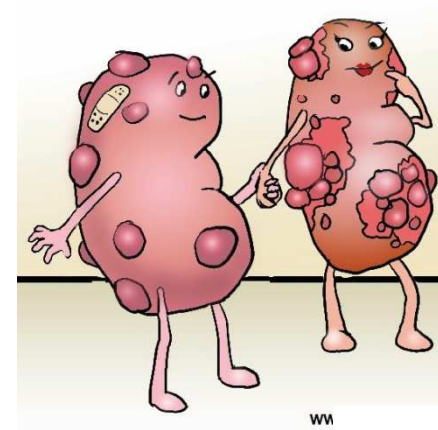


Klasyfikacja zmian wielotorbielowatych w nerkach u dzieci.

Danuta Zwolińska



Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

The Classification of Renal Cystic Diseases and Other Congenital Malformations of the Kidney and Urinary Tract

Arch Pathol Lab Med.2010;134, 554

Stephen M. Bonsib, MD

Table 3. Renal Cystic Disease (RCD) Nomenclature and Terminology

Acquired renal cystic disease	The spontaneous, idiopathic, bilateral development of multiple cysts in previously noncystic kidneys
Cystic kidney	A kidney containing 3 or more cysts
Cystogen	An agent capable of inducing renal cyst formation or RCD
Dysmorphic kidney	A misshapen kidney and calyceal system; implies a congenital lesion without any histologic or etiologic implications
Glomerulocystic kidney	Glomerular cysts as a dominant finding; glomerulocystic kidney disease is a primary disease; glomerulocystic kidney is a kidney with glomerular cysts but of diverse etiologies
Heritable renal cystic disease	Renal cystic disease in a kindred, in a pattern predicted by Mendelian theory
Induced renal cystic disease	Renal cystic disease produced by exposure to drugs or chemicals
Medullary sponge kidney	A usually sporadic, medullary cystic abnormality that is commonly diagnosed by radiology
Multicystic kidney	Multiple cystic lesions, most frequently sporadic; they can be small, segmental, unilateral, or bilateral
Polycystic kidney	A genetically determined cystic lesion of either the autosomal-dominant form or autosomal-recessive form
Renal adysplasia	Where findings of either combined renal agenesis and renal dysplasia or a hereditary syndrome occur
Renal agenesis	Absent kidney
Renal aplasia	An extreme form of dysplasia, in which a nubbin of dysplastic kidney caps a normal or an abnormal ureter
Renal cyst	An enclosed or communicating segment of nephron or duct that is dilated to a diameter of $\geq 200 \mu\text{mol}$
Renal cystic disease	Morbidity attributable to the presence of renal cysts
Renal dysgenesis	Abnormal development of the kidney in size, shape, or structure; forms of renal dysgenesis include dysplasia, hypoplasia, aplasia, agenesis, and dysmorphism
Renal dysplasia	Abnormal metanephric differentiation diagnosed histologically; it can be diffuse, segmental, or focal
Renal hypoplasia	A small kidney or segment with less than a reference range number of nephrons; dysplastic elements are not present

Torbiele w nerkach

Torbiele - nieprawidłowe przestrzenie płynowe

- prawdziwe - otoczone komórkami nabłonkowymi
- rzekome - powstające poprzez nagromadzenie się treści płynnej w tkance – bez torebki nabłonkowej

Mnogie zmiany torbielowate nerek – heterogenna grupa schorzeń o charakterze wrodzonym lub nabytym. Poszczególne schorzenia różnią się:

- etiologią,
- okresem ujawnienia,
- lokalizacją,
- wielkością i liczbą torbieli,
- objawami klinicznymi, w tym objawami ze strony innych zajętych narządów
- rokowaniem i wpływem na upośledzenie funkcji nerek.

Brak jednolitej klasyfikacji

The Classification of Renal Cystic Diseases and Other Congenital Malformations of the Kidney and Urinary Tract

Arch Pathol Lab Med.2010;134, 554

Table 4. The Danforth²⁶ (1888) Classification of Renal Cystic Diseases

Diathetic causes
Congenital causes
Mechanical obstruction, consequent upon disease of the pelvic organs
Traumatic causes

Table 6. The Staubitz, Jewett, and Pletman¹¹⁵ (1963) Classification of Pediatric Cystic Diseases

Group 1: Congenital polycystic kidney disease
In the newborn
In the adult
Group 2: Congenital polycystic kidney in infants and children
Group 3: Congenital unilateral multicystic kidney
Group 4: Simple or solitary cysts

Table 7. The Potter⁴⁶ (1964) Classification of Cystic Diseases of the Newborn

Type I kidney	Enlargement of the cortical- and medullary collecting ducts of both kidneys; causes death soon after birth.
Type II kidney	The ampullae of the collecting ducts profoundly altered and incapable of producing functioning nephrons; death if bilateral.
Type III kidney	Cysts are located in collecting duct of segment of the nephron; is almost always bilateral and principally affects adult life.
Type IV kidney	Cysts are present at birth and producing distention of the terminal portion of the S-stage nephron because of ureteral obstruction.

Table 5. The White and Braunstein¹¹⁴ (1954) Classification of Renal Cystology

I. Congenital or developmental
A. Polycystic disease
B. Serous cysts
C. Lymphatic cysts

Table 9. The Elkin and Bernstein¹¹⁷ (1969) Classification of Renal Cystic Diseases and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract

I. Polycystic renal diseases
A. Autosomal-recessive polycystic kidney disease
Classic in neonates and infants
Childhood with hepatic fibrosis
B. Autosomal-dominant polycystic kidney disease
Classic adult form
Early onset childhood form
C. Acquired renal cystic disease
D. Glomerulocystic kidney diseases
A. Familial GCKD

Table 12. Bonsib (2009) Classification of Renal Cystic Diseases and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract

I. Polycystic renal diseases
A. Autosomal-recessive polycystic kidney disease
Classic in neonates and infants
Childhood with hepatic fibrosis
B. Autosomal-dominant polycystic kidney disease
Classic adult form
Early onset childhood form
C. Acquired renal cystic disease
D. Glomerulocystic kidney diseases
A. Familial GCKD
Renal hypoplasia and UROM mutation
Associated with HNF1B mutations
B. Hereditary GCKD
Associated with ADPKD/ARPKD/TSC
C. Syndromic nonhereditary GCKD
D. Sporadic GCKD
E. Acquired GCKD

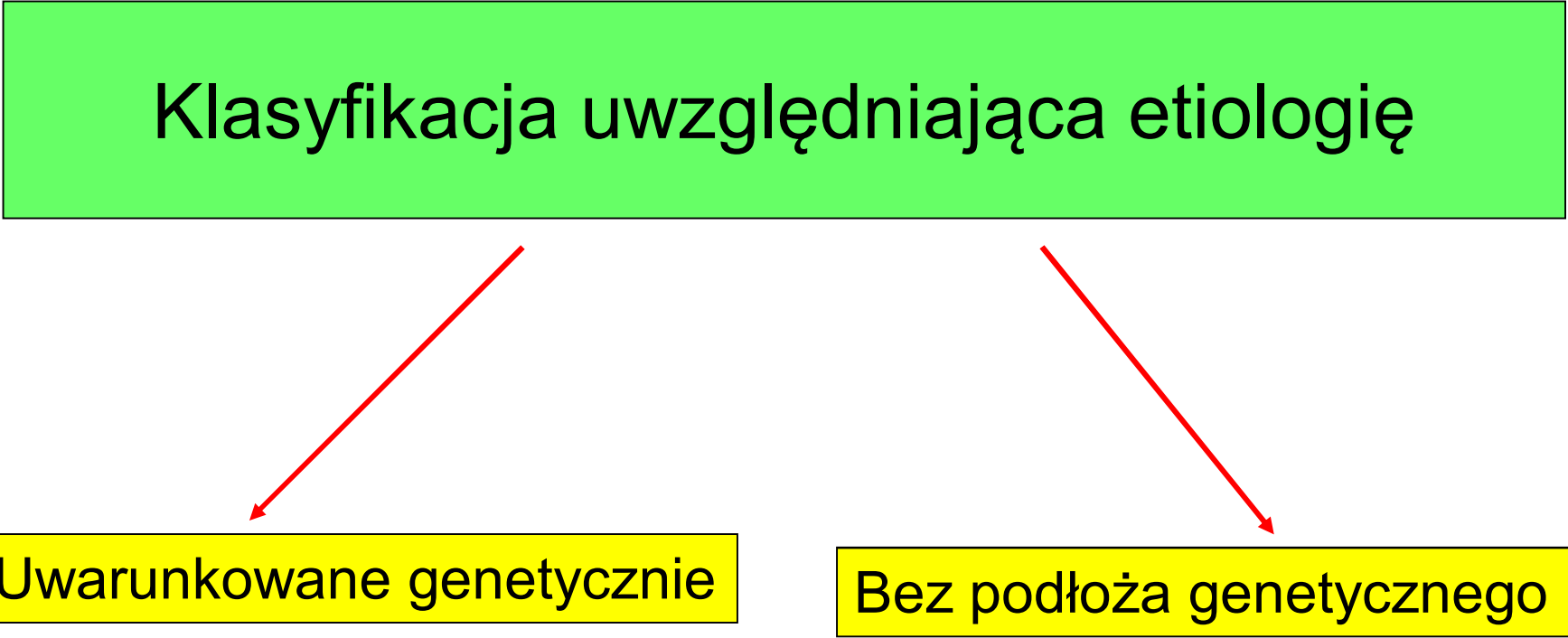
Table 11. The Liapis and Winyard¹²¹ (2006) Classification of Renal Cystic Disease

A. Polycystic kidney disease
1. Autosomal-dominant polycystic kidney disease
Classic ADPKD
Early onset ADPKD in children
2. Autosomal-recessive polycystic kidney disease
Classic ARPKD in neonates and infants
Medullary duct ectasia in older children with hepatic fibrosis
3. Glomerulocystic kidney disease
Familial GCKD
Renal hypoplasia and UROM mutation
Associated with HNF1B mutations
Hereditary GCKD
Associated with ADPKD/ARPKD/TSC
Syndromic nonhereditary GCKD
Sporadic GCKD
Acquired GCKD
B. Renal medullary cysts

Table 10. The Brisceglia, Galliani, Senger, Stallone, and Sessa (2006) Classification of Renal Cystic Disease—Abridged

1. Autosomal-dominant polycystic kidney disease
2. Autosomal-recessive polycystic kidney disease
3. Unilateral, localized, segmental cystic disease
4. Solitary and multiple, simple renal cysts
5. Dysplastic kidney
6. Pluricystic kidney of multiple malformation syndromes
7. Juvenile nephronophthisis and medullary cystic disease
8. Medullary sponge kidney
9. Glomerulocystic kidney disease
10. Multilocular renal cysts—cystic nephroma and congeners
11. Renal cysts in hereditary syndromes
12. Renal lymphangioma/peripelvic-peripapillary lymphangectasia
13. Pyelocalyceal cyst, parapelvic cyst, perinephric pseudocyst, lymphocele
14. Acquired renal cystic disease
15. Renal cell carcinomas with cystic change

Klasyfikacja uwzględniająca etiologię



```
graph TD; A[Klasyfikacja uwzględniająca etiologię] --> B[Uwarunkowane genetycznie]; A --> C[Bez podłoża genetycznego];
```

Uwarunkowane genetycznie

Bez podłoża genetycznego

Genetycznie uwarunkowane torbielowatości nerek

Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (autosomal dominant polycystic kidney disease - ADPKD)

- Klasyczna postać dorosłych
- Postać dziecięca o wczesnym początku

• Autosomalna recesywna wielotorbielowatość nerek (autosomal recessive polycystic kidney disease - ARPKD)

- klasyczna-u noworodków i niemowląt
- dziecięca z włóknieniem wątroby
- Autosomalnie recesywna - nefronoftyza



Disease	Mechanism of Inheritance*	Aberrant Gene	Chromosomal Location	Length of Transcript <i>kb</i>	Protein Encoded	Molecular Mass <i>kD</i>
Polycystic kidney disease						
Autosomal dominant	AD	<i>PKD1</i>	16p13.3	14.5	Polycystin-1	462
	AD	<i>PKD2</i>	4q21	5.6	Polycystin-2	110
Autosomal recessive	AR	<i>PKHD1</i>	6p21–23	16.2	Fibrocystin	447
Nephronophthisis						
Juvenile	AR	<i>NPH1</i>	2q12–13	4.5	Nephrocystin	83
Infantile†	AR	<i>NPH2</i>	9q22–31	5	Inversin	98
Adolescent	AR	<i>NPH3</i>	3q21–22	?	?	?

ADPKD- GANAB – kodujący podj. II glukozydazy

Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management—A KDIGO consensus report

KI, 2015, 88,676

Kai-Uwe Eckardt¹, Seth L. Alper², Corinne Antignac^{3,4}, Anthony J. Bleyer⁵, Dominique Chauveau⁶,



- Autosomalnie dominujące cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek (autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease ADTKD - (tu należy dawniej określana rdzeniowa torbielowatość nerek

Table 1 | New gene-based classification and terminology of different types of ADTKD

Causal Gene	Proposed terminology	Previously used terminology
<i>UMOD</i>	ADTKD- <i>UMOD</i>	UKD (Uromodulin Kidney Disease) ^a UAKD (Uromodulin-Associated Kidney Disease) FJHN (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy) MCKD2 (Medullary Cystic Kidney Disease type 2)
<i>MUC1</i>	ADTKD- <i>MUC1</i>	MKD (Mucin-1 Kidney Disease) ^a MCKD1 (Medullary Cystic Kidney Disease type 1)
<i>REN</i>	ADTKD- <i>REN</i>	FJHN2 (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy type 2)
<i>HNF1B</i>	ADTKD- <i>HNF1B</i>	MODY5 (Maturity-Onset Diabetes mellitus of the Young type 5) RCAD (Renal Cyst and Diabetes Syndrome)
Not known; i.e., not otherwise specified (either not tested or genetic test without definitive result)	ADTKD— <i>NOS</i>	

Abbreviations: ADTKD, Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease; HNF1B, hepatocyte nuclear factor 1β; MUC1, mucin-1; NOS, not otherwise specified; REN, renin; UMOD, uromodulin.

^aThese terms may be easier to use in communicating with patients.

- Uwzględnia:
 - Genetyczną przyczynę i sposób dziedziczenia
 - Podsumowuje zgodność fenotypową chorób z mutacjami w różnych genach
 - Pozwala na różnicowanie z innymi dziedziczonymi AD chorobami cewek(np. ADPKD)

Klasyfikacja genetyczna c.d.



- Stwardnienie guzowe - dziedziczenie autosomalne dominujące – TSC1, TSC2 (tuberyny)
- Syndromiczna torbielowatość nerek o różnym sposobie dziedziczenia

-

Klasyfikacja torbielowatości nerek oparta na etiologii

O podłożu niegenetycznym

- Dysplazja wielotorbielowata nerek (multicystic dysplastic kidney disease – MCKD) -
- Gąbczastość rdzenia nerki
- Izolowane torbiele nerek
 - Proste
 - Złożone
 - Nabyte

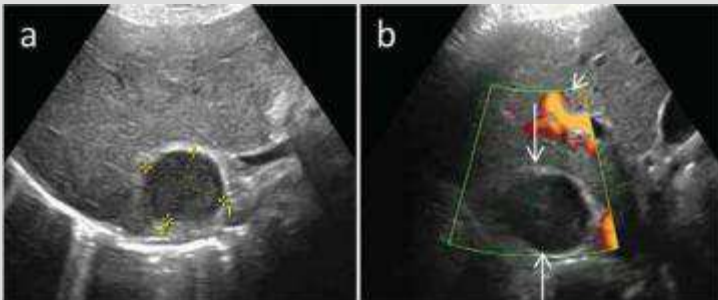


60.0 x 42.0 x 25.0cm, 28ml surowiczego płynu, waga 12,1kg
World JPathol., 2013, 6, 213

Torbiele izolowane

Proste (simple cysts)

U dzieci rzadkie,
U 50% populacji > 50 r.ż.,
Wzrastają z wiekiem,
Lokalizacja różna
najczęściej centralnie
W idealnych warunkach
badania usg-bezechowe
Najczęściej bezobjawowe

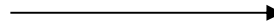


Złożone (powikłane)

Mogą być powikłaniem
torbieli prostej

- pogrubienie i nieregularny zarys ściany torbieli
- obecność przegród;
- obecność zwapnień;
- obecność guzków lub elementów litych
- konglomeraty torbieli
- obecność unaczynienia w powyższych strukturach.

Klasyfikacja wg Bosniaka



Kategoria	Charakterystyka
I	Łagodna prosta torbiel z cienką ścianą bez obecności zwapnień i przegród, bez wzmacniania się po podaniu kontrastu, o współczynniku osłabienia odpowiadającym wodzie.
II	Łagodna torbiel z cienką ścianą; mogą być obecne (1–2) cienkie przegrody (do 1 mm grubości) oraz drobne zwapnienia w ścianie lub przegrodach. Jednorodne, dobrze odgraniczone torbiele o większej gęstości o średnicy < 3 cm nieulegające wzmocnieniu po podaniu kontrastu. Zmiany grupy I i II nie wymagają dalszej diagnostyki onkologicznej.
II F (follow up)	Torbiele dobrze odgraniczone, mogą zawierać liczne cienkie przegrody nieznacznie wzmacniające się po podaniu kontrastu. Ściany lub przegrody mogą zawierać zwapnienia przybierające postać zgrubień bądź guzków. Jednorodne, dobrze odgraniczone torbiele o większej gęstości o średnicy > 3 cm. Torbiele nie wzmacniają się po podaniu kontrastu. Wymagają kontrolnych badań obrazowych (co 3–6 miesięcy, następnie, jeśli ich obraz jest stabilny, co rok).
III	Nieokreślone torbielowate zmiany z nieregularną, pogrubiałą lub gładką ścianą bądź z przegrodami wzmacniającymi się po podaniu kontrastu. Wymagają leczenia operacyjnego o różnej rozległości, choć część z nich może się okazać zmianami łagodnymi.
IV	Masy torbielowate o cechach grupy III + tkanki miękkie mające związek ze ścianą lub przegrodami wzmacniające się po podaniu kontrastu. Wymagają leczenia operacyjnego.

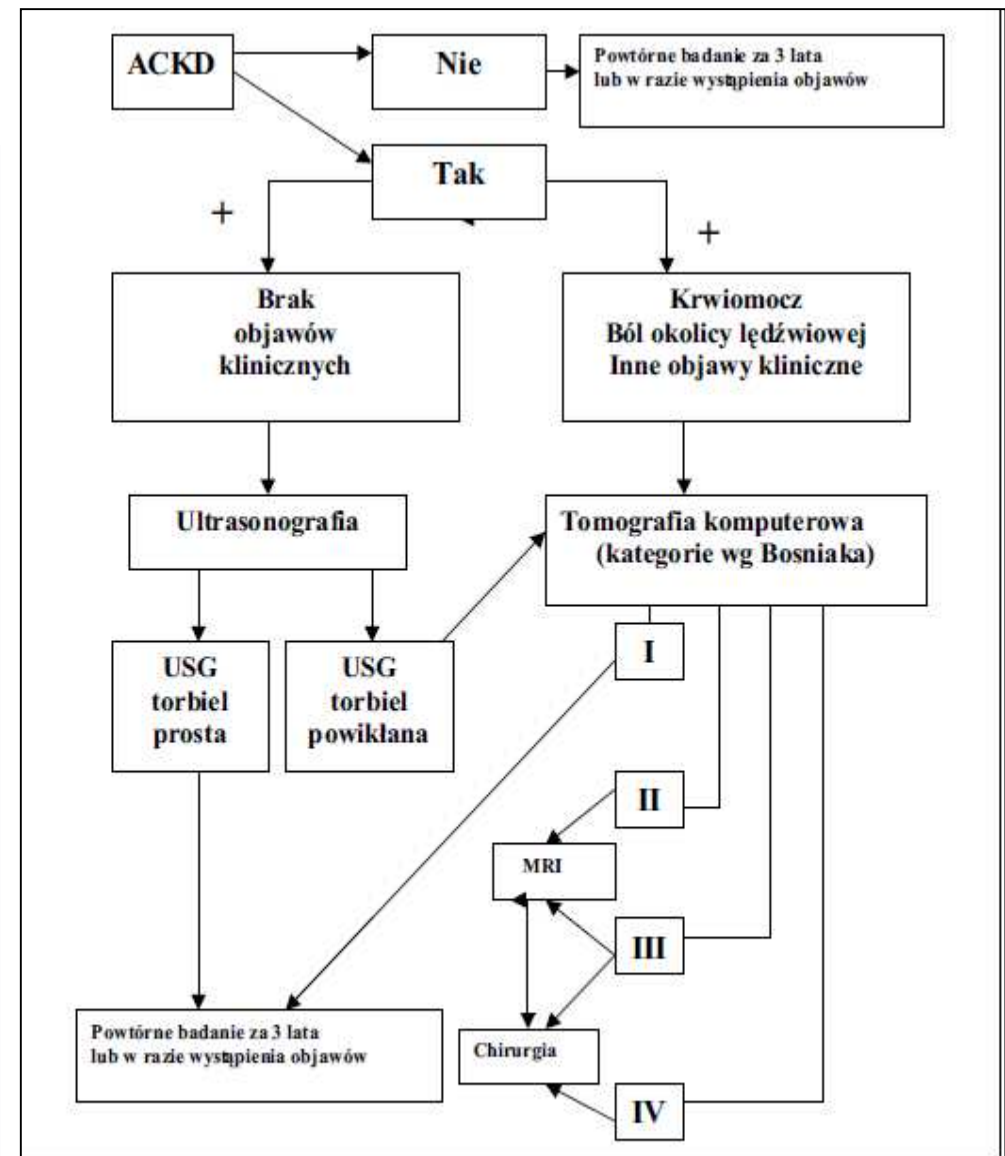
Bosniak I, II	→	Ignore
Bosniak II F	→	Follow
Bosniak III, IV	→	Excise

Bosniak MA, Radiology, 1986, 88,1

Israel GM, Bosniak MA, Radiology, 2005 236,441

Torbiele nabyte (ACKD)

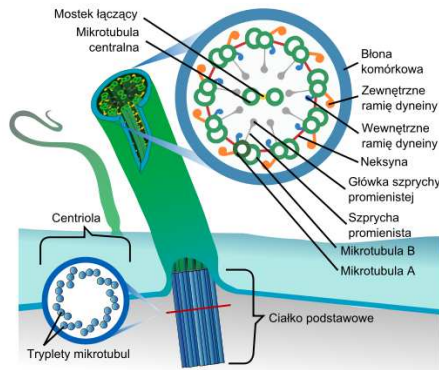
- Wtórne do niewydolności nerek
- POSTACI KLINICZNE I POWIKŁANIA
- Postać bezobjawowa
- **Krwawienie do światła torbieli**
- Postać kolkowa
- Guz w jamie brzusznej
- Krwimocz mikro- i makroskopowy
- Krwawienie do przestrzeni pozaotrzewnowej
- Wstrząs krwotoczny
- Zakażenie torbieli, ropień torbieli
- Kamica nerkowa
- Nadciśnienie tętnicze
- Poliglobulia
- Rak nerki



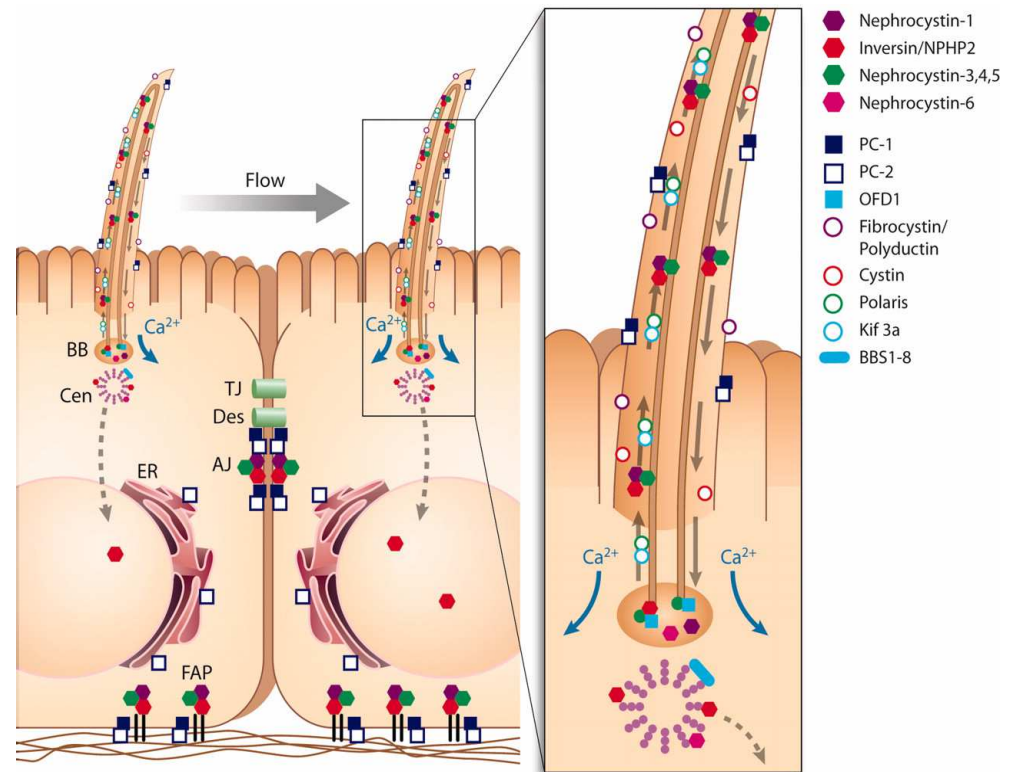
Rycina 1

Proponowany algorytm postępowania u chorego z podejrzeniem ACKD (MRI – rezonans magnetyczny).
Suggested algorithm in patients with suspicion of ACKD (MRI – magnetic resonance).

Wielotorbielowatość nerek - ciliopatia

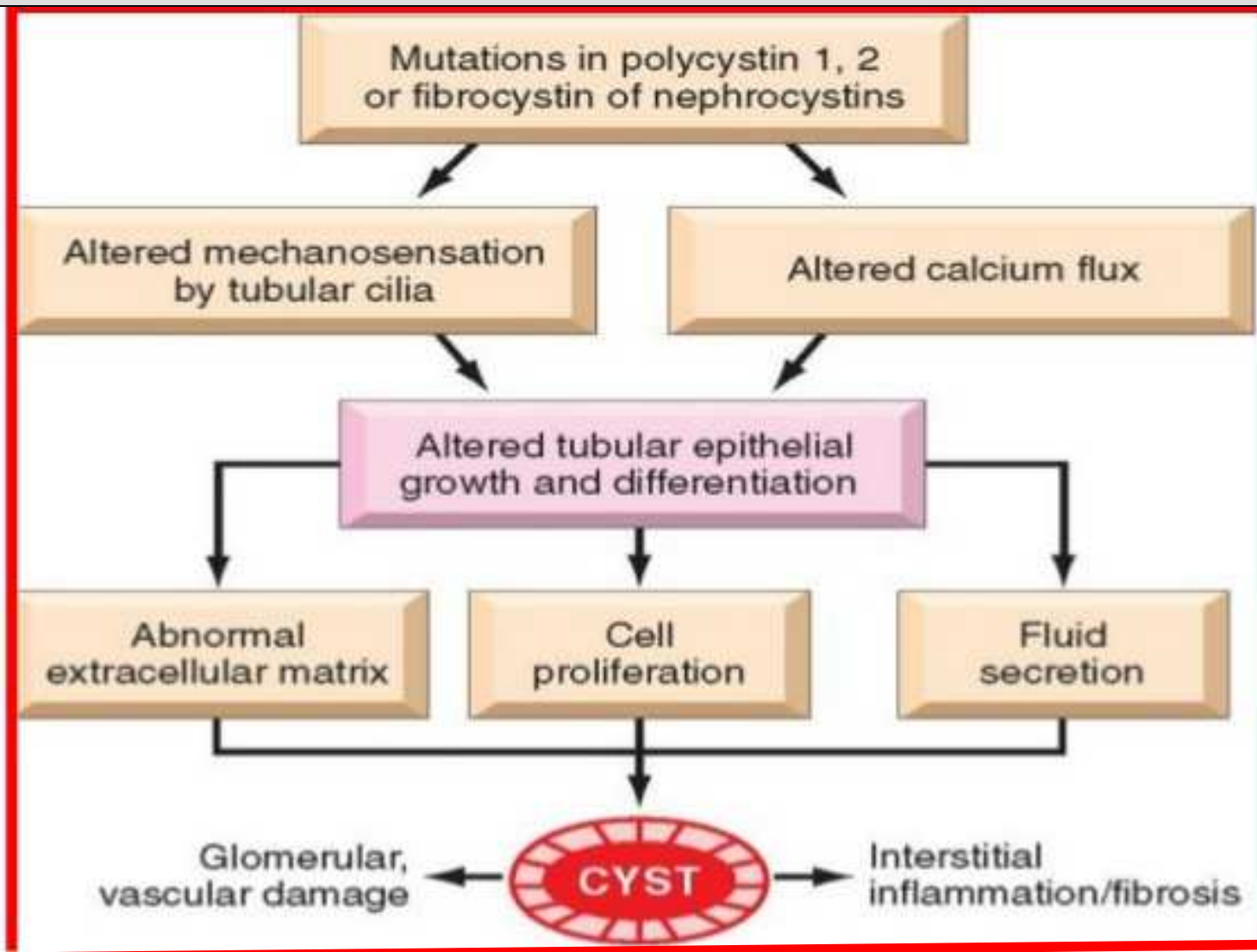


Rzęska pierwszorzędowa,
Nieruchoma w kom. cewek
(rola mechanoreceptorów)

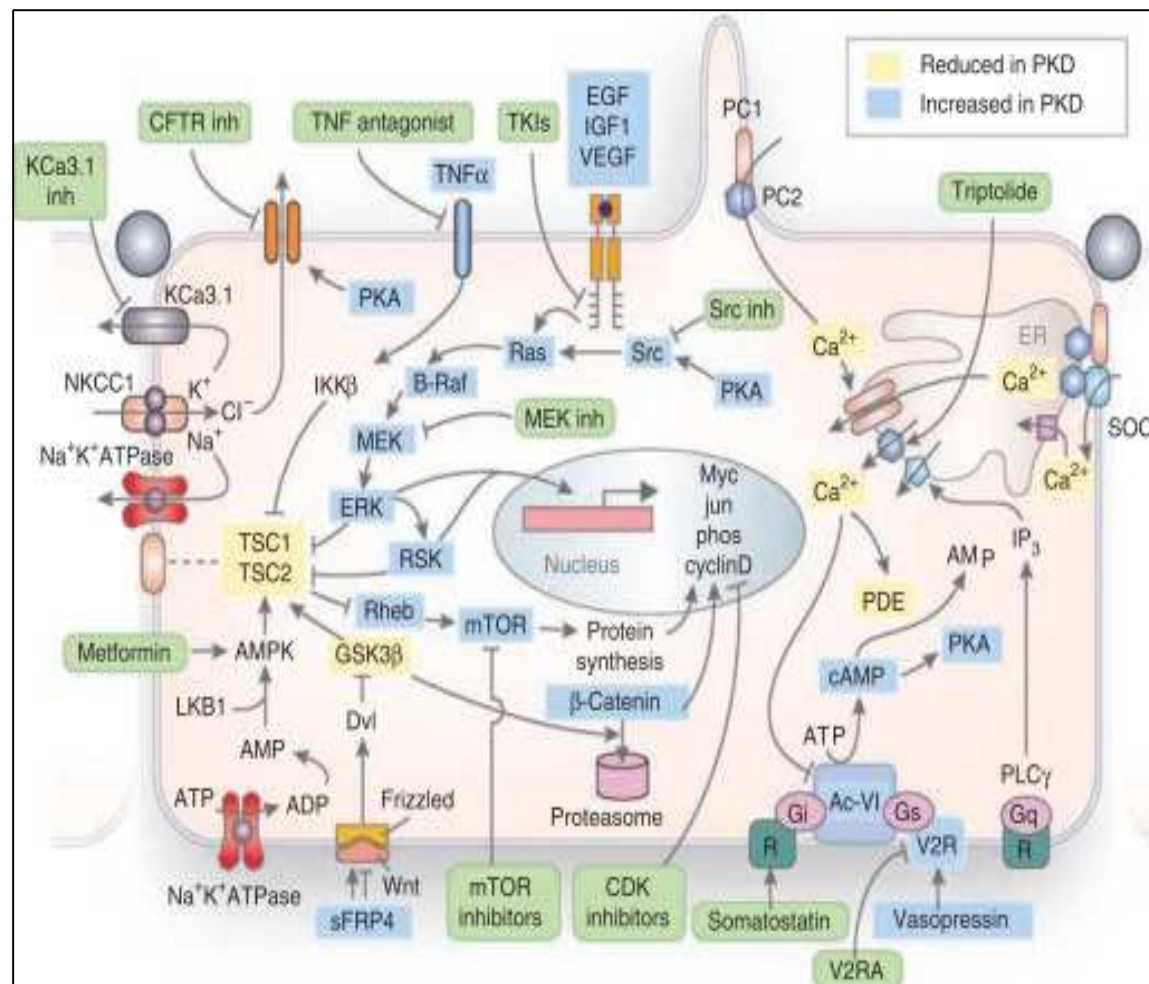


Przepływ moczu – defleksja rzęsek –
uruchamianie szlaków sygnałowych –
wzrost Ca śródkomórkowego

Patomechanizm tworzenia torbieli



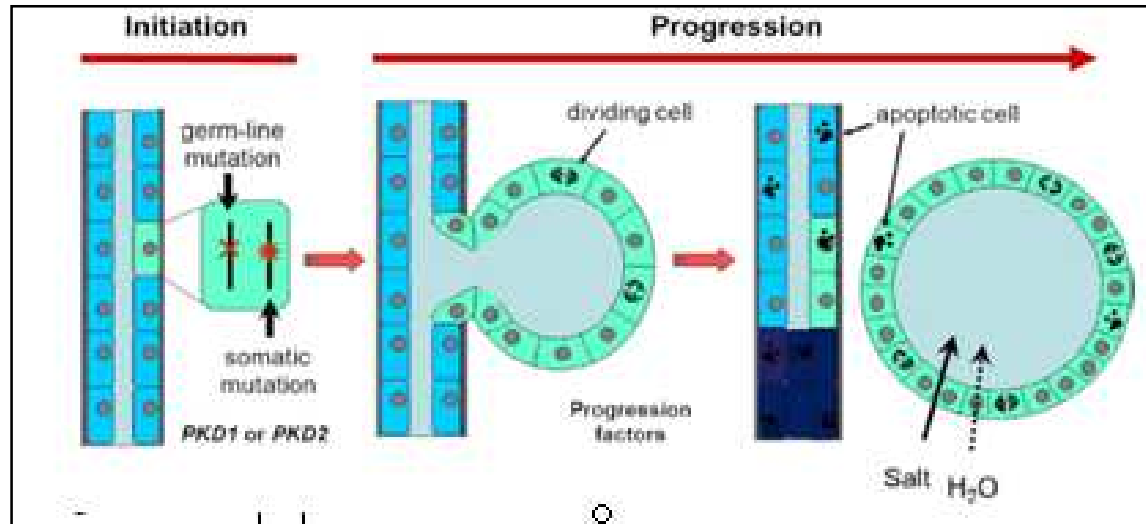
Patogeneza tworzenia torbieli



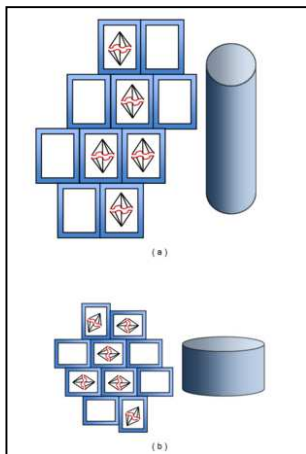
Nieprawidłowe polycystyny, nefrocystyna czy fibrocystyna

- Obniżenie Ca²⁺ -
- Dysregulacja szlaków sygnalizacyjnych ze wzrostem cAMP
- Aktywacja szlaku mTor
- Wzrost aktywności osi AVP- cAMP, wzrost receptorów dla AVP (V2)

Powstawanie i progresja torbieli



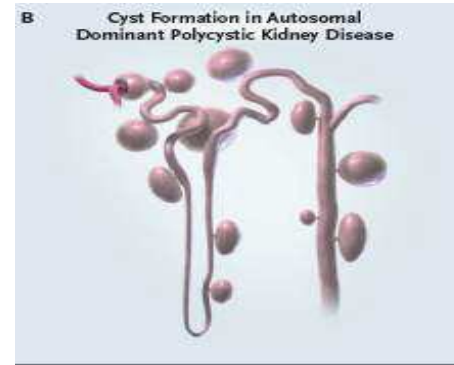
Teoria 2 uderzeń



- Nasilenie aktywności szlaku Wnt i utrata polaryzacji komórek wyścielających (PCP)

- Wzrost cAMP
- Pobudzenie szlaku kinaz MAPK i ERK
- Prolifерacja komórek i sekrecja jonów Cl⁻ i wody do światła torbieli poprzez receptor CFTR.
- Prolifерacja także przy udziale nabłonkowego czynnika wzrostu EGF, VEGF oraz a także dzięki aktywacji szlaku mTor
- Wzrost cAMP powiązany ze wzrostem aktywacji rec. V2, których jest więcej w nabłonku torbieli oraz ze wzrostem aktywności kinazy CDK2

Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek - ADPKD)



częstość występowania 1:500 – 1:1000 urodzeń.

Typ I – mutacja w genie PKD-1, >85% przyp.(- większość mutacji PKD-1 to mutacje utraty funkcji)

- Wcześniejszy początek, cięższy przebieg, ESRD- ok. 53 r.z.

Typ II – mutacja w genie PKD-2 <15%

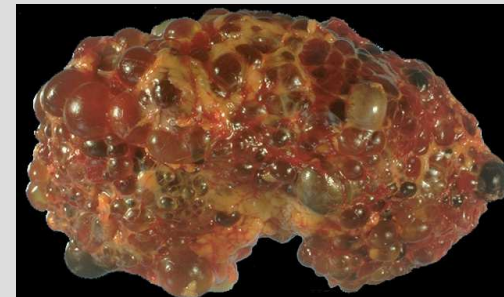
-Objawy występują później, ESRD- ok. 70 r.ż.

-Torbiele w rdzeniu i w korze

-Wielkość różna, mniejsze (< 200nm) komunikują się z cewkami, z czasem wzrost- nawet do 1500 cm³

-Objawy pojawiają się zwykle pomiędzy 30-40 r.ż.

Janssens P.et al., Pediatr Nephrol, 2017, in press



Objawy – dorośli i dzieci

36

Pediatr Nephrol (2017) 32:31–42

Table 1 Incidence of renal and extra-renal manifestations in adults and children with autosomal polycystic kidney disease

Manifestation	Incidence of ADPKD in adults (Reference)	Incidence of ADPKD in children (Reference)
Hematuria	42 % [39]	10 % [36, 39]
Concentrating defects	100 % [34]	58 % [35]
Proteinuria	18 % [40]	23 % [41]
Microalbuminuria	19–40 % [40, 43]	30 % [41]
Hepatic cysts	85–94 % [44]	58 % in those aged 15–24 years [44]
Intra cranial aneurysms	5–10 % [45, 46]	Rare
Mitral valve prolapse	26 % [47]	12 % [48]
Hypertension before renal function decline	60–75 % [49]	5–44 % [36, 49]

ADPKD, Autosomal polycystic kidney disease

- Niska masa urodzeniowa- wcześniejszy początek ADPKD

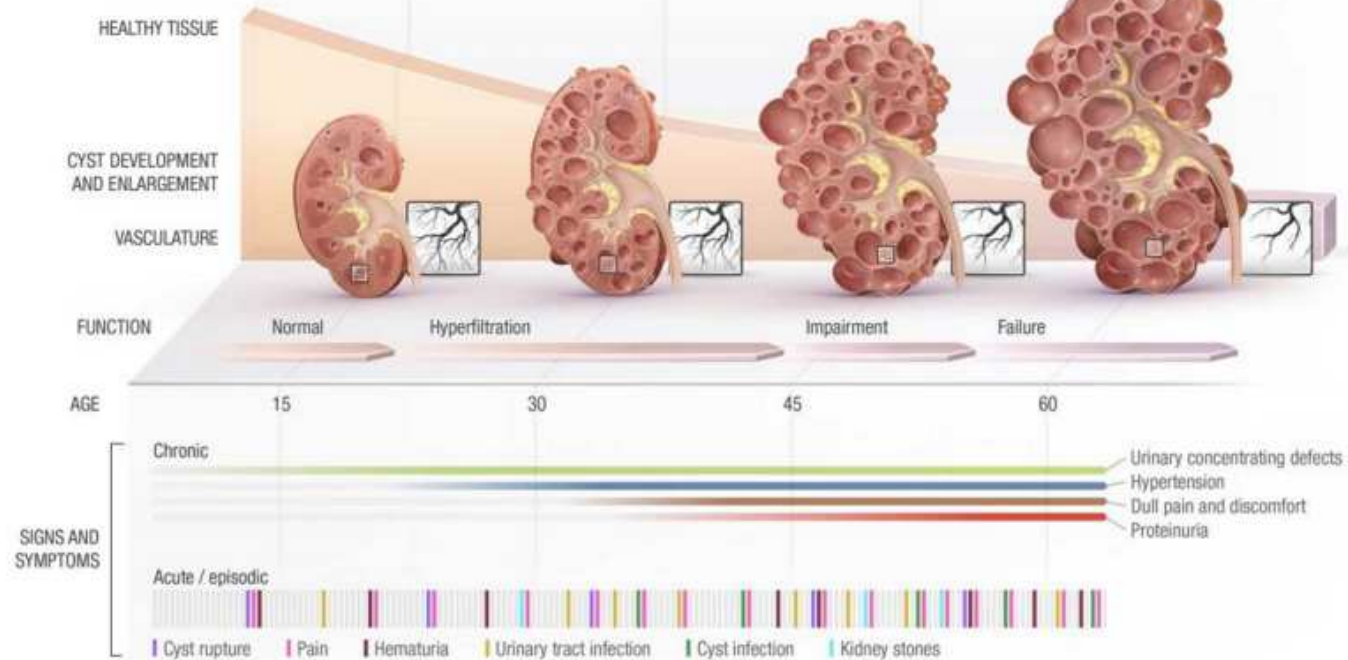
Orskov B et al., KI, 2012, 81,919

- U dzieci większy odsetek wzrostu TKV (9,0 vs 5,7%)

Cadnaphornchai MA, JASN, 2011, 6,369



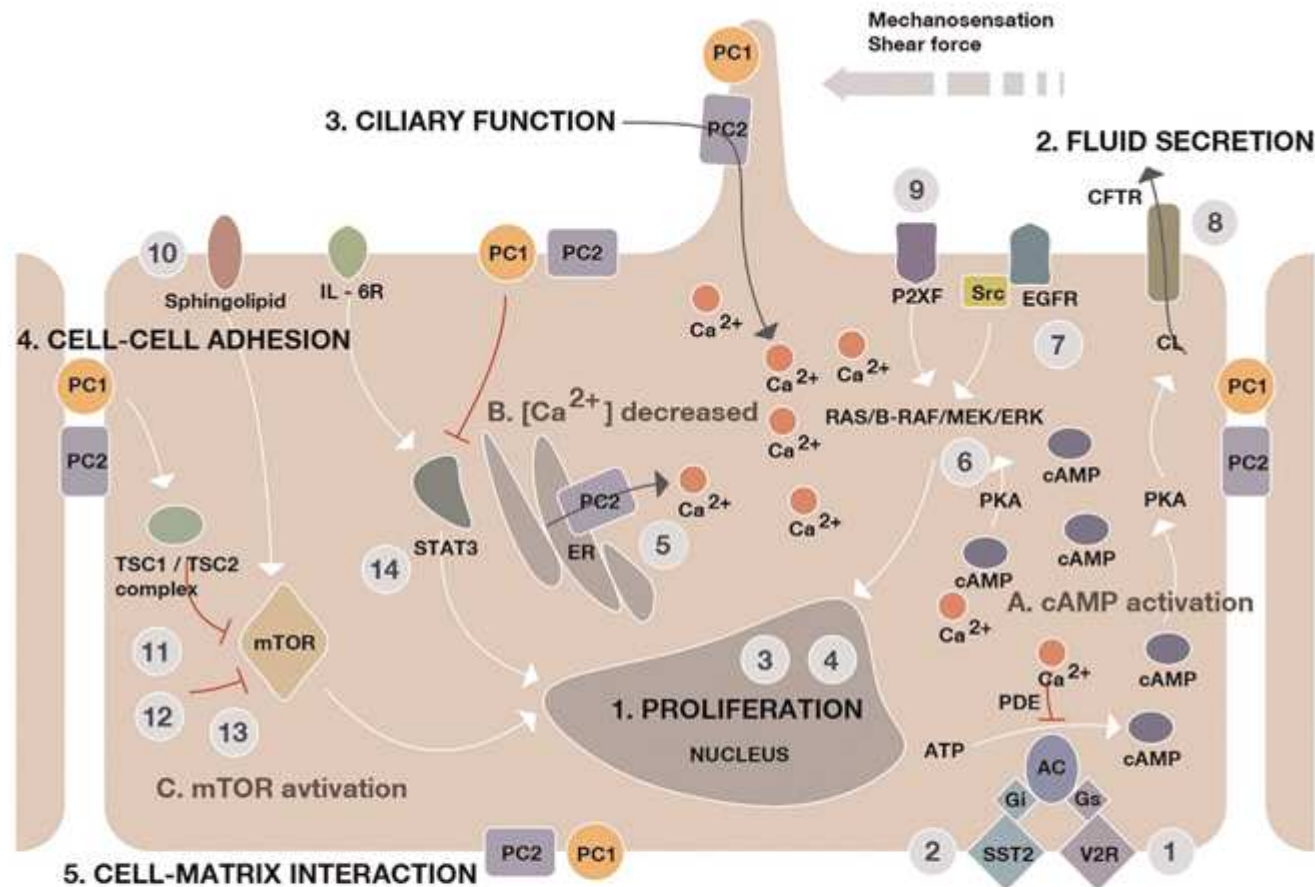
Kidney Disease Progression in ADPKD



Leczenie

- Hamowanie rozwoju torbieli
- Zapobieganie progresji PCHN
- Leczenie hipotensyjne
- Leczenie powikłań PCHN
- Leczenie innych powikłań (np. ZUM)
- Dializoterapia
- Transplantacja





Stefanos Tsikalas

1. V2R antagonist

2. Somatostatin analogues

3. Roscovitine

4. HDAC inhibitors

5. Triptolide

6. Raf inhibitors

7. Src inhibitors

8. CFTR inhibitors

9. P2X7 inhibitors

10. GlcCer synthase inhibitors

11. mTOR inhibitors

12. Metformin

13. Curcumin

14. Pyrimethamine

Table 10. Total kidney volume outcomes

Study ID	N	Study type	Intervention	Control	Outcome	Results	Quality
Target of Rapamycin complex (TORC1)							
Myint et al. (2014)[45]	11 trials (n=2262)	Systematic review and meta-analysis	Target of Rapamycin complex (TORC1) inhibitors (4 used Sirolimus and 1 trial used Everolimus)	Control or Placebo	Total kidney volume (TKV)	- Target of Rapamycin complex (TORC1) inhibitors (5 trials; n=619) showed no significant change, P=0.21 - Mean difference -43.27 (95%CI: -110.74 to 24.19; P=0.21)	Moderate
Statins/ Somatostatins							
Myint et al. (2014)[45]	11 trials (n=2262)	Systematic review and meta-analysis	Somatostatin analogues	Control or Placebo	Total kidney volume (TKV)	- Somatostatin analogues (3 trials; n=141) reduced TKV by 9% (95%CI: -10.33 to -7.58%) <i>Comment: Four trials were identified but only three included. The cross over trial did not have adequate data regarding time periods.</i>	Moderate
Cadnapaphornchai et al. (2014)[23]	110	Randomized double-blind placebo controlled trial	Pravastatin 20 mg daily (8-12 years) or 40 mg daily (13-22 years) All participants were treated with lisinopril. Dosage dependent on blood pressure monitoring.	Placebo Study lasted three years	≥20% change in height-corrected total kidney volume (HtTKV)	There was a significant difference between the two groups with a 23% ±3% change for the statin group compared with 31%±3% for the placebo group, P=0.02. (adjusted for sex, age and hypertension status)	Low
Vasopressin/ Tolvaptan							
Myint et al. (2014)[45]	11 trials (n=2262)	Systematic review and meta-analysis	Arginine Vasopressin V ₂ receptor antagonist (Tolvaptan)	Placebo	Total kidney volume (TKV)	Vasopressin receptor antagonist (1 trial; n=1455) attenuated TKV increase to 3%/year (95%CI: -3.48 to -2.52; P<0.001)	Moderate
Irazabal et al. (2011)[47]	20	Interrupted time series	Tolvaptan split dose: 45/15 mg/day	N/A	Total kidney volume (TKV)	- Reduced by 3.1%±3.0, P<0.001 <i>Comment: this was a post-hoc blinded analysis of the renal magnetic resonance imaging (MRI)</i>	Low
Higashihara et al. (2011)[46]	63	Prospective analysis	Tolvaptan split doses: 45/15 mg/day, 60/30 mg/day and 15/15 mg/day.	Placebo	Total kidney volume (TKV)	- There was an increase of 1.7% /year for patients on Tolvaptan versus 5.8% for controls, with a ratio of geometric means of 0.96 (95%CI: 0.95 to 0.97), P<0.01 <i>Comment: Increasing TKV correlated with decreasing eGFR (r=-0.21, P<0.01)</i>	Very low
Antihypertensives							
Schrier et al. (2014)[21]	558	Double-blind placebo-controlled trial	Randomized to either low or standard blood pressure target and to either ACEi (lisinopril) + ARB (telmisartan) or lisinopril + placebo	Randomized to either low or standard blood pressure target plus lisinopril + placebo	% change per year in total kidney volume (TKV), between the blood pressure groups	- TKV was significantly lower in the low-blood pressure group 5.6% per year versus 6.6% per year in the standard BP group, P=0.006. - Difference -1.0 (95%CI: -1.6 to -0.2; P=0.006)	High
Schrier et al. (2014)[21]	558	Double-blind placebo-controlled trial	Randomized to either low or standard blood pressure target and to either ACEi (lisinopril) + ARB (telmisartan) or lisinopril + placebo	Randomized to either low or standard blood pressure target plus lisinopril + placebo	% change in total kidney volume (TKV), between the medication groups	- No significant differences between the lisinopril-telmisartan group and the lisinopril-placebo group. - Lisinopril-telmisartan 6.0%/year compared with 6.2%/year for the lisinopril-placebo group. Difference -0.2%/year (95%CI: -0.8 to 5.0; P=0.52)	High
Soliman et al. (2012)[24]	16	Non-randomized controlled	Sirolimus (1md/day) + telmisartan	Telmisartan only	Total kidney volume (TKV)	TKV in patients on combination therapy increased from 2845 mL to 3901 mL at 2 years, compared with 2667 mL to 3776 mL for the control group.	Low

Novel Therapeutic Strategies Targeting Molecular Pathways of Cystogenesis in Autosomal Polycystic Kidney Disease

J Ren Hepat Disord 2017;1(1):35–49.

Maurizio Salvadori¹, Aris Tsalouchos²

Table 1. Eligibility criteria for the approved use of tolvaptan according to country or region

Country	Chronic kidney disease stage	Disease activity	Regulatory body	Approval date	Guidance (if any)
Japan	1–4	TKV > 750 mL Δ TKV > 5% per annum	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	March 2014	
Canada	Not specified	Not specified	Health Canada	February 2015	
Europe	1–3	Evidence of rapid disease progression	European Medicines Agency	May 2015	European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
England, Wales, and Northern Ireland	2–3	Evidence of rapid disease progression	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	October 2015	Renal Association
South Korea	1–3	Evidence of rapid disease progression	Ministry of Food and Drug Safety/Health Insurance Review and Assessment Service	December 2015	
Scotland	1–3	Evidence of rapid disease progression	Scottish Medicines Consortium	January 2016	Renal Association

Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 337–348
doi: 10.1093/ndt/gfv456
Advance Access publication 29 January 2016

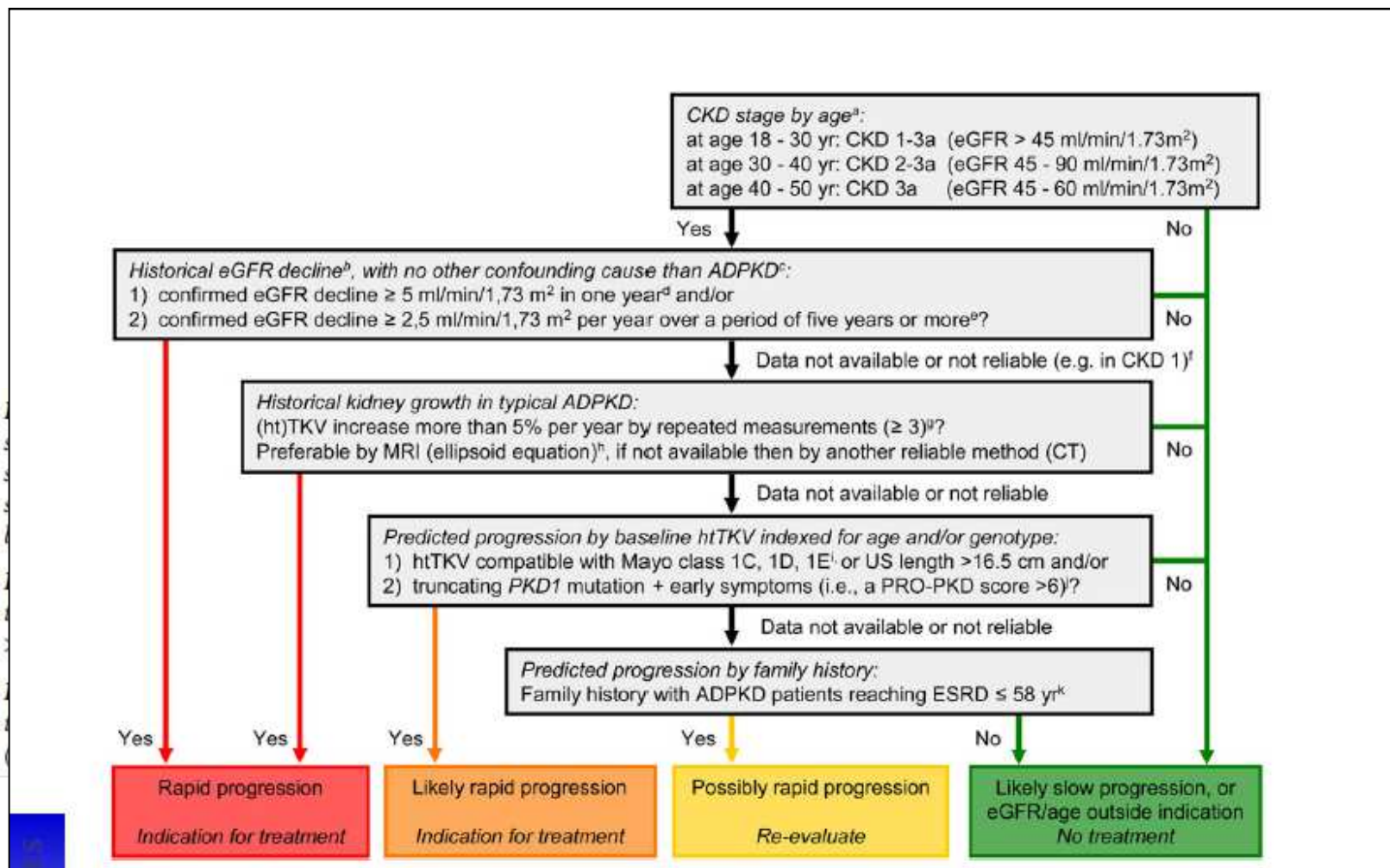


NDT Perspectives

Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice

Ron T. Gansevoort¹, Mustafa Arici², Thomas Benzing³, Henrik Birn^{4,5}, Giovambattista Capasso⁶, Adrian Covic⁷,

Algorytm oceny progresji ADPKD do kwalifikacji leczenia waptanami

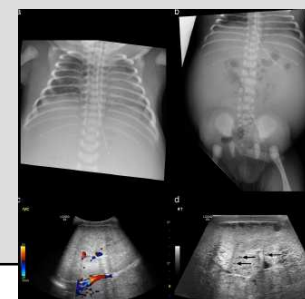


BRIEF REPORT

Tolvaptan treatment for severe neonatal autosomal-dominant polycystic kidney disease

Rodney D. Gilbert^{1,2} · Hazel Evans³ · Kazeem Olalekan⁴ · Arvind Nagra¹ ·
Mushfequr R. Haq¹ · Mark Griffiths⁵

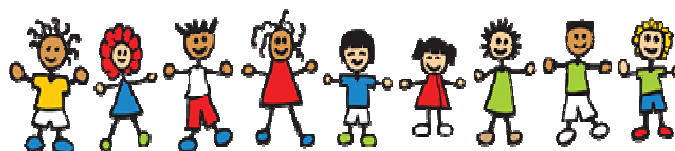
- 22 l. Matka z ADPKD, w 17 tyg. ciąży –duże, hiperechogenne nerki u płodu
- ur. W 37 tyg.c., m.ur.:3,370g, sinica, zaburzenia oddychania
- Genotyping: PKD1, mutacja typu missence
- Obrzęki, od 14 doby – NT, kwasica oddechowa, azotemia, Na – 126 mmol/l
- Tolvaptan od 31 dnia ż., początkowo 0,15 mg/kg/d- stopniowy wzrost do 1 m/kg/d w 9 m.
- **Efekty:** szybka normalizacja Na, odstawienie suplementacji
- Spadek kreatyniny w sur. z (103-77-41 mmol/l: po 1m. I po 12 m.), e GFR po 12 m. 55 i po 18 m- 60 ml/min/1,73m²)
- Wymiary nerek od podania tolvaptanu – bez zmian, bez zaburzeń oddychania



Expanding the role of vasopressin antagonism in polycystic kidney diseases: From adults to children?

Peter Janssens^{1,2}  • Caroline Weydert¹ • Stephanie De Rechter^{1,3} • Karl Martin Wissing² • Max Christoph Liebau^{4,5,6} • Djalila Mekahli^{1,3}

Pediatr.Nephrol.-in press



- Przesłanki do stosowania antagonistów receptora V2 u dzieci z ADPKD:
- Niska masa urodzeniowa- wcześniejszy początek ADPKD
- U dzieci większy odsetek wzrostu TKV (9,0 vs 5,7%)
- U dzieci, u których in utero stwierdzano cysty- ESRD- pierwsza dekada życia
- Efekt tolvaptanu-we wszystkich stadiach PCHN (TEMPO STUDY) podobny, odsetek redukcji:2,5-1,25% (opóźnienie ESRD o ok.. 10 lat) – przemawia za wdrożeniem wcześniejszego leczenia (konieczne monitorowanie potencjalnych efektów ubocznych)
- **Eudra CT: 2016-000187-42) – badanie kliniczne u dzieci z ADPKD**
- Tolvaptan in ARPKD ? (przebieg gwałtowniejszy, TKV nieaktualny jako marker progresji, brak receptorów V2 w wątrobie

Podsumowanie

- **Torbielowatość nerek** to heterogenna grupa schorzeń różniąca się etiologią, częstością występowania i okresem ujawnienia, lokalizacją i wielkością torbieli, a także objawami klinicznymi i rokowaniem
- Z uwagi na powyższy fakt klasyfikacja torbielowatości nerek zmienia się wraz z postępem wiedzy dotyczącej patogenezy tych schorzeń. Główne podziały uwzględniają etiologię choroby (podłoże genetyczne lub nie)
- W ostatnich latach uporządkowano terminologię i klasyfikację autosomalnie dominujących postaci cewkowo-śródmiaższowych schorzeń nerek (Boston 2014)
- Najczęściej występujące typy wielotorbielowatości nerek należą do ciliopatii, leczonych przede wszystkim objawowo
- Poznanie skomplikowanej patogenezy utorowało drogę do nowych terapii. Obecnie w ADPKD próbuje się różnych form farmakoterapii, skierowanej na kluczowe molekularne ogniwa cystogenezy
- Badania kliniczne nie przyniosły jednak spektakularnych efektów i do chwili obecnej jedynie inhibitory receptora wazopresyny (waptany) doczekały się rejestracji. Wskazania do nich są jednak ściśle określone
- Aktualnie trwa badanie kliniczne z zastosowaniem waptanów u dzieci.