική ανεπάρκεια κ.α.), επάγοντας μακροπρόθεσμα την ανάπτυξη νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ESDR) και, ακόμα και το θάνατο.

Η PKD διακρίνεται σε δύο τύπους τη σπανιότερη και βαρύτερη αυτοσωματική υπολειπόμενη (ARPKD) και την συχνότερη αυτοσωματική επικρατή (ADPKD) μορφή. Η ADPKD αποδίδεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων PKD-1 και PKD-2 (πολυκυστίνες), ενώ η ARPKD σε μεταλλάξεις του γονιδίου PKHD-1 (φιμπροκυστίνη). Τόσο οι πολυκυστίνες, όσο και η φιμπροκυστίνη εντοπίζονται σε μία κυτταρική δομή, τον πρωτογενή κροσσό, δυσλειτουργία του οποίου φαίνεται να εμπλέκεται στην κυστογένεση.

Η διάγνωση γίνεται με χρήση απεικονιστικών τεχνικών, όπως το υπερηχογράφημα, η αξονική (CT) ή η μαγνητική (MRI) τομογραφία, αλλά και βιοχημικές αναλύσεις, ενώ μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ενδεδειγμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση ή την αναστολή της προόδου της νόσου. Έτσι, η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι κυρίως συμπτωματική, με στόχο την ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο (με αναλγητικά φάρμακα, παροχέυτευση/αφαίρεση των κύστεων κ.α.) αλλά και την αναστολή των επιπλοκών (λοιμώξεις, υπέρταση, νεφρολιθίαση κ.α.). Τέλος, σε βαρύτερα περιστατικά μπορεί να εφαρμοστεί αιμοκάθαρση, υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας ή και μεταμόσχευση νεφρού ή άλλων οργάνων.

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, την προετοιμασία του ασθενούς για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, την αξιολόγηση της κατάστασής του, αλλά και την ενημέρωση και εκπαίδευση του ασθενούς, καθίσταται συνεπώς σημαντικός. Η εφαρμοζόμενη νοσηλευτική παρέμβαση οφείλει να ακολουθεί την ενδεδειγμένη πορεία της νοσηλευτικής διεργασίας.

Τέλος, πολλές θεραπευτικές προσεγγίσεις μελετώνται σε πειραματικό στάδιο, είτε σε κλινικές δοκιμές, είτε προκλινικά σε ζώα, με στόχο την εύρεση μίας αποτελεσματικής θεραπείας. Μερικοί από τους εν δυνάμει θεραπευτικούς στόχους περιλαμβάνουν την αναστολή των υποδοχέων βασοπρεσίνης, τη χρήση αναλόγων σωματοστατίνης, και την αναστολή της δράσης αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών, δίνοντας ελπίδα για μια καλύτερη αντιμετώπιση της PKD μελλοντικά.

ABSTRACT

Polycystic kidney disease (PKD), is a common genetic disease, which occurs in children, as well as in adults. PKD is characterized by the presence of fluid-filled cysts in the kidneys and other organs e.g. the liver and pancreas. The presence of cysts lowers the quality of life and inflicts a variety of dangerous complications (infection, pain, nephrolithiasis, bleeding, renal failure, etc.), leading during time to end-stage renal disease (ESDR), and even death.

There are two known forms of PKD, the rarer and more severe autosomal recessive PKD (ARPKD) and the most common autosomal dominant (ADPKD) PKD. ADPKD is caused by mutations in the PKD-1 and PKD-2 genes (encoding proteins polycystin 1 and 2), while ARPKD is due to mutations of the PKHD-1 gene (encoding fibrocystin). Both polycystines, and fibrocystin are located in a cell structure, the primary cilium, and its malfunction appears to be involved in cystogenesis.

The diagnosis of PKD is achieved using imaging techniques such as ultrasonography, CT or magnetic resonance (MRI) scans, as well as biochemical analysis. Unfortunately, there is no effective therapy for treating or inhibiting the progression of disease to date. Thus, the treatment is mostly symptomatic, aiming in pain relief (analgesic drugs, cyst drainage /removal etc.) and inhibition/treatment of complications (infections, hypertension, nephrolithiasis, etc.). Finally, in more severe cases dialysis, substitution of renal function or renal/other organ transplantation can be applied.

Nursing intervention in the treatment of symptoms, preparation of the patient for therapeutic treatments, evaluation of the patients' situation, but also information and education of the patient, is therefore very important. The applied nursing intervention should follow the appropriate guidelines of the nursing process.

Several experimental therapeutic approaches are studied in the present, either in clinical trials or preclinically in animal studies, with a scope in finding an effective treatment of PKD. Some of the potential therapeutic targets include the inhibition of vasopressin receptors, the use of somatostatin analogues, and the inhibition of growth factors and cytokines, giving hope for a better treatment of PKD in the future.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	4
1.1 Εισαγωγή	8
1.2 Τα χαρακτηριστικά της νόσου	8
1.1 Αυτοσωματική επικρατής πολυκυστική νόσος των νεφρών (ADPKD)	10
1.2 Αυτοσωματική υπολειπόμενη πολυκυστική νόσος των νεφρών (ARPKD)	13
2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	17
2.1 Η παθοφυσιολογία της πολυκυστικής νόσου των νεφρών	17
2.2 Ο πρωτογενής κροσσός	24
2.3 Δομή και λειτουργία του πρωτογενούς κροσσού	26
2.4 Κροσσοπάθειες και πολυκυστική νόσος των νεφρών	29
2.5 Ο μηχανισμός σχηματισμού κύστεων – έκκρισης υγρού	32
2.6 Η Διάγνωση της Πολυκυστικής Νόσου των Νεφρών	35
2.6.1 Η διάγνωση με τη χρήση απεικονιστικών τεχνικών	35
2.6.2 Η μοριακή διάγνωση της ADPKD	37
3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ, ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ	41
3.1 Κλινικές εκδηλώσεις της ADPKD	41
3.1.1 Εξωνεφρικές εκδηλώσεις	41
3.1.2 Εξωνεφρικές εκδηλώσεις της ADPKD	51
3.2 Κλινική αντιμετώπιση της ADPKD	57
3.3 Κλινικές εκδηλώσεις της ARPKD	68
3.4 Κλινική αντιμετώπιση της ARPKD	71
4. Η ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ	73
4.1 Η μέθοδος της νοσηλευτικής διεργασίας	73
4.1.1 Αξιολόγηση του ασθενούς	74
4.1.2 Κλινική και Νοσηλευτική Διάγνωση	74
4.1.3 Η φάση του σχεδιασμού και των νοσηλευτικών παρεμβάσεων	75
4.1.4 Εφαρμογή του πλάνου νοσηλευτικής φροντίδας	76
4.1.5 Αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και επανεκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς	76
4.2 Η νοσηλευτική διεργασία στην πολυκυστική νόσο των νεφρών	77
4.2.1 Αξιολόγηση και διάγνωση του ασθενούς με PKD	77
4.2.2 Σχεδιασμός του πλάνου της νοσηλευτικής παρέμβασης	78
4.2.3 Το πλάνο της νοσηλευτικής παρέμβασης	79

4.2.3 Περιστατικό ADPKD – Νοσηλευτική διεργασία	81
5. ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ.....	83
5.1 Σύγχρονες, προσφάτως εφαρμοσμένες θεραπείες – Η κλινική μελέτη HALT-PKD....	83
5.2 Άλλοι πειραματικοί στόχοι θεραπείας της PKD	85
5.2.1 Η βασοπρεσίνη, οι υποδοχείς της σωματοστατίνης και η εξαρτώμενες από το cAMP οδοί σηματοδότησης.....	85
5.2.2 Η οδός μεταγωγής σήματος mTOR.....	87
5.2.3 Αυξητικοί παράγοντες και σηματοδοτικές οδοί των κυτταροκινών.....	89
5.2.4 Στατίνες.....	91
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	93
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	95

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η πολυκυστική νόσος των νεφρών αποτελεί μία σοβαρότατη, ετερογενή νόσο του ουροποιητικού συστήματος, η οποία χρήζει ιδιαίτερης προσοχής καθώς μπορεί να επιφέρει σοβαρές επιπλοκές στους πάσχοντες. Η έγκυρη και έγκαιρη διάγνωσή της, καθώς και η ακριβής αιτιολογία της, αλλά και η ταυτοποίηση του χαρακτήρα της, ως προς την κληρονομισιμότητά της, αποτελούν σημεία κλειδιά στη σωστή αντιμετώπιση και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

Επιπλέον, δεδομένων των πολυποίκιλων συμπτωμάτων, αλλά και κινδύνων που ενέχει η νόσος για την υγεία των ασθενών, η καίρια και στοχευμένη νοσηλευτική παρέμβαση, από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, αποτελεί σημείο που απαιτεί προσοχή, ώστε να διασφαλιστεί η ανακούφιση και η καλύτερη πρόγνωση για τους ασθενείς με πολυκυστικό νεφρό.

Με βάση τα παραπάνω, η παρούσα πτυχιακή εργασία στοχεύει να αναλύσει τόσο την παθογένεση, όσο και τους τρόπους διάγνωσης και αντιμετώπισης της νόσου των πολυκυστικών νεφρών, αλλά και τα σημεία στα οποία θα πρέπει να δίνεται έμφαση και ιδιαίτερη προσοχή κατά τη νοσηλευτική παρέμβαση σε πάσχοντες. Τέλος, η παρούσα εργασία στοχεύει να καταστήσει γνωστή τη σύγχρονη ερευνητική δραστηριότητα, με σκοπό την καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου, παρέχοντας έτσι μία ματιά στην πιθανή μελλοντική ιατρική πορεία για την θεραπεία του πολυκυστικού νεφρού.

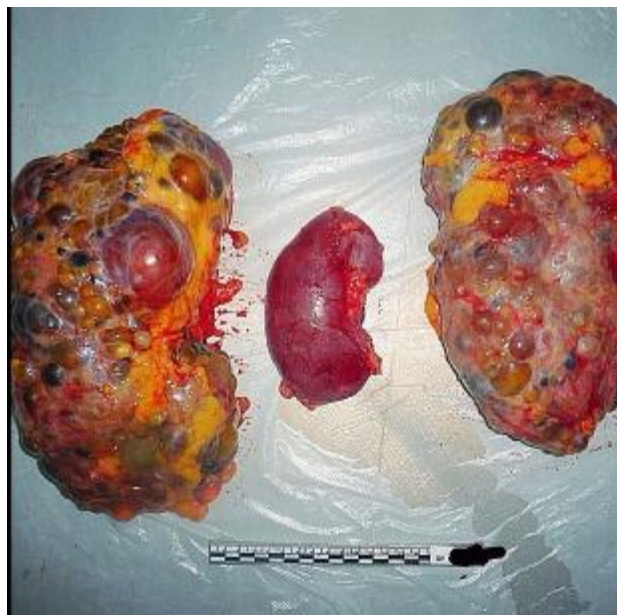
1.Η ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

1.1 Εισαγωγή

Η πολυκυστική νόσος των νεφρών (polycystic kidneydisease - PKD), αποτελεί μια κοινή γενετική νεφρική ασθένεια που εμφανίζεται σε παιδιά και ενήλικες, η οποία χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση κύστεων γεμάτων με υγρό στους νεφρούς, καθώς και σε άλλα όργανα (Εικόνα 1.1), που οδηγούν σε χαμηλή ποιότητα ζωής και ποικιλία επιπλοκών (λοιμώξεις, πόνος, νεφρική ανεπάρκεια κ.α.), οδηγώντας τελικά ακόμα και στο θάνατο, ενώ μέχρι σήμερα, η αντιμετώπισή της είναι καθαρά συμπτωματική, χωρίς να υπάρχει θεραπεία που να αναστέλλει την πρόοδό της.

1.2 Τα χαρακτηριστικά της νόσου

Η PKD διακρίνεται σε δύο τύπους την αυτοσωματική υπολειπόμενη (ARPKD) και την αυτοσωματική επικρατή (ADPKD) μορφή. Και οι δύο μορφές χαρακτηρίζονται πρωτίστως από την παρουσία κύστεων. Οι νεφρικές κύστες προέρχονται από τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρώνων και του συστήματος της νεφρικής συλλογής και είναι επενδυμένα από ένα μόνο στρώμα κυττάρων. Το μονόστιβο αυτό επιθήλιο στους νοσούντες, εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά κυτταρικού πολλαπλασιασμού και είναι λιγότερο διαφοροποιημένο από τα φυσιολογικά σωληνοειδή κύτταρα ¹.



Εικόνα 1.1: Φυσιολογικός (στη μέση), έναντι παθολογικών πολυκυστικών νεφρών (αριστερά και δεξιά). Πηγή: www.imgrum.net^a.

Κατά τη διερεύνηση της παθογένεσης και της αιτιολογίας της νόσου, έχουν περιγραφεί διάφορα ευρήματα, όπως ανωμαλίες στην γονιδιακή έκφραση, επαγωγή κυτταρικής πολικότητας, έκκριση υγρού, αποπτωτικά φαινόμενα, και ανωμαλίες στην εξωκυττάρια ύλη. Παρόλα αυτά ο ακριβής μηχανισμός σχηματισμού των κύστεων παραμένει ελλιπώς κατανοητός ¹. Επιπλέον, η νόσος κληρονομείται με δύο διαφορετικούς τρόπους, ως αυτοσωματικό υπολειπόμενο (ARPKD), και ως αυτοσωματικό επικρατές (ADPKD) νόσημα.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, υπήρξαν αρκετές επιστημονικές εξελίξεις στην κατανόηση της γενετικής και της παθογένεσης της PKD. Πιο συγκεκριμένα, για την αυτοσωματική επικρατή μορφή της νόσου PKD, τόσο στους ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα, έχουν κλωνοποιηθεί και ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της νόσου μεταλλάξεις δύο γονιδίων, των γονιδίων PKD1 και PKD2. Το πρωτεϊνικό προϊόν του γονιδίου PKD2, το οποίο βρίσκεται στο 16^ο χρωμόσωμα του ανθρώπου, έχει ταυτοποιηθεί ως ενδοκυττάριο κανάλι απελευθέρωσης ασβεστίου. Το προϊόν του γονιδίου PKD1, το οποίο εντοπίζεται στο 4^ο χρωμόσωμα του ανθρώπου φαίνεται ότι συμμετέχει στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου ¹. Επιπλέον, ένα ερευνητικά «παραμελημένο» κυτταρικό οργανίδιο, ο πρωτογενής κροσσός (primarycilium), έχει αναδειχθεί ως ένας εν δυνάμει σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση της πολυκυστικής νόσου ².

Η επιστημονική κοινότητα υποστηρίζει ότι μέσω της εις βάθος κατανόησης της γενετικής και της παθογένεσης της PKD, θα επιτευχθεί πρόοδος και βελτίωση της διάγνωσης και θεραπείας.

Η αυτοσωματική επικρατής μορφή της νόσου (ADPKD), αποτελεί μία συνήθη διαταραχή η οποία εμφανίζεται τόσο σε παιδιά όσο και ενήλικες, ενώ η αυτοσωματική υπολειπόμενη μορφή (ARPKD), δεν είναι συνηθισμένη και εμφανίζεται κυρίως σε νεογνά και παιδιά ¹. Η ADPKD φαίνεται να οφείλεται είτε σε μεταλλάξεις του γονιδίου PKD1, είτε του PKD2. Αντίστοιχα, το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση της ARPKD (PKHD1), έχει εντοπιστεί στο χρωμόσωμα 6 του ανθρώπου ³.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι νεφρικές κύστες μπορεί να εμφανιστούν και σε μία πληθώρα άλλων γενετικών ασθενειών, όπως η οζώδης σκλήρυνση, η νόσος vonHippel-Lindau, το σύνδρομο Zellweger και η νεανική μορφή του συνδρόμου RHYNS.

1.1 Αυτοσωματική επικρατής πολυκυστική νόσος των νεφρών (ADPKD)

Η ADPKD αποτελεί μία από τις συνηθέστερες γενετικές ασθένειες των ανθρώπων, πλήττοντας όλες τις φυλετικές ομάδες παγκοσμίως, με συχνότητα εμφάνισης από 1 στα 500, έως 1 στα 1000 άτομα ⁴. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν την εμφάνιση μαζών στην κοιλιακή ή τη θωρακική χώρα (Εικόνα 1.2), χρόνιο πόνο στη μέση ή τα πλευρά, μικτή αιματουρία, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, και νεφρολιθίαση. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται συνήθως κατά την τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής του ασθενούς, ενώ η νόσος οδηγεί στην δημιουργία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (End-StageRenalDisease – ESRD), συνήθως μεταξύ πέντε και δέκα ετών από την ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας. Παρόλα αυτά, έχουν αναφερθεί περιστατικά εμφάνισης της νόσου και στην παιδική ηλικία ⁵.



Εικόνα 1.2: Εμφάνιση μαζών της κοιλιακής και θωρακικής χώρας εξαιτίας της ADPKD, μετά από απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (MRI). Πηγή: www.radiopaedia.org^b.

Εκτός από την πρόκληση της προοδευτικής νεφρικής ανεπάρκειας, οι νεφρικές κύστες μπορεί να εμφανίσουν επιπλοκές, όπως αιμορραγία, ρήξη, η λοίμωξη, νεφρολιθίαση, καθώς και μη αντιμετωπίσιμο πόνο. Επιπλέον, συχνά η νόσος οδηγεί στην εμφάνιση συστημικής υπέρτασης, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό υψηλότερο του 75 τοις εκατό των ασθενών. Μάλιστα, η

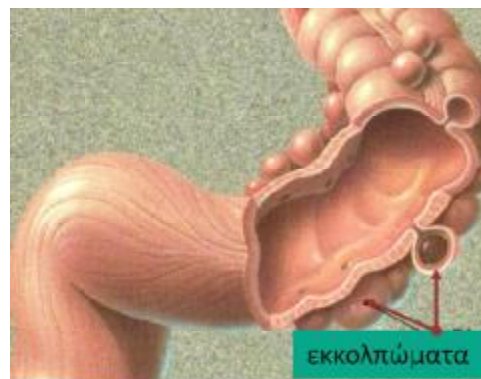
αυξημένη αρτηριακή πίεση έχει αποδοθεί στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αν και μπορεί να ενυπάρχει και πρωτογενής βλάβη των αγγείων του αίματος⁶.

Αν και η ADPKD χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη νεφρικών κύστεων και νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται από τους ιατρούς ως μία συστηματική ασθένεια. Αυτό συμβαίνει διότι τα γονίδια που σχετίζονται με την ADPKD εκφράζονται σε μία μεγάλη ποικιλία ιστών του οργανισμού, οπότε οι μεταλλάξεις τους μπορούν να επηρεάσουν πολλαπλούς εξωνεφρικούς ιστούς. Έτσι, κύστες μπορούν να εμφανίζονται σε διάφορα επιθηλιακά όργανα, όπως το ήπαρ (στο 75 τοις εκατό των ασθενών), το πάγκρεας (σπανίως), οι ωοθήκες και το χοριοειδές πλέγμα. Μάλιστα, οι κύστες του ήπατος φαίνεται να προέρχονται από τους χοληφόρους αγωγούς και ενδέχεται να μολυνθούν ή να αιμορραγήσουν, χωρίς παρόλα αυτά να προκαλούν ηπατική ανεπάρκεια (Εικόνα 1.3). Προβλήματα στην ηπατική λειτουργία μπορεί να παρατηρηθούν εξαιτίας της υπέρμετρης μεγέθυνσης των κύστεων και της συνεπαγόμενης άσκησης πίεσης στο υπόλοιπο ηπατικό ιστό⁷.

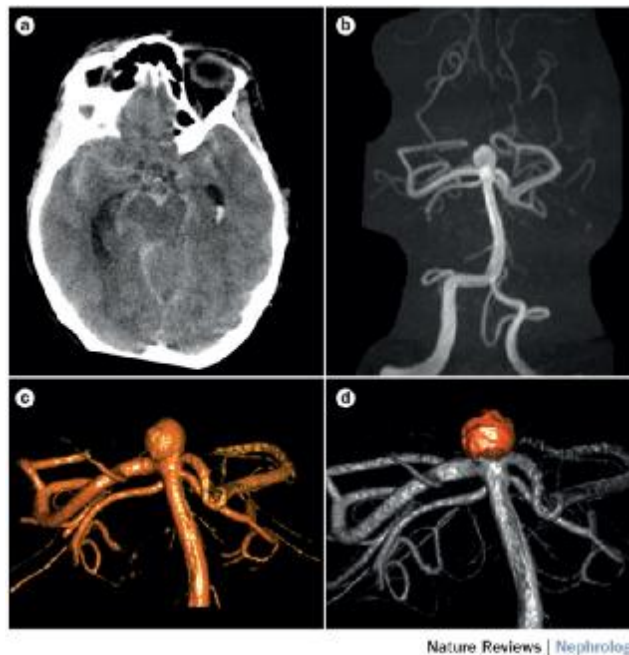


Εικόνα 1.3 Ηπατικές κύστες σε αφαιρεθέν ήπαρ ασθενούς με ADPKD που υπεβλήθη σε μεταμόσχευση ήπατος. Πηγή: www.hereditarypathology.org^c

Άλλες εξωνεφρικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν εγκεφαλικά και αορτικά ανευρύσματα, εγκεφαλική δολιχοεκτασία (διαστολή και επιμήκυνση των εγκεφαλικών αιμοφόρων αγγείων) και εκκολπωμάτωση του παχέος εντέρου (Εικόνα 1.4 α, β), καθώς και ανωμαλίες των καρδιακών βαλβίδων, οι οποίες περιλαμβάνουν πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, μιτροειδή παλινδρόμηση, αορτική ανεπάρκεια και τριγωνική παλινδρόμηση. Επιπλέον, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι κοινό εύρημα και έχει παρατηρηθεί σε νορμοτασικά άτομα.⁷



Εικόνα 1.4 α: Εκκολπωμάτωση παχέος εντέρου. Πηγή: www.ladas.pblogs.gr^d



Εικόνα 1.4β: Δολιχοεκτασία και ρήξη ανευρύσματος στον εγκέφαλο πάσχοντα από ADPKD. Πηγή:Perroneetal., 2015^e.

Ένα εντυπωσιακό χαρακτηριστικό της ADPKD είναι η ετερογένεια του φαινοτύπου που παρουσιάζει. Η ADPKD διαθέτει πλήρη διεισδυτικότητα, γεγονός που σημαίνει ότι σχεδόν το 100 της εκατό των ατόμων που κληρονομούν ένα μεταλλαγμένο γονίδιο PKD θα αναπτύξουν νεφρικές κύστες, οι οποίες θα μπορούν να ανιχνευθούν μέσω υπερηχογραφήματος μετά την ηλικία των τριάντα ετών⁸. Ωστόσο, η σοβαρότητα της νόσου, η ηλικία έναρξης της ESRD, καθώς και το φάσμα των εξωνεφρικών εκδηλώσεων της νόσου ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των προσβεβλημένων ατόμων, ακόμη και εντός της ίδιας οικογένειας⁹, εξαιτίας της ίδιας της παθογένεσης της νόσου, η οποία αναλύεται στο κεφάλαιο 2.

1.2 Αυτοσωματική υπολειπόμενη πολυκυστική νόσος των νεφρών (ARPKD)

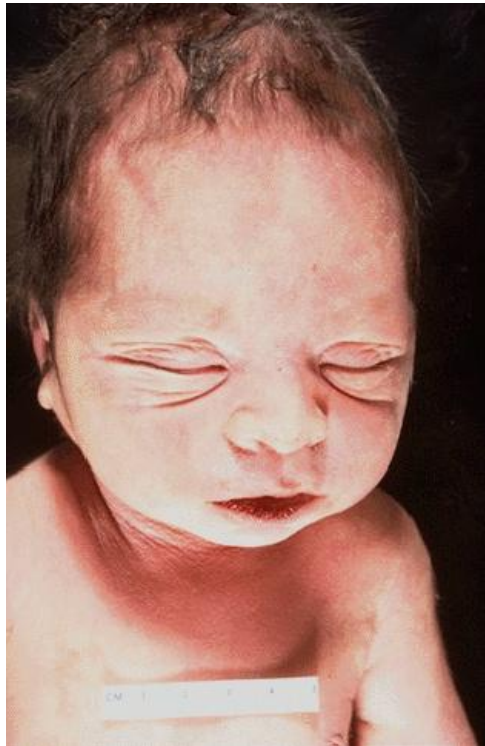
Η ARPKD είναι λιγότερο κοινή από την ADPKD, αφού η συχνότητα εμφάνισής της είναι 1 στις 6000, έως 1 στις 40.000 γεννήσεις¹⁰. Η ARPKD αποτελεί έναν συνδυασμό πολυκυστικής νόσου των νεφρών, καθώς και συγγενούς ηπατικής ίνωσης¹. Η κυστική νόσος των νεφρών συνήθως ξεκινά από την εμβρυική ηλικία και εκδηλώνεται ως μία ατρακτοειδής διάταση των συλλεκτικών αγωγών που εκτείνονται ακτινοειδώς από το νεφρικό μυελό προς το νεφρικό φλοιό⁵. Με την ανάπτυξη του εμβρύου, οι κύστες εμφανίζονται σταδιακά και στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια των νεφρών¹¹. Η νεφρική κυστική νόσος συνδέεται πάντοτε με χολική δυσγενεσία, η οποία αποτελεί μία δυσπλασία της χοληφόρου πλάκας που χαρακτηρίζεται από ανώμαλους ενδοηπατικούς χοληφόρους αγωγούς καθώς και πυλαία ίνωση. Η μεικτή κυστική διάταση των χοληφόρων αγωγών είναι σχετικά ασυνήθιστη εκτός από την περίπτωση του 6 έως 12 τοις εκατό των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο Caroli¹². Ίνωση του παγκρέατος έχει επίσης περιγραφεί σε ορισμένους ασθενείς¹³. Όπως και στην περίπτωση της ADPKD η κλινική εικόνα της ARPKD είναι εξαιρετικά ετερογενής. Η ARPKD μπορεί να εμφανιστεί ως περιγεννητική, νεογνική, βρεφική, ή νεανική νόσος⁵. Η μεταβλητότητα στην ηλικία έναρξης της νόσου οφείλεται σε μεταβλητή έκφραση των μεταλλάξεων του ίδιου γονιδίου, στην επίδραση ρυθμιστικών γονιδίων, καθώς και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και όχι στην ύπαρξη μεταλλάξεων διαφορετικών γονιδίων¹⁴. Η ενδοοικογενειακή ετερογένεια της νόσου είναι παρόλα αυτά λιγότερο έντονη από ό, τι η ετερογένεια που εμφανίζεται μεταξύ των οικογενειών¹⁵. Η περιγεννητική μορφή της

νόσου εκδηλώνεται στη γέννηση με την εμφάνιση αμφίπλευρα μεγεθυμένων, υπερηχοϊκών νεφρών και νεφρικής ανεπάρκειας βαριάς μορφής (Εικόνα 1.5).



Εικόνα 1.5 Υπερηχογράφημα σε νεογνό που πάσχει από ARPKD. Πηγή: www.pediatricimaging.wikispaces.com^f.

Επιπρόσθετα η παρουσία μειωμένου αμνιακού υγρού (ολιγοϋδράμνιο) εξαιτίας της ανεπαρκούς ενδομήτριας έκκρισης ούρων, οδηγεί στην εμφάνιση του προσωπείου συνδρόμου Potter (Εικόνα 1.6) με πλατιά ρινική γέφυρα, έντονες δερματικές πτυχώσεις και χαμηλή θέση των αυτιών του νεογνού, καθώς και της υποπλασίας των πνευμόνων. Περίπου μέχρι και το 30 με 50 τοις εκατό των νεογνών που πάσχουν, πεθαίνουν λίγο μετά τη γέννηση, εξαιτίας σηψαιμίας ή αναπνευστικής ανεπάρκειας¹⁵. Παρόλα αυτά, τα παιδιά που δεν εκδηλώνουν τη νόσο μέχρι μερικούς μήνες μετά τη γέννηση, εμφανίζουν πολύ λιγότερο βαρύ φαινότυπο και πολύ καλύτερη πρόγνωση¹³.



Εικόνα 1.6 Το προσωπίο Potter. Πηγή: www.medgen.genetics.utah.edu.

Στην περίπτωση αυτή οι νεφρικές κύστες είναι μεγαλύτερες και πιο στρογγυλές από ότι στην περιγεννητική μορφή και μπορεί να ομοιάζουν με την ADPKD, περίπτωση η οποία μπορεί να αποκλειστεί είτε με ανάλυση του γενεαλογικού δένδρου του παιδιού, είτε με υπερηχογράφημα των νεφρών των γονέων (εκ των οποίων τουλάχιστον ο ένας, εάν πρόκειται σε την αυτοσωματική επικρατή μορφή της νόσου, θα πρέπει να εμφανίζει κύστες). Τα παιδιά που επιβιώνουν κατά την νεογνική περίοδο έχουν μία πιθανότητα της τάξης του 56 με 67 τοις εκατό να επιβιώσουν μέχρι την ηλικία των 15 ετών, χωρίς να εμφανίζουν ESRD, ενώ παρατεταμένη επιβίωση μέχρι τα 55 έτη της ζωής, έχει επίσης αναφερθεί¹⁶. Παρόλα αυτά, οι μακροχρόνιοι επιζήσαντες ασθενείς, αναπτύσσουν συχνά διάφορα επακόλουθα συμπτώματα της πυλαίας υπέρτασης, τα οποία περιλαμβάνουν κισσούς του οισοφάγου, ηπατοσπληνομεγαλία, καθώς και υπερσπληνισμό¹⁶.

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις της ARPKD σε παιδιά και ενήλικες περιλαμβάνουν τη συστηματική υπέρταση (στο 56 με 70 τοις εκατό των ασθενών), την καθυστέρηση της ανάπτυξης, την εμφάνιση ουρολοιμώξεων καθώς και την υπονατρίαμια. Οι ασθενείς με τη νόσο Caroli μπορεί να εμφανίζουν επιπλοκές όπως η χολαγγειίτιδα και το χολαγγειοκαρκίνωμα¹⁷.

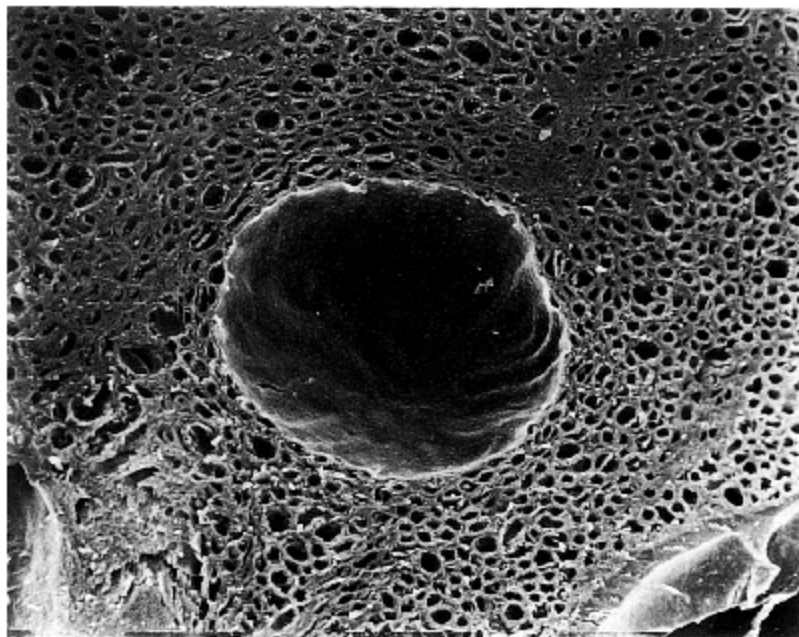
Οι ακριβείς παθογενετικές αιτίες της εμφάνισης και των δύο μορφών της νόσου, θα συζητηθούν, στο βαθμό όπου είναι γνωστές, στο κεφάλαιο 2.

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

2.1 Η παθοφυσιολογία της πολυκυστικής νόσου των νεφρών

Οι επιθηλιακές κύστεις αποτελούν κομψά μοντέλα βιολογικής απλότητας. Αυτό γιατί ο φαινότυπος της κύστης αποτελεί φυσιολογικό κομμάτι της ανάπτυξης των θηλαστικών. Κάθε θηλαστικό, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου αυτό ήταν κάποτε το ίδιο μια κύστη – η βλαστοκύστη – η οποία αναπτύχθηκε στις περισσότερες περιπτώσεις ζώων, σε ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο και ορθολογικά ολοκληρωμένο οργανισμό¹⁸.

Παρόλα αυτά οι κύστεις μπορεί επίσης να είναι το επίκεντρο μιας ποικιλίας ασθενειών, πολλές από τις οποίες επηρεάζουν τα νεφρά. Οι νεφρικές κύστεις είναι σάκοι γεμάτοι με υγρό, οι οποίοι επενδύονται από ένα μονόστιβο στρώμα σωληνοειδούς επιθήλιου (Εικόνα 2.1).



Εικόνα 2.1 Μοναδιαία κύστη ενσωματωμένη στο φυσιολογικό παρέγχυμα του νεφρικού φλοιού από νεφρό ενός ασθενούς σε πρώιμα στάδια ADPKD. Πηγή: Martinezetal., 1995^h.

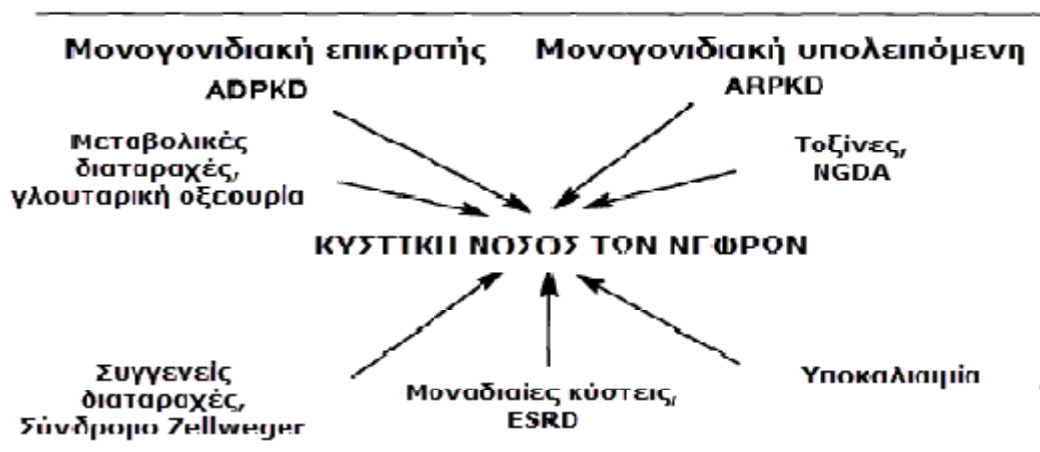
Αυτές οι μη φυσιολογικές δομές μπορεί να προκύψουν από οποιοδήποτε τμήμα του νεφρώνα και του συλλεκτικού αγωγού. Ενδέχεται επίσης να είναι μονοεστιακές ή πολυεστιακές, μονομερείς ή διμερείς. Το μέγεθός τους μπορεί να ποικίλλει από αυτό των μικροσκοπικών διευρύνσεων των

νεφρικών σωληναρίων μέχρι μεγάλων κυστικών δομών που εκτοπίζουν τα κοιλιακά σπλάγχνα προς τα πάνω¹⁸.

Ως κυστικός νεφρός ορίζεται ο νεφρός που περιέχει τουλάχιστον τρεις ή περισσότερες κύστεις. Αντίθετα ο όρος νεφρική κυστική νόσος συνάγει τη νοσηρότητα που αναλογεί στην παρουσία των κύστεων αυτών. Οι απλές ή μοναδικές νεφρικές κύστεις αποτελούν εξαιρετικά συνηθισμένες ανωμαλίες, οι οποίες είναι περισσότερο συχνές με την αύξηση της ηλικίας¹⁸.

Αν και είναι σχετικά σπάνιες στην παιδική ηλικία¹⁹, περίπου το 22 τοις εκατό των ασυμπτωματικών ενήλικων των 70 ετών και άνω έχουν τουλάχιστον μία νεφρική κύστη. Παρόλα αυτά οι απλές κύστεις δεν βλάπτουν τη νεφρική λειτουργία²⁰, αν και έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης^{21,22}, ουρητηροκυστικής παλινδρόμησης²³, ερυθροκυττάρωσης²⁴, εντερικής ή χοληφόρου απόφραξης²⁵, ουρολοίμωξης²⁶, και υπερτροφίας των ουρηθρικών βαλβίδων ή του προστάτη με καλυκική απόφραξη^{27, 28}. Η κλινική σημασία αυτών των «απλών» νεφρικών κύστεων αφορά στη διάκρισή τους από τις κακοήθεις αλλοιώσεις και την κληρονομική νεφρική κυστική νόσο.

Η πολυκυστική νόσος των νεφρών φαίνεται ότι μπορεί να προκληθεί είτε από επίκτητες, είτε από συγγενείς βλάβες (Εικόνα 2).



Εικόνα 2.2 Αιτιολογία πολυκυστικής νόσου νεφρών. Προσαρμογή από: Martinez et al., 1995^h.

Οι αποκτηθείσες κύστεις είναι δομικές ανωμαλίες που αναπτύσσονται στον τελικά διαφοροποιημένο νεφρό και πιστεύεται ότι μπορεί να αποτελούν δευτερεύον εύρημα που αναπτύσσεται σε νεφρική βλάβη ή ανώμαλο μεταβολισμό των νεφρικών κυττάρων. Για

παράδειγμα, φυσιολογικά ποντίκια που καταναλώνουν συστηματικά διφαινυλθιαζόλη ή νορδιϋδρογουαϊτατετικό οξύ αναπτύσσουν κυστικούς νεφρούς^{29,30}. Επιπλέον, η χρόνια έλλειψη καλίου στον άνθρωπο, έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη νεφρικών κύστεων³¹. Επιπροσθέτως, βρέφη με συγγενείς ανωμαλίες ή γλουταρική οξυουρία μπορεί να πάθουν πολυκυστική νόσο των νεφρών.^{32, 33} Ακόμα, έχει αναφερθεί και η ανάπτυξη κύστεων, σε νεφρούς οι οποίοι καταστρέφονται σταδιακά από την ύπαρξη μίας προοδευτικής, αργά εξελισσόμενης, δύσκολα διαγνώσιμης ασθένειας^{34,35}.

Νεφρικές κύστεις εμφανίζονται σε πολλά διαφορετικά κληρονομικά σύνδρομα³⁶. Όπως προαναφέρθηκε, η αυτοσωματική επικρατής πολυκυστική νόσος των νεφρών (ADPKD), η επικρατέστερη κληρονομική διαταραχή, επηρεάζει περίπου 1 στα 400 έως 1 στα 1000 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες και αποτελεί την τέταρτη κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας στον κόσμο³⁷. Η αυτοσωματική υπολειπόμενη πολυκυστική νόσος των νεφρών (ARPKD) συμβαίνει πολύ λιγότερο συχνά (1 σε 6.000 έως 55.000 γεννήσεις) και συνήθως έχει ως αποτέλεσμα το θάνατο του εμβρύου ή το θάνατο κατά τη νεογνική περίοδο³⁶. Τα παιδιά με ARPKD που επιβιώνουν από την νεογνική περίοδο συνήθως βιώνουν νεφρική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της παιδικής τους ηλικίας³⁶. Σε μερικούς ασθενείς, η ARPKD δεν διαγνώσκεται μέχρι την ενηλικίωση³⁸. Οι κληρονομικές πολυκυστικές ασθένειες των νεφρών έχουν σημαντικό κοινωνικοοικονομικό αντίκτυπο. Το 1991, πάνω από 9000 ασθενείς με PKD έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση) στις ΗΠΑ. Σύμφωνα με το Ίδρυμα Ερευνών για την Πολυκυστική Νεφρική Νόσο (Polycystic Kidney Research Foundation), το έτος 1993, το συνολικό χρηματοοικονομικό κόστος των κληρονομικών πολυκυστικών ασθενειών των νεφρών στις Ηνωμένες Πολιτείες προσέγγισε τα 750 εκατομμύρια δολάρια. Επιπρόσθετα, η επίκτητη κυστική νόσος που επηρεάζει περίπου το ήμισυ των ασθενών σε αιμοκάθαρση και μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο του νεφρού αυξάνει επιπλέον στο συνολικό κόστος^{34, 35, 39}.

Καθώς δεν υπάρχει ειδική ή στοχευμένη κλινικά εγκεκριμένη θεραπεία, η τρέχουσα πρακτική, όπως θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο, επικεντρώνεται σε αυστηρό έλεγχο της πίεσης του αίματος με αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) και τη χρήση στατινών για τη μείωση της θνησιμότητας λόγω καρδιολογικού προβλήματος, επιπλοκή που σχετίζεται με χρόνια νεφρική νόσο⁴⁰. Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν κοιλιακό πόνο και

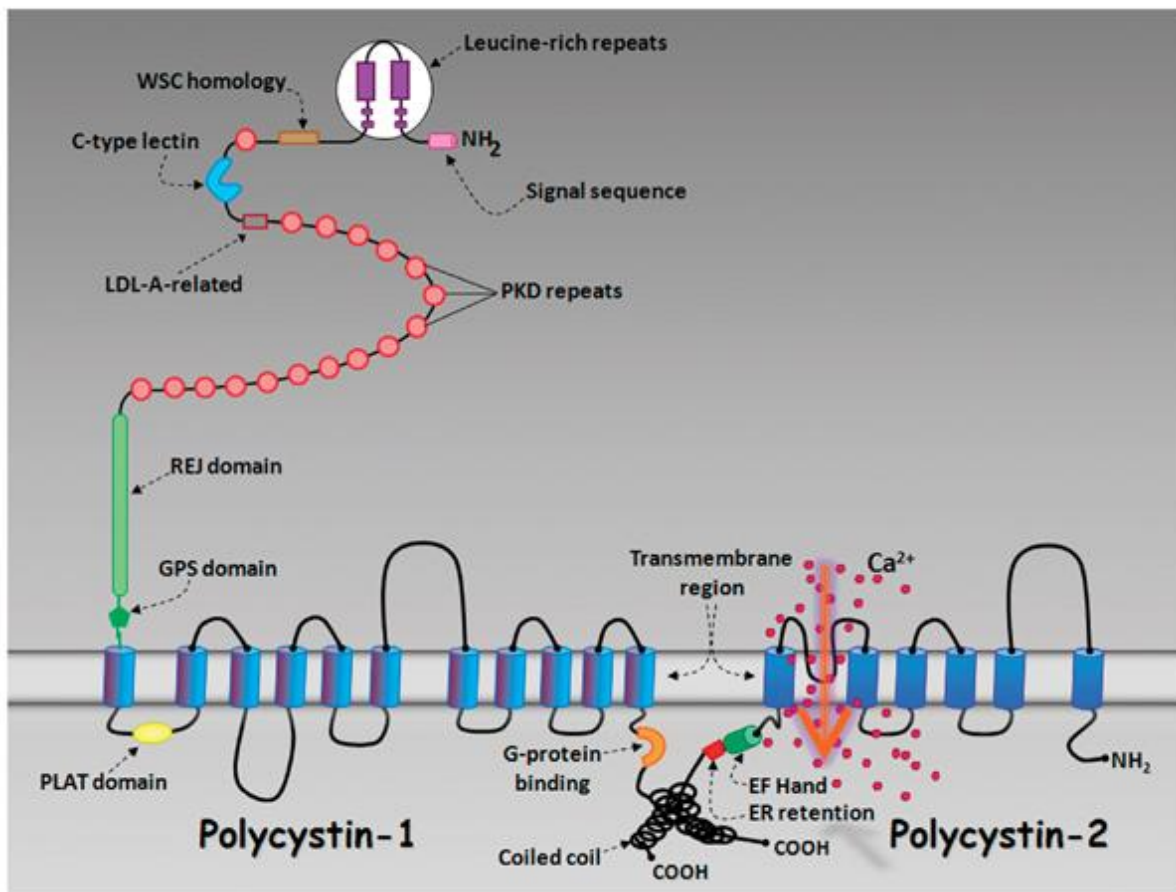
πόνο στην πλάτη εξαιτίας των διογκωμένων νεφρών που σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να ανασταλεί μέσω μερικής ή ολικής νεφρεκτομή, ή σκλήρυνσης των κύστεων⁴¹. Οι διαδικασίες αυτές μπορεί να απαιτούνται και για την αποδοχή ενός μοσχεύματος. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου, οι επιλογές είναι περιορισμένες σε αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού. Η αιμοκάθαρση συχνά προτιμάται λόγω τεχνικής ευκολίας στη ρύθμιση των διογκωμένων, και τα αποτελέσματα των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι συγκρίσιμα ή καλύτερα από εκείνες των ασθενών που πάσχουν από άλλη νόσο πέραν της ADPKD⁴².

Η θνησιμότητα σε ασθενείς με ADPKD οφείλεται συνήθως σε καρδιακή νόσο, μόλυνση, ενδοκρανικό ανεύρυσμα, και υπερτασική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία⁴³. Μεταξύ των ασθενών με ADPKD, το 85 έως 90 τοις εκατό των περιπτώσεων προκύπτουν από μεταλλάξεις στο γονίδιο PKD1, ενώ το υπόλοιπο 10 έως 15 τοις εκατό των περιπτώσεων αφορούν σε μεταλλάξεις του PKD2 γονιδίου⁴⁴. Υπάρχει, επίσης, ένας μικρός αριθμός οικογενειών με κλασικά ευρήματα της νόσου PKD, τα μέλη της οποίας φαίνεται να έχουν μεταλλάξεις σε θέσεις διαφορετικές από εκείνες του PKD1 και PKD2, υποδεικνύοντας ότι ένας τρίτος γενετικός τύπος μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση της νόσου⁴⁵. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο PKD1 αναπτύσσουν ένα πολύ πιο σοβαρό φαινότυπο, με μία κλινική μελέτη να αναφέρει ότι η μέση ηλικία θανάτου των ασθενών αυτών, ή τη χρονική περίοδο εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου από τη στιγμή εμφάνισης της νόσου είναι 54,3 έτη, έναντι των 74,0 ετών που αφορούν αντίστοιχα τους ασθενείς με μεταλλάξεις PKD2 [31]. Η διαφορά αυτή θεωρείται ότι προκύπτει από την αύξηση του αριθμού κύστεων, και όχι την αύξηση του μεγέθους τους⁴⁶. Επί του παρόντος, πάνω από 300 μεταλλάξεις του PKD1 που οδηγούν σε παραγωγή ακρωτηριασμένης πρωτεΐνης (μικρότερου μεγέθους) και 91 μεταλλάξεις του PKD2 έχουν αναγνωρισθεί σε ασθενείς με ADPKD. Επιπλέον, υπάρχουν περίπου ακόμα 100 μεταλλάξεις με λάθος νόημα⁴⁷.

Δεδομένης αυτής της μεγάλης βάσης δεδομένων, η μοριακή διάγνωση αποτελεί πλέον επιλογή, για τις κλινικές περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα των απεικονιστικών τεχνικών είναι ασαφή, όταν οι ασθενείς επιθυμούν να γνωρίζουν τη γενετική προδιάθεσή τους, ή όταν τίθεται το ζήτημα της δωρεάς οργάνων⁴⁸. Είναι ενδιαφέρον, ότι ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 10 τοις εκατό των ασθενών προέρχονται από οικογένειες στις οποίες κανένας από τους γονείς δεν νοσεί

⁴⁷.

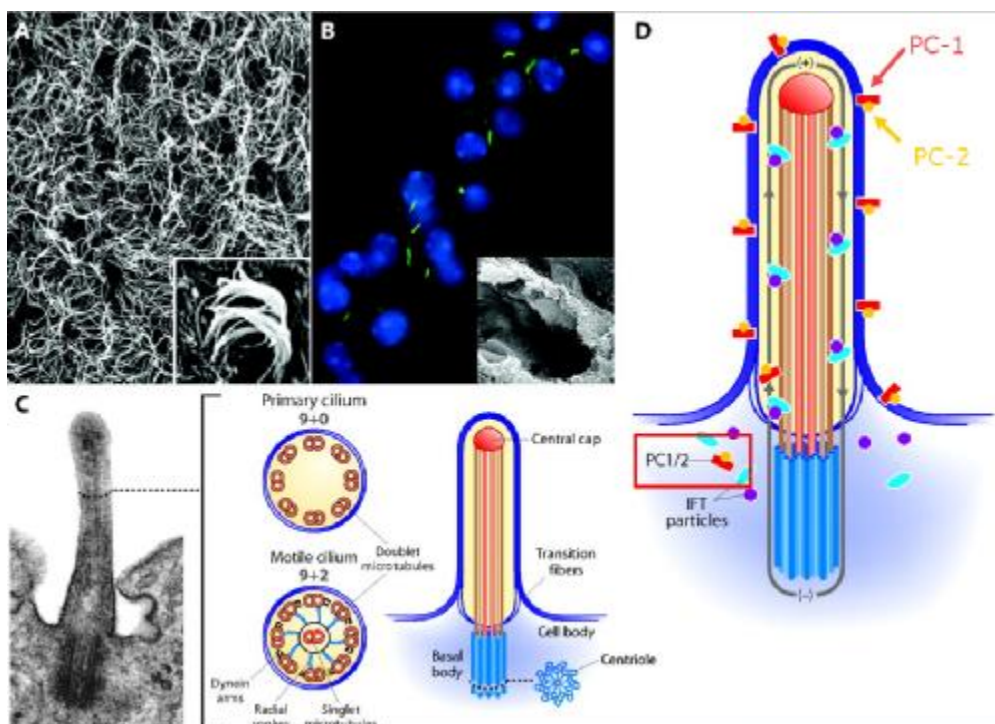
Η PKD1 (polycystickidneydisease 1, χρωμόσωμα 16p13.3, 46 εξώνια) κωδικοποιεί την πολυκυστίνη-1 (PC-1), μία πρωτεΐνη μεγέθους 462 kDa και μήκους 4303 αμινοξέων, η οποία βρίσκεται ενσωματωμένη στην κυτταρική μεμβράνη με 11 διαμεμβρανικές επικράτειες, ενώ διαθέτει επίσης μία μακριά εξωκυτταρική αμινοτελική περιοχή με πολλαπλές επικράτειες δέσμησης μορίων και σε μικρή κυτταροπλασματική καρβοξυτελική περιοχή που αλληλεπιδρά με πολλαπλές πρωτεΐνες (Εικόνα 2.3), συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης-προϊόντος του γονιδίου του PKD2 πολυκυστίνης-2 (polycystickidneydisease 2, χρωμόσωμα 4q21, 15 εξώνια)⁴⁹. Η πολυκυστίνη-2 (PC-2) είναι μία αισθητά μικρότερου μεγέθους πρωτεΐνη 110 kDa, η οποία διαθέτει έξι διαμεμβρανικές επικράτειες (Εικόνα 2.3).



Εικόνα 2.3 Λομή και αλληλεπίδραση της πολυκυστίνης-1 και της πολυκυστίνης-2. Πηγή: www.scielo.brⁱ.

Και οι δύο πολυκυστίνες εμφανίζουν περίπλοκο υποκυτταρικό εντοπισμό. Η πολυκυστίνη-1 εντοπίζεται στην περιοχή της βασεοπλευρικής πλασματικής μεμβράνης των πολωμένων επιθηλιακών κύτταρα, όπου συμμετέχει τόσο σε διακυτταρικούς προσκολλητικούς συνδέσμους,

όσο και σε σύμπλοκα εστιακής προσκόλλησης με την υποκείμενη βασική μεμβράνη ⁵⁰. Επιπλέον, ένα προϊόν διάσπασης της PC-1 που περιλαμβάνει την καρβοξυτελική της ουρά, έχει δειχθεί ότι έχει την ικανότητα να μετατοπίζεται στον πυρήνα όπου ρυθμίζει τη μεταγραφή γονιδίων ⁵¹ (Εικόνα 2.4). Αντίθετα, το μεγαλύτερο μέρος της PC-2 συγκεντρώνεται σε ενδοκυτταρικά διαμερίσματα, όπου φαίνεται να παίζει ρόλο στη ρύθμιση της απελευθέρωσης ασβεστίου από ενδοκυτταρικές αποθήκες. Ο ρόλος της ως κανάλι κατιόντων είναι σύμφωνος με το γεγονός ότι η πρωτεΐνη είναι ένα μέλος της οικογένειας διαύλων ιόντων TRP (Transient Receptor Potential channels) ⁵². Η PC-2 μπορεί επίσης να παίζει ένα ρόλο στην κυτταρική διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό μέσω του ελέγχου της ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου ⁵³. Τόσο η PC-1 όσο και η PC-2 εντοπίζονται στους πρωτογενείς κροσσούς που βρίσκονται στις κορυφαίες μεμβράνες της πλειοψηφίας των πολωμένων επιθηλιακών κυτταρικών τύπων (Εικόνα 2.4).



Εικόνα 2.4: Οι πρωτογενείς κροσσοί των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρών και ο εντοπισμός του συμπλόκου PC1/2 των πολυκυστινών PC-1 και PC-2 πάνω στη δομή. Πηγή: www.jasn.asnjournals.org¹.

Αυτή η μη-κινητική, χημείο- και μηχανο-αισθητηριακή δομή φαίνεται να διαπλέκεται κατά τρόπο κρίσιμο στην παθοφυσιολογία της νεφρικής κυστικής νόσου. Μεταλλάξεις σε πολλά

γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην λειτουργία των κροσσών έχει αναδειχθεί ότι μπορεί να οδηγήσουν σε κάποιο τύπο κυστικής νόσου⁵⁴.

Επιπλέον, ενώ ο ακριβής φυσιολογικός και παθολογικός ρόλος αυτών των δύο πρωτεϊνών είναι ακόμη υπό αμφισβήτηση, είναι σαφές ότι η νεφρική κυστογένεση συμβαίνει όταν το ένα ή και τα δύο αντίγραφα του ενός ή του άλλου γονίδιο πολυκυστίνης είναι μεταλλαγμένο έτσι ώστε να παράγει μη φυσιολογικό, ή να μην παράγει καθόλου προϊόν (μετάλλαξη knock-out)⁵⁵⁵⁶.

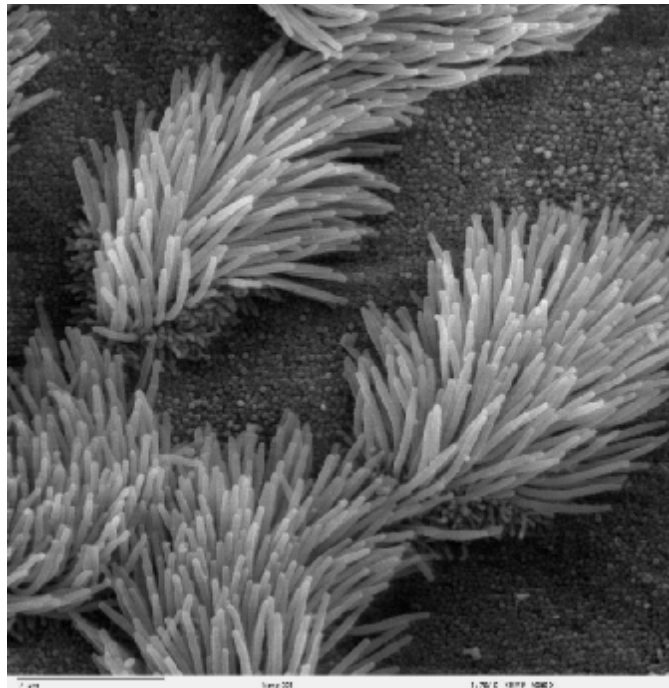
Στα ποντίκια, μεταλλάξεις των PKD 1 και PKD2 σε ομοζυγωτία, οδηγούν σε εμβρυϊκή θνησιμότητα κατά τις εμβρυϊκές ημέρες E12.6-16.5⁵⁶. Αντίθετα, τα ετερόζυγα ποντίκια ενώ εμφανίζονται ουσιαστικά φαινοτυπικά φυσιολογικά, περιστασιακά αναπτύσσουν μερικές ηπατικές και νεφρικές κύστες αργότερα στη ζωή τους⁵⁷. Επιπλέον, η μείωση της έκφρασης της PKD1 είναι αρκετή για να προκαλέσει κυστική νόσο σε ποντικούς⁵⁸. Παράλληλα, η υπερέκφραση της πολυκυστίνης-1 σε διαγονιδιακά ποντίκια οδηγεί επίσης σε σχηματισμό νεφρικών κύστεων⁵⁹. Μια μελέτη από τον Piontek και τους συνεργάτες του αποκάλυψε ότι η αδρανοποίηση του PKD1 πριν μεταγεννητική ημέρα 13, σε “υπό όρους” (conditional) knock-out μεταλλαγμένα ποντίκια, οδηγεί σε μια εξαιρετικά ταχεία ανάπτυξη κυστικής νόσου, ενώ η αδρανοποίηση του ίδιου γονιδίου, μετά από αυτό το αναπτυξιακό χρονικό σημείο έχει σαν αποτέλεσμα πολύ πιο ήπια εξέλιξη της νόσου⁶⁰⁶¹.

Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι οι πολυκυστίνες μπορεί να λειτουργούν ως σημαντικά «φρένα» για κυτταρική ανάπτυξη και διαίρεση κατά τη διάρκεια της νεφρικής ανάπτυξης και ότι η ταχεία εξάπλωση των επιθηλιακών νεφρικών κυττάρων, η οποία συμβαίνει κατά τη διάρκεια της νεφρικής ανάπτυξης, μπορεί να δημιουργήσει ένα περιβάλλον που να διευκολύνει την εκδήλωση των αρνητικών συνεπειών, μίας μετάλλαξης πολυκυστίνης. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις για την ύπαρξη και ενός trans- ετερόζυγου μοντέλο ADPKD (ετερόζυγο για μεταλλάξεις δύο διαφορετικών μη αλληλόμορφων γενετικών τόπων), γεγονός το οποίο είναι συνεπές με την υπόθεση ότι χρειάζονται δύο «χτυπήματα» (two-hit) μεταλλάξεων για την έναρξη της νόσου⁶². Επίσης, έχει προταθεί και ένα μοντέλο τριών «χτυπημάτων», κατά το οποίο κάποιος νεφρικός τραυματισμός διεγείρει τον ταχύ κυτταρικό πολλαπλασιασμό που, όπως προαναφέρθηκε, μπορεί να είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση κυστικών ανωμαλιών, οι οποίες συμβαίνουν μετά από μεταλλαξιγένεση των σωματικών κυττάρων ή σε συνδυασμό με μειωμένη έκφραση της πολυκυστίνης. Το μοντέλο αυτό μπορεί να εξηγήσει

τουλάχιστον εν μέρει, γιατί η έναρξη της νόσου λαμβάνει χώρα μετά από τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την αρχική γενετική βλάβη ⁶³.

2.2 Ο πρωτογενής κροσσός

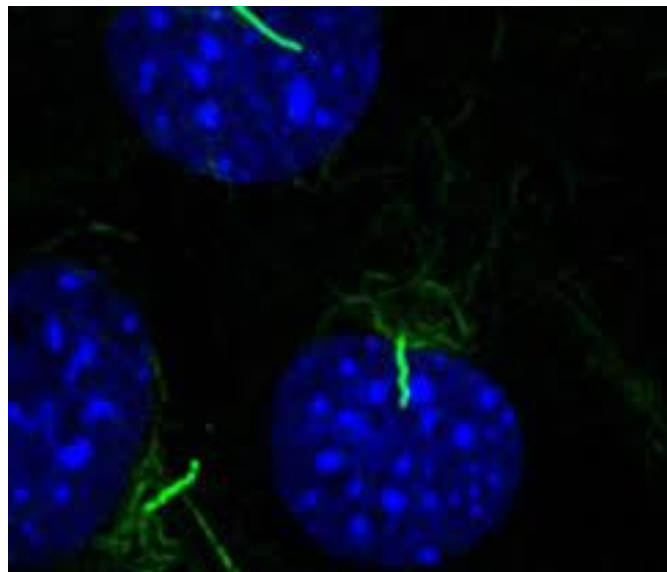
Οι ευκαρυωτικοί κροσσοί (βλεφαρίδες) είναι δομές που απαρτίζονται από μικροσωληνίσκους, οι οποίες μπορεί να είναι είτε κινητήριες, είτε όχι. Κινητήριοι κροσσοί ανευρίσκονται σε ομάδες, οι οποίες οργανώνονται στις μεγάλες επιθηλιακές επιφάνειες όπως εκείνες της τραχείας ή εγκεφαλικής κοιλίας, με σκοπό να εξυπηρετήσουν την προώθηση και απέκκριση της βλέννας ή την κυκλοφορία το εγκεφαλονωτιαίου υγρού εντός των κοιλοτήτων του νευρικού συστήματος ⁶⁴ αντίστοιχα (Εικόνα 2.5).



Εικόνα 2.5: Κινητήριοι κροσσοί του επιθηλίου των βρογχιόλιων του αναπνευστικού συστήματος. Εικόνα από ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης –SEM. Πηγή: www.wikipedia.org^k.

Οι μη κινητήριοι ή πρωτογενείς κροσσοί, εν αντιθέσει, είναι μοναδικές, εξειδικευμένες «κεραίες», οι οποίες μοιάζουν με προεξοχές που εκτείνονται αισθητά πάνω από την κυτταρική επιφάνεια σχεδόν σε κάθε κύτταρο του οργανισμού των σπονδυλωτών ⁶⁵ (Εικόνα 2.6). Ο πρωτογενής κροσσός περιγράφηκε για πρώτη φορά πάνω από 110 χρόνια πριν, αν και η ακριβής λειτουργία αυτών των οργανιδίων για το κύτταρο παραμένει αδιευκρίνιστη ακόμη και σήμερα ⁶⁶.

Επειδή οι πρωτογενείς κροσσοί προβάλλουν έξω και πάνω από την επιφάνεια του κυττάρου, επί του παρόντος πιστεύεται ότι λειτουργούν εξυπηρετώντας τη λήψη αισθητηριακών σημάτων, καθώς και την ανταπόκριση στο εξωκυτταρικό περιβάλλον ⁶⁷. Δομικά διακριτοί από τις κινητήριες βλεφαρίδες, οι πρωτογενείς κροσσοί έχουν επανεμφανιστεί στο προσκήνιο, επειδή πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν οι δομές αυτές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λήψη μηχανικών χημικών και φωτεινών ερεθισμάτων από τα κύτταρα ⁶⁸.



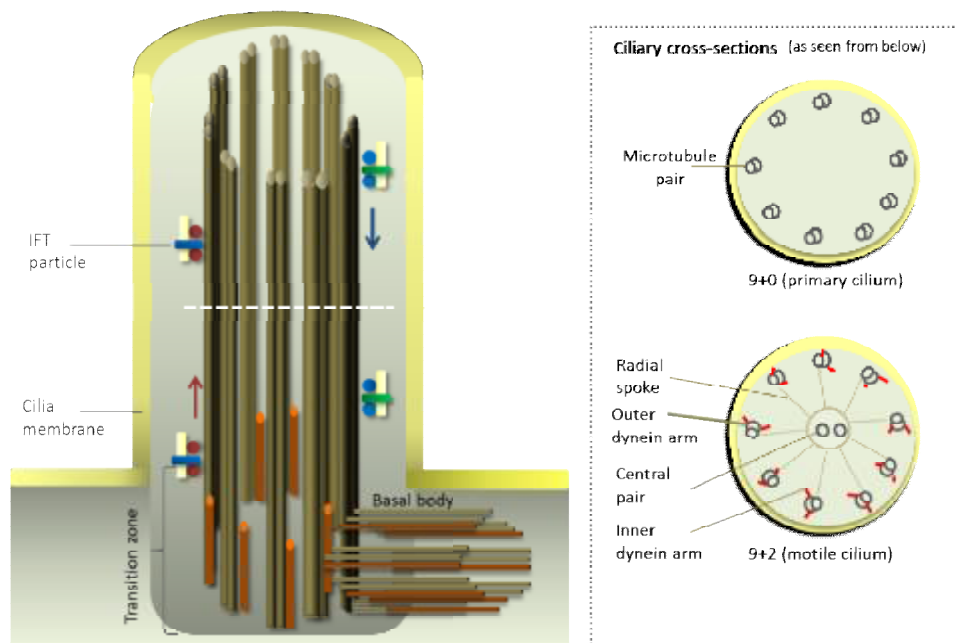
Εικόνα 2.6 Ο πρωτογενής κροσσός (πράσινο χρώμα). Πηγή: [images.sciencedaily.com](https://www.images.sciencedaily.com)¹.

Έτσι, ο πρωτογενής κροσσός μπορεί να είναι δομικά προσαρμοσμένος ώστε να μεταφράσει μια ποικιλία εξωκυτταρικών σημάτων σε ενδοκυτταρικά σήματα. Επιπλέον, οι βλάβες των εν λόγω κροσσών μπορεί να αποτελούν κοινό μηχανισμό, υπεύθυνο για μια ετερογενή ομάδα διαταραχών συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής κυστικής νόσου, της εκφύλισης του αμφιβληστροειδούς, της ανοσμίας (όπως συμβαίνει στο σύνδρομο Bardet - Biedl), της αναστροφή σπλάχνων, και των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα ⁶⁵⁶⁹. Τα διαιρούμενα κύτταρα πιστεύεται ότι είναι ανίκανα να σχηματίζουν κροσσούς, επειδή το βασικό σωματίο (από τα ένα κεντριόλια του κυττάρου από τα οποία φυσιολογικά προκύπτει ο κροσσός) απαιτείται στη φάση αυτή για τη συναρμολόγηση της μιτωτικής συσκευής ⁷⁰. Ως εκ τούτου, η κροσσογένεση αναμένεται να λάβει χώρα όταν τα κύτταρα έχουν διαφοροποιηθεί αρκετά ώστε να επέλθει μιτωτική ηρεμία (Φάση G0 του μιτωτικού κύκλου) ⁷¹. Αντιστρόφως, η παρουσία του κροσσού μπορεί από μόνη της να ενεργεί για την πρόληψη της κυτταρικής διαίρεσης, δεδομένου ότι το κεντριόλιο του βασικού σωματίου δεν είναι διαθέσιμο για τον σχηματισμό της μιτωτικής

ατράκτου. Συνεπώς, η ελεγχόμενη αποσυναρμολόγηση των κροσσών μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας στον έλεγχο του πολλαπλασιασμού και διαταραχές στο σχηματισμό κροσσών αναμένεται να οδηγήσουν πιθανώς σε καταστάσεις υπερβολικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού.

2.3 Δομή και λειτουργία του πρωτογενούς κροσσού

Ήδη από το 1962, ο Sorokin και οι συνεργάτες του επιχείρησαν να δώσουν εξήγηση σχετικά με τις διαφορές στην ανάπτυξη μεταξύ πρωτογενών και κινητήριων κροσσών ⁷². Ο κινητήριος κροσός έχει μια διάταξη 9 συν 2, με μία δυάδα μοναδιαίων μικροσωληνίσκων στο κέντρο, που συνδέονται με ακτίνες ακτινίνης σε εννέα ζεύγη μικροσωληνίσκων στην περιφέρεια. Αντίθετα, οι πρωτογενείς κροσσοί έχουν μια διάταξη 9 συν 0 μικροσωληνίσκων με εννέα ζεύγη κατά μήκος της περιφέρειας μόνο (Εικόνα 2.7) ⁷³.



Εικόνα 2.7 Ο πρωτογενής (δομή 9+0) και ο κινητήριος (δομή 9+2) κροσός. Πηγή: www.ciliopathyalliance.org

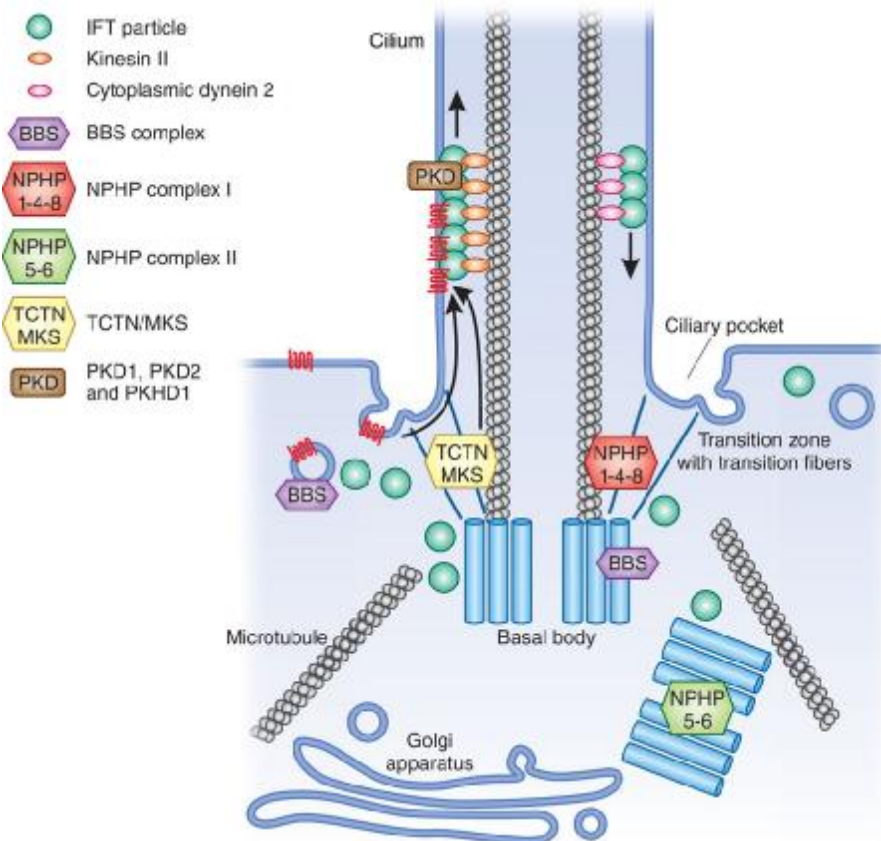
Αν και συνεχόμενη με την κορυφαία μεμβράνη, η σύσταση λιπιδίων και πρωτεϊνών της μεμβράνης του κροσσού είναι διακριτή από την πρώτη ⁷⁴. Επιπλέον, στο σημείο μετάβασης από την πλασματική μεμβράνη προς τη μεμβράνη του κροσσού, η τριάδα μικροσωληνίσκων του βασικού σωματίου μετατρέπεται στο ζεύγος μικροσωληνίσκων που διατρέχει το αξόνημα του

κροσσού ⁷⁵. Το πρώτο βήμα στη δημιουργία του κροσσού αφορά την τροποποίηση και την μετακίνηση του κεντριόλιου σε μία θέση κάτω από την κορυφαία μεμβράνη ⁷⁶. Στην G1 φάση της κυτταρικής διαίρεσης, κάθε κύτταρο περιέχει ένα κεντριόλιο (μητρικό κεντριόλιο), που ενεργεί ως εκμαγείο για τη συναρμολόγηση ενός ακόμα κεντριόλιου (θυγατρικό κεντριόλιο). Αν και δομικά δυσδιάκριτα, είναι πάντα το μητρικό κεντριόλιο που χρησιμεύει ως το κέντρο οργάνωσης των μικροσωληνίσκων και της κύριας δομής του βασικού σωματίου ⁷⁷. Στη βάση του πρωτογενούς κροσσού βρίσκεται το βασικό σωματίο, το οποίο απαρτίζεται από μητρικό κεντριόλιο, το οποίο έχει τροποποιηθεί ώστε μεταβατικές ίνες, βασικά πόδια, και ριζίδια. Οι μεταβατικές ίνες του βασικού σωματίου ενώνουν τους μικροσωληνίσκους στην πλασματική μεμβράνη ⁷⁸.

Με δομή «ανεμόμυλου» σε διατομή, οι δομές αυτές είναι μπορεί να συμμετέχουν στη ρύθμιση της μεταφοράς πρωτεϊνών διαμέσου του κροσσού. Ο Deane και οι συνεργάτες του έχουν προτείνει ότι οι μεταβατικές ίνες θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως πλατφόρμες σύνδεσης για μόρια που εμπλέκονται στην κατασκευή του κροσσού καθώς και για τα φορτία που μεταφέρονται από και προς τον κροσσό ⁷⁹. Τα βασικά πόδια είναι πλευρικές προεξοχές κάτω από τις μεταβατικές ίνες και πιθανότατα συνδέουν τα μικροσωληνίσκους στο κυτταρόπλασμα προς τη βάση του κροσσού. Τέλος, τα ριζίδια των κροσσών εκτείνονται από το βασικό σωματίο βαθιά μέσα στο κύτταρο, και μπορεί ακόμη και να βρίσκονται και σε επικοινωνία με το σύμπλεγμα Golgi ⁸⁰. Το πιο πιθανό είναι αυτά τα ριζίδια να δρουν σαν πλοκάμια που διαπερνούν το κύτταρο ώστε να εξασφαλίσουν μια βάση για τους κροσσούς. Ωστόσο, είναι επίσης πιθανό, δεδομένων των συνδέσεων τους με τη συσκευή Golgi, ότι αυτά τα ριζίδια επιτρέπουν την εκλεκτική μεταφορά του ειδικού φορτίου κατευθείαν από το σύμπλεγμα Golgi στη μεμβράνη του κροσσού.

Όλες οι πρωτεΐνες που απαιτούνται για τη συναρμολόγηση, τις αισθητικές λειτουργίες, και τα σηματοδοτικά μονοπάτια των κροσσών, θα πρέπει να μεταφέρονται από το εσωτερικό του κυττάρου προς την άκρη του κροσσού, καθώς οι κροσσοί στερούνται ριβοσωμάτων. Μια αποτελούμενη από μικροσωληνίσκους "ζώνη μεταφοράς" «εκτοξεύει» τις πρωτεΐνες αυτές κατά μήκος του αξονήματος του κροσσού σε μια διαδικασία που είναι γνωστή ως μεταφορά IFT (ενδομαστιγιακή μεταφορά - IntraFlagellarTransport) ⁸¹. Η μεταφορά IFT αρχικά ανακαλύφθηκε στην πράσινη άλγη του γένους *Chlamydomonas* και έκτοτε έχει ανιχνευθεί και σε άλλα

κροσσωτά ευκαρυωτικά κύτταρα ⁸²⁸³. Σε αυτή τη διαδικασία, οι πρωτεΐνες συγκεντρώνονται σε σωματίδια IFT στη βάση του κροσσού και αυτά τα σωματίδια μεταφέρονται στη συνέχεια στους κροσσούς μέσω της κινητήριας πρωτεΐνης κινεσίνης και προς τα πίσω, ξανά στο υπόλοιπο κύτταρο, μέσω της κινητήριας πρωτεΐνης δυνεΐνης (Εικόνα 2.8).



Εικόνα 2.8. Η δομή και η μεταφορά φορτίου από το σύμπλεγμα Golgi προς τον κροσσό και αντιστρόφως. Πηγή: www.nature.com⁸⁴.

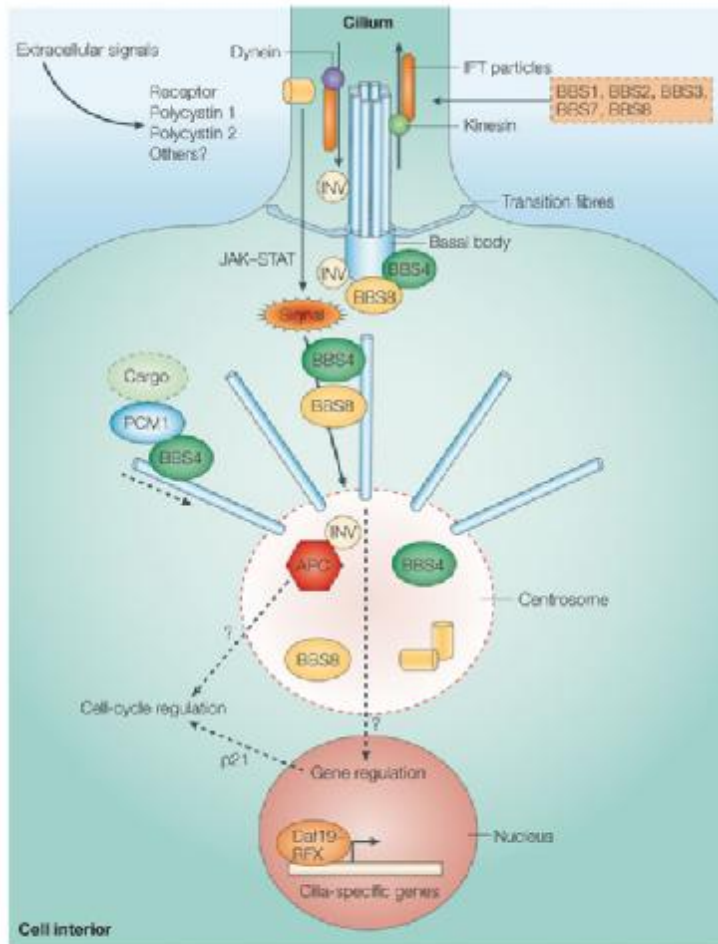
Η σημασία αυτής της διαδικασίας, στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας σχετικά με την πολυκυστική νόσο των νεφρών επισημαίνεται από τις συνέπειες που προκύπτουν από την ειδική για τα νεφρικά κύτταρα αδρανοποίηση του γονιδίου που κωδικοποιεί την υπομονάδα Kif3a της κινεσίνης-II σε ποντικούς. Αυτή η γενετική παρέμβαση έχει ως αποτέλεσμα την απουσία των κροσσών στα επιθηλιακά κύτταρα του μεταλλαγμένου νεφρώνα. Επιπλέον, αυτοί οι ποντικοί αναπτύσσουν σοβαρή κυστική νόσο των νεφρών που μοιάζει με την παθολογία που σχετίζεται με την PKD⁸⁴. Χρησιμοποιώντας την μεταφορά IFT, το κύτταρο μπορεί να μεταφέρει σημαντικά δομικά και σηματοδοτικά μόρια μέσα στον κροσσό και, ως εκ τούτου, ο κροσσός μπορεί να μεταδίδει πληροφορίες σχετικά με το εξωκυττάριο περιβάλλον πίσω στο κύτταρο ⁸⁵.

2.4 Κροσσοπάθειες και πολυκυστική νόσος των νεφρών

Κατά τα τελευταία έτη, μεγάλο ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί γύρω από τον πρωτογενή κροσσό, ως η τοποθεσία ρύθμισης των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην νεφρική κυστογένεση. Μία από τις πρώτες ανακαλύψεις που συνέδεσαν τον πρωτογενή κροσσό με την κυστική νόσο αφορούσε την απόδειξη ότι το γονίδιο Tg737, του οποίου η λειτουργία είχε ανασταλεί στο μοντέλο της πολυκυστικής νεφρικής νόσου, ποντίκι Oak Ridge Tg737orpk)⁸⁶, ήταν στην πραγματικότητα ένα ορθόλογο γονίδιο πρωτεΐνης IFT μεταφοράς 88 (IFT88) των πρωτόζωων γένους *Chlamydomonas*⁸⁷. Αν και τα μεταλλαγμένα για την IFT88 ποντίκια ήταν ήδη γνωστό ότι φέρουν αναπτυξιακές ανωμαλίες συμπεριλαμβανομένης της κυστικής νόσου των νεφρών, η πρόταση ότι ένα γονίδιο που εμπλέκεται στη συναρμολόγηση των κροσσών θα μπορούσε να προκαλέσει τέτοια ελαττώματα ήταν νέα και πολύ σημαντική⁸⁸. Επιπλέον σημασμένες με την πράσινη φθορίζουσα χρωστική GFP μορφές ορθόλογων πρωτεϊνών με την πολυκυστίνη-1 και την πολυκυστίνη-2 των θηλαστικών εντοπίστηκαν στις κροσσώτες άκρες των αισθητήριων νευρώνων του αρσενικού *Caenorhabditis elegans*, και στη συνέχεια οι δύο πολυκυστίνες συνεντοπίστηκαν στον πρωτογενή κροσσό σε νεφρικές κυτταρικές σειρές ανθρώπου και ποντικού^{89,90,91}. Είναι ενδιαφέρον ότι, εκτός από τις πολυκυστίνες, η πρωτεΐνη υπεύθυνη για την ARPKD φιμπροκυστίνη, καθώς και οι πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τις υπολειπόμενες κληρονομικές νεφρονοφθίσεις, συνεντοπίζονται επίσης με τον κροσσό ή το βασικό σωματίο^{92,93}.

Οι πολυκυστίνες των νεφρών μπορεί να παίζουν ρόλο στο συντονισμό μιας κυτταρικής απόκρισης έναντι αλλαγών που συμβαίνουν στην εξωκυττάρια ροή υγρού. Πιο συγκεκριμένα οι Praetorius και Spring απέδειξαν ότι η κάμψη των κροσσών που ενεργοποιείται από τη ροή υγρού οδηγεί σε αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου γεγονός που υποδηλώνει ότι ο πρωτογενής κροσσός μπορεί να λειτουργήσει ως ένας αισθητήρας μηχανικών ερεθισμάτων⁹⁴. Έχει προταθεί ότι η πολυκυστίνη-1 και η πολυκυστίνη-2 μπορεί να μεσολαβούν στη διαδικασία αυτή, τουλάχιστον εν μέρει, με το σχηματισμό ενός μηχανοαιθητικού συμπλόκου που αποκρίνεται στην μηχανική πίεση αυξάνοντας τη κυτταροπλασματικό ασβέστιο⁹⁵. Εναλλακτικά, ή

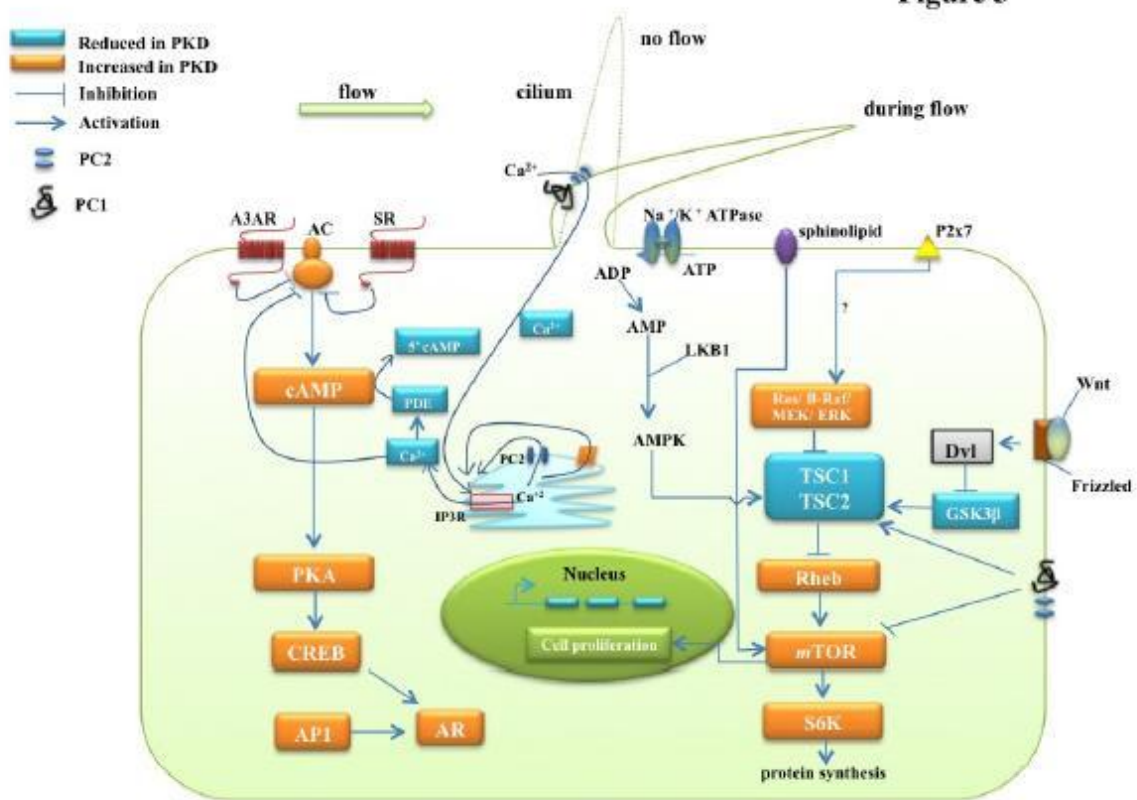
επιπροσθέτως, οι πολυκυστίνες μπορεί να είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση κυτταρικών διαδικασιών μέσω των οδών μεταγωγής σήματος JAK / STAT ⁹⁶, p53 ⁹⁷, mTOR ⁹⁸, NFAT / AP-1 ⁹⁹ ή Wnt ¹⁰⁰ (Εικόνα 2.9, 2.10).



Nature Reviews | Genetics

Εικόνα 2.9: Η δράση των πολυκυστινών μέσω της οδού JAK/STAT. Πηγή: www.nature.com⁹.

Figure 3



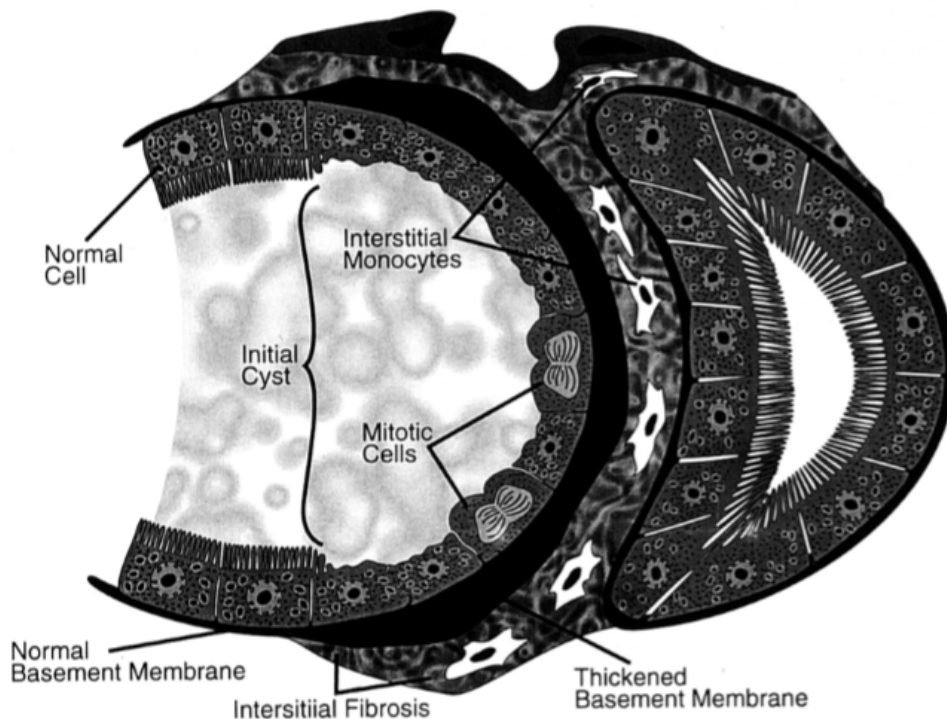
Εικόνα 2.10 Η δράση των πολυκυστινών μέσω των οδών Wnt και mTOR. Πηγή: Kathemetal., 2013^p.

Εάν οι πολυκυστίνες μεταλλαχθούν, τότε πιθανώς μία ή περισσότερες από αυτές τις κυτταρικές λειτουργίες σηματοδότησης βρίσκεται σε κίνδυνο, και ακολουθεί η κυστογένεση. Πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε βασικές οδούς αναπτυξιακής σηματοδότησης, περιλαμβανομένων και εκείνων της Wnt, της Hedgehog, και των οδών που επάγουν την κυτταρική πολικότητα, οι οποίες βρίσκονται φυσικά στον κροσσό, υποστηρίζουν περαιτέρω την υπόθεση ότι η δομή αυτή συμβάλλει κατά κάποιον τρόπο στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού συγκριτικά με το εξωκυττάριο περιβάλλον¹⁰¹¹⁰²¹⁰³. Εκτός από την ADPKD, την ARPKD και τις νεφρονοφθίσεις, ένας μεγάλος αριθμός από σύνδρομα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Bardet-Biedl (στο οποίο οι ασθενείς έχουν τόσο νεφρική κυστική ασθένεια και όσο και ανοσμία), του συνδρόμου του Kartagener, του συνδρόμου Meckel-Gruber, του συνδρόμου Joubert και Στοματοπροσωπικού-Ψηφιακού συνδρόμου τύπου 1, έχουν αναγνωριστεί να σχετίζεται με ανώμαλη κροσσογένεση ή με ειδικές για τις νόσου πρωτεΐνες που σχετίζονται με τους κροσσούς

¹⁰⁴. Καθώς αναγνωρίζονται όλο και περισσότερες πρωτεΐνες που συνδέονται με τον πρωτογενή κροσσό, ο κατάλογος αυτών των κροσσοπαθειών αναμφίβολα θα συνεχίσει να αυξάνεται στο βραχυπρόθεσμο μέλλον.

2.5 Ο μηχανισμός σχηματισμού κύστεων – έκκριση υγρού

Αν εξετάσουμε το σχηματισμό κύστεων σε ένα πιο μακροσκοπικό επίπεδο, οι κύστεις φαίνεται να δημιουργούνται ως διατάσσεις των τοιχωμάτων των άθικτων νεφρικών σωληναρίων, οι οποίες αρχικά γεμίζουν υγρό διηθούμενο στο σπείραμα ¹⁰⁵ (Εικόνα 2.11).



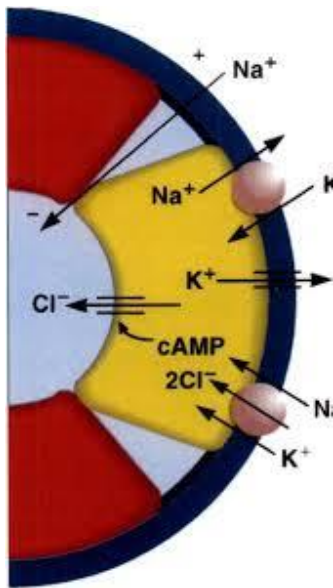
Εικόνα 2.11 Τα αρχικά στάδια σχηματισμού κύστης. Πηγή: Martinez et al., 1995 ^h.

Ωστόσο, καθώς οι κύστεις μεγεθύνονται, χάνουν τις συνδέσεις τους με το μητρικό νεφρώνα ¹⁰⁵. Δεν είναι σαφές ποιο είναι το ερέθισμα που επάγει την έναρξη σχηματισμού κύστεων στην ADPKD ή ποιοι παράγοντες καθορίζουν τον εντοπισμό των κύστεων κατά μήκος του νεφρώνα, αν και υπάρχει σαφώς μια σύνδεση με τη γενετική προδιάθεση που έχει ως αποτέλεσμα την

ανώμαλη κυτταρική διαφοροποίηση ή ωρίμανση ¹⁰⁶. Αυτές οι μη φυσιολογικές κυτταρικές αποκρίσεις υποτίθεται ότι προκύπτουν, τουλάχιστον εν μέρει, από τον ανώμαλο σχηματισμό των κροσσών, τη μη φυσιολογική στόχευση των πρωτεϊνών ¹⁰⁷, την ενεργοποίηση του κυκλικού AMP (cAMP) ¹⁰⁸, και τον άναρχο πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη των κυττάρων ¹⁰⁹. Οι παθολογικές διαδικασίες που διευκολύνουν τη διεύρυνση της κύστης, ωστόσο, φαίνεται να ευθύνονται σε δύο συγκεκριμένες κυτταρικές ανωμαλίες: 1) Την αυξημένη έκκριση υγρού στον αυλό της κύστης και 2) την ανάρμοστα αυξημένη κυτταρική διαίρεση των επενδυματικών επιθηλιακών κυττάρων της κύστης.

Η αυξημένη εκκριτική δραστηριότητα αναμένεται να αυξήσει την υδροστατική πίεση στο εσωτερικό της κύστης και να επάγει την επέκτασή της, ενώ η αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων θα οδηγήσει παράλληλα στον de novo (από την αρχή) σχηματισμό κύστεων. Ο Grantham και οι συνεργάτες του, έδειξαν ότι ο ρυθμός έκκρισης υγρού μέσα στον αυλό της κύστης είναι ευθέως ανάλογος με τον αριθμό των καναλιών ιόντων χλωρίου CFTR που είναι παρόντα στην κορυφαία μεμβράνη. Αυτά τα στοιχεία είναι συνεπή με το ρόλο της έκκρισης υγρού στην προώθηση της ανάπτυξης κύστης ¹¹⁰. Τα επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν το νεφρώνα κανονικά λειτουργούν έτσι ώστε να επάγουν την καθαρή απορρόφηση του υγρού και των ηλεκτρολυτών. Οι *in vitro* εκτιμήσεις της παραγωγής υγρού στην κύστη, από τα κύτταρα πασχόντων από PKD κυμαίνονται 26 έως 475 ml ανά έτος ¹¹¹. Έτσι, η PKD μπορεί να θεωρηθεί, τουλάχιστον εν μέρει, ως μία ασθένεια στην οποία τα κανονικά απορροφητικά κύτταρα του νεφρικού σωληναρίου υιοθετούν έναν, σε μεγάλο βαθμό εκκριτικό, φαινότυπο.

Στο πιο επικρατές μοντέλο για την έκκριση υγρού από τα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα της κύστης, η αντλία Na, K-ATPάσης στην πλαγιοβασική μεμβράνη μεσολαβεί την εξώθηση νατρίου με παράλληλη πρόσληψη καλίου. Το νάτριο ξαναπαίρνει στο κύτταρο μέσω μίας βασεοπλευρική ισομορφή του συν-μεταφορέα Χλωρίου-Νατρίου/Καλίου (NKCC1), ο οποίος οδηγεί σε δευτερεύουσα βασεοπλευρική είσοδο χλωρίου. Αυτό το χλώριο εξέρχεται από την κορυφαία μεμβράνη μέσω του καναλιού CFTR, καθοδηγούμενο από την ηλεκτροχημική κλίση χλωρίου εκατέρωθεν της μεμβράνης αυτής. Η προαναφερθείσα ροή χλωρίου επάγει τη μετακίνηση παρα-κυτταρικού νατρίου και νερού, προωθώντας έτσι τη συσσώρευση υγρού εντός του αυλού της κύστης ¹¹² (Εικόνα 2.12).



Εικόνα 2.12 Η ροή χλωρίου στο σχηματισμό της κύστης. Πηγή: Sullivan et al., 1998 ⁹.

Ένας πλαγιοβασικός διάυλος καλίου είναι επίσης απαραίτητος προκειμένου να επιτραπεί η έξοδος του καλίου που εισέρχεται μέσω της αντλίας Na, K-ATPάσης και του συµµεταφορέα NKCC1 ¹¹³. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι σε µεταξύ της µικρής οµάδας ασθενών που υποφέρουν τόσο από κυστική ίνωση όσο και PKD, η εξέλιξη της PKD είναι βραδύτερη από το µέσο όρο, πιθανώς επειδή το µεταλλαγµένο (στην κυστική ίνωση) κανάλι CFTR δεν είναι σε θέση να συµµετέχει στην έκκριση υγρού εντός των κύστεων ¹¹⁴.

Τα αποδεικτικά στοιχεία ότι ο CFTR δρα ως ένας σηµαντικός παράγοντας που συµβάλλει στην ανάπτυξη των κύστεων έχει εµπνεύσει προ-κλινικές δοκιµές χρήσης αναστολέων του CFTR σε ζωικά µοντέλα PKD, η οποίες θα αναλυθούν στο τελευταίο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας ¹¹⁵. Το κανάλι χλωρίου CFTR ενεργοποιείται µέσω αύξησης των κυτταροπλασµατικών επιπέδων του cAMP ¹¹⁶. Πολλαπλές έρευνες καταδεικνύουν ότι τα κυτταροπλασµατικά επίπεδα cAMP εμφανίζονται αυξηµένα στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών κύστεων ασθενών, ίσως ως συνέπεια της παρουσίας αυτοκρινών ή παρακρινών παραγόντων που εκκρίνονται στους αυλούς των κύστεων ¹⁰⁸. Επιπλέον, το cAMP φαίνεται να αποτελεί ένα ισχυρό µιτογόνο ερέθισµα για τα επιθηλιακά κύτταρα των κύστεων ¹¹⁷. Έτσι, και οι δύο από τις µείζονες φαινοτυπικές διαταραχές που παρουσιάζονται από τα επιθηλιακά κύτταρα των πασχόντων από ADPKD, δηλαδή ο

υπερβολικό πολλαπλασιασμός και η έκκριση υγρού μπορεί να βρίσκονται υπό τον έλεγχο των ιδιαίτερα αυξημένων επιπέδων του cAMP¹¹⁸.

2.6 Η Διάγνωση της Πολυκυστικής Νόσου των Νεφρών

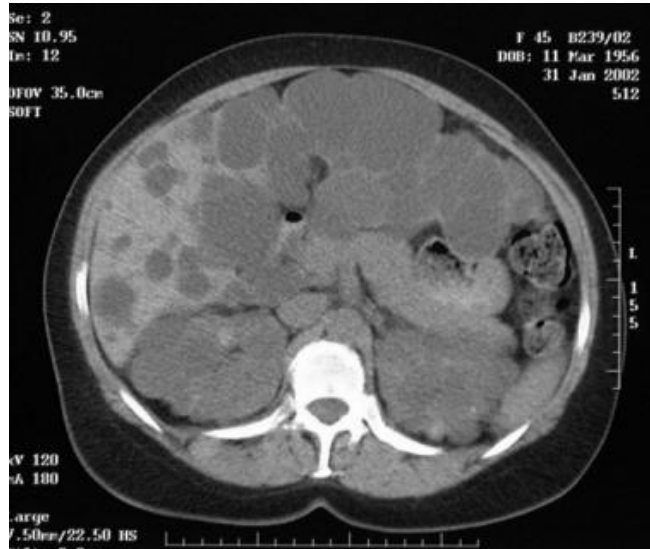
2.6.1 Η διάγνωση με τη χρήση απεικονιστικών τεχνικών

Δεδομένου ότι η ADPKD είναι μια επικρατής κληρονομική ασθένεια με υψηλό βαθμό διεισδυτικότητας, το 50 τοις εκατό των αδελφιών και τέκνων ενός προσβεβλημένου ατόμου, κατά μέσο όρο, θα αναπτύξει επίσης την ασθένεια. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει διαθέσιμη αποτελεσματική θεραπεία για την ADPKD, τα ασυμπτωματικά μέλη της οικογένειας του ασθενούς, τυπικά δεν υποβάλλονται σε εξετάσεις πριν την ηλικία των 18 ετών, έτσι ώστε να μην αναιρεθεί η αυτονομία τους κατά την παιδική ηλικία¹¹⁹. Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι η νομοθεσία περί της μη διάκρισης βάσει γενετικών πληροφοριών (GINA) θεσπίστηκε στις ΗΠΑ το 2008 για να αποτρέψει τη χρήση των γενετικών πληροφοριών στις αποφάσεις σχετικά με την απασχόληση και την ασφάλιση των ατόμων, και γενικότερα των διακρίσεων κατά την ζωή ενός ατόμου, ένα θετικό τεστ μπορεί να δημιουργήσει και άλλα προβλήματα, όπως χρόνια ανασφάλεια ή απραξία στο άτομο το οποίο υπεβλήθη στη δοκιμασία, γι' αυτό και συχνά δεν προτιμάται από τους πιθανώς μέλλοντες πάσχοντες¹¹⁹.

Η νεφρική απεικόνιση με υπερηχογράφημα, αξονική (CT) ή μαγνητική (MRI) τομογραφία αποτελεί το πιο κοινό μέσο με το οποίο πραγματοποιείται η διάγνωση της πολυκυστικής νόσου των νεφρών (Εικόνα 2.13, 2.14, 2.15)



Εικόνα 2.13 Υπερηχογράφημα πολυκυστικού νεφρού. Πηγή: www.emedicine.medscape.com¹.



Εικόνα 2.14 Αξονική τομογραφία (CT) πολυκυστικού νεφρού. Πηγή:www.img.medscapestatic.com^s.



Εικόνα 2.14 Μαγνητική τομογραφία (MRI) πολυκυστικού νεφρού. Πηγή:www.diagnologic.com^t.

Περίπου το 10 τοις εκατό των προσβεβλημένων από ADPKD οικογενειών δεν έχουν προηγούμενο ιστορικό πολυκυστικής νόσου των νεφρών (PKD) ¹²⁰. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ασυμπτωματικά άτομα που πάσχουν από ADPKD έχουν συχνά διαγνωστεί με την ασθένεια τυχαία, κατά τη διάρκεια κοιλιακής απεικόνισης για άλλους σκοπούς.

Υγιή άτομα συχνά αναπτύσσουν ένα μικρό αριθμό νεφρικών κύστεων με την ηλικία, γνωστές ως απλές κύστεις. Ως εκ τούτου, έχουν αναπτυχθεί ειδικά κριτήρια όσον αφορά τον αριθμό των κύστεων σε σχέση με την ηλικία ενός ατόμου για τη διάγνωση της ADPKD με υπερηχογράφημα. Τα κριτήρια αυτά έχουν πρόσφατα αναθεωρηθεί ¹²¹. Παρά το γεγονός ότι τα

κριτήρια αυτά έχουν υψηλή θετική προγνωστική αξία, δεν είναι πολύ αποτελεσματικά στο να αποκλείσουν τη διάγνωση της ADPKD σε ιδιαίτερα νεαρά άτομα, καθώς και σε άτομα με ήπια μορφή της ασθένειας που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο PKD2. Η αξονική (CT) και μαγνητική (MRI) τομογραφία είναι πιο κοστοβόρες απεικονιστικές τεχνικές από το υπερηχογράφημα, αλλά έχουν παρόλα μεγαλύτερη ευαισθησία έτσι ώστε μικρότερες κύστες (περίπου 2 mm σε σύγκριση με το διακριτικό όριο των περίπου 10mm του υπερηχογραφήματος) να μπορούν να ανιχνευθούν¹²². Κατά συνέπεια, ένας μεγαλύτερος αριθμός κύστεων ανιχνεύεται με χρήση των τεχνικών αυτών τόσο σε ασθενή όσο και σε φυσιολογικά άτομα. Αν και κάποια δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα των απλών κύστεων που ανιχνεύονται μέσω αξονικής και μαγνητικής τομογραφία είναι διαθέσιμα¹²³, δεν έχουν αναπτυχθεί σαφή και συγκεκριμένα κριτήρια για τη διάκριση ατόμων που πάσχουν από ADPKD από εκείνα τα άτομα που φέρουν απλές κύστες.

2.6.2 Η μοριακή διάγνωση της ADPKD

Η ανακάλυψη των μεταλλάξεων του γονιδίου PKD2 έδωσε την ευκαιρία για την ανάπτυξη βασιζόμενων στις μεταλλάξεις αυτές, μοριακών διαγνωστικών τεχνικών για την ADPKD. Τα διαγνωστικά εργαλεία είναι ήδη διαθέσιμα για κλινική χρήση στις ΗΠΑ και σε άλλα μέρη του κόσμου. Η ανάπτυξη των ευαίσθητων μοριακών μεθόδων για τη διάγνωση της ADPKD μπορεί να είναι κρίσιμη για τον εντοπισμό πιθανών ζώντων συγγενών-δοτών σε οικογένειες που κάποιο μέλος επλήγη από τη νόσο, ειδικά όταν οι απεικονιστικές τεχνικές σχετικά με την υγεία των νεφρών των πιθανών δοτών-συγγενών δίνουν διφορούμενα αποτελέσματα. Το 2009 προτάθηκε μάλιστα ένας αλγόριθμος για να καθορίσει πότε οι μοριακές δοκιμές μπορεί να είναι χρήσιμες για την αξιολόγηση των δυνητικών δοτών νεφρού σε οικογένειες που επλήγησαν από την ADPKD¹²⁴. Ωστόσο, τα κριτήρια αυτά δεν κάνουν διάκριση μεταξύ αναλύσεων που πραγματοποιήθηκαν με υπερηχογράφημα από εκείνες που πραγματοποιήθηκαν με τις πιο ευαίσθητες τεχνικές της αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας, οι οποίες θα μπορούσαν να περιορίσουν το ποσοστό των πιθανών δοτών που απαιτούν γενετικό έλεγχο στο 50 τοις εκατό, με ένα λογικό κόστος. Επιπλέον, ο αλγόριθμος δεν λαμβάνει υπόψιν ότι άτομα με ηλικία μικρότερη των τριάντα ετών χωρίς νεφρικές κύστες, θα μπορούσαν να χρειάζονται γενετικό

έλεγχος, ιδίως εάν προέρχονται από οικογένεια με σοβαρή μορφή της νόσου, που θα μπορούσε να υποδεικνύει μετάλλαξη και στο PKD1 γονίδιο ¹¹⁹.

Παρόλα αυτά ο μοριακός έλεγχος μπορεί να είναι χρήσιμος σε κάποιες περιπτώσεις. Για παράδειγμα, τα δεδομένα δείχνουν ότι διμερείς νεφρικές κύστες, παρόμοιες με εκείνες που ανιχνεύονται σε άτομα με ADPKD, αποτελούν ένα συχνό εύρημα σε ασθενείς με νεανικό διαβήτη ώριμης έναρξης (MaturityOnsetDiabetesoftheYoung - MODY) τύπου 5, που προκαλείται από μετάλλαξη στο γονίδιο HNF1β, ακόμη και εν απουσία των χαρακτηριστικών που σχετίζονται τυπικά με αυτή τη διαταραχή, όπως οι δυσπλασίες των γεννητικών οργάνων και ο διαβήτης πρώιμης έναρξης ¹²⁵. Σε άτομα με σοβαρή πολυκυστική νόσο του ήπατος και μερικές νεφρικές κύστες, υπάρχει φαινοτυπική επικάλυψη της PKD με την αυτοσωματική επικρατή πολυκυστική νόσο του ήπατος, η οποία προκαλείται από μεταλλάξεις στα γονίδια PRKCSH ή SEC63 52-54.

Η αυτοσωματική υπολειπόμενη πολυκυστική νόσος των νεφρών (ARPKD), η οποία σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο PKHD1, μπορεί επίσης μερικές φορές να εκδηλώνεται αργά στη ζωή, εμφανίζοντας ένα παρόμοιο με την ADPKD φαινότυπο ¹²⁶. Επιπλέον, λανθασμένη διάγνωση μπορεί να συμβεί κατά την αξιολόγηση της ασθενείας με άλλες μορφές συνδρομικού PKD, συμπεριλαμβανομένων ασθενειών όπως η οζώδης σκλήρυνση ¹²⁷.

Παράλληλα, η διαφοροποίηση της ήπιας ADPKD από τις απλές κύστες, και της πρώιμης έναρξης ADPKD από την ARPKD, συν τον προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη σοβαρής νόσου αποτελούν άλλες περιπτώσεις στις οποίες ο μοριακός έλεγχος μπορεί να είναι χρήσιμος. Παρόλα αυτά, ο μοριακός έλεγχος των παιδιών θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται κάτω των 18 ετών, ακόμη και αν ζητηθεί από τους γονείς, εκτός εάν το παιδί ή ένας νέος αδελφός έχει συμπτωματική νόσο, υποδεικνύοντας έναν αυξημένο κίνδυνο νόσου πρώιμης έναρξης στην οικογένεια ¹¹⁹.

Ο μοριακός έλεγχος μπορεί να πραγματοποιηθεί με ανάλυση γενετικής σύνδεσης (genetic linkage analysis) με δείκτες που να σημαίνουν τα κατά περίπτωση επηρεαζόμενα γονίδια (με βάση δηλαδή τις γνωστές μεταλλάξεις για κάθε προς διάκριση σύνδρομο ή με άμεση ανάλυση των μεταλλάξεων των ίδιων των γονιδίων μεταλλάξεις των οποίων εμπλέκονται στις διάφορες μορφές της νόσου ¹²⁸¹²⁹.

Ο μοριακός έλεγχος για την ADPKD δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους μια σαφής θετική ή αρνητική διάγνωση μπορεί να πραγματοποιηθεί αποκλειστικά με απεικονιστική ανάλυση, καθώς ο μοριακός έλεγχος αποτελεί μια σχετικά ακριβή προσέγγιση η οποία δεν παρέχει επιπλέον χρήσιμες πληροφορίες σε μία τέτοια περίπτωση.

Ωστόσο, όταν μια μετάλλαξη έχει ήδη εντοπιστεί σε μια οικογένεια, η προσυμπτωματική διάγνωση των μελών σε κίνδυνο μπορεί να γίνει σχετικά ανέξοδα, μέσω του ελέγχου για την ύπαρξη της συγκεκριμένης μετάλλαξης και μόνο. Όπως περιγράφηκε νωρίτερα, η τιμή της μοριακής δοκιμής είναι ιδιαίτερα υψηλή για ασθενείς με αμφίβολα αποτελέσματα απεικόνισης, ειδικά σε περιπτώσεις που πρέπει να αξιολογηθεί ένας πιθανός συγγενής-δότης νεφρού, καθώς ένα νεφρό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεταμόσχευση, μόνο με μία ή λίγες κύστεις¹³⁰. Μια χρήσιμη εφαρμογή του γενετικού ελέγχου αφορά τους γονείς ενός ασθενούς με μια φαινομενική de novo μετάλλαξη, όπου μπορεί να υπάρχει χαμηλού επιπέδου μωσαϊκισμός στους γονείς¹³¹. Άλλες καταστάσεις στις οποίες η μοριακή διάγνωση είναι χρήσιμη είναι στη δημιουργία μιας ακριβούς διάγνωση σε ασθενείς που έχουν αρνητικό οικογενειακό ιστορικό και σε εκείνους με ήπια μορφή της νόσου, όπου μπορεί να φέρουν άλλες φαινοτυπικά παρόμοιες διαταραχές. Μωσαϊκισμός ή μια πιο πολύπλοκη κληρονομικότητα μπορεί να αποκαλυφθούν με τη χρήση του μοριακού ελέγχου, γεγονότα που επηρεάζουν το βαθμό κινδύνου των άλλων μελών της οικογένειας. Αν και το οικογενειακό ιστορικό της σοβαρότητας της νόσου μπορεί σε κάποιο βαθμό να προτείνει ποια γονίδια εμπλέκεται¹³², τα μοριακά δεδομένα είναι φυσικά πολύ πιο αξιόπιστα. Ο προσδιορισμός του εάν μια οικογένεια έχει μεταλλάξεις στο PKD1 ή το PKD2 γονίδιο, έχει μεγάλη προγνωστική αξία, ειδικά αν δεν υπάρχει γνωστό οικογενειακό ιστορικό της ADPKD¹¹⁹.

Σε οικογένειες που έχουν ένα μέλος με νόσο πρώιμης έναρξης, η ανίχνευση υπομορφικών αλληλόμορφων μπορούν να επιτρέψουν την ταυτοποίηση των αδελφιών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης νόσου πρώιμης έναρξης και να επιτρέψουν την προεμφυτευτική γενετική διάγνωση που πρέπει να εκτελεστεί σε μία τέτοια περίπτωση.

Τα εμπόδια για την περαιτέρω χρήση των μοριακών δοκιμών αυτή τη στιγμή περιλαμβάνουν το υψηλό κόστος των δοκιμών και την ανικανότητά των επιστημόνων να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα για τις περιπτώσεις στις οποίες έχει εντοπιστεί μόνο μία αβέβαιη μετάλλαξη. Καθώς ολοένα και περισσότερες μεταλλάξεις εσφαλμένου νοήματος χαρακτηρίζονται και η

βιοπληροφορική ανάλυση των πιθανών συνέπειων των συγκεκριμένων αντικαταστάσεων βελτιώνονται με το χρόνο, η περαιτέρω χρήση αυτών των δεδομένων στη διάγνωση αναμένεται να γίνει δυνατή στο μέλλον, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό τη γενετική ανάλυση ολόκληρων οικογενειών. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες για την ADPKD. Ωστόσο, αρκετές πιθανές θεραπείες βρίσκονται σε κλινικές μελέτες φάσης III, όπως θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο, ώστε θεραπείες να αναμένεται να γίνουν διαθέσιμες σε μερικά χρόνια. Εάν μια αποτελεσματική θεραπεία γίνει διαθέσιμη, η θεραπεία θα πρέπει ξεκινήσει κατά πάσα πιθανότητα σε μια νεαρή ηλικία, όταν η νεφρική λειτουργία είναι ακόμα φυσιολογική και η διάγνωση μέσω απεικόνισης είναι ακόμα λιγότερο αξιόπιστη. Σε αυτό το σενάριο, ο ρόλος της μοριακής δοκιμής μπορεί να επεκταθεί σε μεγάλο βαθμό για τον εντοπισμό προσβεβλημένων προσυμπτωματικών ατόμων που προέρχονται από οικογένειες που βρίσκονται σε κίνδυνο ¹¹⁹.

Η τεχνολογία για τη μοριακή διάγνωση με βάση το DNA έχει εξελιχθεί πάρα πολύ κατά τα τελευταία χρόνια. Η επανάσταση της γονιδιωματικής ανάλυσης, με την εισαγωγή νέων μεθόδων αλληλούχισης υψηλής απόδοσης ¹³³, αναμένεται να αλλάξει αισθητά το τοπίο της μοριακής διαγνωστικής στην PKD και άλλες γενετικές ασθένειες στο μέλλον ¹³⁴. Οι τεχνολογίες αλληλουχίας επόμενης γενιάς που είναι διαθέσιμες ¹³⁵ ή υπό ανάπτυξη μπορεί να επιτρέψουν μια ποιοτικότερη προσέγγιση σε σύγκριση με τις τρέχουσες μεθόδους. Έτσι, η δημιουργία τεράστιων συνόλων γενετικών δεδομένων με παράλληλη αλληλούχιση σε οικογένειες που πάσχουν, αναμένεται να επιτρέψει την ανάλυση της πλήρους γονιδιωματικής δομής των γονιδίων που εμπλέκονται στην PKD, και να συμπληρώσει τους γενετικούς απλότυπους της νόσου ¹¹⁹.

Η κλινική εφαρμογή αυτών των νέων τεχνολογιών αναμένεται να εξαρτηθεί βέβαια και από την μείωση του κόστους εφαρμογής των τεχνικών, την ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών ροών εργασίας για την προετοιμασία των δειγμάτων, την αλληλούχιση και την αποτελεσματικότερη ανάλυση των δεδομένων, καθώς και την απλοποίηση των εργαλείων επικύρωσης της εγκυρότητας των μεθόδων ¹¹⁹.

3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ, ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

Δυστυχώς, παρόλη την προσπάθεια εύρεσης αποτελεσματικής θεραπείας έναντι της πολυκυστικής νόσου των νεφρών, δεν υπάρχει ακόμα κάποια επιστημονικά τεκμηριωμένη και εγκεκριμένη μέθοδος, η οποία να προλαμβάνει και να αντιμετωπίζει την περαιτέρω εξέλιξη της νόσου μετά τη διάγνωση. Προσπάθειες εύρεσης μίας τέτοιας αποτελεσματικής θεραπείας γίνονται συνεχώς, ενώ πολλά πιθανά φάρμακα βρίσκονται επί του παρόντος σε φάσεις κλινικών δοκιμών. Οι κυριότερες εξ αυτών των πειραματικών μεθόδων αντιμετώπισης θα αναλυθούν στο επόμενο κεφάλαιο.

Με βάση τα παραπάνω, η αντιμετώπιση της PKD και, κατά συνέπεια, η απαιτούμενη νοσηλευτική παρέμβαση, περιορίζονται επί του παρόντος στην ανακούφιση των κλινικών εκδηλώσεων (συμπτωμάτων), καθώς και στην πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπλοκών που μπορεί να εμφανιστούν. Για το λόγο αυτό αναλύονται παρακάτω οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις των δύο μορφών της νόσου, της αυτοσωματικής επικρατούς (ADPKD) και της αυτοσωματικής υπολειπόμενης (ARPKD) μορφής, καθώς και η ιατρικές πρακτικές που ακολουθούνται για την αντιμετώπισή τους.

3.1 Κλινικές εκδηλώσεις της ADPKD

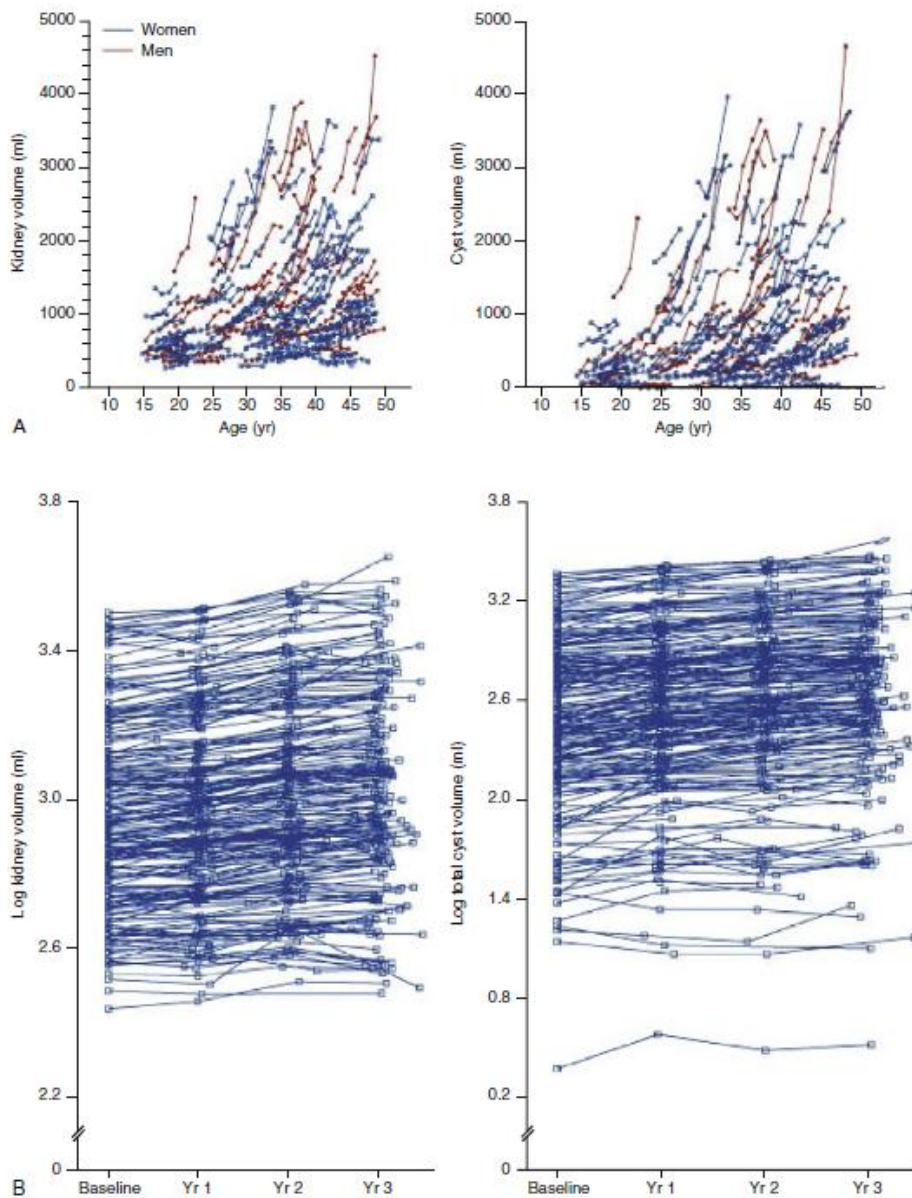
Όπως προαναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 1, η ADPKD, όπως και η ARPKD είναι ετερογενή νοσήματα, οι εκδηλώσεις των οποίων ποικίλλουν κατά περίπτωση. Οι κύριες εκδηλώσεις της ADPKD διακρίνονται σε νεφρικές και εξωνεφρικές εκδηλώσεις, και αναλύονται εν συνεχεία¹³⁶.

3.1.1 Νεφρικές εκδηλώσεις

Εκδηλώσεις σχετικές με την ανάπτυξη των κύστεων

Πολλές εκδηλώσεις έχουν άμεση σχέση με την ανάπτυξη και τη διόγκωση των νεφρικών κύστεων. Μια μελέτη σε 241 μη αζωταιμικούς ασθενείς οι οποίοι βρέθηκαν υπό συνεχή

παρακολούθηση σε βάθος χρόνου με ετήσιες εξετάσεις MRI, από την Κοινοπραξία Απεικονιστικών Μελετών για την αξιολόγηση της εξέλιξης της Πολυκυστικής νόσου των νεφρών (CRISP), παρείχε ανεκτίμητες πληροφορίες για την κατανόηση του πώς αναπτύσσονται και μεγαλώνουν οι κύστες¹³⁷¹³⁸. Ο συνολικός όγκος των νεφρών και των κύστεων, φάνηκε να αυξάνεται εκθετικά κατά το διάστημα της μελέτης (Εικόνα 3.1).



Εικόνα 3.1 Η αύξηση του όγκου των νεφρών (δεξιά) και των νεφρικών κύστεων (αριστερά) εκφρασμένη σε απόλυτη τιμή (πάνω) και ως λογάριθμός (κάτω) σε άνδρες και γυναίκες και ανάλογα με την ηλικία τους. Πηγή: Grantham et al., 2006¹³⁷.

Κατά την έναρξη, ο συνολικός όγκος των νεφρών ήταν 1060 ± 642 ml, και η μέση αύξηση μετά από 3 χρόνια ήταν 204ml ή 5,3% ανά έτος. Οι ρυθμοί μεταβολής της των συνολικών όγκων των νεφρών και των κύστεων του δεξιού και του αριστερού νεφρού συσχετίζονταν μάλιστα έντονα. Ο συνολικός όγκος των κύστεων, ήταν σε άμεση συμφωνία με το συνολικό όγκο του νεφρού και η αύξησή του μπορούσε να προβλέψει με ακρίβεια τοολοένα μειούμενο ποσοστό της πειραματικής διήθησης (GFR) σε ασθενείς με αρχικό συνολικό όγκο του νεφρού υψηλότερο από 1500 ml.

Δυσλειτουργίες της νεφρικής λειτουργίας

Η μειωμένη ικανότητα του ουροποιητικού να συμπυκνώνει τα ούρα αποτελεί κοινή εκδήλωση ακόμη σε πρώιμο στάδιο της ασθένειας ¹³⁹. Εξήντα τοις εκατό των παιδιών δεν μπορούν να παράγουν πλήρως συμπυκνωμένα ούρα. Αυτό συμβαίνει παρότι τα επίπεδα βασοπρεσίνης (μίας ορμόνης που επάγει την επαναρρόφηση νερού από τα ούρα και τη συμπύκνωσή τους) στο πλάσμα είναι αυξημένα στους εν λόγω ασθενείς. Παράλληλα, αυτή η ανθεκτικότητα στην βασοπρεσίνη δεν μπορεί να εξηγηθεί ούτε από μειωμένα επίπεδα του cAMP, ούτε από μειωμένη έκφραση συνδεδεμένων με τη συμπύκνωση των ούρων γονιδίων, τα επίπεδα της οποίας αυξήθηκαν σταθερά σε ζωικά μοντέλα. Δεν έχει προσδιοριστεί αν η εκδήλωση αυτή αποδίδεται σε διαταραχή του της αρχιτεκτονικής του μυελού του νεφρού εξαιτίας της παρουσίας των κύστεων ή σε κάποια κυτταρική ανωμαλία που συνδέεται άμεσα με τη διακοπή της λειτουργίας της πολυκυστίνης. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η ανωμαλία στην ουρική συμπύκνωση και τα αυξημένα επίπεδα βασοπρεσίνης μπορεί να συμβάλλουν τα ίδια στην κυστογένεση. Μπορούν επίσης να συμβάλουν στην δημιουργία πειραματικής υπερδιήθησης, η οποία παρατηρείται στα παιδιά και τους νέους ενήλικες ¹⁴⁰, καθώς και στην ανάπτυξη υπέρτασης και χρόνιας νεφρικής νόσου (CKD). Επιπλέον, η ελαττωματική παγίδευση της αμμωνίας στο μυελό του νεφρού και η επακόλουθη αναστολή της μεταφοράς στα ούρα που προκαλείται από την ανικανότητα συμπύκνωσης, μπορεί να συνεισφέρει στην εμφάνιση χαμηλών τιμών pH στα ούρα, καθώς και στην ανάπτυξη υποκιτρικής οξυουρίας και προδιάθεσης για σχηματισμό λίθων.

Επιπροσθέτως, η μειωμένη νεφρική ροή του αίματος αποτελεί μία από πρώτες λειτουργικές ανωμαλίες του πολυκυστικού νεφρού ¹⁴¹. Το εν λόγω σύμπτωμα μπορεί να προκληθεί από τις αλλαγές στην ενδονεφρική πίεση, αλλά και στους νευροχημικούς ή τοπικούς μεσολαβητές

(χημικά μόρια διακυτταρικής επικοινωνίας), καθώς και σε ενδογενείς αγγειακές ανωμαλίες. Ήπια έως μέτρια επίμονη πρωτεϊνουρία(150-1500 mg / ημέρα) μπορεί να ανιχνευθεί σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών που βρίσκονται σε μέσης εξέλιξης ή σε όψιμα στάδια της νόσου. Η πρωτεϊνουρία αποτελεί μάλιστα ένδειξη μιας πιο έντονα προοδευτικής μορφής της νόσου ¹⁴². Ασθενείς με πρωτεϊνουρία μπορεί επίσης να εκκρίνουν διπλά διαθλαστικά σωματίδια λιπιδίων (ελλειψοειδή λιπαρά σώματα) ¹⁴².

Υπέρταση

Η υπέρταση (η οποία ορίζεται ως αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη των 140/90 mm Hg), είναι παρούσα σε περίπου το 50 τοις εκατό των ασθενών ηλικίας από 20 έως 34 ετών με ADPKD και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ενώ αυξάνει στο σχεδόν 100 τοις εκατό των ασθενών με εξέλιξη ESRD (Νεφρική νόσο τελικού σταδίου) ¹⁴³. Η υπέρταση συνοδεύεται στους ασθενείς αυτούς από μείωση της νεφρικής ροής του αίματος, αυξημένο κλάσμα διήθησης, ανώμαλη νεφρική διαχείριση του νατρίου, και εκτεταμένη αναδιαμόρφωση του νεφρικού αγγειακού συστήματος.

Η συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους των νεφρών και της εμφάνισης υπέρτασης υποστηρίζει την υπόθεση ότι η διάταση και η συμπίεση του αγγειακού δέντρου που συμβαίνει εξαιτίας της διόγκωσης των κύστεων, προκαλεί ισχαιμία και επάγει την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης¹⁴⁴. Η έκφραση της PC1 και PC2 στο λείο μυϊκό ιστό των αγγείων ¹⁴⁵, καθώς και το αγγειακό ενδοθήλιο ¹⁴⁶, μαζί με ενισχυμένη συσταλτικότητα των αγγειακών λείων μυών και την μειωμένη εξαρτώμενη-από-το-ενδοθήλιο χάλαση των αγγείων ¹⁴⁷ υποδεικνύουν ότι η πρωταρχική δυσλειτουργία των πολυκυστινών στο αγγειακό σύστημα μπορεί επίσης να παίζει ένα ρόλο στην πρόωμη ανάπτυξη υπέρτασης και την νεφρική αγγειακή αναδιαμόρφωση.

Η ορθότητα της υπόθεσης ότι τα επίπεδα αγγειοτενσίνης στην κυκλοφορία παίζουν κύριο ρόλο στην εκδήλωση υπέρτασης παραμένει υπό αμφισβήτηση ^{148,149}. Επιπλέον τα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και της αλδοστερόνης εμφανίζονται φυσιολογικά στις περισσότερες μελέτες¹³⁶. Επειδή η αρτηριακή πίεση των ασθενών εμφανίζεται υψηλότερη από εκείνητης ομάδας ελέγχου (υγιείς) σε κλινικές μελέτες, έχει υποστηριχθεί ότι τα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης δεν ποσοτικοποιούνται με ακρίβεια. Μάλιστα, μια μελέτη του 1990 έδειξε υψηλότερα επίπεδα των δύο ορμονών μετά από βραχυπρόθεσμη ή μακροχρόνια χορήγηση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης(ACE) σε φυσιολογικούς και υπερτασικούς ασθενείς ADPKD με

φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα και ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση¹⁴⁹.

Μια πιο πρόσφατη μελέτη δεν κατάφερε να ανιχνεύσει διαφορές στο ορμονικό προφίλ ή την απόκριση της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των ασθενών με ADPKD και των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση στα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας και της πίεσης του αίματος υπό συνθήκες υψηλής και χαμηλής πρόσληψης νατρίου, καθώς και μετά τη χορήγηση ενός αναστολέα ACE¹⁴⁸. Η πρόσληψη νατρίου δεν είχε ελεγχθεί στην παλαιότερη μελέτη, και σε συνδυασμό με διαφορές στην επιλογή και την εθνική σύνθεση των ομάδων ελέγχου έχουν προταθεί ως πιθανές εξηγήσεις για την εξαγωγή διαφορετικών συμπερασμάτων¹³⁶.

Αξίζει να αναφερθεί ότι έχουν διαπιστωθεί ισχυρότερες ενδείξεις για την τοπική ενεργοποίηση του ενδονεφρικού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Αυτές περιλαμβάνουν τόσο τη μερική αντιστροφή της μειωμένης νεφρικής ροής του αίματος, όσο και την αυξημένη νεφρική αγγειακή αντίσταση και το αυξημένο κλάσμα διήθησης μετά από την οξεία ή τη χρόνια χορήγηση ενός αναστολέα ACE^{149,150}, καθώς και τη μετατόπιση της ρενίνης από τη παρασπειραματική συσκευή στα τοιχώματα των αρτηριδίων και των μικρών αρτηριών, όπως ανιχνεύεται από πειράματα με χρήση ανοσοανίχνευσης¹⁵¹ ή τηνεκτοπική σύνθεση ρενίνης στο επιθήλιο των διογκωμένων σωληναρίων και κύστεων^{152,153} καθώς και τηνανεξάρτητη από την ACE παραγωγή της αγγειοτενσίνης II από παρόμοια με τη χυμάση ένζυμα¹⁵³.

Η εξαρτώμενη από το μονοξείδιο του αζώτου χάλαση του αγγειακού ενδοθηλίου έχει αναδειχθεί ότι είναι μειωμένη στα μικρά υποδόρια αντιστατικά αγγεία ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία πριν από την ανάπτυξη υπέρτασης¹⁵⁴. Άλλοι παράγοντες που έχει προταθεί ότι μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη υπέρτασης στην ADPKD περιλαμβάνουν την αυξημένη δραστηριότητα της συμπαθητικής μοίρας του νευρικού συστήματος και τα αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 στο πλάσμα, καθώς και την περίπτωση αντίστασης στην ινσουλίνη (Διαβήτης τύπου II)¹⁵⁵.

Δυστυχώς, η διάγνωση της υπέρτασης σε ασθενείς με ADPKD γίνεται συχνά αργά. Η εικοσιτετράωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης παιδιών ή των νεαρών ενηλίκων ασθενών χωρίς υπέρταση μπορεί να αποκαλύψει αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένη νυκτερινή πτώση της αρτηριακής πίεσης, και υπερβολική αύξηση της πίεσης του αίματος ως απόκριση κατά τη διάρκεια της άσκησης, η οποία μπορεί να συνοδεύεται με υπερτροφία της

αριστερής κοιλίας της καρδιάς και διαστολική δυσλειτουργία, συμβάλλοντας σε μία πιο έγκαιρη πρόβλεψη της πιθανότητας ανάπτυξης υπέρτασης, πριν αυτή γίνει έκδηλη και προχωρήσει.

Η έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία της υπέρτασης είναι ιδιαίτερα σημαντική, επειδή οι καρδιαγγειακές νόσοι αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου των ασθενών με ADPKD ¹⁵⁶. Η ανεξέλεγκτη αρτηριακή πίεση αυξάνει την νοσηρότητα και τη θνησιμότητα εξαιτίας της ανάπτυξης βαλβιδικής καρδιοπάθειας και ανευρυσμάτων που προκαλεί και αυξάνει τον κίνδυνο της εμφάνισης πρωτεϊνουρίας, αιματουρίας, και μιας ταχύτερης μείωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Η παρουσία της υπέρτασης αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών του εμβρύου και της μητέρας-ασθενούς με ADPKD κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ οι έγκυοι ασθενείς με ADPKD και φυσιολογική αρτηριακή πίεση έχουν συνήθως εγκυμοσύνες χωρίς επιπλοκές ¹⁵⁷.

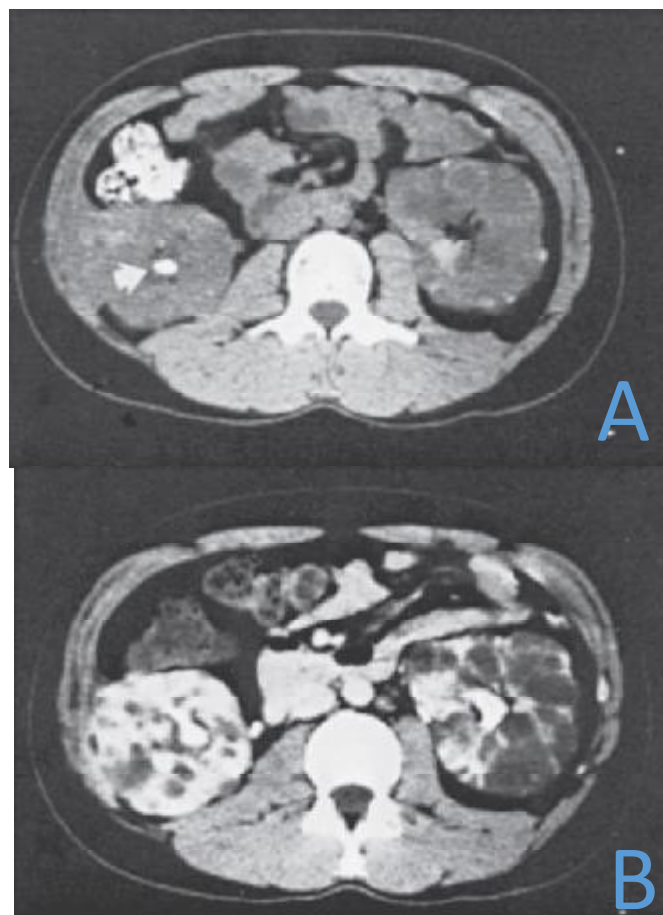
Πόνος

Ο πόνος είναι το πιο συχνό σύμπτωμα της ADPKD το οποίο αναφέρεται στο 60 τοις εκατό των ενήλικων ασθενών ¹⁵⁸. Η εμφάνιση οξέος πόνου μπορεί να συνδέεται με νεφρική αιμορραγία, αποβολή νεφρικών λίθων μέσω του ουροποιητικού, καθώς και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν χρόνια πόνο στα πλευρά, χωρίς να είναι απολύτως σαφής η αιτιολογία του πόνου αυτού, εκτός από την παρουσία κύστεων.

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) που παράγεται από το επιθήλιο της ουροδόχου κύστης ¹⁵⁹ μπορεί να προάγει την αγγειογένεση, την αιμορραγία των κύστεων καθώς και τη γενικότερη αιματουρία. Τα καταγεγραμμένα συμπτωματικά επεισόδια πιθανόν υποτιμούν τη συχνότητα της αιμορραγίας της ουροδόχου κύστης, λόγω του ότι περισσότερο από το 90 τοις εκατό των ασθενών με ADPKD εμφανίζουν υψηλής πυκνότητας (CT) ή υψηλού σήματος (MRI) κύστεις, γεγονός που υποδεικνύει το πλούσιο περιεχόμενό τους σε αίμα ή πρωτεΐνες ¹³⁶.

Οι περισσότερες αιμορραγίες υποχωρούν εντός δύο έως επτά ημερών. Εάν τα συμπτώματα διαρκέσουν περισσότερο από μία εβδομάδα ή αν το αρχικό επεισόδιο λάβει χώρα μετά την ηλικία των 50 ετών, η έρευνα για τον αποκλεισμό νεοπλασματος θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ¹³⁶.

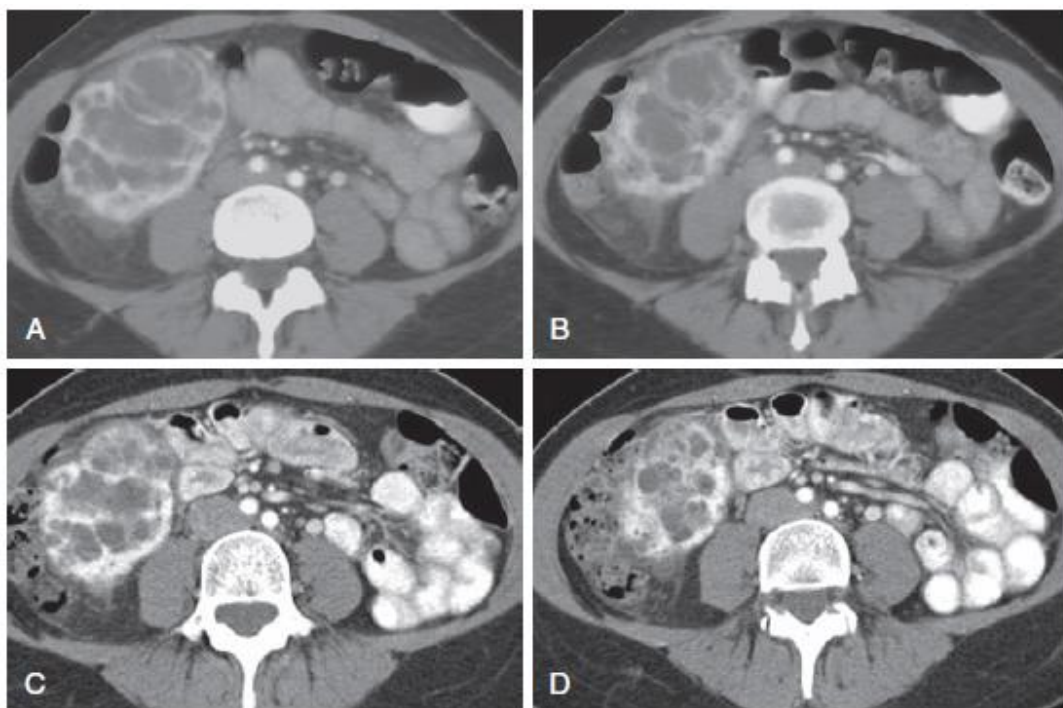
Περίπου το 20 τοις εκατό των ασθενών με ADPKD εμφανίζουν λίθους στα νεφρά, οι οποίοι συνήθως αποτελούνται από ουρικό οξύ και οξαλικό ασβέστιο ¹⁶⁰¹⁶¹. Για τη δημιουργία των λίθων ευθύνονται μεταβολικοί παράγοντες οι οποίοι περιλαμβάνουν τη μειωμένη αποβολή της αμμωνίας, το χαμηλό pH των ούρων (υψηλή οξύτητα), καθώς και η χαμηλή περιεκτικότητα των ούρων σε κιτρικό οξύ. Η επίσχεση ούρων που μπορεί να εμφανιστεί δευτερευόντως ως προς τη μη φυσιολογική νεφρική ανατομία, ενδέχεται επίσης να διαδραματίσει έναν λόγο εμφάνισης λίθων. Η αξονική τομογραφία της κοιλιακής χώρας πριν και μετά την ενίσχυση της αντίθεσης είναι η καλύτερη τεχνική απεικόνισης για την ανίχνευση μικρού μεγέθους λίθων ουρικού οξέος, οι οποίοι μπορεί να εμφανίζονται πολύ αχνοί σε απλά φιλμ αξονικής τομογραφίας και να συμβάλλουν στη διάκριση των λίθων από τις αποτιτανώσεις του παρεγχύματος και του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης. Οι λίθοι μπορεί να μην είναι εμφανής εάν πραγματοποιηθεί μόνο αξονική τομογραφία με χρήση σκιαγραφικού ενισχυμένης αντίθεσης ¹³⁶(Εικόνα 3.2).



Εικόνα 3.2 Αξονική τομογραφία πολυκυστικών νεφρών ασθενούς με φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης. **A.** χωρίς σκιαγραφικό αντίθεσης, **B** με σκιαγραφικό αντίθεσης. Πηγή: Taaletal., 2012 ⁵.

Επιπλέον, η αξονική τομογραφία διπλής ενέργειας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ για τη διάκριση λίθων ασβεστίου και ουρικού οξέος¹⁶⁰¹⁶².

Όπως και στο γενικό πληθυσμό, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος επηρεάζουν τις γυναίκες ασθενείς συχνότερα από τους άνδρες. Οι περισσότερες τέτοιες λοιμώξεις προκαλούνται από βακτήρια της οικογένειας *Enterobacteriaceae*¹⁶³. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία είναι χρήσιμες για την ανίχνευση κύστεων με επιπλοκές και παρέχουν τον ανατομικό ορισμό τους, αλλά τα ευρήματα που παρέχονται με τις τεχνικές αυτές δεν είναι ειδικά για τη λοίμωξη (Εικόνα 3.3).



Εικόνα 3.3 Λοίμωξη κύστης. Α και Β, αξονική τομογραφία ενισχυμένης αντίθεσης (CT) που δείχνει μία κύστη με λοίμωξη. Γ και Δ, επανάληψη της CT μετά από τρεις εβδομάδες θεραπείας. Πηγή: Taaletal., 2012^ν.

Οι τεχνικές πυρηνικής απεικόνισης (με σήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων με ⁶⁷Ga ή ¹¹¹In) μπορεί να είναι χρήσιμη, αλλά είναι πιθανό να εμφανιστούν ψευδώς αρνητικά και ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), με χρήση ¹⁸F-φθοροδεοξυγλυκόζης (FDG) έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη τεχνική για την ανίχνευση των μολυσμένων κύστεων, αλλά, θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι η χρήση της για τη διάγνωση των λοιμώξεων των νεφρών

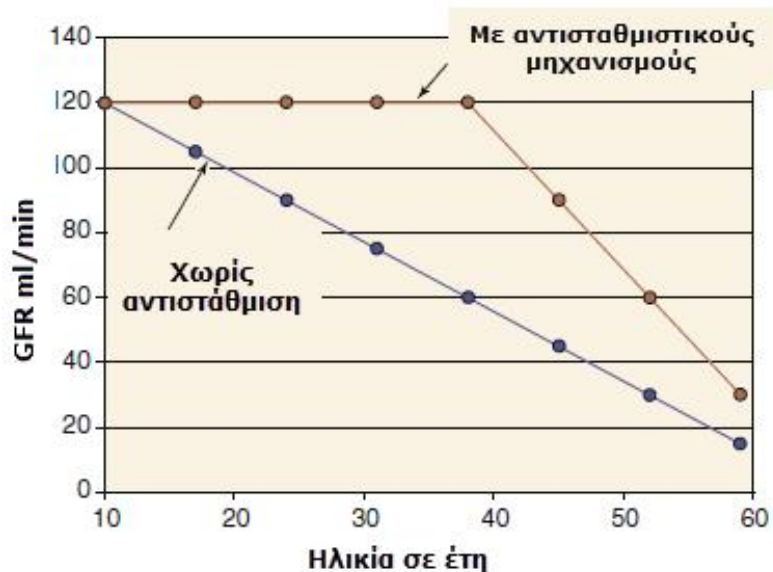
μπορεί να είναι δύσκολη επειδή η FDG διηθείται από τους νεφρούς, ενώ δεν επαναροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια, και εμφανίζεται κατά συνέπεια στο συλλεκτικό σύστημα των ούρων¹⁶⁴. Η αναρρόφηση του περιεχομένου των κύστεων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η κλινική κατάσταση και οι μέθοδοι απεικόνισης υποδεικνύουν λοίμωξη των κύστεων, ενώ οι καλλιέργειες αίματος και ούρων είναι αρνητικές¹³⁶.

Τα καρκινώματα των νεφρικών κυττάρων (RCC) αποτελούν μια σπάνια αιτία του πόνου στην ADPKD. Δεν συμβαίνουν πιο συχνότερα στους ασθενείς από ό, τι στο γενικό πληθυσμό, αλλά μπορεί να εμφανιστούν σε μικρότερη ηλικία, με συχνά συμπτώματα και ένα υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης σαρκοματωειδών, διμερών, πολυκεντρικών και μεταστατικών όγκων¹⁶⁵. Η εμφάνιση μίας στερεής μάζας στο υπερηχογράφημα, οι διάστικτες αποτιτανώσεις στην αξονική τομογραφία ενισχυμένης αντίθεσης και μη, οι ογκώδεις θρόμβοι και οι περιφερικές λεμφαδενοπάθειες που εμφανίζονται στην αξονική ή τη μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να αυξάνουν την υποψία καρκινώματος¹³⁶.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η ανάπτυξη της νεφρικής ανεπάρκειας είναι ένα σύμπτωμα της ADPKD το οποίο ποικίλει πάρα πολύ μεταξύ των ασθενών. Στους περισσότερους ασθενείς, η νεφρική λειτουργία διατηρείται εντός των φυσιολογικών ορίων λόγω της αντισταθμιστικής προσαρμογής του ουροποιητικού στις αποκλίσεις από το φυσιολογικό που παρουσιάζει, παρά δηλαδή την αμείλικτη αύξηση των κύστεων, μέχρι την τέταρτη έως και την έκτη δεκαετία της ζωής (Εικόνα 3.4)¹³⁶.

Από τη στιγμή που η νεφρική λειτουργία αρχίζει να μειώνεται, τα νεφρά συνήθως διευρύνονται σημαντικά και εμφανίζονται παραμορφωμένα με ελάχιστο αναγνωρίσιμο παρέγχυμα στις απεικονιστικές μελέτες. Σε αυτό το στάδιο, η μέση μείωση του GFR είναι περίπου 4.4 έως 5.9 ml/ λεπτό/ έτος¹⁶⁶. Η γονιδιακή θέση η οποία έχει μεταλλαχθεί (PKD1 έναντι PKD2), καθώς και η παρουσία τροποποιητικών γονιδίων καθορίζουν σε σημαντικό βαθμό την κλινική πορεία της ADPKD.



Εικόνα 3.4 Η μείωση του ρυθμού πειραματικής διήθησης (GFR, ml/λεπτό), με την πάροδο της ηλικίας σε ασθενείς με ADPKD, με και χωρίς την δράση των αντισταθμιστικών μηχανισμών προσαρμογής. Προσαρμογή από: Taaletal., 2012^v.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν το ανδρικό φύλο (ιδιαίτερα σε μεταλλάξεις του γονιδίου PKD2), η διάγνωση πριν από την ηλικία των 30 ετών, ένα πρώτο επεισόδιο αιματουρίας πριν από την ηλικία των 30 ετών, η έναρξη της υπέρτασης πριν από την ηλικία των 35 ετών, η υπερλιπιδαιμία, το χαμηλό επίπεδο της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και παρουσία του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (ετερόζυγα άτομα)¹⁶⁷¹⁶⁸. Δεν είναι βέβαιο εάν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου άτομα με συγκεκριμένους γονότυπους των γονιδίων ACE ή ENOS. Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για νεφρική νόσο τελικού σταδίου, τουλάχιστον σε κάποια υποσύνολα ασθενών, όπως οι άνδρες καπνιστές χωρίς ιστορικό θεραπείας με αναστολείς ACE¹⁶⁹.

Διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν στη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Έχει μάλιστα διαπιστωθεί μία ισχυρή σχέση μεταξύ της νεφρικής διόγκωσης και της νεφρικής ανεπάρκειας. Ο οργανισμός CRISP έχει επιβεβαιώσει αυτή τη σχέση και έχει δείξει ότι οι όγκοι των νεφρών και των κύστεων αποτελούν τους ισχυρότερους προγνωστικούς δείκτες της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας¹⁷⁰. Ο CRISP διαπίστωσε επίσης ότι η νεφρική ροή αίματος (ή αγγειακή αντίσταση) αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη¹⁴¹. Ο παράγοντας αυτός επισημαίνει τη σημασία της αγγειακής αναδιαμόρφωσης στην εξέλιξη της νόσου και μπορεί να ευθύνεται για τις

περιπτώσεις στις οποίες η μείωση της νεφρικής λειτουργίας φαίνεται να είναι ανεξάρτητη και μη ανάλογη με τη σοβαρότητα της κυστικής νόσου. Η αγγειοτενσίνη-II, ο αυξητικός παράγοντας μεταμόρφωσης-β, και οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) ενδέχεται να συμβάλλουν στη δημιουργία αγγειακών βλαβών και διάμεσης φλεγμονή και ίνωσης, διεγείροντας τη σύνθεση χημειοκινών, συστατικών του δικτύου της εξωκυττάριας ύλης (ECM) και αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών. Η γονιδιακή έκφραση της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων-1 (MCP-1) και η οστεοποντίνη αυξάνεται στις κύστες των επιθηλιακών κύτταρων. Η MCP-1 ανιχνεύεται στο υγρό των κύστεων σε υψηλές συγκεντρώσεις, ενώ η απέκκρισή της διαμέσου του ουροποιητικού είναι επίσης αυξημένη¹⁷¹. Άλλοι παράγοντες, όπως η βαριά χρήση αναλγητικών μπορεί να συμβάλλουν στην εξέλιξη της χρόνιας νόσου των νεφρών σε ορισμένους ασθενείς.

Επιπλέον, οι πάσχοντες από ADPKD με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα αναιμίας σε σύγκριση με τους ασθενείς με άλλες νεφρικές νόσους, εξαιτίας της ενισχυμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης από τους πολυκυστικούς νεφρούς¹³⁶.

3.1.2 Εξωνεφρικές εκδηλώσεις της ADPKD

Πολυκυστική νόσος του ήπατος (PLD)

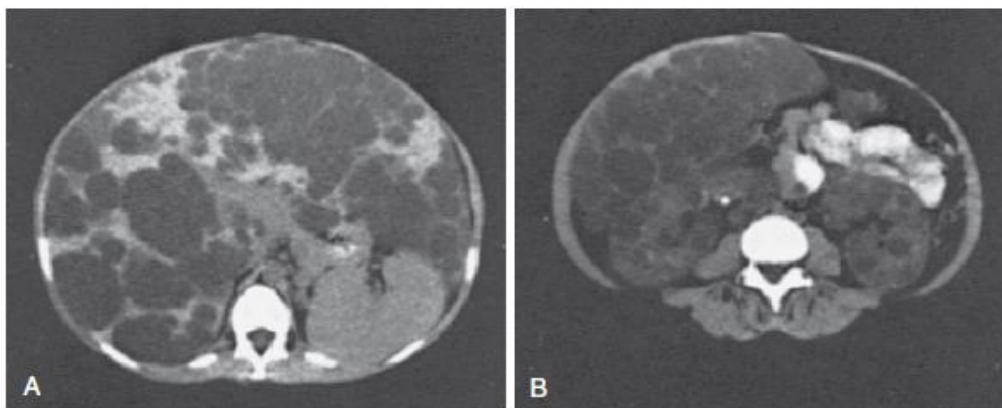
Η πολυκυστική νόσος του ήπατος (PLD) αποτελεί την πιο κοινή εξωνεφρική εκδήλωση της PKD. Είναι σχετίζεται τόσο με το γονότυπο μετάλλαξης PKD1 όσο και με άλλους παθολογικούς γονότυπους. Η PLD εμφανίζεται επίσης και ως γενετικά διακριτή ασθένεια, απουσία δηλαδή νεφρικών κύστεων. Παρομοίως με την ADPKD, η ADPLD είναι γενετικά ετερογενής, με κύριο εντοπισμό σε δύο υπεύθυνα γονίδια (το γονίδιο PRKCSH στο χρωμόσωμα 19 και το γονίδιο Sec63 στο χρωμόσωμα 6) που αντιπροσωπεύουν περίπου το ένα τρίτο των μεμονωμένων περιστατικών ADPLD^{172,173,174}.

Αν και σπάνια εμφανίζονται στα παιδιά, η συχνότητα των ηπατικών κύστεων αυξάνει με την ηλικία και μπορεί να έχει μάλιστα υποτιμηθεί όταν ποσοτικοποιείται με χρήση από υπερηχογραφήματος και αξονικής τομογραφίας. και CT μελέτες. Σε μελέτη του CRISP, στην οποία χρησιμοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία, ο επιπολασμός των ηπατικών κύστεων βρέθηκε

να προσεγγίζει το 58 τοις εκατό, 85 τοις εκατό και 94 τοις εκατό, σε πάσχοντες ADPKDτων ηλικιακών ομάδων 15 έως 24 ετών, 25 έως 34 ετών και 35 ως 46 ετών αντίστοιχα¹⁷⁵.

Οι ηπατικές κύστεις εμφανίζονται συχνότερα και με μεγαλύτερο μέγεθος στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Οι γυναίκες που έχουν πολλαπλές εγκυμοσύνες ή που έχουν χρησιμοποιήσει από του στόματος αντισυλληπτικά μέσα ή έχουν λάβει θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων εκδηλώνουν μία βαρύτερη μορφή της νόσου, γεγονός που υποδηλώνει επίδραση των οιστρογόνων στην μεγέθυνση των ηπατικών κύστεων¹⁴⁴¹⁷⁶. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στους υποδοχείς οιστρογόνων που εκφράζονται στο επιθήλιο που επενδύει τις ηπατικές κύστεις, έτσι ώστε τα οιστρογόνα να διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων της ηπατικής κύστης.

Συνήθως, η PLD είναι ασυμπτωματική, αλλά τα συμπτώματα της έχουν γίνει πιο έκδηλα με την αύξηση της διάρκειας ζωής των ασθενών με ADPKD, η οποία έχει επιτευχθεί με τη χρήση της αιμοκάθαρσης και της μεταμόσχευσης. Τα συμπτώματα της PLD μπορεί να προκύψουν από ως επίδραση των ίδιων των κύστεων ή από επιπλοκές λοίμωξης και αιμορραγίας τους (Εικόνα 3.5)¹³⁶.



Εικόνα 3.5 Αξονική τομογραφία πολυκυστικού ήπατος (A) και (B) κάτω κοιλιακής χώρας σε γυναίκα ασθενή ADPKD. Πηγή: Taaletal., 2012^v.

Τα συμπτώματα που συνήθως προκαλούνται από τη μαζική διόγκωση του ήπατος ή από τη διόγκωση μίας ή λίγων κυρίαρχων κύστεων περιλαμβάνουν τη δύσπνοια, τον πρώιμο κορεσμό, τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, και τον πόνο χαμηλά στην πλάτη. Άλλες επιπλοκές που προκαλούνται από αυτή καθαυτή τη διόγκωση περιλαμβάνουν την ηπατική φλεβική απόφραξη,

τη συμπίεση της κάτω κοίλης φλέβας, τη συμπίεση της πυλαίας φλέβας, καθώς και τη συμπίεση του χοληδόχου πόρου που παρουσιάζεται ως αποφρακτικός ίκτερος¹⁷⁷.

Οι συμπτωματικές επιπλοκές των κύστεων περιλαμβάνουν αιμορραγία, λοίμωξη και σπανιότερα στρέψη ή ρήξη. Η τυπική παρουσίαση της λοίμωξης μίας ηπατικής κύστης αφορά την εκδήλωση εντοπισμένου πόνου, πυρετού, λευκοκυττάρωσης, αυξημένης ταχύτητας καθίζησης, και συχνά αυξημένων επιπέδων αλκαλικής φωσφατάσης. Η λοίμωξη είναι συνήθως μονομικροβιακή και προκαλείται από βακτήρια της οικογένειας *Enterobacteriaceae*¹⁷⁷. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) μπορεί να διακρίνει με μεγάλη ευαισθησία μεταξύ μίας κύστης με επιπλοκές και μιας απλής ηπατικής κύστης. Στην αξονική τομογραφία, η κλιμάκωση υγρού-υγρού μέσα στις κύστες, η πάχυνση του τοιχώματος των κύστεων, οι ενδοκυστικές φυσαλίδες αερίου, και η ετερογενής ή αυξημένη πυκνότητα έχουν συσχετιστεί με λοίμωξη. Η απεικόνιση ραδιοουκλιδίων και πιο πρόσφατα η σάρωση FDG-PET έχουν χρησιμοποιηθεί για μία πιο ευαίσθητη διάγνωση των επιπλοκών των ηπατικών κύστεων¹⁷⁸.

Η ήπια διάταση του κοινού χοληδόχου πόρου έχει παρατηρηθεί στο 40 τοις εκατό των ασθενών που εξετάστηκαν με αξονική τομογραφία και μπορεί σπανίως να σχετίζεται με επεισόδια Χολαγγειίτιδας¹⁷⁹. Ασυνήθεις συσχετισμοί της PLD με άλλες νόσου περιλαμβάνουν την περίπτωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF), αδενωμάτων της ζηλκίου του Vater, καθώς και χολαγγειοκαρκινώματος¹³⁶.

Κύστες σε άλλα όργανα

Πέραν των νεφρών και του ήπατος, κύστες ανευρίσκονται και στο πάγκρεας σε περίπου 5 τοις εκατό των ασθενών, αραχνοειδείς κύστες σε περίπου 8 τοις εκατό, και κύστες των σπερματοδόχων κυστιδίων σε περίπου 40 τοις εκατό των πασχόντων¹⁸⁰¹⁸¹¹⁸²¹⁸³. Οι κύστες των σπερματοδόχων κυστιδίων μπορεί σπάνια να οδηγήσουν σε υπογονιμότητα ή στειρότητα¹⁸⁴. Η ελαττωματική κινητικότητα του σπέρματος αποτελεί επιπλέον μια άλλη αιτία ανδρικής στειρότητας στην ADPKD¹⁸⁵. Οι παγκρεατικές κύστες είναι σχεδόν πάντα ασυμπτωματικές, με πολύ σπάνιες περιπτώσεις υποτροπιάζουσας παγκρεατίτιδας. Είναι αβέβαιο εάν αναφερθείς συσχετισμός του καρκινώματος του παγκρέατος με την ADPKD υπάρχει πράγματι ή αντιπροσωπεύει κάποιο τυχαίο γεγονός¹³⁶. Οι κύστες της αραχνοειδούς μεμβράνης

είναι ασυμπτωματικές, αλλά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση υποσκληρίδιου αιματώματος^{186,187}. Επιπρόσθετα, μπορεί σπανίως να οδηγήσουν στην εμφάνιση εκκολπωμάτων της μήνιγγας του νωτιαίου μυελού, που μπορεί να εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα και σπάνια οδηγούν στην ανάπτυξη ενδοκρανιακής υπότασης που προκαλείται από τη διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού¹⁸⁸. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι κύστες των ωοθηκών δεν συνδέονται με την ADPKD.

Αγγειακές εκδηλώσεις

Οι σχετιζόμενες με την ADPKD αγγειακές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν τα ενδοκρανιακά ανευρύσματα (ICA) και δολιχοεκτασίες, τις τμήσεις της θωρακικής αορτής και της αυχενοεγκεφαλικής αρτηρίας και τα ανευρύσματα της στεφανιαίας αρτηρίας.

Οι εκδηλώσεις αυτές προκαλούνται από μεταβολές στο αγγειακό σύστημα που συνδέονται απευθείας με τις μεταλλάξεις στα γονίδια PKD1 ή PKD2. Οι πολυκυστίνες PC1 και PC2 εκφράζονται εκτεταμένα στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων (VSMCs) [115-117]. Τέτοια κύτταρα ετερόζυγα για μεταλλάξεις του γονιδίου PKD2 (*Pkd2*^{+/-}VSMCs) παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης, ενώ τα ετερόζυγα ποντίκια PKD2^{+/-} εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία σε αγγειακό τραυματισμό και πρόωρο θάνατο, όταν επάγεται σε αυτά η ανάπτυξη υπέρτασης^{189,190}.

Τα ενδοκρανιακά ανευρύσματα συμβαίνουν σε ποσοστό περίπου 6 τοις εκατό των ασθενών με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό και 16 τοις εκατό των ατόμων με θετικό οικογενειακό ιστορικό ανευρυσμάτων¹⁹¹. Πολύ συχνά τέτοιες ανωμαλίες δεν εκδηλώνουν συμπτώματα. Παράλληλα, εστιακά ευρήματα όπως παράλυση του κρανιακού νεύρου ή νευρικές κρίσεις μπορεί να εκδηλωθούν από τη συμπίεση των τοπικών δομών. Ο κίνδυνος ρήξης του ανευρύσματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Παρόλα αυτά η ρήξη ενέχει κίνδυνο κατά 35 έως 55 τοις εκατό για την εμφάνιση συνδυασμού σοβαρής νοσηρότητας και θνησιμότητας¹⁹². Η μέση ηλικία της ρήξης ενός τέτοιου ανευρύσματος είναι χαμηλότερη στους ADPKD ασθενείς από ό, τι στο γενικό πληθυσμό (39 έτη έναντι 51 ετών). Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, και έως και το 29 τοις εκατό έχουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση κατά τη στιγμή της ρήξης¹³⁶.

Καρδιακές εκδηλώσεις

Η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας η οποία γίνεται έκδηλη κατά την εξέταση του ασθενούς με ηχοκαρδιογράφημα αποτελεί την πιο κοινή ανιχνεύσιμη βαλβιδική ανωμαλία, η οποία ανιχνεύεται σε ποσοστό έως και 25 τοις εκατό των ασθενών¹⁹³. Επιπροσθέτως, μπορεί να εμφανιστεί αορτική ανεπάρκεια σε συσχέτιση με τη διαστολή των αορτικών ριζών¹⁹⁴. Αν και αυτές οι αλλοιώσεις μπορεί να εξελιχθούν με το χρόνο, σπάνια απαιτούν αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Η εξέταση των ασθενών με ηχοκαρδιογραφία δεν ενδείκνυται, εκτός εάν παρατηρηθεί φύσημα κατά την εξέταση¹³⁶.

Εκκολπωματίτιδα

Η εκκολπωμάτωση του παχέος εντέρου και η εκκολπωματίτιδα είναι εξωνεφρικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς ADPKD που έχουν αναπτύξει νεφρική νόσο τελικού σταδίου, από ό, τι σε εκείνους με άλλες νεφρικές παθήσεις. Κατά πόσο αυτός ο αυξημένος κίνδυνος επεκτείνεται σε ασθενείς πριν από την έναρξη της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου δεν έχει διαλευκανθεί ακόμα πλήρως¹⁹⁵. Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ανάπτυξης εκκολπωμάτωσης εκτός του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ADPKD, οι οποίες όμως γίνονται κλινικά σημαντικές μόνο σε μια μειοψηφία των ασθενών. Οι λεπτές αλλαγές στη λειτουργία των πολυκυστινών μπορεί να ενισχύσουν τη φυσιολογική έκπτωση της λειτουργικότητας των λείων μυϊκών ινών κατά τη γήρανση, γεγονός το οποίο θεωρείται ως η βάση της ανάπτυξης των εκκολπωμάτων¹⁹⁶.

Βρογχοεκτασίες

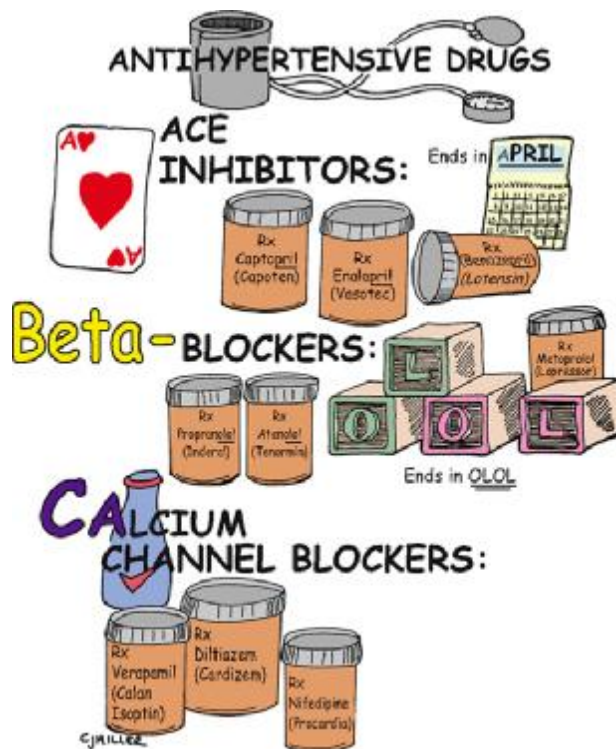
Η πολυκυστίνη-1 εκφράζεται φυσιολογικά στους κινητήριους κροσσούς των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών. Έτσι, οι βρογχοεκτασίες εμφανίζονται τρεις φορές συχνότερα σε στους πάσχοντες από ADPKD σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα (37 τοις εκατό έναντι 13 τοις εκατό, $P < 0,002$), όπως ανιχνεύεται με χρήση αξονικής τομογραφίας¹⁹⁷.

3.2 Κλινική αντιμετώπιση της ADPKD

Όπως αναφέρθηκε, δεν υπάρχει ενδεδειγμένη θεραπεία για την νόσο ADPKD. Κατά συνέπεια η κλινικές πρακτικές και η νοσηλευτική παρέμβαση που εφαρμόζεται στους πάσχοντες αφορά τον περιορισμό της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που προκύπτουν από τις προαναφερθείσες εκδηλώσεις και επιπλοκές της νόσου, και για το λόγο αυτό αναλύονται κατά εκδήλωση/επιπλοκή παρακάτω.

Αντιμετώπιση της υπέρτασης

Δεν υπάρχει καμία αποδεδειγμένη αντιυπερτασική αγωγή επιλογής. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης II (ACEinhibitors) ή οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης (ARB), αυξάνουν τη νεφρική ροή του αίματος, έχουν χαμηλό προφίλ παρενεργειών, και μπορεί να έχουν νεφροπροστατευτικές ιδιότητες, πέρα από τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (Εικόνα 3.6).



Εικόνα 3.6 Η κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων και η ονοματολογία τους. Πηγή:www.clinicalgate.com^W.

Στο πλαίσιο αυτό, μερικές μελέτες έχουν δείξει καλύτερη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας ή μείωση της πρωτεϊνουρίας και της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μετά από χορήγηση αναστολέων ACE ή ARB σύγκριση με τα διουρητικά αντι-υπερτασικά φάρμακα ή τους αναστολείς διαύλου ασβεστίου¹⁹⁸¹⁹⁹²⁰⁰. Αξίζει να σημειωθεί παρόλα αυτά ότι άλλες μελέτες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τα εν λόγω πλεονεκτήματα²⁰¹. Μια μετα-ανάλυση 142 ασθενών με ADPKD, με βάση οκτώ τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές έδειξε ότι οι αναστολείς ACE ήταν πιο αποτελεσματικοί στη μείωση της απέκκρισης πρωτεϊνών στα ούρα απέκκριση και στην επιβράδυνση της εξέλιξης νεφρικής νόσου σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα πρωτεϊνουρίας, αλλά η συνολική εξέλιξη της νεφρικής νόσου δε διέφερε σημαντικά στο σύνολο των ασθενών (29 τοις εκατό στην ομάδα που έλαβε τον αναστολέα ACE έναντι 41 τοις εκατό στην ομάδα ελέγχου)²⁰². Παρόλα αυτά πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες μελέτες έχουν περιοριστεί αφού είναι ανεπαρκούς ισχύος και μικρής συνέχειας, ενώ μελετούν ένα ευρύ φάσμα της νεφρικής λειτουργίας, και οι δόσεις των φαρμάκων που χρησιμοποιούν έχουν ανεπαρκείς φαρμακολογικές επιδράσεις. Εξίσου αβέβαιο είναι κατά πόσο επετεύχθη ο βέλτιστο στόχος της αρτηριακής πίεσης στις μελέτες αυτές¹³⁶.

Στην κλινική μελέτη Modification of Diet in Renal Disease - MDRD, οι ασθενείς με ADPKD και ρυθμό σπειραματική διήθησης (GFR) μεταξύ 13 και 24ml/ λεπτό/ 1,73 m² η οποία στόχευε στην επίτευξη χαμηλής αρτηριακής πίεσης (≤ 92 mm Hg), διαπιστώθηκε μία ταχύτερη μείωση του GFR από αυτή που είχε ανατεθεί στον πρότυπο στόχο της αρτηριακής πίεσης (≤ 107 mmHg). Αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω της αδυναμίας των ασθενών στην αυτορρύθμιση της νεφρικής ροής του αίματος¹⁶⁶.

Ο ρυθμός μείωσης της GFR των συμμετεχόντων με αρχική τιμή GFR μεταξύ 25 και 55 ml/ λεπτό /1,73 m² δεν επηρεάστηκε από την επίτευξη της πίεσης του αίματος - στόχου σε μια μέση περίοδο παρέμβασης 2,2 ετών. Ωστόσο, η εκτεταμένη παρακολούθηση αυτών των ασθενών ανέδειξε μια καθυστερημένη έναρξη νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς και τη μειωμένη έκβαση σύνθετης νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά και θνησιμότητας όλων των αιτιολογιών, στην ομάδα χαμηλής αρτηριακής πίεσης (όπου 51 τοις εκατό εξ αυτών έλαβαν αναστολείς ACE) σε σύγκριση με την ομάδα πασχόντων που είχαν τη συνήθη πίεση του αίματος (όπου 32 τοις εκατό από αυτούς έλαβαν αναστολείς ACE)²⁰³. Το μέγεθος του ωφέλιμου αυτού αποτελέσματος ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με άλλες νεφρικές παθήσεις.

Μια μελέτη με 513 συμμετέχοντες οι οποίοι έπασχαν από ADPKD, που έλαβε χώρα στο Πανεπιστήμιο του Κολοράντο κατά τις περιόδους 1985-1992 και 1992-2001, ανέδειξε την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε σχέση με τη χαμηλότερη αρτηριακή πίεση και τη συχνότερη χρήση των αναστολέων ACE²⁰⁴.

Μια μικρότερη μελέτη από το ίδιο ίδρυμα έδειξε ότι ο αυστηρός έλεγχος της πίεσης του αίματος προκάλεσε τη μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς χωρίς ανιχνεύσιμο αποτέλεσμα επί της νεφρικής λειτουργίας²⁰⁵.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα καθίσταται λογικό να περιλαμβάνεται στην ιατρική και νοσηλευτική παρέμβαση αυστηρός έλεγχος της πίεσης του αίματος σε λιγότερο από 130/80 mmHg με ένα σχήμα που να περιλαμβάνει αναστολείς ACE ή ARB.

Αξίζει να αναφερθεί ότι σε μία σχετικά πρόσφατη κλινική δοκιμή (HALT-PKD) όπου δοκιμάστηκε ο συνδυασμός ενός αναστολέα ACE (lisinopril) και ενός ειδικού αναστολέα ARB (telmisartan), έγινε σαφές ότι στην πρόωμη ADPKD, ο εν λόγω συνδυασμός φαρμάκων δεν μετέβαλλε σημαντικά το ρυθμό αύξησης του συνολικού όγκου των νεφρών. Σε σύγκριση με την συνήθη πίεση αίματος της ομάδας ελέγχου, ο αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης στα πλαίσια της εν λόγω μελέτης, απέδωσε μια βραδύτερη αύξηση του συνολικού όγκου του νεφρού, καμία συνολική μεταβολή στην εκτίμηση της GFR, μεγαλύτερη πτώση του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και τη μεγαλύτερη μείωση της έκκρισης λευκωματίνης στα ούρα²⁰⁶.

Αντιμετώπιση του πόνου

Ο πόνος χρήζει ιδιαίτερης προσοχής από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό στην αντιμετώπιση της ADPKD. Αυτό γιατί οι αιτίες του πόνου που μπορεί να απαιτούν κάποια άλλη παρέμβαση, εκτός της παροχής αναλγητικών φαρμάκων, όπως η παρουσία κάποιας λοίμωξης, κάποιου νεφρικού λίθου ή καρκινικού όγκου, θα πρέπει να διερευνηθεί εκτεταμένα και να αποκλειστεί¹³⁶.

Επιπρόσθετα, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή και έμφαση στην ποσότητα και το είδος των αναλγητικών που χορηγούνται. Στο πλαίσιο αυτό, θα πρέπει μακροπρόθεσμα να αποφεύγεται η χορήγηση αναλγητικών με αποδεδειγμένη νεφροτοξική δράση, η οποία θα

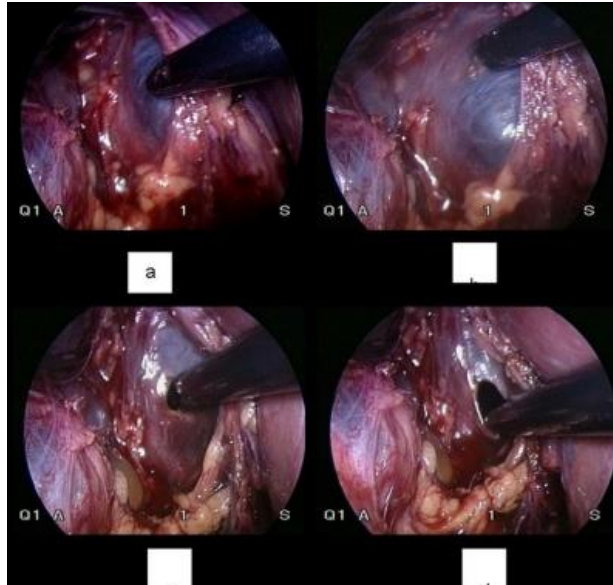
μπορούσε πιθανώς να επιδεινώσει την κατάσταση του ασθενούς. Τέτοια αναλγητικά για παράδειγμα είναι η ασπιρίνη, η φαινακετίνη και η καφεΐνη²⁰⁷. Επιπρόσθετα, τα ναρκωτικά αναλγητικά θα πρέπει να περιορίζονται στα οξεία επεισόδια. Στο επίπεδο της αντιμετώπισης του πόνου, η ψυχολογική αξιολόγηση του ασθενούς, καθώς και η υποστηρικτική στάση και κατανόηση εκ μέρους του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού κρίνονται απολύτως απαραίτητες για τον ασθενή με PKD, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εξάρτησης από ναρκωτικά και αναλγητικά, ιδίως σε ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια πόνου¹³⁶. Η ψυχολογική στήριξη, σε συνδυασμό με την αλλαγή του τρόπου ζωής του ασθενούς προς το καλύτερο, την αποφυγή επιβαρυντικών δραστηριοτήτων, τη χρήση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών για τη βελτίωση της ψυχολογικής κατάστασης του ασθενούς όπου κρίνεται απαραίτητο, και τις ιατρικές παρεμβάσεις κατά του πόνου, όπως ο αποκλεισμός των σπλαχνικών νεύρων με τους τοπική αναισθησία ή χορήγηση στεροειδών μπορεί να βοηθήσουν με ασφάλεια τον ασθενή που πονά¹⁵⁸²⁰⁸.

Εάν τα συντηρητικά μέσα αποτύχουν, ο θεράπων ιατρός μπορεί να εξετάσει την αναγκαιότητα χειρουργικής επέμβασης. Στα πλαίσια αυτά, η αναρρόφηση μεγάλων κύστεων με καθοδήγηση υπερήχου, αξονικής τομογραφίας ή λαπαροσκόπησης (Εικόνα 3.7) αποτελεί μια απλή διαδικασία και μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό της αιτίας του πόνου. Επιπλέον, η έγχυση σκληρυντικών παραγόντων όπως η αιθανόλη περιεκτικότητας 95 τοις εκατό ή τα όξινα διαλύματα μινοκυκλίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη της επανασυσσώρευσης υγρού στην κύστη²⁰⁹. Όταν πολλαπλές κύστες συμβάλλουν στην εμφάνιση του πόνου, η λαπαροσκοπική ή χειρουργική απομόνωση των κύστεων μπορεί να βοηθήσει²¹⁰.

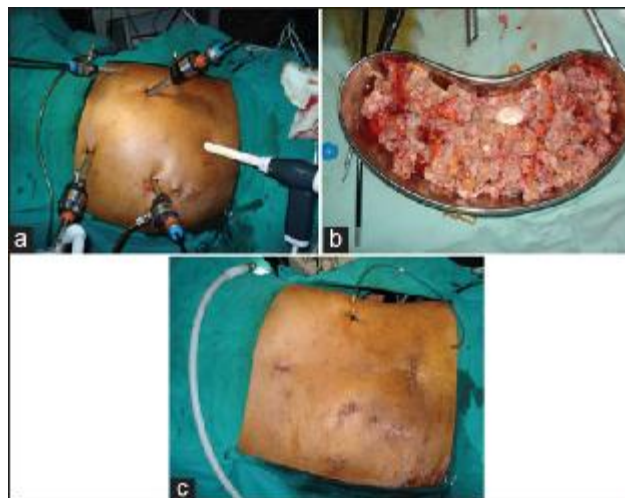
Η λαπαροσκόπηση είναι τόσο αποτελεσματική όσο ανοικτή χειρουργική παρέμβαση για τους ασθενείς με σχετικά περιορισμένη εξέλιξη της ασθένειας, ενώ διαθέτει βραχύτερο και λιγότερο περίπλοκο χρόνο επούλωσης²¹¹. Επιπλέον, η λαπαροσκοπική νεφρική απονεύρωση ή η θωρακοσκοπική συμπαθοσπλαχνικεκτομή μπορεί να θεωρηθεί απαραίτητη, ιδιαίτερα σε πολυκυστικούς νεφρούς χωρίς μεγάλες κύστες²¹².

Οι χειρουργική επέμβαση δεν επιταχύνει τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως είχε γίνει κάποτε πιστευτό, αλλά ούτε και προστατεύει από τη μείωσή της από την άλλη μεριά. Η λαπαροσκοπική ή οπισθοπεριτοναϊσκοπική νεφρεκτομή (Εικόνα 3.8) ενδείκνυται για συμπτωματικούς ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου²¹³. Παράλληλα, ο αρτηριακός

εμβολισμός αποτελεί μια εναλλακτική λύση, όταν ο κίνδυνος για την εφαρμογή χειρουργικής παρέμβασης είναι υψηλός, αλλά ο ρόλος της δεν έχει πλήρως καθοριστεί¹³⁶.



Εικόνα 3.7 Λαπαροσκοπική αναρρόφηση του υγρού περιεχομένου νεφρικής κύστης στο ανώτερο τμήμα του νεφρού. Πηγή: www.ispub.com^x.



Εικόνα 3.8 Λαπαροσκοπική νεφρεκτομή πολυκυστικού νεφρού ασθενούς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Πηγή: Dasetal., 2015^y.

Αιμορραγία των κύστεων

Η αιμορραγία των κύστεων είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη και να ανταποκρίνεται θετικά σε συντηρητική διαχείριση με ξεκούραση στο κρεβάτι, αναλγητικά, και επαρκή ενυδάτωση. Στην περίπτωση ένα υποκαψιδιακό ή οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα (αποτέλεσμα της αιμορραγίας των κύστεων) προκαλέσει σημαντική μείωση του αιματοκρίτη και αιμοδυναμική αστάθεια, ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί κατάλληλη νοσηλεία, μετάγγιση αίματος και εξέταση με αξονική τομογραφία ή αγγειογραφία για την ακριβή διαπίστωση της αιτίας του προβλήματος. Πέραν των παραπάνω, η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης (DDAVP) και απρωτινίνης μπορεί να είναι χρήσιμη για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι οποίες δεν αντιμετωπίζονται επαρκώς με τις παραπάνω στρατηγικές, ο τμηματικός αρτηριακός εμβολισμός ή η χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση του αιματώματος μπορεί να καταστεί αναγκαία¹³⁶.

Λοίμωξη των κύστεων

Η πιθανή λοίμωξη των κύστεων αποτελεί μία από τις δυσκολότερα αντιμετωπίσιμες επιπλοκές της ADPKD¹⁶³. Η αποτυχία της θεραπείας της λοίμωξης, η οποία βασίζεται στη χορήγηση αντιβιοτικών σκευασμάτων μπορεί να συμβεί λόγω της κακής διείσδυσης των αντιβιοτικών στο εσωτερικό των κύστεων¹³⁶.

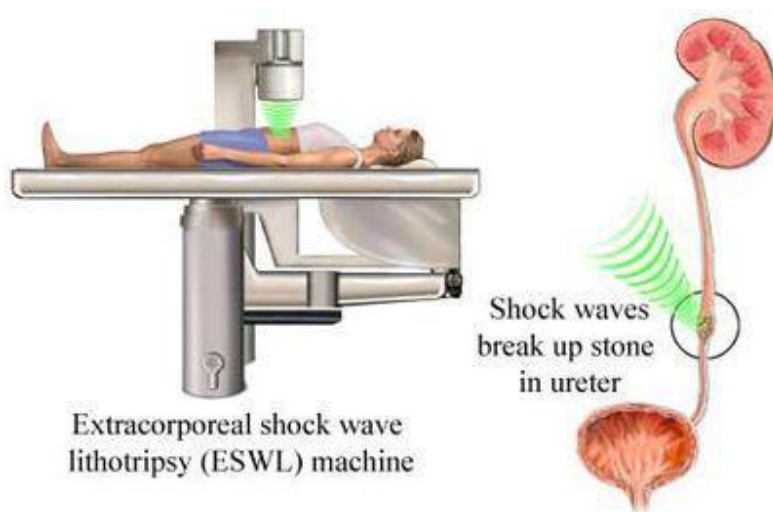
Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι οι λιπόφιλες αντιβιοτικές ουσίες διαπερνούν τις κύστες με μεγαλύτερη επιτυχία, καθώς μπορούν να περάσουν μεταξύ των στεγανών συνδέσμων που συνδέουν τα επιθηλιακά κύτταρα της κύστης μεταξύ τους. Έτσι, οι θεραπευτικοί παράγοντες επιλογής περιλαμβάνουν το αντιβιοτικό σχήμα τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη και τις φθοριοκινολόνες. Η κλινδαμυκίνη, η βανκομυκίνη και η μετρονιδαζόλη και είναι επίσης σε θέση να διεισδύσουν αποτελεσματικά στις κύστες. Επιπλέον, η χλωραμφαινικόλη έχει δείξει καλή θεραπευτική αποτελεσματικότητα σε διάφορες ανθεκτικές μορφές λοίμωξης των κύστεων²⁰⁹.

Αν ο προκαλούμενος από τη λοίμωξη πυρετός επιμένει μετά από 1 έως 2 εβδομάδες κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας, η διαδερμική ή χειρουργική παροχέτευση των μολυσμένων κύστεων ή, στην περίπτωση πολυκυστικών νεφρών τελικού σταδίου, πρέπει να πραγματοποιηθεί νεφρεκτομή¹³⁶.

Αν ο πυρετός επανεμφανιστεί μετά τη διακοπή των αντιβιοτικών, η πιθανότητα παρουσίας κάποιας άλλης συναφούς επιπλοκής όπως της απόφραξης, του περινεφρικού αποστήματος, ή της παρουσίας νεφρικού λίθου θα πρέπει να διερευνηθεί και να αποκλειστεί. Στην περίπτωση που δεν ταυτοποιηθεί κανενός είδους τέτοια επιπλοκή, θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι μπορεί να απαιτούνται αρκετοί μήνες αντιβιοτικής θεραπείας για την εκρίζωση της λοίμωξης¹³⁶.

Νεφρολιθίαση

Η θεραπεία της παρουσίας νεφρικών λίθων είναι παρόμοια με εκείνη σε ασθενείς μη πάσχοντες από ADPKD. Πιο συγκεκριμένα η χορήγηση κιτρικού καλίου ενδείκνυται για τρεις τύπων νεφρολιθιάσεων που σχετίζονται με την ADPKD, και πιο συγκεκριμένα τη λιθίαση ουρικού οξέος, τη νεφρολιθίαση οξαλικού υποκιτρατουρικού ασβεστίου και τις ανωμαλίες στην ικανότητα οξίνισης των ούρων, του άπω νεφρικού σωληναρίου. Η εξωσωματική λιθοτριψία με κρουστικά κύματα (Εικόνα 3.9) και η διαδερμική νεφροστολιθοτομή έχουν πραγματοποιηθεί με επιτυχία σε ασθενείς με ADPKD, χωρίς την εμφάνιση αδικαιολόγητων επιπλοκών¹³⁶.



Εικόνα 3.9 Συσκευή εξωσωματικής λιθοτριψίας με κρουστικά κύματα. Πηγή: www.urologistindia.com².

Επιπλέον, ιατρική διάλυση των λίθων ουρικού οξέος μπορεί συνήθως να επιτευχθεί με ένα πρόγραμμα υψηλής πρόσληψης υγρών, αλκαλοποίησης των ούρων (για να διατηρηθεί το pH των ούρων στο 6-6.5), καθώς και η χορήγηση αλλοπουρινόλης²⁰⁹.

Νεφρική νόσος τελικού σταδίου

Η νεφρική νόσος τελικού σταδίου αποτελεί την βαρύτερη μορφή στην οποία εξελίσσεται η νόσος, όταν πλέον η νεφρική λειτουργία είναι μηδαμινή. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι ασθενείς με ADPKD ανταποκρίνονται σαφώς καλύτερα στην αιμοκάθαρση από τους ασθενείς με άλλες αιτίες νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Αυτό μπορεί να συμβαίνει είτε λόγω των υψηλότερων επιπέδων της ερυθροποιητίνης και της αιμοσφαιρίνης, που όπως προαναφέρθηκε διαθέτουν οι πάσχοντες, ή λόγω της μειωμένης συννοσηρότητας που μπορεί να υπάρχει σε άλλες περιπτώσεις ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ²¹⁴.

Παρά το μεγάλο μέγεθος των νεφρών και τον αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση κήλης, η περιτοναϊκή κάθαρση του ασθενούς με ADPKD είναι συνήθως επίσης δυνατή. Αξίζει να αναφερθεί ότι δεν έχει ανιχνευθεί καμία διαφορά στο προσδόκιμο επιβίωσης του ίδιου του ασθενούς ή του νεφρικού μοσχεύματος το οποίο δέχεται ένας ασθενής με ADPKD, σε σχέση με άλλους πληθυσμούς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Ο αριθμός μάλιστα των μεταμοσχεύσεων από ζωντανό δότη για ασθενείς με ADPKD στις Ηνωμένες Πολιτείες, αυξήθηκε από 12 τοις εκατό το 1990 σε 30 τοις εκατό το 1999. Οι επιπλοκές των ασθενών αυτών μετά τη μεταμόσχευση δεν είναι μεγαλύτερες από ό, τι στο γενικό πληθυσμό ¹³⁶.

Η νεφρεκτομή των φυσικών νεφρών προορίζεται για τους πάσχοντες με ιστορικό μολυσμένων κύστεων, συχνής αιμορραγίας, σοβαρής υπέρτασης, ή μαζικής νεφρικής διεύρυνσης. Επιπλέον, δεν υπάρχει κοινή ιατρική οδηγία για τη βέλτιστη χρονική στιγμή της νεφρεκτομής. Το αν η νεφρεκτομή θα πραγματοποιηθεί πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη μεταμόσχευση εξαρτάται σε κάποιο βαθμό από την ένδειξη για την νεφρεκτομή και άλλες εξατομικευμένες για τον ασθενή εκτιμήσεις ²¹⁵²¹⁶.

Η χειρωνακτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική νεφρεκτομή χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για την αφαίρεση των φυσικών νεφρών ²¹⁷ (Εικόνα 3.8). Οι επιπλοκές μετά τη μεταμόσχευση δεν είναι μεγαλύτερες από ό, τι στο γενικό πληθυσμό. Επιπλοκές που σχετίζονται άμεσα με την ADPKD είναι σπάνιες. Μια μελέτη αναφέρει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών στους πάσχοντες με ADPKD ²¹⁸. Η υπόθεση ότι τα άτομα με ADPKD βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για πρώτης εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση (NODAT) είναι αμφισβητήσιμη ²¹⁹.

Η αντιμετώπιση της Πολυκυστικής Ηπατικής Νόσου (PLD).

Στις περισσότερες περιπτώσεις η ασυμπτωματική (όπως προαναφέρθηκε) πολυκυστική νόσος των νεφρών δεν απαιτεί κάποια ιδιαίτερη αντιμετώπιση. Οι ασθενείς με σοβαρή PLD θα πρέπει παρόλα αυτά να αποφεύγουν τη λήψη οιστρογόνων (ως αντισυλληπτικά, μέσα θεραπείας υποκατάστασης κ.α.), καθώς και τις οι ενώσεις που προωθούν τη συσσώρευση του κυκλικού AMP (cAMP), όπως είναι η καφεΐνη, καθώς μπορεί εν δυνάμει να προάγουν την εξέλιξη της νόσου¹³⁶. Επιπρόσθετα, η χρήση H2 αναστολέων της ισταμίνης, καθώς και αναστολέων της αντλίας πρωτονίων που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία του στομαχικού έλκους και της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης²²⁰, μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή εκκριματίνης και την έκκριση υγρού μέσα κύστεις¹³⁶. Σπανιότερα, όταν οι ασθενείς με PLD εκδηλώνουν αντίστοιχα συμπτώματα, απαιτούνται παρεμβάσεις για τη μείωση του όγκου των κύστεων και του μεγέθους του ήπατος.

Η επιλογή των εν λόγω παρεμβάσεων περιλαμβάνουν τη διαδερμική αναρρόφηση του περιεχομένου των κύστεων με ή χωρίς την έγχυση σκληρυντικών παραγόντων (όπως συζητήθηκε ανωτέρω για την αντιμετώπιση των νεφρικών κύστεων), καθώς και η λαπαροσκοπική απομόνωση των κύστεων σε συνδυασμό με την εκτομή μέρους του ήπατος, ή ακόμα και τη μεταμόσχευση ήπατος στις βαρύτερες περιπτώσεις. Η παρέμβαση που θα επιλεγθεί εξαρτάται από τόσο από την ανατομία, όσο και από την κατανομή των κύστεων στο ήπαρ
221222223

Σε περίπτωση λοίμωξης των ηπατικών κύστεων, η συνδυασμένη διαδερμική παροχέτευση της κύστης και η θεραπεία με αντιβιοτικά έχει αναδειχθεί ότι παρέχουν τα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα²²⁴. Επιπλέον, για τις υποτροπιάζουσες περιπτώσεις λοίμωξης των ηπατικών κύστεων συνίσταται η μακροχρόνια από του στόματος λήψη αντιβιοτικών, ώστε να αποφευχθεί η επανεμφάνιση της λοίμωξης. Γενικότερα, οι φθοριοκινολόνες, καθώς και το αντιβιοτικό σχήμα τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη αποτελούν τα πλέον αποτελεσματικά αντιβιοτικά και για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων των ηπατικών κύστεων, αφού έχουν λιπόφιλο χαρακτήρα και εμφανίζουν κατά συνέπεια καλή διείσδυση στις κύστεις και το δένδρο των χοληφόρων αγωγών¹³⁶.

Η αντιμετώπιση των ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων

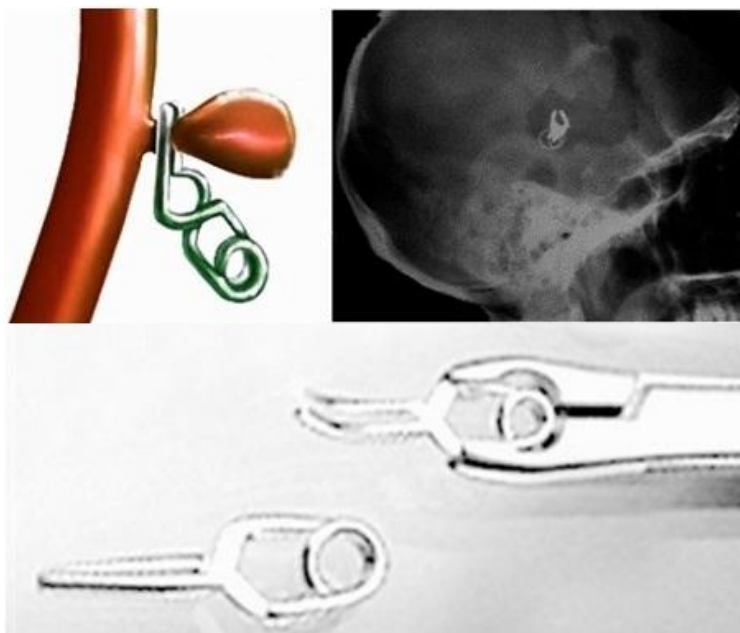
Ο ευρείας κλίμακας, καθολικός, προσυμπτωματικός έλεγχος για την παρουσία ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων δεν ενδείκνυται επειδή συνήθως αποδίδει την ταυτοποίηση ως επί το πλείστο μικρών ανευρυσμάτων της πρόσθιας κυκλοφορίας με χαμηλό κίνδυνο ρήξης. Οι ενδείξεις για την εξέταση κάποιου ασθενούς με καλό προσδόκιμο επιβίωσης, για την παρουσία ανευρυσμάτων, περιλαμβάνουν την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ανευρύσματος ή την παρουσία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, καθώς και μία προηγούμενη ρήξη ανευρύσματος. Παράλληλα η εξέταση για την παρουσία ανευρυσμάτων θα πρέπει να περιλαμβάνεται στην προετοιμασία των ασθενών για κάποια μείζονα χειρουργική επέμβαση, να πραγματοποιείται σε ασθενείς που ασκούν επαγγέλματα υψηλού κινδύνου (Π.χ., κυβερνήτες αεροσκαφών), καθώς και σε ασθενείς με πολύ αυξημένο άγχος παρά την επαρκή ενημέρωση¹⁹¹.

Σήμερα η τεχνική της μαγνητικής αγγειογραφίας δεν απαιτεί την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικών παραγόντων αντίθεσης. Επιπλέον, η αξονική αγγειογραφία αποτελεί μια ικανοποιητική εναλλακτική λύση όταν δεν υπάρχει αντένδειξη για την ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού¹³⁶.

Στην περίπτωση που ανιχνευθεί ένα ασυμπτωματικό ανεύρυσμα, η ιατρική σύσταση σχετικά με την απόφαση παρέμβασης ή μη παρέμβασης, θα εξαρτηθεί από το μέγεθος, τη θέση και τη μορφολογία του ανευρύσματος, καθώς και την ύπαρξη ή μη, προηγούμενου ιστορικού υπαραχνοειδούς αιμορραγίας από κάποιο άλλο ανεύρυσμα. Άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στην εν λόγω λήψη αποφάσεων αφορούν την ηλικία του ασθενούς και τη γενική κατάσταση της υγείας του, αλλά και κατά πόσον το ανεύρυσμα είναι περιερίξιμο ή μπορεί να αντιμετωπιστεί με την τοποθέτηση ειδικού κλιπ (Εικόνα 3.10)²²⁵.

Αξίζει να αναφερθεί ότι η αθροιστική συχνότητα ρήξης των ανευρυσμάτων σε διάστημα 5 ετών για τους ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό υπαραχνοειδούς αιμορραγίας και με την παρουσία ανευρυσμάτων εντοπισμένων στην εσωτερική καρωτιδική αρτηρία, στην πρόσθια αρτηρία επικοινωνίας (communicating artery), στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, ή στη μέση εγκεφαλική αρτηρία ήταν 0 τοις εκατό, 2,6 τοις εκατό, 14,5 τοις εκατό και 44,0 τοις εκατό για ανευρύσματα μεγέθους μικρότερου των 7mm, 7 έως 12 mm, 13 έως 24 mm, και μεγαλύτερων

των 25 mm, αντιστοίχως, σε σύγκριση με τα αντίστοιχα ποσοστά των 2,5τοισ εκατό, 14,5τοισ εκατό, 18,4τοισ εκατό, και 50τοισ εκατό, για τις ίδιες κατηγορίες μεγέθους που αφορούν την οπίσθιακυκλοφορία και την οπίσθια αρτηρία επικοινωνίας²²⁵.



Εικόνα 3.10 Περίδεση και απομόνωση εγκεφαλικού ανευρύσματος με χρήση κλιπ. Πηγή: www.mrimaster.com^{aa}.

Μεταξύ των αδιάρρηκτων, μη-σπηλαιωδών τμημάτων των ανευρυσμάτων μεγέθους διαμέτρου μικρότερης των 7 mm, ο κίνδυνος ρήξης ήταν υψηλότερος στους ασθενείς που είχαν ιστορικό μια προηγούμενης υπαραχνοειδούς αιμορραγίας από άλλο ανεύρυσμα²²⁵.

Πριν την απόφαση παρέμβασης, οι κίνδυνοι ρήξης των ανευρυσμάτων θα πρέπει να συναξιολογούνται με τους κινδύνους που σχετίζονται με την ίδια τη χειρουργική ή ενδοαγγειακή χειρουργική επέμβαση, πριν τη λήψη αποφάσεων. Έτσι, έχει αναφερθεί ότι το ποσοστό θνησιμότητας και συνδυαστικής νοσηρότητας εντός ενός έτους και τα ποσοστά θνησιμότητας κατά τη χειρουργική ή ενδοαγγειακή αποκατάσταση είναι περίπου 2,7 τοισ εκατό και 12,6 τοισ εκατό για τις ανοικτέςχειρουργικές επεμβάσεις και 3,4 τοισ εκατό και 9,8 τοισ εκατό για την ενδοαγγειακή αποκατάσταση, αντίστοιχα²²⁵.

Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη νέων ανευρυσμάτων ή τη διεύρυνση των υπαρχόντων στους ασθενείς με ADPKD είναι πολύ χαμηλός σε εκείνους που φέρουν μικρά ανευρύσματα, με

διάμετρο κάτω των 7 mm, τα οποία ανιχνεύονται με προσυμπτωματικό έλεγχο και μέτριος σε ασθενείς που έχουν υποστεί προηγούμενη ρήξη σε ένα διαφορετικό ανεύρυσμα [199, 200].

Με βάση όλα τα παραπάνω, στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με ADPKD που φέρουν μικρά ανευρύσματα (μικρότερα των 7mm), συνιστάται συνήθως συντηρητική διαχείριση, ιδιαίτερα όταν τα εν λόγω ανευρύσματα ανιχνεύονται προσυμπτωματικά και εντοπίζονται στην πρόσθια εγκεφαλική κυκλοφορία.

Μετά την ανίχνευση ενός τέτοιου ανευρύσματος και την απόφαση συντηρητικής αντιμετώπισης απαιτούνται αρχικά εξαμηνιαίες ή ετήσιες επαναλαμβανόμενες εξετάσεις με απεικονιστικές τεχνικές, αν και η επανεκτίμηση σε λιγότερο συχνά διαστήματα μπορεί να είναι επαρκής μετά από ένα χρονικό διάστημα στο οποίο θα έχει αξιολογηθεί πλέον η σταθερότητα του ανευρύσματος. Επιπρόσθετα, στα πλαίσια της συντηρητικής αντιμετώπισης των ανευρυσμάτων συνιστάται η διακοπή του καπνίσματος, καθώς και η επιθετική αντιμετώπιση της υπέρτασης και της υπερλιπιδαιμίας¹³⁶.

Επιπλέον, αξίζει στο σημείο αυτό να αναφερθεί ότι κίνδυνος ανάπτυξης ενός νέου ανευρύσματος μετά από μια αρχική αρνητική εξέταση είναι μικρός, περίπου της τάξης του 3 τοις εκατό εντός χρονικής περιόδου 10 ετών σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων²²⁶. Ως εκ τούτου, στις περιπτώσεις αρνητικών αποτελεσμάτων των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό η επανεξέταση μετά από ένα διάστημα 5 έως 10 ετών φαίνεται λογική¹³⁶.

3.3 Κλινικές εκδηλώσεις της ARPKD

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ARPKD, όπως προαναφέρθηκε στα κεφάλαια 1 και 2, διαφέρουν σε ένα βαθμό σε σχέση με αυτές της ADPKD. Έτσι, σε συνδυασμό με το νεαρότερο της ηλικίας των πασχόντων ατόμων (συνήθως νεογνά και βρέφη), η κλινική αντιμετώπιση και νοσηλευτική παρέμβαση θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα¹³⁶.

Για τα επηρεαζόμενα από την ARPKD άτομα, συνήθως η διάγνωση πραγματοποιείται κατά την εμβρυϊκή ηλικία, όπου τα παιδιά εμφανίζονται εντός της μήτρας με διευρυμένους, υπερηχογενείς νεφρούς. Στις πιο σοβαρές περιπτώσεις, η μειωμένη παραγωγή ούρων μπορεί να οδηγήσει μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ολιγοϋδραμνίου και η πρότυπο φαινότυπο Potter, ο οποίος

χαρακτηρίζεται από ένα τυπικό προσωπείο, με ζαρωμένο δέρμα, συμπιεστικές παραμορφώσεις των άκρων, και πνευμονική υποπλασία¹³⁶.

Η παρουσίαση της ARPKD κατά τη γέννηση μπορεί να κυριαρχείται από αναπνευστικές δυσκολίες εξαιτίας της πνευμονικής υποπλασίας ή από νοσηρότητα εξαιτίας του εκτεταμένου περιορισμού των σπλάχνων, που προκαλείται από τη μαζική διεύρυνση των νεφρών. Ο βαθμός της αναγκαιότητας για αναπνευστική υποστήριξη του νεογνού, λειτουργεί σαν προγνωστικός δείκτης που προβλέπει την ανάπτυξη της χρόνιας νεφρικής νόσου και της πιθανής θνησιμότητας του νεογνού. Δυστυχώς, περίπου το 30 τοις των προσβεβλημένων νεογνών πεθαίνουν σύντομα μετά τη γέννηση²²⁷²²⁸¹³.

Οι περισσότεροι ασθενείς που επιβιώνουν τη νεογνική περίοδο ζουν μέχρι την ενήλικη ζωή. Παρόλα αυτά, εμφανίζουν μία πληθώρα επιπλοκών και συμπτωμάτων, οι κυριότερες από τις οποίες περιλαμβάνουν την υπέρταση, τις ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών και τη νεφρική ανεπάρκεια στα επιζώντα βρέφη, με την ηπατική νόσο να γίνεται ολοένα και πιο σημαντική με την πάροδο της ηλικίας¹³.

Ένα ποσοστό των ασθενών μεταξύ 55 και 86 τοις εκατό αναπτύσσουν υπέρταση με τα αυξημένα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης να εμφανίζονται συχνά ήδη κατά τη γέννηση ή τη στιγμή της διάγνωσης²²⁷. Η ακριβής αιτιολογία πρόκλησης της υπέρτασης παραμένει απροσδιόριστη. Παρόλα αυτά, η έκτοπη έκφραση των συστατικών του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης που εμφανίζουν οι ασθενείς, στα διεσταλμένα από τις κύστες νεφρικά σωληνάκια μπορεί να υποδηλώνουν ότι η αυξημένη ενδονεφρική παραγωγή αγγειοτενσίνης II συμβάλλει στην ανάπτυξη της υπέρτασης¹³. Ωστόσο, τα επίπεδα ρενίνης στο πλάσμα του αίματος των ασθενών είναι συνήθως χαμηλά **Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.** και ο ενδοαγγειακός όγκος αυξημένος, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ταυτόχρονη παρουσία υπονατριαιμίας¹³²²⁸.

Επιπλέον, η αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στους διεσταλμένους συλλεκτικούς αγωγούς των νεφρών, έχει προταθεί ότι μπορεί επίσης να συμβάλλει στην ανάπτυξη υπέρτασης²²⁹²³⁰, αν και έχουν επίσης αναφερθεί πειραματικά δεδομένα που αντικρούουν την εν λόγω υπόθεση²³¹.

Η αδυναμία συμπύκνωσης και αραίωσης των ούρων, που εμφανίζουν οι ασθενείς μπορεί να προκαλέσει σημαντικές διαταραχές των ηλεκτρολυτών. Κατά την διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου έτους της ζωής του ασθενούς, η νεφρική λειτουργία μπορεί να παρόλα αυτά να

βελτιωθεί, ενώ φαίνεται ότι το σχετικό μέγεθος των νεφρών σε σχέση με τη συνολική μάζα του σώματος μειώνεται ²³²²³³, γεγονός που συμβάλλει στη βελτίωση της υγείας των ασθενών και στην συνεπαγόμενη επιβίωσή τους μέχρι την ενηλικίωση.

Η νεφρική λειτουργία μπορεί να παραμείνει σταθερή για πολλά χρόνια ή να εμφανίσει μία αργή εξέλιξη προς τη νεφρική ανεπάρκεια. Οι συνέπειες της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, της ανεπαρκούς ανάπτυξης του ατόμου, της αναιμίας, και της οστεοδυστροφίας ενδέχεται να γίνουν εμφανείς κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας του ασθενούς. Επειδή επιπλοκές εξαιτίας εμφάνισης ηπατικής νόσου μπορεί να εμφανιστούν, καθώς αυτά τα παιδιά μεγαλώνουν, θα πρέπει τα παιδιά να εξετάζονται προσεκτικά για σπληνομεγαλία και να υπόκεινται σε τακτική καταμέτρηση των κυττάρων του αίματος για την έγκαιρη διάγνωση κυτταροπενιών¹³⁶.

Αντίθετα, οι έφηβοι και ενήλικοι ασθενείς παρουσιάζουν πιο συχνά επιπλοκές εξαιτίας της πυλαίας υπέρτασης, όπως η κίρση αιμορραγία του οισοφάγου, η σπληνομεγαλία και ο υπερσπληνισμός με λευκοπενία, η θρομβοκυτταροπενία, ή η αναιμία ²³⁴.

Επιπλέον έως και το 50 τοις εκατό των ασθενών που εμφανίζουν εκ γενετής ηπατική ίνωση (CHF) μπορεί να εμφανίζουν τμηματική διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων αγωγών (Νόσος Caroli), η οποία συνοδεύεται μερικές φορές από επεισόδια χολαγγειίτιδας ή σήψης, καθώς και επιπλοκές όπως η παρουσία χοληφόρου λάσπης ή χοληφόρου λιθίασης. Η ηπατοκυτταρική λειτουργία σπάνια εμφανίζεται παρόλα αυτά διαταραγμένη, και τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων εμφανίζονται μόνο περιστασιακά ήπια αυξημένα. Αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης ή ηπατικών ενζύμων μπορεί να υποδηλώνουν την πιθανότητα χολαγγειίτιδας¹³⁶.

Οι νεφροί των ασθενών με ARPKD μπορεί να είναι φυσιολογικοί, όσον αφορά την λειτουργία και την αρχιτεκτονική τους ή να παρουσιάζουν διαφόρου βαθμού εκτασία των συλλεκτικών αγωγών της μυελώδους μοίρας του νεφρού, ή μακροκυστική νόσο χωρίς ιδιαίτερη μεγέθυνση των νεφρών¹³⁶.

Δύο εργασίες έχουν περιγράψει περιπτώσεις ARPKD με πολλαπλά ενδοκρανιακά ανευρύσματα ²³⁵²³⁶. Παρόλα αυτά δεν είναι σαφές εάν ο επιπολασμός των ανευρυσμάτων αυτών είναι πράγματι αυξημένος στην ARPKD ή αν αυτές οι περιπτώσεις αποτελούν συμπτωματικά ευρήματα.

3.4 Κλινική αντιμετώπιση της ARPKD

Κλινικές μελέτες αναδεικνύουν ότι η πρόγνωση των παιδιών που πάσχουν από ARPKD και επιβιώνουν μετά τον πρώτο μήνα της ζωής τους είναι πολύ λιγότερο δυσσώφωνα από ότι ήταν αρχικά πιστευτό²²⁷²²⁸

Σε νεογνά-ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, θα πρέπει να αξιολογείται πλήρως η αιτία του συμπτώματος αυτού, η οποία μπορεί να είναι για παράδειγμα η πνευμονική υποπλασία, η μάζα της κοιλιακής χώρας εξαιτίας των διευρυμένων νεφρών, ο πνευμοθώρακας, το πνευμομεσοθώρακιο, η ατελεκτασία, η πνευμονία ή η καρδιακή ανεπάρκεια), θα πρέπει να αξιολογηθεί πλήρως, ώστε να προταθούν κατάλληλα μέσα τεχνητού αερισμού και επιθετικά μέτρα ανάνηψης¹³⁶.

Τα σοβαρά πληγέντα από τη νόσο νεογνά, μπορεί να απαιτήσουν μονομερείς ή διμερείς νεφρεκτομές για να διευκολυνθεί η αναπνοή και η διατροφή. Επιπλέον, θα πρέπει να εφαρμόζεται στα νεογνά, βρέφη και μικρά παιδιά ένα αυστηρό πρόγραμμα διατροφής με παράλληλη διόρθωση της οξέωσης και των άλλων διαταραχών των ηλεκτρολυτών, για τη βελτιστοποίηση της σωματικής και νοητικής ανάπτυξης του παιδιού¹³⁶.

Η υπέρταση ανταποκρίνεται γενικά καλά στον περιορισμό της λήψης άλατος και στα συνήθη αντιυπερτασικά φάρμακα, τα οποία προαναφέρθηκαν¹³⁶.

Παρόμοια με τους ασθενείς με άλλες νεφρικές κυστικές διαταραχές, οι ασθενείς με ARPKD είναι συνήθως επιρρεπείς σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, και κατά συνέπεια η χρήση ιατρικού εξοπλισμού όπως οι ουροκαθετήρες, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο όταν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ώστε να περιορίζεται η πιθανότητα λοίμωξης¹³⁶.

Για τα βρέφη με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, η περιτοναϊκή κάθαρση είναι προτιμότερη, αλλά τόσο η περιτοναϊκή κάθαρση, όσο και η αιμοκάθαρση είναι καλές επιλογές για τα παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια¹³⁶.

Επιπρόσθετα, η δυνατότητα μεταμόσχευσης νεφρού περιορίζεται από το μικρό μέγεθος του σώματος, αλλά σε έμπειρα ιατρικά κέντρα, μπορεί να πραγματοποιηθεί ακόμη και σε μικρά παιδιά με ελάχιστο βάρος 7 κιλά²³⁷. Πριν από την μεταμόσχευση, μπορεί να ενδείκνυται σπληνεκτομή για τα παιδιά-ασθενείς με έντονη λευκοπενία ή θρομβοπενία που προκαλείται από

υπερπληνισμό. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν εμβολιασμούς έναντι του πνευμονιόκοκκου, ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος αναπνευστικής λοίμωξης, ο οποίος μεγεθύνεται εξαιτίας της απουσίας του σπλήνα αδένου. Τα ποσοστά απόρριψης του μοσχεύματος και η επιβίωση του ασθενούς και του μοσχεύματος μετά τα 3 έτη από τη μεταμόσχευση δε διαφέρει από ό,τι σε ασθενείς με άλλες νεφρικές παθήσεις που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης νεφρών. Ακόμα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι η χολική σήψη αποτελεί συχνή επιπλοκή υπαίτια για τη θνησιμότητα στους ασθενείς που πάσχουν από ARPKD και υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης νεφρών²³⁸.

Οι ασθενείς που επιβιώνουν την παιδική ηλικία, καθώς και εκείνοι που διαγνώσκονται κατά τη διάρκεια της εφηβείας είναι πιθανό να χρειαστεί να υποβληθούν σε πυλαιοσυστηματική παράκαμψη για την πρόληψη απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών από κίρσους του οισοφάγου. Η νεφρική νόσος μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μετά από την επιτυχή παράκαμψη. Οι ασθενείς με συσχετιζόμενη μη-αποφρακτική διηπατικοχολική διάταση (νόσος Caroli) μπορεί να εμφανίζουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια χολαγγειίτιδας και μπορεί να απαιτούν αντιμικροβιακή θεραπεία ή τμηματική ηπατική εκτομή¹³⁶.

Τέλος, η συνδυαστική μεταμόσχευση ήπατος και νεφρών φαίνεται να ενδείκνυται για την υποστήριξη των ARPKD ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, οι οποίοι εμφανίζουν σημαντική διάταση του χοληδόχου πόρου και επεισόδια χολαγγειίτιδας¹³⁶.

4. Η ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

4.1 Η μέθοδος της νοσηλευτικής διεργασίας

Ως νοσηλευτική διεργασία ορίζεται μία ειδικά τροποποιημένη επιστημονική μέθοδος πέντε σταδίων, η οποία στηρίζεται στη μέθοδο ανάλυσης και επίλυσης προβλημάτων και περιλαμβάνει την επικοινωνία και αξιολόγηση του ασθενούς ατόμου, καθώς και της οικογένειας και του γενικότερου περιβάλλοντός του με στόχο τη νοσηλευτική διάγνωση, τον προγραμματισμό και την εφαρμογή συγκεκριμένων κλινικών παρεμβάσεων και, τελικά, την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων που εφαρμόστηκαν ²³⁹. Η νοσηλευτική διεργασία χρησιμοποιεί την επιστημονική μέθοδο για την επίλυση προβλημάτων (καθώς η μέθοδος δοκιμής-λάθους δεν είναι αποδεκτή στη νοσηλευτική και κλινική πράξη), ενώ η διαισθητική μέθοδος βάση της εμπειρίας του νοσηλευτή μπορεί να λειτουργήσει επικουρικά, με σχολαστικό έλεγχο, ως επιπλέον στοιχείο του λογικού συλλογισμού.

Η νοσηλευτική διεργασία στηρίζεται σε επιστημονικά στοιχεία τα οποία μπορούν να ερευνηθούν και να αξιολογηθούν και υποστηρίζεται από τη Νοσηλευτική θεωρία, ενώ περιγράφηκε για πρώτη φορά ως μία διαδικασία τεσσάρων σταδίων (σήμερα περιλαμβάνει πέντε στάδια) της νοσηλευτικής από την IdaJeanOrlando το 1958 ²⁴⁰. Το στάδιο της διάγνωσης προστέθηκε αργότερα για να δώσει γένεση στη σύγχρονη νοσηλευτική διεργασία.

Σήμερα, η νοσηλευτική διεργασία περιλαμβάνει πέντε στάδια και, πιο συγκεκριμένα, τα εξής:

1. Αξιολόγηση αναγκών και προβλημάτων του ασθενούς
2. Διάγνωση
3. Σχεδιασμός ενδεδειγμένων νοσηλευτικών παρεμβάσεων
4. Εφαρμογή των παρεμβάσεων αυτών
5. Εκτίμηση της αποτελεσματικότητάς τους/επαναξιολόγηση του ασθενούς.

Τα στάδια αυτά μπορούν να εφαρμοσθούν κυκλικά για όσες φορές χρειαστεί, με σκοπό τη βελτίωση της υγείας του ασθενούς ²⁴⁰.

4.1.1 Αξιολόγηση του ασθενούς

Ο νοσηλευτής οφείλει να πραγματοποιήσει μια ολιστική νοσηλευτική αξιολόγηση των αναγκών τόσο του ασθενούς ατόμου, όσο και του γενικότερου περιβάλλοντός του (οικογενειακού ή κοινωνικού) ασχέτως από το λόγο που οδήγησε στη συνάντηση με το νοσηλευτή (π.χ. εισαγωγή στο νοσοκομείο).

Για τη σωστή νοσηλευτική αξιολόγηση θα πρέπει να συλλεχθούν τόσο υποκειμενικά στοιχεία όσο και αντικειμενικά δεδομένα χρησιμοποιώντας ένα πλαίσιο νοσηλευτικής, όπως τα ως λειτουργικά πρότυπα υγείας της Marjory Gordon.

Η νοσηλευτική αξιολόγηση αποτελεί το σημείο εκκίνησης για την επίτευξη της νοσηλευτικής διάγνωσης και, κατά συνέπεια, είναι σημαντικό να γίνει με προσοχή. Γι' αυτό και είναι σημαντικό να χρησιμοποιείται ένα αναγνωρισμένο πλαίσιο νοσηλευτικής αξιολόγησης για τον εντοπισμό προβλημάτων, πιθανών κινδύνων και αναμενόμενων αποτελεσμάτων, στο πλαίσιο της προώθησης της υγείας του ασθενούς. Τέτοια πλαίσια βασίζονται σε κλινικά δεδομένα και χρησιμοποιούν για τη συλλογή τους τις κάτωθι μεθόδους²⁴¹:

1. Συνέντευξη του ασθενούς
2. Σωματική κλινική εξέταση
3. Λήψη ατομικού ιατρικού ιστορικού (συμπεριλαμβανομένων των διατροφικών στοιχείων)
4. Λήψη/Εκθεση οικογενειακού ιστορικού
5. Συλλογή διαγνωστικών δεδομένων
6. Παρατήρηση του ασθενούς.

4.1.2 Κλινική και Νοσηλευτική Διάγνωση

Ενώ η κλινική διάγνωση πραγματοποιείται κατά περίπτωση, από το ιατρικό προσωπικό κατά κύριο λόγο, και στοχεύει στην ακριβή αξιολόγηση της αιτιολογίας και της βαρύτητας της ασθένειας του πάσχοντος, η νοσηλευτική διάγνωση αντιπροσωπεύει την κλινική κρίση του

νοσηλευτή σχετικά με τα πραγματικά ή δυνητικά προβλήματα κατά της υγείας ή της ζωής του ασθενούς τα οποία επηρεάζουν τον ίδιο τον ασθενή, την οικογένειά του, η το περιβάλλον του.

Η ακρίβεια της νοσηλευτικής διάγνωσης επιτυγχάνεται υπό την προϋπόθεση ο νοσηλευτής να είναι σε θέση να προσδιορίσει με σαφήνεια και να συνδέσει με τα κύρια χαρακτηριστικά της πάθησης του ασθενούς, οποιονδήποτε παράγοντα κινδύνου διαπιστώσει κατά την εκτίμηση της υγείας του ασθενούς. Πολλαπλές νοσηλευτικές διαγνώσεις μπορούν κατά συνέπεια να πραγματοποιηθούν για έναν ασθενή.

4.1.3 Η φάση του σχεδιασμού και των νοσηλευτικών παρεμβάσεων

Σε συμφωνία με τον πελάτη, ο νοσηλευτής εξετάζει το κάθε ένα από τα προβλήματα που εντοπίστηκαν στην διαγνωστική φάση. Όταν υπάρχουν πολλαπλές νοσηλευτικές διαγνώσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν, για τον ίδιο ασθενή, ο νοσηλευτής θα πρέπει να αποφασίσει σχετικά με την προτεραιότητα που θα δώσει στην κάθε μια, πρώτα ανάλογα με τη σοβαρότητά τους και το κίνδυνο πρόκλησης πιο σοβαρής βλάβης που ενέχουν.

Για κάθε πρόβλημα που πρόκειται να αντιμετωπισθεί θα πρέπει οπωσδήποτε να οριστεί, εκ μέρους του νοσηλευτή ένας στόχος με μετρήσιμα αποτελέσματα (για παράδειγμα στην περίπτωση αντιμετώπισης πιθανής υπέρτασης, μία τιμή αρτηριακής πίεσης – στόχο). Για κάθε έναν από αυτούς τους στόχους, ο νοσηλευτής θα πρέπει στη συνέχεια να επιλέξει κατάλληλες νοσηλευτικές παρεμβάσεις που θα βοηθήσουν την επίτευξή του, πάντοτε σε συμφωνία με τις ιατρικές οδηγίες και τη συναίνεση του ασθενούς.

Μια κοινή μέθοδος διαμόρφωσης και αξιολόγησης των αναμενόμενων αποτελεσμάτων είναι η βασισμένη σε κλινικά δεδομένα Ταξινόμηση Νοσηλευτικών Αποτελεσμάτων (NursingOutcomesClassification), η οποία επιτρέπει τη χρήση τυποποιημένης γλώσσας που βελτιώνει τη συνοχή της νοσηλευτικής ορολογίας και του επιθυμητού αποτελέσματος. Αντίστοιχα, και οι επιλεγθείσες Νοσηλευτικές Παρεμβάσεις με βάση αυτό το σύστημα, μπορούν με τη χρήση τυποποιημένης ορολογίας να διευκολύνουν τον προσδιορισμό του τρόπου εφαρμογής τους, σε συνδυασμό με το φόρτο εργασίας του νοσηλευτικού προσωπικού και της στελέχωσης της νοσοκομειακής μονάδας.

Το αποτέλεσμα της φάσης σχεδιασμού, οφείλει να είναι ένα καλά καθορισμένο και λογικά σχεδιασμένο πλάνο νοσηλευτικής φροντίδας του ασθενούς.

4.1.4 Εφαρμογή του πλάνου νοσηλευτικής φροντίδας

Κατά την εφαρμογή του πλάνου νοσηλευτικής φροντίδας ο νοσηλευτής υλοποιεί το σχέδιο νοσηλευτικής φροντίδας, εκτελώντας τις προσδιορισμένες παρεμβάσεις που επιλέχθηκαν για να βοηθήσουν την επίτευξη των στόχων που τέθηκαν. Η ανάθεση καθηκόντων σε άλλα μέλη του νοσηλευτικού προσωπικού και η παρακολούθηση για τη διασφάλιση της σωστής εφαρμογής τους υπάγονται στο στάδιο αυτό. Με βάση τα παραπάνω, στη φάση εφαρμογής του πλάνου νοσηλευτικής φροντίδας, ο νοσηλευτής είναι υπεύθυνος για τις παρακάτω ενέργειες:

1. Αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς τη χρονική στιγμή ακριβώς πριν την εκτέλεση της εφαρμογής για τη διαπίστωση πιθανών αλλαγών της υγείας του ασθενούς που μπορεί να απαιτούν τροποποίηση του αρχικού νοσηλευτικού πλάνου
2. Καθορισμός της πιθανής απαιτούμενης ανάγκης για βοήθεια εκ μέρους τρίτων προσώπων
3. Εφαρμογή των νοσηλευτικών οδηγιών
4. Ανάθεση και την επίβλεψη κάποιων από τις εν λόγω δραστηριότητες σε μέλη του νοσηλευτικού προσωπικού ή/και του περιβάλλοντος του ασθενούς, εάν απαιτείται. Καθορισμός του διαμοιρασμού καθηκόντων για τη σωστή εφαρμογή του νοσηλευτικού πλάνου.

4.1.5 Αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και επανεκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς

Ο νοσηλευτής αξιολογεί την πρόοδο προς την επίτευξη των στόχων-αποτελεσμάτων που επισημαίνονται στις προηγούμενες φάσεις. Αν η πρόοδος προς την κατεύθυνση του στόχου είναι ιδιαίτερα αργή, ή αν παρατηρείται παλινδρόμηση της κατάστασης της υγείας του ασθενούς, ο νοσηλευτής θα πρέπει να αλλάξει το πλάνο της νοσηλευτικής φροντίδας ανάλογα.

Αντιστρόφως, εάν ο στόχος έχει επιτευχθεί, τότε η συγκεκριμένη παράμετρος της νοσηλευτικής φροντίδα μπορεί να διακοπεί. Νέα προβλήματα μπορούν να εντοπιστούν σε αυτό το στάδιο, και ως εκ τούτου η διαδικασία θα πρέπει ξεκινήσει ξανά από την αρχή, κυκλικά επαναλαμβανόμενη για όσο χρειάζεται.

4.2 Η νοσηλευτική διεργασία στην πολυκυστική νόσο των νεφρών ²⁴²

4.2.1 Αξιολόγηση και διάγνωση του ασθενούς με PKD

Η αξιολόγηση και διάγνωση του ασθενούς με PKD, αφορά τόσο στη λήψη ιστορικού, όσο και στην εύρεση φυσικών ευρημάτων.

Η λήψη ιστορικού πρέπει να εξασφαλίζει πληροφορίες σχετικά με τα παρακάτω:

- Την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού Πολυκυστικής Νόσου των Νεφρών
- Την εμφάνιση πολυουρίας
- Την πιθανή παρουσία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος το τελευταίο διάστημα
- Την παρουσία πονοκεφάλων
- Την παρουσία πόνου στην πλάτη ή τα πλευρά
- Την εμφάνιση ακαθάριστης αιματοουρίας
- Την ύπαρξη κοιλιακού άλγους, κυρίως επιδεινούμενου κατά την άσκηση και βελτιούμενου κατά την κατάκλιση/ανάπαυση.

Τα φυσικά ευρήματα που θα πρέπει να εξετάζονται στην αξιολόγηση του ασθενούς αφορούν τα παρακάτω:

- Υπέρταση
- Μικροσκοπική ή ακαθάριστη αιματοουρία, πιθανή πρωτεϊνουρία ή βακτηριουρία
- Αυξημένη κοιλιακή περίμετρο
- Σημάδια διευρυνόμενης μάζας των νεφρών, προτιμάται η μαγνητική τομογραφία (MRI) ως απεικονιστική μέθοδος)
- Κατάφωρη διόγκωση των νεφρών (σε προχωρημένα στάδια), προτιμάται η μαγνητική τομογραφία (MRI) ως απεικονιστική μέθοδος
- Κακοσμία των ούρων

- Ωχρότητα
- Διαταραχές των ηλεκτρολυτών (υπερκαλιαιμία, υποασβεσταιμία, υπονατριαιμία, υπερφωσφαταιμία)
- Αυξημένος αιματοκρίτης
- Μειωμένη αλβουμίνη ορού

4.2.2 Σχεδιασμός του πλάνου της νοσηλευτικής παρέμβασης

Στο σχεδιασμό του πλάνου νοσηλευτικών παρεμβάσεων θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν τόσο η νοσηλευτική διάγνωση, όσο και το επιθυμητό αποτέλεσμα. Στη νοσηλευτική διάγνωση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν οι εξής παράμετροι:

- Η παρουσία οξύ πόνου
- Η παρουσία χρόνιου πόνου
- Ο ελλιπής όγκος υγρών
- Τα συμπτώματα κόπωσης του ασθενούς
- Η διαταραχές στην ούρηση
- Η ανικανότητα του ασθενούς να διαχειριστεί την πάθησή του αποτελεσματικά.
- Ο κίνδυνος μη επαρκούς νεφρικής αιμάτωσης
- Ο κίνδυνος για λοίμωξη
- Ο κίνδυνος τραυματισμού

Οι νοσηλευτικοί στόχοι που θα πρέπει κατά συνέπεια να θέτονται κατά το σχηματισμό πλάνου νοσηλευτικής παρέμβασης, θα πρέπει να είναι οι παρακάτω:

- Ο ασθενής να αναφέρει ότι αισθάνεται πιο άνετα
- Ο προσδιορισμός αποτελεσματικών μέτρων για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου
- Η επίτευξη της διατήρησης της ισορροπίας των υγρών
- Ο ασθενής να κατανοεί και να μπορεί να εκφράζει τη σημαντικότητα της εξισορρόπησης της κατάστασής του.
- Ο ασθενής να μπορεί να είναι δραστήριος, με επαρκείς περιόδους ανάπαυσης.
- Ο ασθενής και ο νοσηλευτής να αποκτήσουν επαρκή εμπειρία, στην διαχείριση της κατάστασης του ουροποιητικού του ασθενούς

- Ο ασθενής να αναπτύξει συμπεριφορές που να αναδεικνύουν την προσαρμογή του σε ένα νέο τρόπο ζωής, ο οποίος περιλαμβάνει την ασθένεια
- Ο ασθενής να διαθέτει επαρκή νεφρική λειτουργία
- Ο ασθενής να παραμείνει απαλλαγμένος από σημάδια λοίμωξης
- Η αποφυγή ή η ελαχιστοποίηση των επιπλοκών.

4.2.3 Το πλάνο της νοσηλευτικής παρέμβασης

Με βάση τα προαναφερθέντα σημεία, καθώς και ότι αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο σχετικά με τη διάγνωση, τις πιθανές επιπλοκές και την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου, η βασική νοσηλευτική παρέμβαση στον ασθενή που πάσχει από PKD περιλαμβάνει συνοπτικά τα παρακάτω βήματα ²⁴³:

- Ιστορικό: Λήψη του ιστορικού του ασθενούς για την εκτέλεση της αξιολόγησης.
- Ζωτικά σημεία/Ηλεκτρολύτες: Παρακολούθηση των ζωτικών σημείων του ασθενούς, και ιδίως της αρτηριακής πίεσης, της νεφρικής λειτουργίας και του ρυθμού αποβολής ούρων, καθώς και της ενυδάτωσης, και της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών του ασθενούς. Χορήγηση συμπληρωμάτων των ηλεκτρολυτών, δεσμευτών καλίου ή άλλων φαρμάκων έναντι της ανισορροπίας των ηλεκτρολυτών, εάν απαιτείται.
- Σωματικό βάρος: Καθημερινή παρακολούθηση του βάρους του σώματος του ασθενούς.
- Άσκηση: Ενθάρρυνση της φυσικής άσκησης εκ μέρους του ασθενούς για τον περιορισμό της υπέρτασης και άλλων συμπτωμάτων, στο βαθμό που γίνεται καλά ανεκτή, στα πρώιμα στάδια της νόσου. Αποφυγή εξ επαφής άσκησης στους ασθενείς προχωρημένου σταδίου, λόγω κινδύνου τραυματισμού.
- Οίδημα: Αξιολόγηση πιθανής παρουσίας οιδήματος και λήψη προληπτικών μέτρων και μέτρων αντιμετώπισης για τη διασφάλιση της διατήρησης της ακεραιότητας του δέρματος.
- Αιμοκάθαρση: Παραπομπή και προετοιμασία του ασθενούς για αιμοκάθαρση (στην περίπτωση που απαιτείται).
- Υπέρταση: Χορήγηση των κατάλληλων φαρμάκων σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού, συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών φαρμάκων, των αναστολέων ACE και αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, για τον έλεγχο της πιθανής υπέρτασης (αν ο ασθενής λαμβάνει διουρητικά φάρμακα, θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα ορού

αίματος για την αξιολόγηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών, και ιδιαίτερα του καλίου, το οποίο μπορεί να μειωθεί).

- Πόνος: Παροχή φαρμάκων για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την εξασφάλιση της άνεσης του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων των οπιοειδών αναλγητικών, υποδόριων οπιοειδών εμφυτευμάτων ή περινεφρικών αναισθητικών ενέσεων για τον έλεγχο του πόνου. Επιπλέον μπορούν να εφαρμοστούν στον ασθενή τεχνικές χαλάρωσης και χρήση ηλεκτροδιέγερσης.
- Διατροφή: Παροχή υγρών και τροφών με βάση την κατάσταση του ασθενούς, ενθαρρύνοντας την αυξημένη λήψη υγρών εάν ο ασθενής εμφανίζει λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος και τον περιορισμό της λήψης υγρών ο ασθενής έχει νεφρική ανεπάρκεια. Η δίαιτα του ασθενούς με PKD οφείλει να είναι χαμηλή σε νάτριο.
- Παροχή υποστηρικτικής φροντίδας για την ελαχιστοποίηση των συμπτωμάτων.
- Λήψη δειγμάτων για ανάλυση και καλλιέργεια ούρων, με βάση τις οδηγίες του ιατρού, για την αξιολόγηση πιθανής αιματοουρίας, πρωτεϊνουρίας, και λοίμωξης.
- Λήψη δειγμάτων αίματος για εργαστηριακές εξετάσεις, όπως για τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού.
- Εξατομίκευση της φροντίδας του ασθενή κατά περίπτωση.
- Ενθάρρυνση του ασθενή να εκφράσει τα συναισθήματα και τις ανησυχίες του, ιδίως σε σχέση με πιθανή εξέλιξη της νόσου και κατάλληλη υποστήριξη και καθοδήγησή του.
- Προετοιμασία του ασθενούς και της οικογένειάς του για πιθανή μεταμόσχευση νεφρού ή χειρουργική επέμβαση.
- Ενθάρρυνση των γονέων ενός παιδιού με τη βρεφική μορφή PKD για την αναζήτηση γενετικής συμβουλευτικής.
- Παροχή συμβουλών στον ασθενή και την οικογένειά του σχετικά με τους υπάρχοντες φορείς κοινωνικής υποστήριξης των ασθενών με PKD, ανάλογα με τον τόπο διαμονής τους.

Παρακάτω επισυνάπτεται ενδεικτικό περιστατικό νοσηλείας ασθενούς με ADPKD σε νεφρολογική κλινική καθώς και πίνακας με τη νοσηλευτική διεργασία που ακολουθήθηκε:

4.2.3 Περιστατικό ADPKD – Νοσηλευτική διεργασία

Ο ασθενής Α. Σ. ετών 58, πάσχων από ADPKD εισήχθη στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών “Παναγία η Βοήθεια”, στην Νεφρολογική Κλινική στις 23-4-2016, με συμπτώματα έντονου κοιλιακού άλγους και ακαθάριστης αιματουρίας.

Κατά την εισαγωγή πραγματοποιήθηκε λήψη ιατρικού και νοσηλευτικού ιστορικού καθώς και μέτρηση των ζωτικών σημείων του ασθενούς, μέτρηση βάρους, φυσική εξέταση, καθώς και υπερηχογράφημα κάτω κοιλίας, αιματολογικές εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένης ανάλυσης των ηλεκτρολυτών του ασθενούς), καθώς και γενικές εξετάσεις ούρων (συμπεριλαμβανομένης καλλιέργειας ούρων), ώστε να διαπιστωθούν πιθανές, σχετικές με την πολυκυστική νόσο των νεφρών, επιπλοκές. Βάσει του ιατρικού του ιστορικού, ο ασθενής είχε αντιμετωπίσει στο παρελθόν λοιμώξεις του ουροποιητικού εξαιτίας της παρουσίας της ADPKD, και υπέρταση ως επιπλοκή της νόσου, για την οποία λάμβανε χρόνια κατάλληλο φαρμακευτικό σχήμα (αναστολείς ACE).

Από τις εξετάσεις και τις διαθέσιμες πληροφορίες εξήχθη το συμπέρασμα πως ο ασθενής παρουσίασε νεφρολιθίαση και λοίμωξη της ουροδόχου κύστης, ως επιπλοκή της νόσου. Με την βοήθεια πληροφοριών κατά την λήψη του νοσηλευτικού ιστορικού ανευρέθησαν τα εξής συμπτώματα: Έντονο κοιλιακό άλγος χαμηλά στην κοιλιά και πίσω στη μέση, ακαθάριστη αιματουρία, δυσκολία στην ούρηση και συχνουρία. Παράλληλα, διαπιστώθηκε ότι ο ασθενής εμφάνιζε μετρίου βαθμού υπέρταση.

Στον κάτωθι πίνακα (Πίνακας 4.1) συνοψίζονται τα συμπτώματα/ευρήματα σχετικά με την υγεία του ασθενούς, καθώς η νοσηλευτική διεργασία που ακολουθήθηκε:

Πίνακας 4.1 Περιστατικό ασθενούς ADPKD και ακολουθούμενη νοσηλευτική διεργασία				
Αξιολόγηση	Αντικειμενικοί σκοποί	Προγραμματισμός Νοσηλευτικής Φροντίδας	Εφαρμογή Νοσηλευτικής Φροντίδας	Εκτίμηση Αποτελέσματος
1. Έντονο κοιλιακό άλγος	Ανακούφιση του ασθενούς από το αίσθημα πόνου. Ηρεμία του ασθενούς.	Χορήγηση κατάλληλων αναλγητικών φαρμάκων για την ανακούφιση του ασθενούς. Χορήγηση οπιοειδών αναλγητικών εάν ο πόνος επιμείνει.	Χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ως παυσίπονα Χορήγηση οπιοειδούς αναλγητικού	Ο πόνος υποχώρησε μετά τη χορήγηση του οπιοειδούς αναλγητικού, ο ασθενής παρέμεινε ήρεμος.

		Αντιμετώπιση της αιτίας του πόνου (νεφρολιθίαση λοίμωξη, βλ. παρακάτω).		
2. Νεφρολιθίαση	Απομάκρυνση των νεφρικών λίθων.	Επιλογή κατάλληλης μεθόδου απομάκρυνσης των νεφρικών λίθων, με βάση τα δεδομένα του υπερηχογραφήματος, κατάλληλη διαίτα για την υποβοήθηση της αποβολής των λίθων.	Εφαρμόστηκε εξωσωματική λιθοτριψία με κρουστικά κύματα. Παράλληλα ενθαρρύνθηκε η διαίτα με πολλά υγρά για την υποβοήθηση της αποβολής των υπολειμμάτων των λίθων. Ακολούθησε επανεκτίμηση με υπερηχογράφημα.	Οι λίθοι απομακρύνθηκαν, ο πόνος βελτιώθηκε σημαντικά
3. Λοίμωξη της ουροδόχου κύστης	Αντιμετώπιση της λοίμωξης.	Προετοιμασία κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής (αντιβιοτικά), μετά από καλλιέργεια ούρων και εκτέλεση αντιβιογράμματος.	Χορήγηση κατάλληλου αντιβιοτικού (Σιπροφλοξασίνη) για τρεις ημέρες και επανεκτίμηση.	Εξάλειψη της λοίμωξης της ουροδόχου κύστης.
4. Υπέρταση	Επαναφορά της αρτηριακής πίεσης στα φυσιολογικά επίπεδα	Επαναπροσαρμογή του αντιυπερτασικού σχήματος και της διαίτας που λαμβάνει ο ασθενής, σε συνδυασμό με συχνό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.	Χορήγηση αναστολέων ACE σε προσαρμοσμένη δοσολογία και συχνότητα. Συχνή λήψη ζωτικών σημείων για τον έλεγχο της πορείας του ασθενούς. Εφαρμογή διαίτας χαμηλής σε νάτριο.	Η αρτηριακή πίεση επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα. Ο ασθενής εξήχθη από τη μονάδα.

5. ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ

5.1 Σύγχρονες, προσφάτως εφαρμοσμένες θεραπείες – Η κλινική μελέτη HALT-PKD

Στην πολυκυστική νόσο των νεφρών, όπως προαναφέρθηκε, τα περισσότερα προβλήματα σχετίζονται με αυτή καθαυτή την παρουσία των κύστεων και, κατά συνέπεια, ερευνώνται πιθανές εξειδικευμένες θεραπείες, οι οποίες θα προλαμβάνουν ή θα καθυστερούν την εξέλιξη της νόσου ²⁴⁴.

Όπως προαναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, οι σύγχρονες, τεχνολογικά καινοτόμες μέθοδοι αντιμετώπισης για την PKD επικεντρώνονται κυρίως στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς, καθώς και στην πρόληψη πιθανών επιπλοκών, και πιο συγκεκριμένα στη βελτιστοποίηση παραγόντων κινδύνου του καρδιαγγειακού συστήματος, τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, τη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας, την εφαρμογή προγράμματος διατροφής με χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο και πρωτεΐνης, τη διαχείριση της αναιμίας, τη θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, και την παροχή κατάλληλης συμβουλευτικής στον ασθενή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, καθώς και αξιολόγηση της καταλληλότητας του ασθενούς ως υποψήφιο για μεταμόσχευση. Επιπλέον, αντιμετωπίζονται οι σχετιζόμενες με τις κύστες επιπλοκές, όπως ο πόνος, η πιθανή αιμορραγία και μόλυνση των κύστεων, καθώς και η αντιμετώπιση των πιθανών νεφρολιθιάσεων που μπορεί να εμφανίζουν οι ασθενείς ²⁴⁴.

Παρόλα αυτά, αξίζει να αναφερθεί ότι μία ευρύτατη κλινική μελέτη, την μελέτη HALT-PKD(NCT00283686), αν και δεν στόχευσε τους συγκεκριμένους αιτιολογικούς μηχανισμούς της δημιουργίας και της ανάπτυξης των κύστεων, εξέτασε παρόλα αυτά την αποτελεσματικότητα του διπλού αποκλεισμού με χρήση φαρμακευτικών αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης σε συνδυασμό με τον επιθετικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης επί του ρυθμού εξέλιξης της πρώιμου σταδίου ADPKD²⁴⁵.

Η εν λόγω μελέτη αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερης μελέτη που έχει διεξαχθεί ποτέ για την ADPKD. Ένα μοναδικό χαρακτηριστικό της εν λόγω μελέτης αποτελεί ότι ο κύριος καταληκτικός στόχος της ήταν η μελέτη του συνολικού όγκου των νεφρών, ο οποίος αξιολογήθηκε κάθε 2 χρόνια ομοιόμορφα στις ομάδες συμμετεχόντων, με χρήση μαγνητικής τομογραφίας. Επιπρόσθετα, η μελέτη HALT-PKD συμπεριλάμβανε επίσης μια ποικιλία

κλινικών δεδομένων και βιολογικών υλικών στη διαδικασία εξαγωγής συμπερασμάτων, συμπεριλαμβανομένων της γονιδιωματικής ανάλυση, επιτρέποντας την πραγματοποίηση μελλοντικών μελετών για τη συσχέτιση γονοτύπου-φαινοτύπου στην ADPKD. Στη μελέτη μελετήθηκε η επίδραση ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACEinhibitor) σε συνδυασμό με έναν αναστολέα του υποδοχέα της αγγιοτενσίνης, έναντι του συνδυασμού του αναστολέα ACE με εικονικό φάρμακο (placebo). Πρωτεύον στόχος ήταν η παρακολούθηση της αλλαγής του συνολικού όγκου των νεφρών με την πάροδο του χρόνου. Στο δευτερομέρος, μελετήθηκαν οι ίδιοι φαρμακευτικοί συνδυασμοί, με διατήρηση της αρτηριακής πίεσης έτσι ώστε να είναι μικρότερη και ίση των 130/80 mmHg²⁴⁴. Η μελέτη HALT-PKD ανέδειξε ότι η χρήση του αναστολέα ACE μπορεί μόνη της να ελέγξει επαρκώς την υπέρταση σε ποσοστό μεγαλύτερο του 70 τοις εκατό των ασθενών με ADPKD, γεγονός το οποίο δικαιολογεί τη χρήση της ως πρώτης γραμμής θεραπεία για την υπέρταση σε αυτή την ασθένεια²⁴⁵.

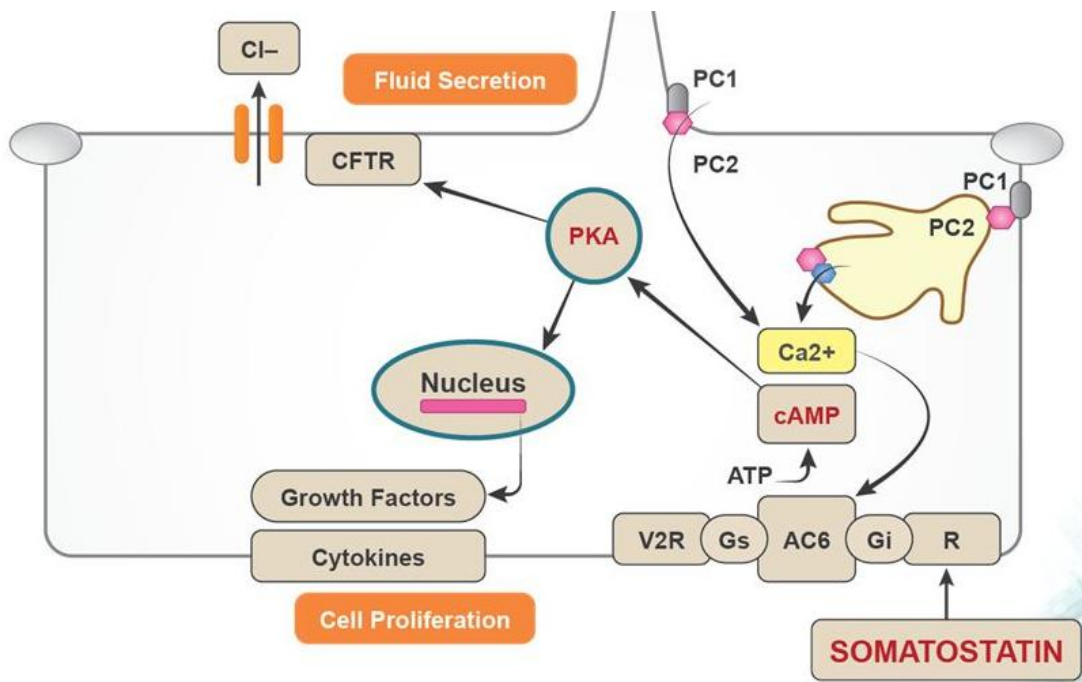
Σε νέους ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα από ό, τι συνιστάται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (αρτηριακή πίεση μικρότερη ή ίση της 110/70 mmHg) μείωσε το ποσοστό της αύξησης του όγκου των νεφρών, ενώ ελάττωσε την αύξηση της νεφρικής αγγειακής αντίστασης, την απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα (στοιχεία που με βάση τον CRISP είναι προάγγελοι της μείωσης της νεφρικής λειτουργικότητας), ενώ μείωσε οριακά (μετά τους πρώτους τέσσερις μήνες της θεραπείας) την πρόοδο της μείωσης του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR)²⁰⁶.

Το συνολικό αποτέλεσμα της χαμηλής πίεσης του αίματος στην ανάπτυξη νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, ωστόσο, δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Έτσι, η συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, παρότι αρκετά εμπειριστατωμένη, απέδωσε συζητήσιμα και αμφιλεγόμενα αποτελέσματα σε σχέση με τη χρήση του συνδυασμού των εν λόγω φαρμάκων για την αναστολή της πρόοδου της ADPKD **Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.**

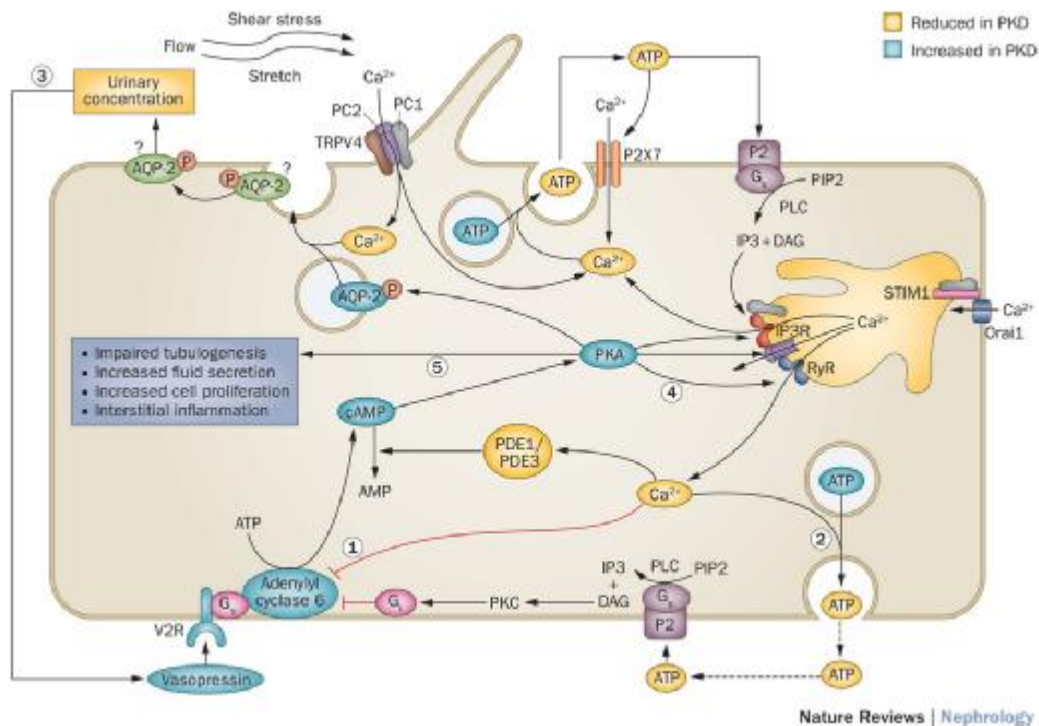
5.2 Άλλοι πειραματικοί στόχοι θεραπείας της PKD

5.2.1 Η βασοπρεσίνη, οι υποδοχείς της σωματοστατίνης και η εξαρτώμενες από το cAMP οδοί σηματοδότησης

Ο κύριος στόχος της μελέτης της φαρμακολογικής στόχευσης των οδών μεταγωγής σήματος της βασοπρεσίνης και της σωματοστατίνης, αφορά στη μείωση των ενδοκυτταρικών επίπεδων του κυκλικού AMP (cAMP), με δυνητικό αποτέλεσμα την μείωση του ρυθμού ανάπτυξης των κύστεων και του ρυθμού προόδου της ασθένειας (Εικόνα 5.1, 5.2)



Εικόνα 5.1 Ο μηχανισμός δράσης της σωματοστατίνης ως στόχος θεραπείας. Πηγή: www.slideplayer.com^{ab}.



Εικόνα 5.2 Η δράση της βασοπρεσίνης και η οδός μεταγωγής σήματός της ως φαρμακευτικός στόχος στην PKD. Πηγή: www.nature.com^{ac}.

Η υπόθεση αυτή υποστηρίχθηκε από το γεγονός ότι η φαρμακολογική και γενετική αναστολή της κυτταρικής απόκρισης της βασοπρεσίνης, οδηγεί στην αντιστροφή του φαινοτύπου της PKD σε ζωικά μοντέλα τρωκτικών της ασθένειας²⁴⁶.

Με βάση την παραπάνω υπόθεση σχεδιάστηκε η κλινική μελέτη TEMPO 3:4, με στόχο τη μελέτη της εξέλιξης του συνολικού όγκου των νεφρών, των επιπλοκών της PKD και την ασφάλεια των εν λόγω φαρμάκων – αναστολέων του υποδοχέα-2 της βασοπρεσίνης. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν tolvartan (αναστολέας του υποδοχέα-2 της βασοπρεσίνης) για 3 χρόνια, η αύξηση του συνολικού όγκου των νεφρών ήταν λιγότερο ταχεία, η μείωση της νεφρικής λειτουργίας ήταν βραδύτερη και εμφανίστηκαν λιγότερες σχετιζόμενες με την PKD επιπλοκές, όπως πόνος στα νεφρά. Ωστόσο, θεραπεία δεν έγινε καλά ανεκτή, αφού το 8,3 τοις εκατό των ασθενών που την έλαβαν εμφάνισαν σοβαρή αποβολή ύδατος, γεγονός που οδήγησε στη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου. Επιπρόσθετα, το 4,9 τοις εκατό που πήραν tolvartan εμφάνισε κλινικά σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Μετά τη διακοπή του tolvartan, η αύξηση του συνολικού όγκου των νεφρών συνεχίστηκε με τον πριν τη θεραπεία

ρυθμό της ²⁴⁷, γεγονός που υποδεικνύει ότι η παράτυπη (off-label) χρήση του tolvaptan για την αντιμετώπιση της PKD δεν υποστηρίζεται²⁴⁴.

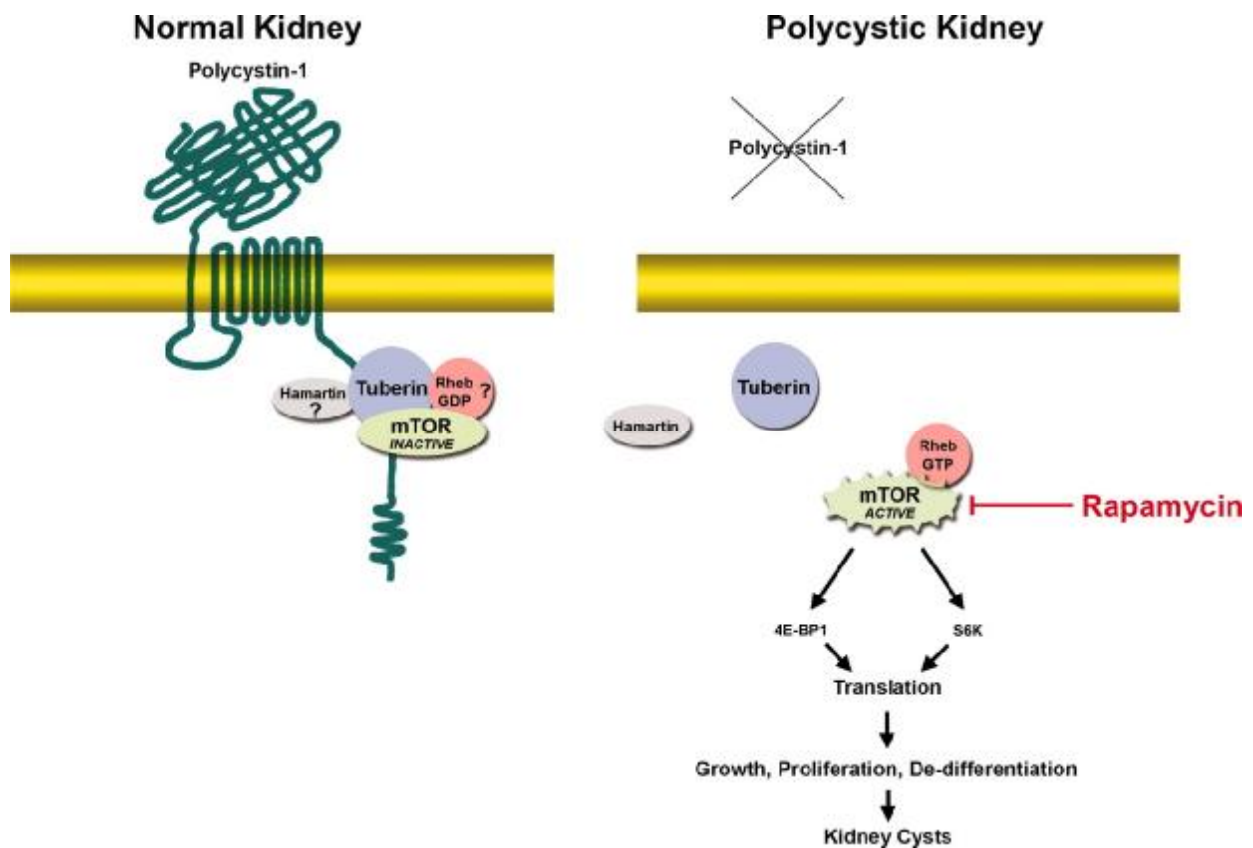
Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η καταστολή της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης με την ελεύθερη πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων νερού μπορεί να παράγει θετικά αποτελέσματα στην εξέλιξη της PKD²⁴⁸. Το αν η αυξημένη ελεύθερη πρόσληψη νερού μπορεί να μεταφραστεί σε μια ουσιαστική θεραπεία παραμένει υπό αμφισβήτηση και χρειάζεται περαιτέρω αξιολόγηση.

Επιπλέον, η χρήση αναλόγων της σωματοστατίνης που μπορούν να ενεργοποιήσουν τον υποδοχέα της, εμφανίζουν επίσης θεραπευτικό ενδιαφέρον. Ανάλογα της σωματοστατίνης όπως το octreotide, το pasireotide και το lanreotide έχουν μελετηθεί σε μικρό αριθμό κλινικών μελετών (NCT00309283, NCT00426153, NCT01354405 και NCT00309283). Στις μικρές αυτές μελέτες και σε σύντομα χρονικά διαστήματα, εμφανίζεται θετική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των αναλόγων και τη μείωση του ρυθμού ανάπτυξης του ήπατος και του νεφρού ²⁴⁹. Τα εν λόγω φάρμακα χορηγούνται ως ενέσιμα, ενώ παρενέργειες που αξίζει να αναφερθούν περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή της ένεσης, διάρροια, κοιλιακές κράμπες και ανάπτυξη αερίων. Πιο συγκεκριμένα σε μελέτες τόσο σε ζωικά μοντέλα (ποντικοί) της PKD, όσο και σε ασθενείς, αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της μηνιαίας χορήγησης αναλόγων της σωματοστατίνης και διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του συνολικού όγκου των νεφρών μετά από ένα έτος (αλλά όχι μετά από τρία έτη) σε ασθενείς, σημαντική μείωση του ρυθμού προόδου των κύστεων (σε ποντικούς), μείωση της προόδου της ίνωσης των νεφρών και των επιπέδων του cAMP (σε ποντικούς)²⁵⁰. Καθώς όπως προαναφέρθηκε ο κύριος λόγος διακοπής της χορήγησης του tolvaptan ήταν ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας, η εν λόγω μελέτη ανοίγει το ενδεχόμενο χρήσης του σε μικρότερη δόση, σε συνδυασμό με ανάλογα της σωματοστατίνης, για την επίτευξη του επιθυμητού θεραπευτικού αποτελέσματος με μειωμένες παρενέργειες **Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης..**

5.2.2 Η οδός μεταγωγής σήματος mTOR

Οι μελέτες που αξιολογούν την αναστολή της οδού mTOR (Εικόνα 5.3) δεν έχουν αναδείξει ιδιαίτερα ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Μία κλινική μελέτη, η μελέτη SIRENA ανέδειξε ήπια

μείωση στην αύξηση του συνολικού όγκου των νεφρών σε χρονικό διάστημα 6 μηνών, ενώ η κλινική μελέτη «EverolimusinADPKD» απέφερε παρόμοια αποτελέσματα σε μια περίοδο 2 ετών, αλλά δεν επετεύχθη στατιστική σημαντικότητα²⁵¹²⁵². Και στα δύο μελέτες, ο αρχικός συνολικός μέσος όγκος των νεφρών ήταν υψηλός και η σπειραματική διήθηση χαμηλή. Σε αντίθεση, οι ασθενείς που συμμετείχαν στην κλινική δοκιμή «SUISSEADPKD» εμφάνιζαν μικρότερη μέση αρχική τιμή συνολικού όγκου των νεφρών των 1.000 ml και μεγαλύτερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Στους ασθενείς αυτούς, τα ποσοστά της αύξησης του όγκου των νεφρών ανάμεσα σε αυτούς που έλαβαν αναστολέα και αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν πανομοιότυπα σε διάστημα 18 μηνών²⁵³. Καμία από τις μελέτες δεν έδειξε θεραπευτικό όφελος όσον αφορά τη διατήρηση της φυσιολογικής σπειραματικής διήθησης. Η σύντομη διάρκεια των μελετών και τα διαφορετικά αρχικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων δημιουργούν δυσκολία στην εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη χρησιμότητα της αναστολής mTOR σε αυτό το σημείο. Σημειώνεται, επίσης, ότι οι παρενέργειες της θεραπείας, όπως η ανοσοκαταστολή, η διάρροια, η ακμή και η βλεννογονίτιδα αντιπροσωπεύουν μια σημαντική ανησυχία και η αιτία για την εγκατάλειψη των εν λόγω μελετών χρήσης αναστολέων του mTOR στη θεραπεία της ADPKD²⁴⁴.



Εικόνα 5.3 Η αναστολή του mTOR στον πολυκυστικό νεφρό με χρήση ραπαμυκίνης. Πηγή: www.pnas.org^{ad}.

5.2.3 Αυξητικοί παράγοντες και σηματοδοτικές οδοί των κυτταροκινών

Τα μονοπάτια κυτταρικού πολλαπλασιασμού και οι τροποποιητικές οδοί του κυτταρικού κύκλου μπορούν να επηρεάσουν την κυστογένεση, ιδίως μέσω των ενζύμων ERB, Srcκινάσης, CDKκινάσης και της οδού STAT3/STAT6. Πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα έχουν σημειωθεί με χρήση του αναστολέα της CDKκινάσης roscovitine. Ο αναστολέας αυτός επάγει μία μακροχρόνια δράση μετά από μία εφάπαξ χορήγηση, σταματώντας την πρόοδο της κυστικής νεφρικής νόσου, σε δύο παθολογικά μοντέλα ποντικών²⁵⁴.

Επιπρόσθετα, η σηματοδοτική οδός του αυξητικού παράγοντα EGFέχει επίσης συνδεθεί με την κυστογένεση και, αναστολή του συγκεκριμένου παράγοντα, εμφανίζεται να μειώνει την πρόοδο της PKDσε ένα μοντέλο επίμυος. Επιπλέον, ο ειδικός για την Src-κινάση αναστολέας SKI-606, επίσης γνωστός ως bosutinib, φαίνεται να αλληλεπιδρά αναστέλλοντας την δημιουργία

νεφρικών κύστεων σε δύο μοντέλα τροφικών της PKD²⁵⁵, ενώ έχει τα τελευταία χρόνια ενταχθεί σε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 2 (NCT01233869).

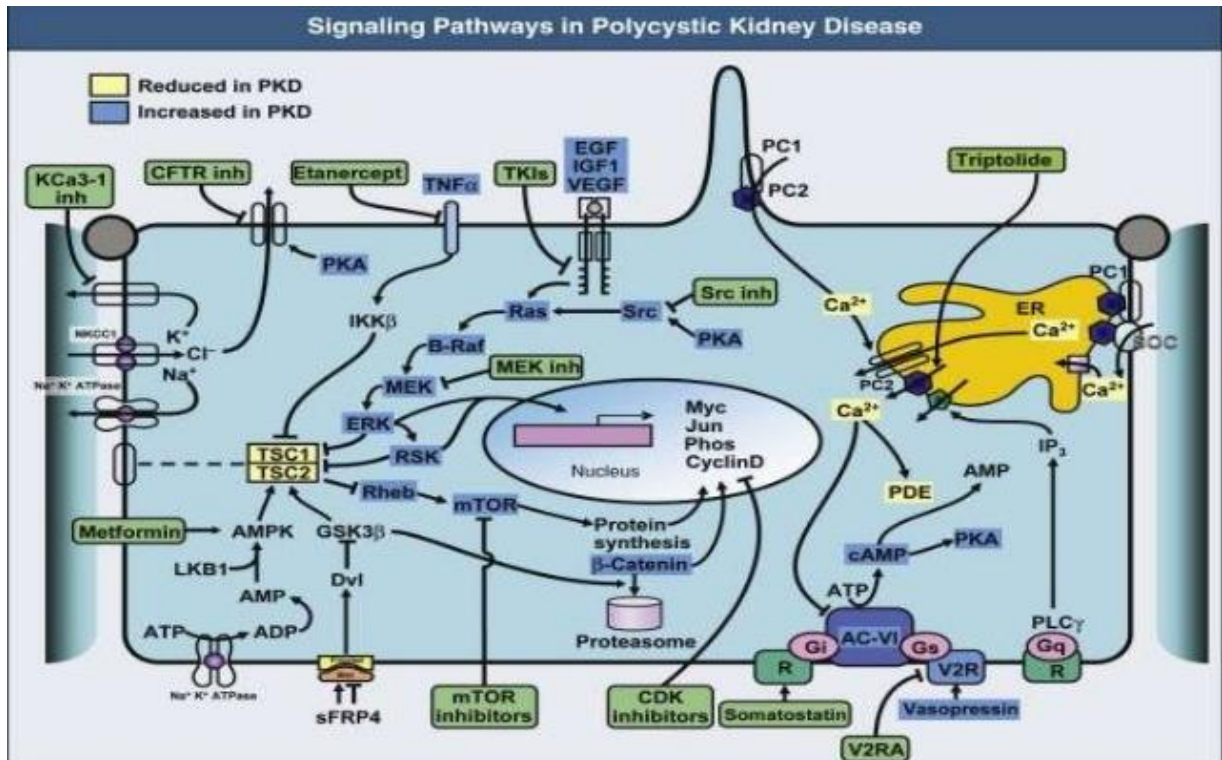
Ομοίως, ένα πειραματικό φάρμακο/ γενικός αναστολέας υποδοχέων πολλών αυξητικών παραγόντων, το οποίο ονομάζεται KD019 ερευνάται σε κλινική δοκιμή φάσης Ib/IIa (NCT01559363) η οποία, αυτή τη στιγμή βρίσκεται στο στάδιο εύρεσης συμμετεχόντων ²⁵⁶. Το KD019 έχει μελετηθεί μέχρι στιγμής, για την αντιμετώπιση του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου των πνευμόνων ²⁵⁷²⁵⁸.

Τέλος, πειραματικά δεδομένα αναδεικνύουν ότι οι φυτικές ενώσεις κουρκουμίνη και η πυριμεθαμίνη κατέχουν ανασταλτική επίδραση έναντι των οδών σηματοδότησης STAT3 και STAT6 σε ζωικά μοντέλα PKD, αλλά χρειάζεται επιπλέον μελέτη για τον καλύτερο χαρακτηρισμό των ουσιών αυτών, καθώς και την επίδρασή τους στον ανθρώπινο οργανισμό ²⁵⁹²⁶⁰.

5.2.4 Στατίνες

Οι στατίνες αποτελούν καλώς ανεκτά φάρμακα, τα οποία διαθέτουν πολλαπλά ωφέλιμα αποτελέσματα έναντι δυσλειτουργιών του αγγειακού ενδοθηλίου και της μυϊκής μάζας της αριστερής καρδιακής κοιλίας, ενώ παράλληλα φαίνεται να μειώνουν τη σοβαρότητα της κυστικής νόσου σε μοντέλα επίμυων της ADPKD²⁶¹. Η μοναδική κλινική μελέτη σε ανθρώπους, αφορά στην ανάλυση της επίδρασης της χορήγησης παρβαστατίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς και νέους ενήλικες με ADPKD. Η εν λόγω μελέτη ανέδειξε σημαντική, μακροχρόνια σταθερή μείωση στο συνολικό όγκο των νεφρών. Αντίθετα, δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στο δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας ή στη μικροαλβουμιουρία των ασθενών²⁶². Παρόλα αυτά, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της παρβαστατίνης έναντι της PKD παραμένει αδιευκρίνιστος, ενώ απαιτείται και περαιτέρω μελέτη για τη διευκρίνιση της δράσης της παρβαστατίνης σε ενήλικους ασθενείς με ADPKD. Αξίζει βέβαια να αναφερθεί ότι αν και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Φαρμάκων (FDA) δεν έχει εγκρίνει ακόμα τη χορήγηση στατινών για την αντιμετώπιση της ADPKD, η καλή ανεκτικότητα που χαρακτηρίζει το συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί δυνητικά να έχει επιθυμητή αναλογία κινδύνου-όφελους, γεγονός το οποίο μπορεί να υποστηρίξει την παράτυπη χορήγησή της (off-label) σε ασθενείς με PKD και την καθιστά ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο για την αντιμετώπιση της νόσου.

Με βάση όλα τα παραπάνω, οι σημαντικότεροι πειραματικοί στόχοι ανάπτυξης φαρμάκων για τη θεραπεία της PKD, συνοψίζονται στην Εικόνα 5.4.



Εικόνα 5.4 Μονοπάτια που εμπλέκονται στην PKD και συνιστούν κατά συνέπεια, πιθανούς φαρμακευτικούς στόχους. Πηγή: www.image.slidesharecdn.com^{ac}.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η πολυκυστική νόσος των νεφρών (PKD) αποτελεί μία σοβαρότατη ετερογενή νόσο, με πολλαπλή, πολλές φορές αδιευκρίνιστη αιτιολογία και πολλαπλά συμπτώματα. Διακρίνεται κατά κύριο λόγο σε δύο μορφές την αυτοσωματική επικρατή (ADPKD), αλλά και την δριμύτερη αυτοσωματική υπολειπόμενη (ARPKD) πολυκυστική νόσο των νεφρών. Οι δύο μορφές της νόσου εμφανίζουν ετερογένεια, τόσο στους γενετικούς τόπους που πλήττονται, όσο και στην ηλικία και της σοβαρότητα της εκδήλωσης των συμπτωμάτων. Πιο συγκεκριμένα, η ADPKD, είναι η συνηθέστερη μορφή, η οποία εμφανίζεται αργότερα στη ζωή του ανθρώπου, και οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις των γονιδίων της πολυκυστίνης 1 και 2, ενώ η ARPKD, εμφανίζεται ήδη από της εμβρυική ηλικία, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του εμβρύου ή του νεογνού, ενώ για την εμφάνισή της ευθύνονται κυρίως μεταλλάξεις του γονιδίου της πρωτεΐνης φιμπροκυστίνης.

Οι γενετικοί τόποι που σχετίζονται με την παθογένεση και των δύο μορφών PKD, σχετίζονται με τη λειτουργία του πρωτογενούς κροσσού των επιθηλιακών κυττάρων, μίας μη κινητήριας δομής, η οποία λειτουργεί ως υποδοχέας μηχανικών κυρίως ερεθισμάτων. Για το λόγο αυτό και στις δύο μορφές της νόσου, εκδηλώνεται η παρουσία κύστεων και άλλων δυσλειτουργιών και σε άλλα όργανα πέραν των νεφρών, με κύρια το ήπαρ, το πάγκρεας και άλλα, ενώ χαρακτηρίζονται επίσης από την παρουσία επιπλοκών, όπως τα εγκεφαλικά ανευρύσματα, η ανάπτυξη υπέρτασης και διαβήτη, ο πόνος, η δυσλειτουργία της χολής, διάφορες ανωμαλίες του αγγειακού ενδοθηλίου και λοιμώξεις των κύστεων και της ουροδόχου κύστης αλλά και της εμφάνισης λίθων των νεφρών. Οι επιπλοκές αυτές οφείλονται κατά κύριο λόγο στην παρουσία των κύστεων, οι οποίες μεγαλώνουν διαρκώς. Έτσι, σε κάποιο χρονικό διάστημα μετά την πρώτη εκδήλωση, οι περισσότεροι ασθενείς θα αναπτύξουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου, ενώ κάποιοι από αυτούς και ηπατική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα να χρειαστεί να υποβληθούν ακόμα και σε διπλές μεταμοσχεύσεις και αιμοκάθαρση.

Ακόμα και αν η νόσος διαγνωστεί πολύ γρήγορα, δυστυχώς δεν υπάρχει μέχρι και σήμερα κάποια εξειδικευμένη θεραπεία η οποία να μπορεί να προλάβει ή να καθυστερήσει την εξέλιξη της προοδευτικής αυτής νόσου. Έτσι, η ιατροφαρμακευτική και νοσηλευτική παρέμβαση περιορίζεται στην όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωση με έγκυρες διαγνωστικές και

απεικονιστικές τεχνικές, η οποία θα καταστήσει δυνατή την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, όσο και την πρόληψη εμφάνισης επιπλοκών, με κοινά φαρμακευτικά μέσα ή χειρουργικές μεθόδους, ανάλογα με το ιστορικό του ασθενούς, την πρόγνωση και το ιατρικό προφίλ του.

Έτσι, τα τελευταία χρόνια, η ερευνητική κοινότητα στοχεύει στην καλύτερη μελέτη και κατανόηση των μηχανισμών παθογένεσης της PKD, προκειμένου να αναπτύξει κατάλληλα, στοχευμένα φάρμακα, τα οποία θα μπορούν να αναστείλουν ή έστω να καθυστερήσουν την ανάπτυξη της νόσου. Στο πλαίσιο αυτό, έχουν προταθεί διάφορα στοχευμένα, πολλά υποσχόμενα φάρμακα, όπως οι στατίνες και οι αναστολείς πολλαπλών αυξητικών παραγόντων (π.χ. EGF, VEGF), αλλά και τα ανάλογα της σωματοστατίνης και οι αναστολείς βασοπρεσίνης, τα οποία εντάσσονται τα τελευταία χρόνια σε συνεχείς μικρότερης ή μεγαλύτερης έκτασης κλινικές δοκιμές, με σκοπό την βελτιστοποίησή τους, αλλά και την εξασφάλιση της ασφάλειάς τους για κλινική χρήση. Η ερευνητική αυτή δραστηριότητα είναι ελπιδοφόρα για τη μελλοντική αντιμετώπιση αυτής της βαριάς νόσου, η οποία επηρεάζει το προσδόκιμο και την ποιότητα ζωής νέων κυρίως ανθρώπων, και για το λόγο αυτό θα πρέπει να ενθαρρύνεται και να ενισχύεται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βιβλιογραφία Εικόνων

- ^ahttp://www.imgrum.net/user/_medical_information/2079710659/116829446950
- ^b <http://radiopaedia.org/articles/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-1>.
- ^c [www.hereditarypathology.org/userfiles/Liver%20Polycystic %20kidney%20disease.jpeg](http://www.hereditarypathology.org/userfiles/Liver%20Polycystic%20kidney%20disease.jpeg)
- ^d<http://ladas.pblogs.gr/ekkolpwmata-paheos-enteroy.html>
- ^e Perrone, R.D., Malek, A.M., Watnick, T., 2015. Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* 11, 589–598. doi:10.1038/nrneph.2015.128.
- ^f <https://pediatricimaging.wikispaces.com/Autosomal+Recessive+Polycystic+Kidney+Disease>.
- ^ghttp://medgen.genetics.utah.edu/photographs/pages/potter_phenotype.htm
- ^h Martinez JR, Grantham JJ. Polycystic kidney disease: etiology, pathogenesis, and treatment. *Dis Mon.* 1995 Nov;41(11):693-765.
- ⁱwww.scielo.br/img/revistas/bjmbr/v44n7/html/1118i02.htm
- ^j<http://jasn.asnjournals.org/content/18/5/1381/F1.expansion>.
- ^k<https://en.wikipedia.org/wiki/Cilium>
- ^lhttps://images.sciencedaily.com/2012/05/120509111446_1_900x600.jpg
- ^m<http://www.ciliopathyalliance.org/images/cilia/cilium.png>
- ⁿhttp://www.nature.com/ng/journal/v43/n8/fig_tab/ng.896_F1.html
- ^ohttp://www.nature.com/nrg/journal/v6/n3/fig_tab/nrg1557_F4.html
- ^p H. Kathem, S., M. Mohieldin, A., M. Nauli, S., and; College of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Toledo, Toledo, Ohio. (2013). The Roles of Primary cilia in Polycystic Kidney Disease. *AIMS Molecular Science* 1, 27–46.
- ^q Sullivan LP, Wallace D, Grantham JJ. Chloride and Fluid Secretion in Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998 9: 903-16.
- ^r<http://emedicine.medscape.com/article/376995-overview>.
- ^s <http://img.medscapestatic.com/pi/meds/ckb/72/18472tn.jpg>
- ^t<http://www.diagnologic.com/polykystose-renale-rein-irm-1308-20bc4fec4247c2a-478.jpg>
- ^u Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al: Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 354:2122–2130, 2006.
- ^v Taal, M.W., Brenner, B.M., Rector, F.C. (Eds.), 2012. *Brenner & Rector's the kidney*, 9th ed. ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA
- ^w<http://clinicalgate.com/4-cardiac/>
- ^x <http://ispub.com/IJU/5/2/13286>
- ^y Das, K., Ramaswami, K., George, D., Thampan, O., Abraham, G., Siddaiah, A., 2015. Laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidneys in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis: 10-year single surgeon experience from an Indian center. *Journal of Minimal Access Surgery* 11, 187
- ^z<http://www.urologistindia.com/extracorporeal-shock-wave-lithotripsy-eswl/>
- ^{aa}<https://mrimaster.com/images/MRI%20SAFTY/aneurysm%20clip/aneurysm%20clip.jpg>
- ^{ab}<http://slideplayer.com/slide/9053726/>
- ^{ac} <http://www.nature.com/nrneph/journal/v11/n8/abs/nrneph.2015.39.html>
- ^{ad}<http://www.pnas.org/content/103/14/5247/F1.large.jpg>
- ^{ae}<http://image.slidesharecdn.com/autosomaldominantpolycystickidneydiseaseadpkd-130602231151-phapp02/95/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-adpkd-18-38.jpg?cb=1370214786>

Βιβλιογραφία Κειμένου

-
- ¹ Igarashi, P., 2002. Genetics and Pathogenesis of Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 13: 2384–2398.
- ² Nauli, S.M., Alenghat, F.J., Luo, Y., Williams, E., Vassilev, P., Li, X., Elia, A.E.H., Lu, W., Brown, E.M., Quinn, S.J., Ingber, D.E., Zhou, J., 2003. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nature Genetics* 33: 129–137.
- ³ Bergmann, C., Senderek, J., Sedlacek, B., Pegiazoglou, I., Puglia, P., Eggermann, T., Rudnik-Schneborn, S., Furu, L., Onuchic, L.F., de Baca, M., others, 2003. Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1). *Journal of the American Society of Nephrology* 14: 76–89.
- ⁴ Grantham JJ, 2001. Polycystic kidney disease: From the bedside to the gene and back. *Curr Opin Nephrol Hyperten* 10: 533–542.
- ⁵ Blyth H, Ockenden BG, 1971. Polycystic disease of kidneys and liver presenting in childhood. *J Med Genet* 8: 257–284.
- ⁶ Torres VE, Cai Y, Chen X, Wu GQ, Geng L, Cleghorn KA, Johnson CM, Somlo S, 2001. Vascular expression of polycystin-2. *J Am Soc Nephrol* 12: 1–9.
- ⁷ Torres VE, 1999. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 34: xlv–xlvi.
- ⁸ Nicolau C, Torra R, Badenas C, Vilana R, Bianchi L, Gilabert R, Darnell A, Bru C, 1999. Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: Assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology* 213: 273–276.
- ⁹ Milutinovic J, Rust PF, Fialkow PJ, Agodoa LY, Phillips LA, Rudd TG, Sutherland S, 1992. Intrafamilial phenotypic expression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 19: 465–472.
- ¹⁰ Zerres K, Mucher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schoneborn S, Heikkila P, Rapola J, Salonen R, Germino GG, Onuchic L, Somlo S, Avner ED, Harman LA, Stockwin JM, Guay-Woodford LM, 1998. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): Molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet* 76: 137–144, 2396 *Journal of the American Society of Nephrology* *J Am Soc Nephrol* 13: 2384–2398.
- ¹¹ Nakanishi K, Sweeney WE, Jr., Zerres K, Guay-Woodford LM, Avner ED, 2000. Proximal tubular cysts in fetal human autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 11: 760–763.
- ¹² Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Deget F, Holtkamp U, Brodehl J, Geisert J, Scharer K, 1996. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: Clinical presentation, course and influence of gender. *Acta Paediatr* 85: 437–445.
- ¹³ Kaplan BS, Fay J, Shah V, Dillon MJ, Barratt TM, 1989. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 3: 43–49.
- ¹⁴ Guay-Woodford LM, Muecher G, Hopkins SD, Avner ED, Germino GG, Guillot AP, Herrin J, Holleman R, Irons DA, Primack W, Thomson PD, Waldo FB, Lunt PW, Zerres K, 1995. The severe perinatal form of autosomal recessive polycystic kidney disease maps to chromosome 6p21.1-p12: Implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 56: 1101–1107.
- ¹⁵ Deget F, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, 1995. Course of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) in siblings: A clinical comparison of 20 sibships. *Clin Genet* 47: 248–253.
- ¹⁶ Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM, 1997. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 11: 302–306.

-
- ¹⁷ Fonck C, Chauveau D, Gagnadoux M-F, Pirson Y, Grunfeld J-P, 2001. Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1648–1652.
- ¹⁸ Martinez JR, Grantham JJ., 1995. Polycystic kidney disease: etiology, pathogenesis, and treatment. *Dis Mon.* 11: 693-765.
- ¹⁹ McHugh K, Stringer DA, Hebert D, Babiak CA., 1991. Simple renal cysts in children: diagnosis and follow-up with US. *Radiology* 178: 383-385.
- ²⁰ Roth JK, Robert JA, 1979. Benign renal cysts and renal function. *J Urol* 123: 625-628.
- ²¹ Rockson SG, Stone RA, Gunnells JCJ., 1974. Solitary renal cyst with segmental ischemia and hypertension. *J Urol* 112: 550-552.
- ²² Kala R, Fyhrquist E, Halttunen P, Rauste J., 1978. Solitary renal cyst, hypertension, and renin. *J Urol* 116: 710-711.
- ²³ Smith DC, Rich DH, Barners RW., 1977. Hematuria and massive calycovenous reflux secondary to benign renal cyst. *Urology* 9: 698-700.
- ²⁴ Vertel RM, Morse BS, Prince JE., 1967. Remission of erythrocytosis after drainage of a solitary renal cyst. *Arch Intern Med* 120: 54-58
- ²⁵ Bubrick MP, Hitchcock CR., 1966. Renal cyst causing afferent loop obstruction and acute pancreatitis. *Am Surg* 41: 440-443.
- ²⁶ Limjoco UR, Strauch AE., 1966. Infected solitary cyst of the kidney: report of a case and review of the literature. *J Urol* 96: 625-630.
- ²⁷ Evans AT, Coughlin JP, 1970. Urinary obstruction due to renal cysts. *J Urol* 103: 277-280.
- ²⁸ Notley RG., 1971. Calyceal obstruction due to parapelvic cyst. *Proc Royal Soc Med* 64: 66.
- ²⁹ Gardner KD, 1990. Jr. Cysts and cystic kidneys. In: Gardner KD Jr, Bernstein J, eds. *The cystic kidney*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 3-17.
- ³⁰ Gattone VH, Grantham JJ, 1991. Understanding human cystic disease through experimental models. *Semin Nephrol.* 11: 617-631.
- ³¹ Torres VE, Young WF Jr, Offord KP, Hattery RR., 1990. Association of hypokalemia, aldosteronism and renal cysts. *N Engl J Med* 322: 345-351.
- ³² Bernstein J., 1990. A classification of renal cysts. In: Gardner KD, Bernstein J, eds. *The cystic kidney*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 147- 170.
- ³³ Frerman FE, Goodman SI., 1989. Glutaric acidemia type II and defects in the mitochondrial respiratory chain. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed. New York: McGraw- Hill, 915-931.
- ³⁴ Grantham JJ., 1991. Acquired cystic kidney disease. *Kidney Int.* 40: 143-152.
- ³⁵ Grantham JJ, Levine E., 1985. Acquired cystic disease: replacing one kidney disease with another. *Kidney Int* 28: 99-105.
- ³⁶ McDonald RA, Avner ED, 1991. Inherited polycystic kidney disease in children. *Semin Nephrol* 11: 632-642.
- ³⁷ Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT., 1983. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 2: 630-639.
- ³⁸ Shaikewitz ST, Chapman A., 1993. Autosomal recessive polycystic kidney disease: issues regarding the variability of clinical presentation. *J Am Soc Nephrol* 3: 1858
- ³⁹ Heptinstall RH., 1992. *Pathology of the kidney*. 4th ed. Boston: Little Brown, 1124-1167.

-
- ⁴⁰ Namli S, Oflaz H, Turgut F, Alisir S, Tufan, F., Ucar A., Mercanoglu, F., Eceder, T., 2007. Improvement of endothelial dysfunction with simvastatin in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease, *Ren. Fail.* 29: 55–59
- ⁴¹ Glassman D.T., Nipkow L., Bartlett S.T., Jacobs S.C., 2000. Bilateral nephrectomy with concomitant renal graft transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease, *J. Urol.* 164: 661–664.
- ⁴² Perrone R.D., Ruthazer R., Terrin, N.C., 2001. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality, *Am. J. Kidney Dis.* 38: 777–784.
- ⁴³ Fick G.M., Johnson A.M., Hammond W.S., Gabow P.A., 1995. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease, *J. Am. Soc. Nephrol.* 5: 2048–2056.
- ⁴⁴ Peters D.J., Breuning M.H., 2001. Autosomal dominant polycystic kidney disease: modification of disease progression, *Lancet* 358: 1439–1444.
- ⁴⁵ Daoust M.C., Reynolds D.M., Bichet D.G., Somlo S., 1995. Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease, *Genomics* 25: 733–736.
- ⁴⁶ Harris P.C., Bae K.T., Rossetti S., Torres V.E., Grantham J.J., Chapman A.B., Guay-Woodford L.M., King B.F., Wetzel L.H., Baumgarten D.A., Kenney P.J., Consugar M., Klahr S., Bennett W.M., Meyers C.M., Zhang Q.J., Thompson P.A., Zhu F., Miller J.P., 2006. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease, *J. Am. Soc. Nephrol.* 17: 3013–3019.
- ⁴⁷ Torres V.E., Harris P.C., 2009. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years, *Kidney Int.* 76: 149–168.
- ⁴⁸ Rossetti S., Consugar M.B., Chapman A.B., Torres V.E., Guay-Woodford L.M., Grantham J.J., Bennett W.M., Meyers C.M., Walker D.L., Bae K., Zhang Q.J., Thompson P.A., Miller J.P., Harris P.C., 2007. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease, *J. Am. Soc. Nephrol.* 18: 2143–2160.
- ⁴⁹ Wilson P.D., 2004. Polycystic kidney disease, *N. Engl. J. Med.* 350: 151–164
- ⁵⁰ Wilson P.D., Geng L., Li X., Burrow C.R., 1999. The PKD1 gene product, “polycystin-1,” is a tyrosine-phosphorylated protein that colocalizes with alpha2beta1-integrin in focal clusters in adherent renal epithelia, *Lab. Invest.* 79.
- ⁵¹ Low S.H., Vasanth S., Larson C.H., Mukherjee S., Sharma N., Kinter M.T., Kane M.E., Obama T., Weems T., 2006. Polycystin-1, STAT6, and P100 function in a pathway that transduces ciliary mechanosensation and is activated in polycystic kidney disease, *Dev. Cell* 10: 57–69.
- ⁵² Qamar S., Vadivelu M., Sandford R., 2007. TRP channels and kidney disease: lessons from polycystic kidney disease, *Biochem. Soc. Trans.* 35: 124–128.
- ⁵³ Li X., Luo Y., Starremans P.G., McNamara C.A., Pei Y., Zhou J., 2005. Polycystin-1 and polycystin-2 regulate the cell cycle through the helix–loop–helix inhibitor Id2, *Nat. Cell Biol.* 7: 1202–1212.
- ⁵⁴ Tobin J.L., Beales P.L., 2009. The non-motile ciliopathies, *Genet. Med.* 11: 386–402.
- ⁵⁵ Lu W., Peissel B., Babakhanlou H., Pavlova A., Geng L., Fan X., Larson C., Brent G., Zhou J., 1997. Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted Pkd1 mutation, *Nat. Genet.* 17: 179–181.
- ⁵⁶ Qian F., Watnick T.J., Onuchic L.F., Germino G.G., 1996. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I, *Cell* 87: 979–987.
- ⁵⁷ Lu W., Fan X., Basra N., Babakhanlou H., Law T., Rifai N., Harris P.C., A.R. Perez-Atayde P.C., Rennke H.G., Zhou J., 1999. Late onset of renal and hepatic cysts in Pkd1 targeted heterozygotes, *Nat. Genet.* 21: 160–161.
- ⁵⁸ Lantinga-van Leeuwen I.S., Dauwerse J.G., Baelde H.J., Leonhard W.N., van de Wal A., Ward C.J., Verbeek S., Deruiter M.C., Breuning M.H., de Heer E., Peters D.J., 2004. Lowering of Pkd1 expression is sufficient to cause polycystic kidney disease, *Hum. Mol. Genet.* 13: 3069–3077.

-
- ⁵⁹ Kurbegovic A., Cote O., Couillard M., Ward C.J., Harris P.C., Trudel M., 2010. Pkd1 transgenic mice: adult model of polycystic kidney disease with extrarenal and renal phenotypes, *Hum. Mol. Genet.* 19: 1174–1189.
- ⁶⁰ Lantinga-van Leeuwen S., Leonhard W.N., van der Wal A., Breuning M.H., de Heer E., Peters D.J., 2007. Kidney-specific inactivation of the Pkd1 gene induces rapid cyst formation in developing kidneys and a slow onset of disease in adult mice, *Hum. Mol. Genet.* 16: 3188–3196.
- ⁶¹ Piontek K., Menezes L.F., Garcia-Gonzalez M.A., Huso D.L., Germino G.G., 2007. A critical developmental switch defines the kinetics of kidney cyst formation after loss of Pkd1, *Nat. Med.* 13: 1490–1495.
- ⁶² Peptides M., Mean R., Demetrious K., Pie-Rides A., Deltas C.C., 2000. Genetic evidence for a trans-heterozygous model for cytogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease, *Hum. Mol. Genet.* 9: 447–452.
- ⁶³ Takakura A., Contrino L., Zhou X., Bonventre J.V., Sun Y., Humphreys B.D., Zhou J., 2009. Renal injury is a third hit promoting rapid development of adult polycystic kidney disease, *Hum. Mol. Genet.* 18: 2523–2531.
- ⁶⁴ Tamaki E., Fujimoto M., Namarari T., Yonemura S., Miyata Y., Hayashida N., Yamamoto K., Vallee R.B., Mikuriya T., Sugahara K., Yamashita H., Inouye S., Nakai A., 2007. Heat shock transcription factor 1 is required for maintenance of ciliary beating in mice, *J. Biol. Chem.* 282: 37285–37292
- ⁶⁵ Singla V., Reiter J.F., 2006. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle, *Science* 313: 629–633.
- ⁶⁶ Zimmermann K.W., 1898. Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien, *Arch. Mikr. Anat.* 52: 552–706.
- ⁶⁷ Davis E.E., Brueckner M., Katsanis N., 2006. The emerging complexity of the vertebrate cilium: new functional roles for an ancient organelle, *Dev. Cell* 11: 9–19
- ⁶⁸ Seeley E.S., Nachury M.V., 2010. The perennial organelle: assembly and disassembly of the primary cilium, *J. Cell Sci.* 123: 511–518.
- ⁶⁹ Baker K., Beales P.L., 2009. Making sense of cilia in disease: the human ciliopathies, *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 151C: 281–295
- ⁷⁰ Pan J., Snell W., 2007. The primary cilium: keeper of the key to cell division, *Cell* 129: 1255–1257.
- ⁷¹ Fonte V.G., Searls R.L., Hilfer S.R., 1971. The relationship of cilia with cell division and differentiation, *J. Cell Biol.* 49: 226–229.
- ⁷² Sorokin S., 1962. Centrioles and the formation of rudimentary cilia by fibroblasts and smooth muscle cells, *J. Cell Biol.* 15: 363–377.
- ⁷³ Yoder B.K., 2007. Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease, *J. Am. Soc. Nephrol.* 18: 1381–1388
- ⁷⁴ Rohatgi R., Snell W.J., 2010. The ciliary membrane, *Curr. Opin. Cell Biol.* 22: 541–554.
- ⁷⁵ Pedersen L.B., Rosenbaum J.L., 2008. Intraflagellar transport (IFT) role in ciliary assembly, resorption and signalling, *Curr. Top. Dev. Biol.* 85: 23–61.
- ⁷⁶ Pearson C.G., Culver B.P., Winey M., 2007. Centrioles want to move out and make cilia, *Dev. Cell* 13: 319–332.
- ⁷⁷ Piel M., Meyer P., Khodjakov A., Rieder C.L., Bornens M., 2000. The respective contributions of the mother and daughter centrioles to centrosome activity and behavior in vertebrate cells, *J. Cell Biol.* 149: 317–330.
- ⁷⁸ Anderson R.G., 1972. The three-dimensional structure of the basal body from the rhesus monkey oviduct, *J. Cell Biol.* 54: 246–265
- ⁷⁹ Deane J.A., Cole D.G., Seeley E.S., Diener D.R., Rosenbaum J.L., 2001. Localization of intraflagellar transport protein IFT52 identifies basal body transitional fibers as the docking site for IFT particles, *Curr. Biol.* 11: 1586–1590.

-
- ⁸⁰ Tachi S., Tachi C., Lindner H.R., 1974. Influence of ovarian hormones on formation of solitary cilia and behavior of the centrioles in uterine epithelial cells of the rat, *Biol. Reprod.* 10: 391–403.
- ⁸¹ Rosenbaum J.L., Witman G.B., 2002. Intraflagellar transport, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3: 813–825.
- ⁸² Piperno G., Mead K., 1997. Transport of a novel complex in the cytoplasmic matrix of *Chlamydomonas flagella*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 4457–4462.
- ⁸³ Kozminski K.G., Johnson K.A., Forscher P., Rosenbaum J.L., 1993. A motility in the eukaryotic flagellum unrelated to flagellar beating, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 5519–5523.
- ⁸⁴ Lin F., Hiesberger T., Cordes K., Sinclair A.M., Goldstein L.S., Somlo S., Igarashi P., 2003. Kidney-specific inactivation of the KIF3A subunit of kinesin-II inhibits renal ciliogenesis and produces polycystic kidney disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 5286–5291.
- ⁸⁵ Praetorius H.A., Spring K.R., 2001. Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium, *J. Membr. Biol.* 184: 71–79.
- ⁸⁶ Yoder B.K., Richards W.G., Sweeney W.E., Wilkinson J.E., Avenier E.D., Woychik R.P., 1995. Insertional mutagenesis and molecular analysis of a new gene associated with polycystic kidney disease, *Proc. Assoc. Am. Physicians* 107: 314–323.
- ⁸⁷ Pazour G.J., Dickert B.L., Vucica Y., Seeley E.S., Rosenbaum J.L., Witman G.B., Cole D.G., 2000. *Chlamydomonas* IFT88 and its mouse homologue, polycystic kidney disease gene *tg737*, are required for assembly of cilia and flagella, *J. Cell Biol.* 151: 709–718.
- ⁸⁸ Lehman J.M., Michaud E.J., Schoeb T.R., Aydin-Son Y., Miller M., Yoder B.K., 2008. The Oak-Ridge Polycystic Kidney mouse: modeling ciliopathies of mice and men, *Dev. Dyn.* 237: 1960–1971.
- ⁸⁹ Yoder B.K., Hou X., Guay-Woodford L.M., 2002. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia, *J. Am. Soc. Nephrol.* 13: 2508–2516.
- ⁹⁰ Barr M.M., Sternberg P.W., 1999. A polycystic kidney-disease gene homologue required for male mating behaviour in *C. elegans*, *Nature* 401: 386–389.
- ⁹¹ Pazour G.J., SanAgustin J.T., Follit J.A., Rosenbaum J.L., Witman G.B., 2002. Polycystin-2 localizes to kidney cilia and the ciliary level is elevated in *orpk* mice with polycystic kidney disease, *Curr. Biol.* 12: R378–R380.
- ⁹² Hildebrandt F., Zhou W., 2007. Nephronophthisis-associated ciliopathies, *J. Am. Soc. Nephrol.* 18: 1855–1871.
- ⁹³ Ward C.J., Yuan D., Masyuk T.V., Wang X., Punyashthiti R., Whelan S., Bacallao R., Torra R., LaRusso N.F., Torres V.E., Harris P.C., 2003. Cellular and subcellular localization of the ARPKD protein; fibrocystin is expressed on primary cilia, *Hum. Mol. Genet.* 12: 2703–2710.
- ⁹⁴ Schwartz E.A., Leonard M.L., Bizios R., Bowser S.S., 1997. Analysis and modeling of the primary cilium bending response to fluid shear, *Am. J. Physiol.* 272: F132–F138.
- ⁹⁵ Nauli S.M., Kawanabe Y., Kaminski J.J., Pearce W.J., Ingber D.E., Zhou J., 2008. Endothelial cilia are fluid shear sensors that regulate calcium signaling and nitric oxide product ion through polycystin-1, *Circulation* 117: 1161–1171.
- ⁹⁶ Bhunia A.K., Piontek K., Boletta A., Liu L., Qian F., Xu P.N., Germino F.J., Germino G.G., 2002. PKD1 induces p21(waf1) and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK–STAT signaling pathway in a process requiring PKD2, *Cell* 109: 157–168.
- ⁹⁷ Nishio S., Hatano M., Nagata M., Horie S., Koike T., Tokuhisa T., Mochizuki T., 2005. Pkd1 regulates immortalized proliferation of renal tubular epithelial cells through p53 induction and JNK activation, *J. Clin. Invest.* 115: 910–918.
- ⁹⁸ Shillingford J.M., Murcia N.S., Larson C.H., Low S.H., Hedgepeth R., Brown N., Flask C.A., Novick A.C., Goldfarb D.A., Kramer-Zucker A., Walz G., Piontek K.B., Germino G.G., Weimbs T., 2006. The mTOR pathway is

regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 5466–5471.

⁹⁹ Puri S., Magenheimer B.S., Maser R.L., Ryan E.M., Zien C.A., Walker D.D., Wallace D.P., Hempson S.J., Calvet J.P., 2004. Polycystin-1 activates the calcineurin/NFAT (nuclear factor of activated T-cells) signaling pathway, *J. Biol. Chem.* 279: 55455–55464.

¹⁰⁰ Kim E., Arnould T., Sellin L.K., Benzing T., Fan M.J., Gruning W., Sokol S.Y., Drummond I., Walz G., 1999. The polycystic kidney disease 1 gene product modulates Wnt signaling, *J. Biol. Chem.* 274: 4947–4953.

¹⁰¹ Corbit K.C., Shyer A.E., Dowdle W.E., Gaulden J., Singla V., Chen M.H., Chuang P.T., Reiter J.F., 2008. Kif3a constrains beta-catenin-dependent Wnt signaling through dual ciliary and non-ciliary mechanisms, *Nat. Cell Biol.* 10: 70–76.

¹⁰² Saburi S., Hester I., Fischer E., Pontoglio M., Eremina V., Gessler M., Quaggin S.E., Harrison R., Mount R., McNeill H., 2008. Loss of Fat4 disrupts PCP signaling and oriented cell division and leads to cystic kidney disease, *Nat. Genet.* 40: 1010–1015.

¹⁰³ Eggenschwiler J.T., Anderson K.V., 2007. Cilia and developmental signaling, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 23: 345–373.

¹⁰⁴ Veland I.R., Wan A.A., Pedersen L.B., Yoder B.K., Christensen S.T., 2009. Primary cilia and signaling pathways in mammalian development, health and disease, *Nephron Physiol.* 111: 39–53.

¹⁰⁵ Grantham J.J., 1996. The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances, *Am. J. Kidney Dis.* 28: 788–803.

¹⁰⁶ Ong A.C., Harris P.C., 2005. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex, *Kidney Int.* 67: 1234–1247.

¹⁰⁷ Gallagher A.R., Hoffmann S., Brown N., Cedzich A., Meruvu S., Podlich D., Feng Y., Konecke V., de Vries U., Hammes H.P., Gretz N., Witzgall R., 2006. A truncated polycystin-2 protein causes polycystic kidney disease and retinal degeneration in transgenic rats, *J. Am. Soc. Nephrol.* 17: 2719–2730.

¹⁰⁸ Belibi F.A., Reif G., Wallace D.P., Yamaguchi T., Olsen L., Li H., Helmkamp Jr. G.M., Grantham J.J., 2004. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells, *Kidney Int.* 66: 964–973.

¹⁰⁹ Grimm D.H., Karihaloo A., Cai Y., Somlo S., Cantley L.G., Caplan M.J., 2006. Polycystin-2 regulates proliferation and branching morphogenesis in kidney epithelial cells, *J. Biol. Chem.* 281: 137–144.

¹¹⁰ Davidow C.J., Maser R.L., Rome L.A., Calvet J.P., Grantham J.J., 1996. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mediates transepithelial fluid secretion by human autosomal dominant polycystic kidney disease epithelium in vitro, *Kidney Int.* 50: 208–218.

¹¹¹ Grantham J.J., Ye M., Davidow C., Holub B., Sharma M., 1995. Evidence for a potent lipid secretagogue in the cyst fluids of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease, *J. Am. Soc. Nephrol.* 6: 1242–1249.

¹¹² Sullivan L.P., Wallace D.P., Gover T., Welling P.A., Yamaguchi T., Maser R., Eppler J.W., Grantham J.J., 2002. Sulfonyleurea-sensitive K (+) transport is involved in Cl (-) secretion and cyst growth by cultured ADPKD cells, *J. Am. Soc. Nephrol.* 13: 2619–2627.

¹¹³ Albaqumi M., Srivastava S., Li Z., Zhdnova O., Wulff H., Itani O., Wallace D.P., Skolnik E.Y., 2008. KCa3.1 potassium channels are critical for cAMP-dependent chloride secretion and cyst growth in autosomal-dominant polycystic kidney disease, *Kidney Int.* 74: 740–774.

¹¹⁴ Xu N., Glockner J.F., Rossetti S., Babovich-Vuksanovic D., Harris P.C., Torres V.E., 2006. Autosomal dominant polycystic kidney disease coexisting with cystic fibrosis, *J. Nephrol.* 19: 529–553.

¹¹⁵ Li H., Findlay I.A., Sheppard D.N., 2004. The relationship between cell proliferation, Cl-secretion, and renal cyst growth: a study using CFTR inhibitors, *Kidney Int.* 66: 1926–1938.

-
- ¹¹⁶ Anderson M.P., Berger H.A., Rich D.P., Gregory R.J., Smith A.E., Welsh M.J., 1991. Nucleoside triphosphates are required to open the CFTR chloride channel, *Cell* 67: 775–784.
- ¹¹⁷ Ye M., Grant M., Sharma M., Elzinga L., Swan S., Torres V.E., Grantham J.J., 1992. Cyst fluid from human autosomal dominant polycystic kidneys promotes cyst formation and expansion by renal epithelial cells in vitro, *J. Am. Soc. Nephrol.* 3: 984–994.
- ¹¹⁸ Takiar, V., and Caplan, M.J., 2011. Polycystic kidney disease: Pathogenesis and potential therapies. *Biochimica ET Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1812: 1337–1343.
- ¹¹⁹ Harris, P.C., and Rossetti, S., 2010. Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* 6: 197–206.
- ¹²⁰ Reed B, McFann K, Kimberling WJ, Pei Y, Gabow PA, Christopher K, Petersen E, Kelleher C, Fain PR, Johnson A, Schrier RW, 2008. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am. J. Kidney Dis.* 52:1042–1050
- ¹²¹ Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, Parfrey P, Cramer B, Coto E, Torra R, San Millan JL, Gibson R, Breuning M, Peters D, Ravine D., 2009. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20: 205–212.
- ¹²² Nascimento AB, Mitchell DG, Zhang XM, Kamishima T, Parker L, Holland GA., 2001. Rapid MR imaging detection of renal cysts: age-based standards. *Radiology* 221:628–632
- ¹²³ Carrim ZI, Murchison JT, 2003. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clin. Radiol.* 58:626–629
- ¹²⁴ Huang E., Samaniego-Picota M, McCune T, Melancon JK, Montgomery RA, Ugarte R, Kraus E, Womer K, Rabb H, Watnick T., 2009. DNA testing for live kidney donors at risk for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplantation* 87:133–137.
- ¹²⁵ Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT., 2006. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J. Med. Genet.* 43: 84–90.
- ¹²⁶ Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB, Milliner DM, King BF, Torres VE, Harris PC., 2006. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine* 85:1–21.
- ¹²⁷ Harris, PC. Torres, VE., 2008. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]. Copyright, University of Washington; Seattle: 2008. 1997–2008 [online], [http:// www.genetests.org](http://www.genetests.org)
- ¹²⁸ . Garcia-Gonzalez MA, Jones JG, Allen SK, Palatucci CM, Batish SD, Seltzer WK, Lan Z, Allen E, Qian F, Lens XM, Pei Y, Germino GG, Watnick T.J., 2007. Evaluating the clinical utility of a molecular genetic test for polycystic kidney disease. *Mol. Genet. Metab.* 92:160–167
- ¹²⁹ De Rycke M, Georgiou I, Sermon K, Lissens W, Henderix P, Joris H, Platteau P, Van Steirteghem A, Liebaers I., 2005. PGD for autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *Mol. Hum. Reprod.* 11: 65–71.
- ¹³⁰ Zhao X, Paterson AD, Zahirieh A, He N, Wang K, Pei Y., 2008. Molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease: utility and limitations. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 8: 146–152.
- ¹³¹ Connor A, Lunt PW, Dolling C, Patel Y, Meredith AL, Gardner A, Hamilton NK, Dudley CR., 2008. Mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease revealed by genetic testing to enable living related renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 8: 232–237.
- ¹³² Barua M, Cil O, Paterson AD, Wang K, He N, Dicks E, Parfrey P, Pei Y., 2009. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20: 1833–1838.
- ¹³³ Tucker T, Marra M, Friedman JM., 2009. Massively parallel sequencing: the next big thing in genetic medicine. *Am. J. Hum. Genet.* 85: 142–154.

-
- ¹³⁴ Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. 2009. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin. Chem.* 55: 641–658.
- ¹³⁵ Mardis ER., 2008. Next-generation DNA sequencing methods. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 9: 387–402.
- ¹³⁶ Taal, M.W., Brenner, B.M., Rector, F.C. (Eds.), 2012. *Brenner & Rector's the kidney*, 9th ed. ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA.
- ¹³⁷ Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE., 2006. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1: 148-157.
- ¹³⁸ Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, Kenney PJ, King BF Jr, Glockner JF, Wetzel LH, Brummer ME, O'Neill WC, Robbin ML, Bennett WM, Klahr S, Hirschman GH, Kimmel PL, Thompson PA, Miller JP., 2003. Renal structure in early autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD); the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) Cohort. *Kidney Int.* 64: 1035-1045.
- ¹³⁹ Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. 2009. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 4: 1140-1150.
- ¹⁴⁰ Wong H, Vivian L, Weiler G, Filler G., 2004. Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease hyperfiltrate early in their disease. *Am J Kidney Dis.* 43: 624-628.
- ¹⁴¹ Torres VE, King BF, Chapman AB, Brummer ME, Bae KT, Glockner JF, Arya K, Risk D, Felmlee JP, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Bennett WM, Klahr S, Meyers CM, Zhang X, Thompson PA, Miller JP; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP)., 2007. Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2: 112-120.
- ¹⁴² Chapman A, Johnson A, Gabow P, Schrier R., 1994. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 5: 1349-1354.
- ¹⁴³ Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. 2004. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. *Am J Hypertens.* 17:1029-1034.
- ¹⁴⁴ Gabow P Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Duley IT, Everson GT., 1990. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology*, 11:1033-1037.
- ¹⁴⁵ Qian Q, Li M, Cai Y, Ward CJ, Somlo S, Harris PC, Torres VE., 2003. Analysis of the polycystins in aortic vascular smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol.* 14:2280-2287.
- ¹⁴⁶ Ibraghimov-Beskrovnaya O, , Dackowski WR, Foggensteiner L, Coleman N, Thiru S, Petry LR, Burn TC, Connors TD, Van Raay T, Bradley J, Qian F, Onuchic LF, Watnick TJ, Piontek K, Hakim RM, Landes GM, Germino GG, Sandford R, Klinger KW., 1997. In vitro synthesis, in vivo tissue expression, and subcellular localization identifies a large membrane-associated protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 94: -6402
- ¹⁴⁷ Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S., 2003. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 64: 1381-1388.
- ¹⁴⁸ Doulton TW, Saggarr-Malik AK, He FJ, 2006. The effect of sodium and angiotensin-converting enzyme inhibition on the classic circulating renin-angiotensin system in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients. *J Hypertens.* 24: 939-945.
- ¹⁴⁹ Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. 1990. The renin-angiotensinaldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng J Med.* 323: 1091-1096.
- ¹⁵⁰ Watson M, Macnicol A, Allan P, Wright A., 1992. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 41: 206-210.

-
- ¹⁵¹ Torres VE, Donovan KA, Scicli G, Holley KE, Thibodeau SN, Carretero OA, Inagami T, McAteer JA, Johnson CM. 1992. Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 42: 364-373.
- ¹⁵² Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. 2004. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 287, F775-F788.
- ¹⁵³ McPherson EA, Luo Z, Brown RA, et al. Chymase-like angiotensin II-generating activity in end-stage human autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 15:493-500.
- ¹⁵⁴ Wang D, Iversen J, Strandgaard S. Endothelium-dependent relaxation of small resistance vessels is impaired in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 11:1371-1376.
- ¹⁵⁵ Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. 2001. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 12: 2427-2433.
- ¹⁵⁶ Seeman T, Dusek J, Vondrichova H, et al Dusek J, Vondrichová H, Kyncl M, John U, Misselwitz J, Janda J. 2003. Ambulatory blood pressure correlates with renal volume and number of renal cysts in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Blood Press Monit.* 8: 107-110.
- ¹⁵⁷ Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. 1994. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 5: 1178-1185.
- ¹⁵⁸ Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI., 2004. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 66: 1561-1569.
- ¹⁵⁹ Bello-Reuss E, Holubec K, Rajaraman S., 2001. Angiogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 60: 37-45.
- ¹⁶⁰ Grosjean R, Sauer B, Guerra RM, Daudon M, Blum A, Felblinger J, Hubert J., 2008. Characterization of human renal stones with MDCT: advantage of dual energy and limitations due to respiratory motion. *AJR Am J Roentgenol.* 190: 720-728.
- ¹⁶¹ Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW., 1993. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 22: 513-519.
- ¹⁶² Malaga BR, Kawamoto S, Fishman E., 2008. Dual source computed tomography: a novel technique to determine stone composition. *Urology.* 72: 1164-1168.
- ¹⁶³ Elzinga LW, Bennett WM., 1996. Miscellaneous renal and systemic complications of autosomal dominant polycystic kidney disease including infection. In: Watson MT, Torres VE, eds. *Polycystic Kidney Disease.* Vole 1. Oxford: Oxford Medical; 483-499.
- ¹⁶⁴ Soussan M, Sberro R, Wartski M, Fakhouri F, Pecking AP, Alberini JL., 2008. Diagnosis and localization of renal cyst infection by 18F- fluorodeoxyglucose PET/CT in polycystic kidney disease. *Ann Nucl Med.* 22: 529-531.
- ¹⁶⁵ Keith D, Torres V, King B, et al., 1994. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease [review]. *J Am Soc Nephrol.* 4: 1661-1669.
- ¹⁶⁶ Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D, Steinman TI, Wang SR, Yamamoto ME., 1995. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease modification of diet in renal disease study group. *J Am Soc Nephrol.* 5:2037-2047.
- ¹⁶⁷ Johnson A, Gabow P., 1997. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 8: 1560-1567.
- ¹⁶⁸ Yium J, Gabow P, Johnson A, Kimberling W, Martinez-Maldonado M., 1994. Autosomal dominant polycystic kidney disease in Blacks: clinical course and effects of sickle-cell hemoglobin. *J Am Soc Nephrol.* 4:1670-1674.
- ¹⁶⁹ Orth SR., 2000. Smoking—a renal risk factor. *Nephron.* 86(1):12-26.

-
- ¹⁷⁰ Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, Tangel DJ, Duley IT, Kaehny WD, Manco-Johnson M, Schrier RW., 1990. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 38:1177-1180.
- ¹⁷¹ Zheng D, Wolfe M, Cowley BD Jr, Wallace DP, Yamaguchi T, Grantham JJ., 2003. Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 14:2588-2595.
- ¹⁷² Drenth JP, te Morsche RH, Smink R, Bonifacino JS, Jansen JB., 2003. Germline mutations in PRKCSH are associated with autosomal dominant polycystic liver disease. *Nat Genet.* 10:10.
- ¹⁷³ Davila S, Furu L, Gharavi AG, Tian X, Onoe T, Qian Q, Li A, Cai Y, Kamath PS, King BF, Azurmendi PJ, Tahvanainen P, Kääriäinen H, Höckerstedt K, Devuyst O, Pirson Y, Martin RS, Lifton RP, Tahvanainen E, Torres VE, Somlo S., 2004. Mutations in SEC63 cause autosomal dominant polycystic liver disease. *Nat Genet.* 36: 575-577.
- ¹⁷⁴ Li A, Davila S, Furu L, Qian Q, Tian X, Kamath PS, King BF, Torres VE, Somlo S., 2003. Mutations in PRKCSH cause isolated autosomal dominant polycystic liver disease. *Am J Hum Genet.* 72:691-703.
- ¹⁷⁵ Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Baumgarten DA, King BF Jr, Wetzel LH, Kenney PJ, Brummer ME, Bennett WM, Klahr S, Meyers CM, Zhang X, Thompson PA, Miller JP; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP), 2006. CRISP: Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1:64-69.
- ¹⁷⁶ Sherstha R, McKinley C, Russ P, Scherzinger A, Bronner T, Showalter R, Everson GT., 1997. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology.* 26:1282-1286.
- ¹⁷⁷ Telenti A, Torres V, Gross Jr J, et al., 1990. Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 65:933-942.
- ¹⁷⁸ Bleeker-Rovers CP, de Sévaux RG, van Hamersvelt HW, Corstens FH, Oyen WJ., 2003. Diagnosis of renal and hepatic cyst infections by 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 41:E18-E21
- ¹⁷⁹ Ishikawa I, Chikamoto E, Nakamura M, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T., 1996. High incidence of common bile duct dilatation in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Am J Kidney Dis.* 27:321-326.
- ¹⁸⁰ Alehan FK, Gurakan B, Agildere M., 2002. Familial arachnoid cysts in association with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatrics.* 110(1 Pt 1):e13.
- ¹⁸¹ Danaci M, Akpolat T, Baştemir M, Sarıkaya S, Akan H, Selçuk MB, Cengiz K., 1998. The prevalence of seminal vesicle cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 13:2825-2828.
- ¹⁸² Nicolau Torra R, Bianchi L, Vilana R, Gilabert R, Darnell A, Brú C., 2000. Abdominal sonographic study of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Ultrasound* 28:277-282.
- ¹⁸³ Schievink W, Huston J, Torres V, Marsh W., 1995. Intracranial cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Neurosurg.* 83:1004-1007.
- ¹⁸⁴ Li Vecchi M, Cianfrone P, Damiano R, Fuiano G., 2003. Infertility in adults with polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 18:190-191.
- ¹⁸⁵ Okada H, Fujioka H, Tatsumi N, Fujisawa M, Gohji K, Arakawa S, Kato H, Kobayashi S, Isojima S, Kamidono S., 1999. Assisted reproduction for infertile patients with 9 + 0 immotile spermatozoa associated with autosomal dominant polycystic kidney disease [published erratum appears in *Hum Reprod* 14(6):1166, 1999]. *Hum Reprod.* 14:110-113.
- ¹⁸⁶ Abderrahim E, Hedri H, Lâabidi J, Raies L, Kheder A, Abdallah TB, Moussa FB, Maïz HB., 2004. Chronic subdural haematoma and autosomal polycystic kidney disease: report of two new cases. *Nephrology (Carlton).* 9:331-333.

-
- ¹⁸⁷ Wjiddicks EF, Torres VE, Schievink WI., 2000. Chronic subdural hematoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 35:40-43.
- ¹⁸⁸ Schievink W, Torres V., 1997. Spinal meningeal diverticula in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 26:349.
- ¹⁸⁹ Qian Q, Hunter LW, Li M, Marin-Padilla M, Prakash YS, Somlo S, Harris PC, Torres VE, Sieck GC., 2003. Pkd2 haploinsufficiency alters intracellular calcium in vascular smooth muscle cells. *Hum Mol Genet.* 12:1875-1880.
- ¹⁹⁰ Kip SN, Hunter LW, Ren Q, Harris PC, Somlo S, Torres VE, Sieck GC, Qian Q., 2005. [Ca²⁺]_i reduction increases cellular proliferation and apoptosis in vascular smooth muscle cells: relevance to the ADPKD phenotype. *Circ Res.* 96:873-880.
- ¹⁹¹ Pirson Y, Chauveau D, Torres VE., 2002. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease: unruptured asymptomatic intracranial aneurysms. *J Am Soc Nephrol.* 13: 269-276.
- ¹⁹² Inagawa T., 2001. Trends in incidence and case fatality rates of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, between 1980-1989 and 1990-1998. *Stroke.*32:1499-1507.
- ¹⁹³ Lumiaho A, Ikäheimo R, Miettinen R, Niemitukia L, Laitinen T, Rantala A, Lampainen E, Laakso M, Hartikainen J., 2001. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis.* 38:1208-1216.
- ¹⁹⁴ Leier CV, Baker PB, Kilman JW, Wooley CF., 1984. Cardiovascular abnormalities associated with adult polycystic kidney disease. *Ann Intern Med.* 100:683-688
- ¹⁹⁵ Sharp CK, Zeligman BE, Johnson AM, Duley I, Gabow PA., 1999. Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 34:863-868.
- ¹⁹⁶ Kumar S, Adeva M, King BF, Kamath PS, Torres VE., 2006. Duodenal diverticulosis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 21:3576-3578.
- ¹⁹⁷ Driscoll JA, Bhalla S, Liapis H, Ibricevic A, Brody SL., 2008. Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with an increased prevalence of radiographic bronchiectasis. *Chest.* 133:1181-1188
- ¹⁹⁸ Ecker T, Chapman AB, Brosnahan GM, Edelstein CL, Johnson AM, Schrier RW., 2000. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 35:427-432.
- ¹⁹⁹ Ecker T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM, Johnson AM, Chapman AB, Gabow PA, Schrier RW, 2001. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 21:98-103.
- ²⁰⁰ Osawa H, Nakamura N, Shirato K, Nakamura M, Shimada M, Kumasaka R, Murakami R, Fujita T, Yamabe H, Okumura K., 2006. Losartan, an angiotensin-II receptor antagonist, retards the progression of advanced renal insufficiency. *Tohoku J Exp Med.* 209:7-13.
- ²⁰¹ van Dijk MA, Breuning MH, Duiser R, van Es LA, Westendorp RG., 2003. No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 18:2314-2320.
- ²⁰² Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Strandgaard S, Kamper AL, Maschio G, Becker G, Perrone RD, Levey AS; ACE Inhibition in Progressive Renal Disease (AIPRD) Study Group., 2005. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 67:265-271.
- ²⁰³ Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS., 2005. Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med.* 142:342-351.
- ²⁰⁴ Schrier RW, McFann KK, Johnson AM., 2003. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 63:678-685.

-
- ²⁰⁵ Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, Ecker T, Tison L., 2002. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 13:1733-1739.
- ²⁰⁶ Schrier, R.W., Abebe, K.Z., Perrone, R.D., Torres, V.E., Braun, W.E., Steinman, T.I., Winklhofer, F.T., Brosnahan, G., Czarnecki, P.G., Hogan, M.C., Miskulin, D.C., Rahbari-Oskoui, F.F., Grantham, J.J., Harris, P.C., Flessner, M.F., Bae, K.T., Moore, C.G., Chapman, A.B., 2014. Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 371, 2255–2266.
- ²⁰⁷ Ranjit S. Nanra, J. Stuart-Taylor, A.H. de Leon, Kevin H. White, 1978. Analgesic nephropathy: Etiology, clinical syndrome, and clinicopathologic correlations in Australia, *Kidney International*, 13: 79-92.
- ²⁰⁸ Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI., 2001. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 60:1631-1644.
- ²⁰⁹ Harris, P.C., and Torres, V.E., 2015. Polycystic kidney disease, autosomal dominant. GeneReviews, NCBI Bookshelf, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1246/>
- ²¹⁰ Elzinga LW, Barry JM, Torres VE, Zincke H, Wahner HW, Swan S, Bennett WM., 1992. Cyst decompression surgery for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2:1219-1226
- ²¹¹ Lee DI, Tanagho YS, Millar M, Roytman T, Chen C, Clayman RV, Miller B, Desai A, Benway B, Bhayani S, Figenshau RS., 2003. Laparoscopic cyst decortication in autosomal dominant polycystic kidney disease: impact on pain, hypertension, and renal function. *J Endourol.* 17:345-354.
- ²¹² Chapuis O, Sockeel P, Pallas G, Pons F, Jancovici R., 2004. Thoracoscopic renal denervation for intractable autosomal dominant polycystic kidney disease-related pain. *Am J Kidney Dis.* 43:161-163.
- ²¹³ Das, K., Ramaswami, K., George, D., Thampan, O., Abraham, G., Siddaiah, A., 2015. Laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidneys in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis: 10-year single surgeon experience from an Indian center. *Journal of Minimal Access Surgery* 11, 187.
- ²¹⁴ Abbott KC, Agodoa LY., 2002. Polycystic kidney disease in patients on the renal transplant waiting list: trends in hematocrit and survival. *BMC Nephrol.* 3:7
- ²¹⁵ Lucas SM, Mofunanya TC, Goggins WC, Sundaram CP, 2010. Staged nephrectomy bilateral laparoscopic nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol.* 184:2054–2059.
- ²¹⁶ Kirkman MA, van Dellen D, Mehra S, Campbell BA, Tavakoli A, Pararajasingam R, Parrott NR, Riad HN, McWilliam L, Augustine T., 2011. Native nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: before or after kidney transplantation? *BJU Int.* 108:590–594.
- ²¹⁷ Lee DI, Clayman RV., 2004. Hand-assisted laparoscopic nephrectomy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol.* 18:379–382.
- ²¹⁸ Jacquet A, Pallet N, Kessler M, Hourmant M, Garrigue V, Rostaing L, Kreis H, Legendre C, Mamzer Bruneel MF., 2011. Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study. *Transpl Int.* 224:582–587.
- ²¹⁹ Ruderman I, Masterson R, Yates C, Gorelik A, Cohn SJ, Walker RG., 2012. New onset diabetes after kidney transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease: a retrospective cohort study. *Nephrology (Carlton)* 17:89–96.
- ²²⁰ <http://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/01.01.02.03>
- ²²¹ Arnold HL, Harrison SA., 2005. New advances in evaluation and management of patients with polycystic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 100(11):2569-2582.
- ²²² Chauveau D, Fakhouri F, Grunfeld JP.2000. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol.* 11:1767-1775.

-
- ²²³ Everson GT, Taylor MR., 2005. Management of polycystic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 7:19-25.
- ²²⁴ Telenti A, Torres VE, Gross JB Jr, Van Scoy RE, Brown ML, Hattery RR.,1990. Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 65:933-942.
- ²²⁵ Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators, 2003. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 362:103-110.
- ²²⁶ Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, Kaehny WD, Hughes RL, Rubinstein D, Gabow PA., 2004. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 15: 1023-1028.
- ²²⁷ Capisonda R, Phan V, Traubuci J, Daneman A, Balfe JW, Guay-Woodford LM., 2003. Autosomal recessive polycystic kidney disease: outcomes from a single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 18: 119-126.
- ²²⁸ Guay-Woodford LM, Desmond RA., 2003. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics.* 111: 1072-1080.
- ²²⁹ Rohatgi R, Greenberg A, Burrow CR, Wilson PD, Satlin LM., 2003. Na transport in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) cyst lining epithelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 14: 827-836.
- ²³⁰ Rohatgi R, Zavilowitz B, Vergara M, Woda C, Kim P, Satlin LM., 2005. Cyst fluid composition in human autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 20: 552-553.
- ²³¹ Veizis IE, Cotton CU., 2005. Abnormal EGF-dependent regulation of sodium absorption in ARPKD collecting duct cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 288: F474-F482.
- ²³² Cole BR, Conley SB, Stapleton FB., 1987. Polycystic kidney disease in the first year of life. *J Pediatr.* 111: 693-699.
- ²³³ Blickman J, Bramson R, Herrin J., 1995. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term sonographic findings in patients surviving the neonatal period. *AJR Am J Roentgenol.* 164:1247-1250
- ²³⁴ Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB, Milliner DM, King BF, Torres VE, Harris PC., 2006. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). 85:1-21
- ²³⁵ Lilova MI, Petkov DL., 2001. Intracranial aneurysms in a child with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 16:1030-1032.
- ²³⁶ Neumann HP, Krumme B, van Velthoven V, Orszagh M, Zerres K., 1999. Multiple intracranial aneurysms in a patient with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 14:936-939.
- ²³⁷ Becker T, Neipp M, Reichart B, Pape L, Ehrich J, Klempnauer J, Offner G., 2006. Paediatric kidney transplantation in small children—a single centre experience. *Transpl Int.* 19: 197-202.
- ²³⁸ Davis ID, Ho M, Hupertz V, Avner ED, 2003. Survival of childhood polycystic kidney disease following renal transplantation: the impact of advanced hepatobiliary disease. *Pediatr Transplant.* 7: 364-369.
- ²³⁹ Κωδικας Προτυπής Επαγγελματικής Πρακτικής στη Νοσηλευτική, Υπουργείο Υγείας, Διεύθυνση Νοσηλευτικών Υπηρεσιών, Γραφείο Τύπου και Πληροφοριών, 2011.
- ²⁴⁰ Marriner-Tomey & Allgood (2006). *Nursing Theorists and their work*, 6th Edition, Mosby/Elsevier, ISBN: 0323030106.
- ²⁴¹ Koziar, Barbara, et al. (2004) *Assessing, Fundamentals of Nursing: concepts, process and practice* 2nd ed., p. 261
- ²⁴² Polycystic Kidney Disease, <https://quizlet.com/21767410/polycystic-kidney-disease-flash-cards/>
- ²⁴³ Nursing Interventions for Polycystic Kidney Disease, www.NursingFile.com

-
- ²⁴⁴ Riella, C., Czarnecki, P.G., Steinman, T.I., 2014. Therapeutic Advances in the Treatment of Polycystic Kidney Disease. *Nephron Clinical Practice* 128: 297–302.
- ²⁴⁵ Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, Steinman TI, Bae KT, Miller JP, Miskulin DC, Rahbari Oskoui F, Masoumi A, Hogan MC, Winklhofer FT, Braun W, Thompson PA, Meyers CM, Kelleher C, Schrier RW., 2010. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 102–109.
- ²⁴⁶ Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE., 2003. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 9: 1323–1326.
- ²⁴⁷ Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS; TEMPO 3:4 Trial Investigators, 2012. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 367: 2407–2418.
- ²⁴⁸ Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY., 2010. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 693– 697.
- ²⁴⁹ Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, Kim B, King BF, Glockner J, Holmes DR 3rd, Rossetti S, Harris PC, LaRusso NF, Torres VE., 2010. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 21: 1052–1061.
- ²⁵⁰ Hopp K., Hommerding CJ, Wang X, Ye H, Harris PC, Torres VE., 2015. Tolvaptan plus pasireotide shows enhanced efficacy in a PKD1 model. *J Am Soc Nephrol* 26: 39-47.
- ²⁵¹ Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, Kunzendorf U, Banas B, Hörl WH, Obermüller N, Arns W, Pavenstädt H, Gaedeke J, Büchert M, May C, Gschaidmeier H, Kramer S, Eckardt KU., 2010. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 363: 830–840.
- ²⁵² Perico N, Antiga L, Caroli A, Ruggenenti P, Fasolini G, Cafaro M, Ondei P, Rubis N, Diadei O, Gherardi G, Prandini S, Panozo A, Bravo RF, Carminati S, De Leon FR, Gaspari F, Cortinovia M, Motterlini N, Ene-Iordache B, Remuzzi A, Remuzzi G., 2010. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 21: 1031–1040.
- ²⁵³ Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, Rentsch KM, Spanaus KS, Senn O, Kristanto P, Scheffel H, Weishaupt D, Wüthrich RP., 2010. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 363: 820–829.
- ²⁵⁴ Bukanov NO, Smith LA, Klinger KW, Ledbetter SR, Ibraghimov-Beskrovnaya O., 2006. Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature* 444: 949–952.
- ²⁵⁵ Sweeney WE Jr, von Vigier RO, Frost P, Avner ED., 2008. Src inhibition ameliorates polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 19: 1331–1341.
- ²⁵⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01559363>
- ²⁵⁷ Gendreau SB, Ventura R, Keast P, Laird AD, Yakes FM, Zhang W, Bentzien F, Cancilla B, Lutman J, Chu F, Jackman L, Shi Y, Yu P, Wang J, Aftab DT, Jaeger CT, Meyer SM, De Costa A, Engell K, Chen J, Martini JF, Joly AH., 2007. Inhibition of the T790M gatekeeper mutant of the epidermal growth factor receptor by EXEL-7647. *Clin Cancer Res.* 3: 3713–3723.
- ²⁵⁸ Pietanza MC, Gadgeel SM, Dowlati A, Lynch TJ, Salgia R, Rowland KM Jr, Wertheim MS, Price KA, Riely GJ, Azzoli CG, Miller VA, Krug LM, Kris MG, Beumer JH, Tonda M, Mitchell B, Rizvi NA., 2012. Phase II study of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor XL647 in patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 7: 856–865.
- ²⁵⁹ Leonhard WN, van der Wal A, Novalic Z, Kunnen SJ, Gansevoort RT, Breuning MH, de Heer E, Peters DJ., 2011. Curcumin inhibits cystogenesis by simultaneous interference of multiple signaling pathways: in vivo evidence from a Pkd1-deletion model. *Am J Physiol Renal Physiol* 300: F1193–F1202.

²⁶⁰ Takakura A, Nelson EA, Haque N, Humphreys BD, Zandi-Nejad K, Frank DA, Zhou J., 2011. Pyrimethamine inhibits adult polycystic kidney disease by modulating STAT signaling pathways. *Hum Mol Genet* 20: 4143–4154.

²⁶¹ Gile RD, Cowley BD Jr, Gattone VH 2nd, O'Donnell MP, Swan SK, Grantham JJ., 1995. Effect of lovastatin on the development of polycystic kidney disease in the Han:SPRD rat. *Am J Kidney Dis* 26: 501–507.

²⁶² Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, Schrier RW., 2014. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 889–896.