

Pregledni članek / Review article

CILIOPATIJE

CILIOPATHIES

R. Rus

Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Ciliopatije so skupina genetskih bolezni, ki nastanejo zaradi mutacij na genih z zapisom za beljakovine v cilijah. Rezultat je nenormalna funkcija in/ali struktura cilij. V prispevku opisujemo ciliopatije, ki so posledica okvare na primarni ciliji ter vodijo v bolezni ledvic in ostalih organov. To so avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic, avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic, nefronoftiza in drugi sindromi, povezani s prizadetostjo ledvic.

Ključne besede: primarne cilije, ciliopatije, avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic, avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic, nefronoftiza.

ABSTRACT

Ciliopathies are a group of genetic disorders caused by genetic mutations encoding defective proteins in cilia. The result is abnormal function and/or structure of the cilia. The aim of this article is to describe ciliopathies resulting from primary cilia dysfunction, which lead to diseases of the kidneys and other organs, such as autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases, nephronophthisis and other syndromes associated with renal involvement.

Key words: primary cilia, ciliopathies, autosomal dominant polycystic kidney disease, autosomal recessive polycystic kidney disease, nephronophthisis.

UVOD

Cilije so zelo pomembne za razvoj človeka in za ustrezno delovanje organov. Genetske okvare, ki povzročijo poškodbo cilij ali signalnih poti v cilijah, pri človeku vodijo v številne okvare, ki jih imenujemo **ciliopatije** (1).

Cilije so lasu podobne strukture, ki se nahajajo na površini številnih celic vretenčarjev. Cilija je z bazalnim telesom pripeta na apikalno citoplazmo in se s površine celice razteza v zunajcelični prostor. Sestavljena je iz številnih beljakovin, ki so organizirane okrog mikrotubulnega ogrodja ter skupaj tvorijo aksonemo. Glede na razporeditev longitudinalnih mikrotubulov razdelimo cilije na **motilne ali gibljive cilije** (s sposobnostjo gibanja) in **primarne ali senzorične cilije** (2).

Poznamo dve vrsti **motilnih ali gibljivih cilij**. Prve so na apikalni površini zgornjih in spodnjih dihal, na ependimalnih celicah, ki omejujejo ventrikle v centralnem živčnem sistemu, na reproduktivnih ženskih organih in bičku spermatozoe. Vsaka motilna cilija je organizirana v devet mikrotubulnih parov, ki obkrožajo centralni par (sestava 9 + 2), kar lahko nazorno prikažemo z elektronskim mikroskopom. Premikajo se v sinhronih valovih naprej in nazaj ter s tem pomaknejo mukus, ki je umeščen na vrhu posamezne cilije (2). Gibanje cilij usklajuje kalcij (3). Motnje v natančnem delovanju katere koli motilne celice lahko vodijo v bolezen (4). **Druga vrsta motilnih cilij** se nahaja na ventralnem nodusu gastrule med razvojem embrija in ima strukturo mikrotubulnih parov 9 + 0, podobno kot primarne cilije. Z razliko od primarnih cilij se gibajo z vrtenjem in obračanjem, s čimer usmerjajo pretok zunajcelične tekočine in so tudi zelo pomembne za zagotavljanje levo-desne orientacije v telesu (5).

Primarne cilije se pri vretenčarjih nahajajo na skoraj vseh celicah. V primerjavi z motilnimi cilijami nimajo centralnega para mikrotubulov in imajo strukturo mikrotubulnih parov 9 + 0. Ker nimajo

dineinskih ročic, se ne gibljejo (6–8). Pojavljajo se kot enojna cilija, lahko tudi samo med interfazo celice. Sprva so menili, da v telesu nimajo nikakršne vloge, a se je kasneje izkazalo, da primarna cilija vsebuje tako zunajcelične receptorje kot tudi številne signalne poti. Zunajcelični receptorji se lahko odzovejo na mehansko stimulacijo, kemosenzacijo in v posebnih primerih tudi na svetlobo, spremembo temperature in težnost. Signalne poti imajo pomembno vlogo pri razvoju organizma in vzdrževanju tkivne homeostaze (9).

Strukturo in funkcijo cilij določajo številni geni. Sprva so menili, da so te mutacije specifične za posamezen organ in da povzročijo predvsem okvaro ledvice. Danes vemo, da okvara cilij zaradi mutacij na genih, ki kodirajo njihove beljakovine, lahko vodi v okvare številnih organov in ne samo ledvice (10). Primarne cilije niso pomembne samo pri nastanku ledvičnih tubulov (11), temveč tudi pri nastanku možganskih ventriklov (12) in očesne mrežnice (13). Ciliarne okvare lahko vodijo tudi v prizadetost hepatobiliarnega sistema, razvoja kosti in cerebeluma ter povzročajo številne ektodermalne anomalije (10).

V prispevku opisujemo samo tiste ciliopatije, ki prizadenejo večinoma primarne cilije s posledično prizadetostjo predvsem ledvic oz. so ledvice eden od prizadetih organov. Mednje uvrščamo avtosomno dominantno policistično bolezen ledvic (ADPKD), avtosomno recesivno policistično bolezen ledvic (ARPKD), nefronoftizo (NPHP) in sindrome, združene z NPHP, ter tudi ostale ciliopatije s prizadetostjo ledvic (14).

AVTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BOLEZEN LEDVIC (ADPKD)

Pogostost

ADPKD je ena pogostejših genetskih vzrokov kronične ledvične bolezni in se pojavlja pri 1/400–1000

živorojenih otrok (15–17). Ker je bolezen pogosto klinično nema, diagnosticiramo manj kot polovico bolnikov (15).

Genetika ter mehanizem nastanka in rasti cist

Bolezen povzroča mutacija v genu *PKD1* ali genu *PKD2*, ki določata zgradbo beljakovin policistina 1 (*PKD1*) in policistina 2 (*PKD2*). Gen *PKD1* je lociran na kromosomu 16p13.3, mutacijo pa ima 85 % bolnikov z ADPKD. Gen *PKD 2* je lociran na kromosomu 4q21, mutacija omenjenega gena pa je prisotna pri ostalih 15 % bolnikov z ADPKD. Obe beljakovini sta udeleženi pri mehanizmih signalizacije in homeostaze kalcija in sta umeščeni na primarnih ciljih ledvičnih epitelnih celic, v žolčevodih, v jetrih in v vodih trebušne slinavke (18, 19). Bolniki z mutacijo *PKD2* imajo navadno blažji fenotip v primerjavi z bolniki z okvaro gena *PKD1*, vendar pa nobena od okvar ni benigna (20). Pri bolnikih z mutacijo *PKD2* nastanejo ciste kasneje v življenju, prav tako kasneje nastopi tudi končna ledvična odpoved, v povprečju šele pri starosti 74,0 let v primerjavi s 54,3 leta pri bolnikih z mutacijo *PKD1* (21). Izsledki raziskav za zdaj ne dokazujejo prisotnosti tretjega gena za ADPKD (22, 23).

Opisujejo več možnih mehanizmov tvorbe in rasti cist, ki pa niso povsem pojasnjeni, saj gre večinoma za hipoteze. Ciste pri ADPKD nastajajo na različnih delih nefrona in epitelne celice, ki jih pokrivajo, zadržujejo njihovo transportno funkcijo (24). Ciste naj bi bile razširitve intaktnih tubulov, ki so v stiku z nefroni in se polnijo z glomerulnim filtratom (19, 22). Ko se povečujejo in so večje od 2–3 mm, postopno izgubljajo povezavo z delujočim nefronom. Rast cist je nato odvisna od izločanja tekočine v ciste (in ne več od glomerulnega filtrata) in je povezana s hiperplazijo epitela v cisti ter kaže na zastoj dozorevanja (22). V nekaterih raziskavah nastanek cist povezujejo s t. i. praznim mehanizmom cistogeneze. To pomeni, da se ob znižanju količine funkcionalnega policistina v tubulni epitelni celici pod kritični prag (<10–30 % normalnih vrednosti)

sproži tvorba cist. Zmanjšanje funkcionalnega policistina v celici vodi v neobičajno povečano izločanje tekočine, disregulacijo celične proliferacije in apoptozo, ki spodbuja rast cist preko številnih signalnih poti (22, 25–28).

Zelo pomembno je čim bolj natančno poznavanje mehanizmov nastanka cist, saj omogoča razvoj načinov zdravljenja v smislu preprečevanja cistogeneze, povečevanja cist in proliferacije v cistah.

Diagnosticiranje

Najbolj pogosta in zanesljiva ter najcenejša metoda za presejanje in postavitev diagnoze pri asimptomatskih odraslih s pozitivno družinsko anamnezo ADPKD je ultrazvočna preiskava (UZ). Pri otrocih je bistveno manj zanesljiva, zato v določenih primerih – ko je diagnosticiranje zelo pomembno – opravimo molekularnogenetsko diagnosticiranje. Pri otrocih, mlajših od 18 let, so mnenja glede smiselnosti presejanja deljena; nekateri presejanja ne priporočajo, saj učinkovitega in specifičnega načina zdravljenja pravzaprav še ne poznamo (29). Pozitiven izvid presejanja pri večinoma asimptomatskih otrocih in mladostnikih lahko v veliki meri vpliva na odločitve glede izobrazbe in poklicne poti, ima pa tudi pomemben čustveni vpliv in nenazadnje opredeljuje tudi možnosti zavarovanja. Vsekakor pa moramo otroke s sumom na ADPKD redno slediti in zdraviti morebitne zgodnje posledice bolezni, predvsem arterijsko hipertenzijo in proteinurijo. Pri starejših od 18 let priporočamo presejanje le pri sorodnikih, ki so živi dajalci organa, zaradi možnih zapletov, ki se lahko pojavijo pri prejemniku po presaditvi ledvice dajalca z ADPKD (30).

Odrasli (15–39 let) iz družin z ADPKD, pri katerih genotipa ne poznamo, morajo za postavitev diagnoze ADPKD izpolnjevati ultrazvočna merila glede prisotnosti vsaj treh enostranskih ali obojestranskih cist. Merila se s starostjo razumljivo spreminjajo (31).

Pri diagnosticiranju ADPKD sta v pomoč tudi magnetnoresonančno slikanje (MRI) in računalniška tomografija (CT). V literaturi opredeljujejo merila za postavitev diagnoze ADPKD z MRI pri posameznikih s povečano verjetnostjo za bolezen (32). Pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 5 let, pri katerih je verjetnost za ADPKD 50 %, je UZ preiskava manj uporabna metoda za postavitev diagnoze kot pri odraslih. Čeprav presejanje na ADPKD pri otrocih v splošnem odsvetujemo, je UZ preiskava še vedno prva metoda, ki jo uporabimo pri začetnem pregledu. Ob prisotnosti velikih in bolj ehogenih ledvic – tudi brez evidentnih cist – obstaja velika verjetnost ADPKD. Prav tako na ADPKD z veliko verjetnostjo kaže prisotnost ene ciste na UZ ledvic pri otrocih, starih 0–15 let s pozitivno družinsko anamnezo. Diagnozo ADPKD relativno enostavno postavimo pri bolnikih s simptomi (bolečine ledveno, porast vrednosti dušičnih retentov in arterijska hipertenzija) s pozitivno družinsko anamnezo, pri katerih z ultrazvočno preiskavo najdemo ledvične ciste (33). Možno je tudi, da klinična slika in preiskave kažejo na diagnozo ADPKD, čeprav je družinska anamneza negativna (33). Ob enaki genetski napaki se namreč penranca pri različnih posameznikih razlikuje, nenazadnje pa gre lahko tudi za novonastale mutacije (34).

Diferencialna diagnoza

Pri odraslih in otrocih, starejših od 10 let, moramo pomisliti na *multiple benigne ciste*, čeprav so enostavne ciste pri bolnikih, mlajših od 30 let, relativno redke (34). Lahko gre za *lokalizirano cistično bolezen ledvic*, ki je redko in benigno stanje (35,36), in *pridobljeno cistično bolezen ledvic*, ki se pojavlja pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (37). Te ciste so v premeru navadno manjše od 0,5 cm, lahko pa dosežejo celo 2–3 cm. Vedno moramo pomisliti tudi na *medularno gobasto ledvico*, za katero je značilna razširitev zbiralc in je omejena na sredico, korteks pa je ohranjen, kar lahko ugotovimo na posnetkih CT in MRI (38). Lahko gre tudi za *obojestranske parapelvične ciste* (cistična

bolezen ledvičnega sinusa) s spremenjeno obliko ledvičnega meha in kaliksov (39). Izključiti moramo tudi *ARPKD*, ki jo pogosto spremljajo fibroza jeter, portalna hipertenzija in holangitis. Diferencialnodiaognostično pridejo v poštev tudi *avtosomno dominantni kompleks tuberozne skleroze* (bolniki s tuberozno sklerozo imajo lahko na ledvicah številne ciste), *avtosomno dominantna Von Hippel Lindauova bolezen*, *avtosomno dominantna tubulointerstitijska bolezen ledvic* in *drugi redki genetski sindromi* (30). Pri diagnosticiranju je v veliko pomoč genetsko testiranje (40).

Pri dojenčkih in majhnih otrocih z negativno družinsko anamnezo glede ADPKD in polno razvito klinično sliko moramo v diferencialni diagnozi pomisliti na *ARPKD*, pri čemer je zelo pomembno genetsko testiranje (40). Druga diferencialnodiaognostična možnost je sindrom *PKD1-TSC2*, pri čemer si pri postavitvi diagnoze pomagamo s klinično sliko s hkratno prisotnostjo drugih kliničnih znakov tuberozne skleroze (41). Od drugih sindromov (npr. Meckel-Gruberjevega sindroma) se ADPKD razlikuje po odsotnosti številnih malformacij, ki so značilne za omenjene sindrome (30).

Klinična slika

Pri bolnikih s spremembo na *PKD1* se simptomi boleznii navadno pojavijo prej kot pri bolnikih s spremembami na *PKD2*. Ne glede na to pa pri nekaterih bolnikih poročajo o zgodnjem pojavu boleznii pri mutacijah obeh genov (42, 43). Pri bolnikih z ADPKD so lahko poleg arterijske hipertenzije in okužbe sečil prisotni tudi drugi klinični znaki prizadetosti ledvic:

- **Hematurija.** Nastopi pri 35–50 % bolnikov z ADPKD. Navadno je makroskopska in se pogosto pojavi ob večjih telesnih naporih ali okužbah sečil. Lahko je posledica razpoka ciste v votli sistem ledvice, včasih pa ugotavljamo tudi krvavitev v cisto. Zanj je bolj kot hematurija značilna bolečina, saj številne ciste ne komunicirajo z votlim sistemom. He-

- maturija ob izvajanju konzervativnih ukrepov (počitek, hidracija, analgetiki) navadno izzveni po nekaj dneh; zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki pa odsvetujemo (44, 45). Včasih je lahko krvavitev obilna in zahteva arterijsko embolizacijo, v redkih primerih pa celo nefrektomijo (46). Pomemben vzrok hematurije so ledvični kamni (47).
- **Motnja v koncentriranju urina.** Večina bolnikov ima blago motnjo v koncentriranju urina. Če se težava poslabša, bolniki pogosto tožijo, da so bolj žejni, prisotni sta poliurija in nokturija, včasih tudi pogosto mokrenje čez dan. Natančnega vzroka ne poznamo, vemo pa, da ne gre za centralni razlog, saj ugotavljamo povišano raven vazopresina, torej je motnja najverjetneje posledica spremenjene zgradbe ledvičnih zbiralec, okvare v funkciji celic in zgodnje tubulointericijske bolezni (48, 49).
 - **Proteinurija.** Ni glavna značilnost ADPKD. Pri mnogih bolnikih ugotavljamo le mejno proteinurijo, pri bolnikih z napredovalo boleznijo pa je lahko tudi višja (50). Redko je posledica ADPKD nefrotski sindrom, ki je navadno znak nacepljene glomerulne bolezni, najpogosteje fokalne segmentne glomeruloskleroze (FSGS), glomerulopatije z minimalnimi spremembami, IgA-nefropatije in membranoproliferativnega glomerulonefritisa (51).
 - **Ledvični kamni.** Pri 25 % bolnikov z ADPKD so prisotni ledvični kamni (52). Dodatni dejavniki tveganja so znižan volumen urina, nizka koncentracija citrata ter visoka koncentracija urata in kalcija v urinu (52).
 - **Bolečina ledveno in v trebuhu.** Akutna bolečina je pogosta težava, ki je lahko povezana z okužbo (ciste ali parenhima), ledvičnimi kamni ali krvavitvijo v cisto. Bolečina je lahko posledica cist v jetrih. Kronična bolečina je pogostejša pri bolnikih z napredovalo boleznijo in zelo velikimi ledvicami. Ti bolniki bolečino opisujejo kot topo in vztrajajočo, saj je najverjetneje posledica raztezanja ledvične kapsule (47).
 - **Karcinom ledvic.** Gre za redek zaplet v odrasli dobi.
- Poleg kliničnih znakov prizadetosti ledvic pri ADPKD opisujejo tudi številne zunajledvične manifestacije:
- **Možganske anevrizme.** Razpok anevrizme, ki vodi v subarahnoidno ali znotrajmožgansko krvavitev je najresnejši zaplet ADPKD. Razširjenost anevrizem pri mlajših odraslih je 5 % in s starostjo narašča. Najbolj so ogroženi bolniki s pozitivno družinsko anamnezo (53). Pri bolnikih z akutno subarahnoidalno krvavitvijo se navadno nenadoma pojavijo hud glavobol, slabost in bruhanje, ki zahtevajo nujno diagnosticiranje. Ob veliki verjetnosti možganskih anevrizem pri bolniku z ADPKD priporočamo rutinsko presejanje na 5 let, najbolje z magnetnoresonančno angiografijo (MRA), ki je ustrežnejša preiskovalna metoda kot angiografija z računalniško tomografijo (CTA). Pri otrocih, mlajših od 18 let, presejanja ne priporočamo, saj je verjetnost razpoka anevrizem v otroštvu zelo majhna (54).
 - **Ciste v trebušni slinavki in jetrih.** Razširjenost cist v jetrih s starostjo narašča. Pri mlajših od 30 let se pojavlja v 10–20 % (55), medtem ko Bae in sodelavci poročajo o kar 83-odstotni pogostosti na vzorcu 230 pregledanih bolnikov z ADPKD v starosti 15–46 let (56). Večina bolnikov s cistami na jetrih nima nikakršnih simptomov, redko so prisotne bolečine ali okužbe. Akutna bolečina je najpogosteje posledica krvavitve v cisto ali okužbe, zelo redko pa rupturo ali torzije ciste (57). Ciste v trebušni slinavki so prisotne pri 7–10 % bolnikov z ADPKD (58) in jih povezujejo z nastankom kroničnega obstruktivnega pankreatitisa.
 - **Bolezen srčnih zaklopk.** Z ultrazvočno preiskavo srca pri 25–30 % bolnikov z ADPKD ugotavljamo bolezen srčnih zaklopk. Najpogosteje se pojavljajo prolaps mitralne zaklopke in regurgiracija aortne zaklopke, manj pogosto pa regurgitacija mitralne in/ali trikuspidalne

zaklopke. Večina bolnikov nima nikakršnih simptomov, vendar pa z leti spremembe lahko postanejo bolj izrazite (59, 60) Rutinskega presejanja na morebitne bolezni srčnih zaklopk pri bolnikih z ADPKD ne priporočamo; pri bolnikih s šumom nad srcem ali kliničnimi znaki bolezni srca je smiselna ultrazvočna preiskava srca (54).

- *Divertikli kolona in hernije.* Pogostejši so pri odraslih bolnikih z ADPKD (54).
- *Ciste seminalnih vezikul.* Ugotavljamo jih pri 40 % odraslih moških in redko vodijo v neplodnost (54).

Potek in napoved izida bolezni

Pri večini bolnikov z ADPKD se začne ledvična funkcija slabšati šele po 40. letu. Dejavniki tveganja, ki vplivajo na hitrejše slabšanje delovanja ledvic, so različni. Mednje uvrščamo tudi genetske dejavnike. Vemo namreč, da je slabšanje ledvične funkcije počasnejše pri bolnikih z mutacijo *PKD2* kot pri bolnikih z mutacijo *PKD1* (21). Dejavniki tveganja so še hipertenzija, zgodnji pojav simptomov s proteinurijo in hematurijo ter moški spol (61). Slabšanje ledvične funkcije je hitrejše pri bolnikih z večjimi ledvicami, večjo prostornino cist in zmanjšanim pretokom krvi skozi ledvice (62, 63). Ob proučevanju bolnikov z ADPKD na Danskem so ugotovili, da na zgodnejši pojav končne odpovedi ledvic vpliva tudi nizka porodna teža (64). Do hitrejšega slabšanja ledvične funkcije prihaja tudi ob povečanem izločanju natrija, povišanih vrednostih holesterola LDL ter ob povišani koncentraciji urata v serumu (61).

Zdravljenje

Zaenkrat še ni na voljo **specifičnega zdravljenja**, ki bi dokazano preprečilo ali upočasnilo napredovanje ADPKD. Vsekakor pa na tem področju poteka več raziskav, od katerih si obetamo številne ugodne učinke na upočasnitev bolezni. Intenzivne raziskave potekajo na področju zdravljenja ADPKD z antago-

nisti vazopresinskih receptorjev in z mTOR inhibitorji (rapamicin). Ugodne vplive na zdravljenje pričakujemo tudi od maksimalne inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, doslednega spremljanja vrednosti krvnega tlaka in večjega vnosa tekočine (61).

Trenutno bolnikom priporočamo **simptomatsko zdravljenje**. Zelo pomembno je, da poskrbimo za ustrezno uravnavanje krvnega tlaka in omejitev količine beljakovin v hrani. Svetujemo tudi zmanjšan vnos soli. Priporočamo zdravljenje s statini. Ob bolečinah je pomembno ustrezno analgetično zdravljenje, ob hematuriji počitek, poskrbimo pa tudi za zdravljenje okužb (61).

Povišana aktivnost renin-angiotenzinskega sistema in povečanje zunajceličnega volumna igrata pomembno vlogo v patogenezi arterijske hipertenzije pri bolnikih z ADPKD, zato je smiselno, da kot prvo zdravilo uporabimo **zaviralec encima angiotenzinske konvertaze (inhibitor ACE inhibitor)** (65). Nekatere raziskave ugotavljajo, da z inhibitorji ACE ali blokatorji angiotenzinskih receptorjev (ARBs) lahko upočasnimo napredovanje bolezni, še zlasti pri bolnikih, ki imajo tudi proteinurijo (66). Ob zdravljenju z inhibitorji ACE ali ARBs moramo biti v primeru pomembnega znižanja glomerulne filtracije pozorni na morebitno hiperkalemijo. Kot drugo zdravilo za zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolnikih z ADPKD priporočamo blokatorje receptorjev beta. Na drugi strani pa imajo lahko blokatorji kalcijevih kanalov potencialno škodljiv vpliv na tvorbo ledvičnih cist in zato njihovo uporabo odsvetujemo (61).

Hiperlipidemijo pri odraslih bolnikih z ADPKD zdravimo agresivno s statini. Kronična ledvična bolezen namreč pomeni dodatno tveganje za srčno-žilne zaplete. Uporabe statinov pri otrocih, mlajših od 10 let, ne priporočajo (67).

Trenutno potekajo raziskave glede učinkovitosti **antagonistov vazopresinskih receptorjev**. V raziskavah *in vitro* namreč ugotavljajo, da igra ciklični

adenozin monofosfat (cAMP) pomembno vlogo v cistogenezi ADPKD. Antagonisti vazopresinskega receptorja V2, med katere uvrščamo tolvaptan, znižajo raven cAMP ter s tem zavirajo cistogenezo in preprečujejo povečevanje ledvic (68,69). Klinična raziskava, pri kateri so bolnike zdravili s tolvaptanom, je pokazala počasnejše zmanjševanje ledvične funkcije, zmanjšanje bolečin in manjši porast vrednosti krvnega tlaka. Med neželenimi učinki navajajo porast vrednosti jetrnih encimov, bolečine v prsnem košu in glavobol ter včasih hipernatremijo. FDA opozarja na možnost ireverzibilne okvare jeter. Zdravilo ni odobreno za zdravljenje ADPKD (70).

Povišan vnos tekočine vpliva na znižanje ravni vazopresina v plazmi in s tem zaviralno deluje na rast cist (71). Pri bolnikih z glomerulno filtracijo <30 ml/min/1,73m² in pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretičke, moramo biti pozorni na razvoj hiponatremije (61).

Somatostatin zmanjša nabiranje tekočine v cistah ledvic in jeter pri ADPKD (72, 73), zato se je zdravljenje z njim izkazalo kot učinkovito. Pri bolnikih, ki so jemali somatostatin, je zdravljenje vplivalo na manjše povečanje cist in celokupnega volumna ledvic v primerjavi s primerjalno skupino, ki somatostatina ni prejela. Po treh letih spremljanja žal niso dokazali statistično značilnih razlik (74). Somatostatin je vplival tudi na zmanjšanje volumna jeter. Neželeni učinki somatostatina so blaga driska, trebušni krči in slabost (75).

Inhibitorji mTOR (rapamicin=sirolimus, everolimus). Signalna pot mTOR uravnava napredovanje ADPKD. V dvojno slepi raziskavi so dokazali, da je porast skupnega volumna ledvice v skupini bolnikov, zdravljenih z mTOR, manjši (76). V dveh večjih raziskavah poročajo o nasprotujočih si vplivih na rast cist in odsotnost učinka na ledvično funkcijo (76, 77). Učinek everolimusa je bil pri ljudeh slabši kot pri živalih. Vzrok naj bi tičal v prepozmem pričetku zdravljenja. Možno je tudi, da je bila raven

zdravila pri bolnikih z ADPKD prenizka v primerjavi z odmerki, ki so jih uporabili pri živalih.

Na živalskih modelih preučujejo tudi številna druga zdravila, ki bi lahko vplivala na zmanjšano proliferacijo cist (npr. metilprednizolon, alkalinizacija urina, taksol, lovastatin, inhibitorji receptorja rastnega dejavnika tirozin kinaza, ginkgolide B, trihostatin A ipd.) (61,78). Dokazov o učinkovitosti prehrane z omejenim vnosom beljakovinam ni. Ob končni ledvični odpovedi pride v poštev nadomestno zdravljenje.

AVTOSOMNO RECESIVNA POLICISTIČNA BOLEZEN LEDVIC (ARPKD)

Pogostost

ARPKD je s pogostostjo 1/20.000 živorojenih otrok bolj redka bolezen kot ADPKD (79).

Genetika

Bolezen je posledica mutacije gena *PKHD1*, ki je lociran na kromosomu 6p21. Gre za velik gen, ki kodira veliko integralno membransko beljakovino fibrocistin ali poliduktin. Nahaja se na primarnih ciljih v kortikalnih in medularnih zbiralcih, v debelem delu navzgorjega ledvičnega zbiralca ter v epitelnih celicah znotraj jetrnih žolčevodov (80). Funkcija te beljakovine ni povsem znana.

Klinična slika

Pri ARPKD so primarno prizadeti ledvice in hepatobiliarni trakt. **Ledvice** so zelo povečane z mikrocistami, ki se širijo iz medule proti korteksu. Z leti se ciste lahko še povečajo in razvije se fibroza ledvičnega intersticija, ki ji sledi ledvična odpoved. Hepatobiliarni trakt je vedno povezan z biliarno disgenezo, prizadetost pa vodi v fibrozo jeter. Stopnja prizadetosti jeter se med bolniki z ARPKD razlikuje

je, pri vseh pa se ob napredovanju bolezni pojavita hepatomegalija in portalna hipertenzija (81). Klinična slika sicer temelji na starosti ob pojavu bolezni in je odvisna od prevladovanja jetrne ali ledvične bolezni (81).

- **Prenatalno odkrita bolezen.** Bolezen pogosto odkrijemo že s prenatalno ultrazvočno preiskavo. Diagnozo postavimo na osnovi ultrazvočnega izvida, ki pokaže bolj ehogeni ledvici s slabo kortikomedularno diferenciacijo (79). V nekaterih primerih vidimo manjše ciste (največ 7 mm), medtem ko so ciste, večje od 10 mm, neobičajne in bolj kažejo na multicistično displazijo. Normalen izvid prenatalne ultrazvočne preiskave še ne izključuje ARPKD (81). Vsekakor moramo opraviti UZ preiskavo sečil pri starših in izključiti ADPKD.
- **Neonatalno obdobje.** Pri zelo prizadetih novorojenčkih pride do distresa dihal z insuficienco pljuč, ki je posledica hipoplazije pljuč. Pri otrocih lahko ugotavljamo značilnosti Potterjeve sekvence z izrazitim oligohidramnionom, pozicijsko deformacijo udov (npr. dislokacija kolkov), tipične obrazne značilnosti (psevdoepikantus, nazaj rotirana in sploščena ušesa, sploščen nos) in hipoplazijo pljuč. Pri manj prizadetih novorojenčkih so prisotni le znaki slabega delovanja ledvic brez prizadetosti pljuč. Ledvici sta veliki, serumski koncentraciji kreatina in sečnine pa sta povišani. V prvih mesecih življenja je prisotna hipernatremija, ker ledvice niso sposobne koncentrirati urina. Otrok ima lahko tudi arterijsko hipertenzijo (81).
- **Obdobje dojenčka in otroka.** Pri otrocih, ki preživijo neonatalno obdobje, lahko pride sprva do izboljšanja ledvične funkcije, sčasoma pa se ta slabša in vodi v končno ledvično odpoved. Sprva hitra rast ledvic se kasneje nekoliko upočasni, velikost ledvic se lahko zaradi fibroze ob slabšanju ledvične funkci-

je celo nekoliko zmanjša. Pojavijo se lahko znaki zmanjšane koncentracijske sposobnosti, kot sta poliurija in polidipsija, otrok ima metabočno acidozo in arterijsko hipertenzijo, lahko ponavljajoče se okužbe sečil ter druge spremembe urina, kot so proteinurija, glukozurija, hiperfosfaturija in hipermagnezurija. Pogosto so prizadeta jetra s pojavom jetrne fibroze, ki je pri nekaterih otrocih lahko celo prevladujoča klinična značilnost. Ti otroci imajo lahko portalno hipertenzijo s splenomegalijo, ascitesom in varicami požiralnika. Že v prvih mesecih življenja je možen akutni bakterijski holangitis z razširitvijo žolčnih vodov. Prva znaka bolezni sta lahko vročina in povečanje vrednosti jetrnih encimov. Otroci imajo lahko tudi težave s hranjenjem in trombocitopenijo ter slabo rastejo (81).

Diagnosticiranje

Diagnozo ARPKD postavimo na osnovi klinične slike in izvida UZ preiskave. Lahko si pomagamo tudi z MRI in CT. CT zaradi velike obremenitve preiskovanca z ionizirajočim sevanjem v ta namen skoraj ne uporabljamo. Pri postavitvi diagnoze je pomembno tudi genetsko testiranje. Če ima bolnik klinične znake ARPKD, genetsko testiranje ni nujno za postavitve diagnoze. Genetsko testiranje priporočamo zlasti v nejasnih primerih, za postavitve zgodnje prenatalne diagnoze ob potrebi po genetskem svetovanju za prepoznanje nosilcev mutacije gena *PKHD1* (81).

Diferencialna diagnoza

Ostale cistične bolezni ledvic. ADPKD se navadno izrazi kasneje v življenju. **Glomerulocistične kortikalne ciste** najpogosteje najdemo pri bolnikih s tuberozno sklerozo, orofacialnim digitalnim sindromom tipa 1, trisomiji 13 ter pri sindromu kratkih reber in polidaktiliji. **Cistična bolezen ledvic, povezana s hepatocitnim nuklearnim faktorjem**

1 beta, je avtosomno dominantna okvara, za katero so značilne ciste na ledvicah in sladkorna bolezen. Ti bolniki nimajo značilnih sprememb na jetrih kot pri ARPKD (81).

Ostale spremembe na jetrih. Bolezni, ki se lahko izrazijo s cističnimi spremembami na ledvicah in fibrozo jeter, so Meckel-Gruberjev sindrom, Bardet-Biedlov sindrom, sindrom Joubert ter Jeunetov sindrom. Skupne značilnosti so majhne ledvice in druge klinične manifestacije omenjenih sindromov, npr. nevrološka prizadetost (81).

Zdravljenje

ARPKD za zdaj zdravimo le **simptomatsko**. Pri zdravljenju mora sodelovati tim zdravnikov. Pogosto postavimo diagnozo že prenatalno, zato naj se otroci rodijo v centrih, ki imajo na voljo intenzivni neonatalni oddelek. V prihodnosti se morda obeta tudi **specifično zdravljenje**, vendar raziskave na živalih ne kažejo enakih ugodnih učinkov tudi na ljudeh oz. določena zdravila sploh na ljudeh še niso bila preizkušena. Antagonisti receptorjev vazopresina 2 so na živalskih modelih zavirali rast cist in s tem upočasnili napredovanje ledvične bolezni, vendar izsledki kliničnih raziskav na ljudeh niso tako obetavni (81). Dokazali so, da epidermalni rastni dejavnik ter receptor specifični inhibitor tirozin kinaza upočasnita napredovanje bolezni jeter in ledvic pri miših z ARPKD, vendar podatkov o učinkovitosti pri ljudeh ni (81).

Zdravljenje ARPKD je sicer v različnih obdobjih življenja specifično, zato v nadaljevanju opisujemo posebnosti.

Zdravljenje ARPKD v neonatalnem obdobju.

Najprej poskrbimo za dihalno stabilizacijo. Ti otroci lahko potrebujejo umetno predihavanje. Med ostale ukrepe uvrščamo zdravljenje arterijske hipertenzije ter popravo elektrolitskega in kislinsko-bazičnega ravnovesja. Včasih je že v neonatalnem obdobju zaradi ledvične odpovedi potrebno tudi zdravljenje z

dializo. Ti otroci imajo pogosto težave s hranjenjem in potrebujejo enega od načinov asistiranega hranjenja (nazogastrična stoma, gastrostoma) (81).

Zdravljenje v obdobju dojenčka in otroka. Potrebno je intenzivno spremljanje in zdravljenje arterijske hipertenzije, sledenje ledvične in jetrne funkcije ter spremljanje rasti in prehranjenosti otroka. Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo so zdravila prve izbire inhibitorji ACE ali ARBs, saj naj bi po izsledkih upočasnili napredovanje bolezni (81). Pozorni moramo biti tudi na pojav akutne okužbe sečil in jo ustrezno zdraviti. Otroci, pri katerih pride do končne ledvične odpovedi, potrebujejo nadomestno zdravljenje. Prednostna metoda je presaditev ledvice. Včasih je zaradi boljšega nadzora arterijske hipertenzije potrebna odstranitev lastnih ledvic (81). Ob vsem tem moramo biti pozorni tudi na zaplete s strani prizadetih jeter. Prepoznati moramo bakterijski holangitis in ga ustrezno zdraviti. Napredujoča portalna hipertenzija je zaradi krvavitve iz varic požiralnika lahko ogrožujoča. Klinična diagnoza portalne hipertenzije temelji na prisotnosti splenomegalije in trombocitopenije, vsekakor pa je za diagnozo varic potrebna ezofagogastroskopija. Zdravljenje varic je lahko konzervativno z neselektivnim blokatorjem receptorjev beta, včasih tudi endoskopsko zdravljenje s sklerozacijo ali portokavalnim šantom (82, 83). V nekaterih primerih je potrebna presaditev jeter. Pri bolnikih s prizadetimi jetri zaradi malabsorpcije spremljamo tudi pomanjkanje v maščobah topnih vitaminov in jih ustrezno nadomeščamo. Zaradi večje možnosti okužb z enkapsuliranimi bakterijami (*Haemophilus influenzae* tipa B, pneumokok, meningokok) je potrebno ustrezno cepljenje (81).

Napoved izida bolezni

Smrtnost je največja v obdobju novorojenčka, še posebej v primeru hude ledvične prizadetosti z dihalno insuficienco (30 %). Bolniki, ki preživijo prvo leto, imajo več kot 80 % možnosti, da živijo več kot 15 let (84).

NEFRONOPTIZA IN SINDROMI, POVEZANI Z NEFRONOPTIZO

NPHP je avtosomno recesivna genetsko heterogena motnja. Do sedaj so prepoznali številne mutacije v različnih genih, ki določajo strukturo beljakovin s pomembno vlogo v delovanju primarnih cilij, bazalnih teles in centrosomov.

Glede na starost, pri kateri pride do končne ledvične odpovedi, nefronoptizo opredelimo kot infantilno (eno leto), juvenilno (13 let) in adolescentno (19 let). Omenjene razlike so posledica različnih genskih nepravilnosti (85).

Epidemiologija

Bolezen enako prizadene oba spola. Najpogostejša je juvenilna oblika, o posameznih primerih ostalih oblik pa poročajo po vsem svetu (86). Razširjenost juvenilne NPHP v Kanadi in na Finskem ocenjujejo na 0,1–0,2 primera na 10.000 živorojenih otrok (86, 87). Ocenjujejo, da je NPHP v Ameriki v 2,4 % vzrok končne ledvične odpovedi, medtem ko v Evropi ta delež znaša kar 15% (88, 89).

Genetika

Mutacije gena *NPHP1* so pogoste in vzrok kar 20 % vseh primerov NPHP. Mutacije na ostalih genih so vzrok NPHP po manj kot 3 % vsaka (87). V zadnjih 15 letih so osamili 19 različnih genov z mutacijami, ki so razlog NPHP. Kljub temu še vedno pri vsaj 50 % bolnikov z NPHP mutacije na omenjenih genih ne prepoznamo (78).

Gen *NPHP1* je lokaliziran na kromosomu 2q12.3 (90). Nosi zapis za nefrocistin 1, ki se primarno izraža v ledvičnih zbiralcih (77). Beljakovina je pomembna v znotrajceličnih signalnih poteh, pomembnih za funkcijo cilij. Bolniki s to mutacijo imajo navadno juvenilno obliko NPHP, včasih pa je

ta mutacija lahko povezana tudi s pigmentnim retinitisom, Coganovim sindromom z okulomotorno apraksijo in s sindromom Joubert (91).

Za zdaj izolirani geni v sklopu NPHP nosijo zapis za različne beljakovine na primarnih cilijah, ki so pogosto udeležene v signalnih poteh. Nekatere igrajo pomembno vlogo pri orientaciji levo-desno. Nekatere mutacije lahko razen izolirane prizadetosti ledvic prizadenejo tudi ostale organske sisteme, npr. jetra (jetrna fibroza), oči (pigmentni retinitis) in centralni živčni sistem (91).

Klinična slika

Klinična slika je odvisna od prizadetega gena (92). Pri otrocih z juvenilno obliko NPHP simptomi bolezní navadno nastopijo po prvem letu starosti. Najprej je prizadeto delovanje ledvičnih zbiralc. Motena je koncentracijska sposobnost ledvic, ki se kaže s poliurijo in polidipsijo. Ti otroci imajo lahko nokturijo, ki se ne odziva na zdravljenje z vazopresinom (85). Pride tudi do izgubljanja natrija, kar lahko vodi do hiponatremije ter hipovolemije in dehidracije. Ti otroci zato pogosto potrebujejo dodatek natrija v prehrani. NPHP nezadržno vodi v končno ledvično bolezen, ki navadno nastopi pred 20. letom, v povprečju pri približno tretjem letu starosti (85, 87). Nizka rast je v začetku povezana s kronično dehidracijo, kasneje pa je posledica kronične ledvične bolezní. Bolniki kasneje razvijejo znake in simptome, ki so posledica slabšanja ledvične funkcije (anemija, navzea, slabost, anoreksija, šibkost,..). Ob slabšanju ledvične funkcije se pri nekaterih lahko pojavi proteinurija, ki je posledica sekundarne glomeruloskleroze (87).

V 10–20 % so prisotne zunajledvične manifestacije bolezní, ki vključujejo prizadetost kosti, jeter, *situs inversus* in defekte srčnega septuma (85). Sindromi, ki so povezani z motnjo v delovanju cilij in pri katerih je med drugim prisotna tudi NPHP, so:

- **sindrom Senior Løken**, za katerega sta značil-

ni mutaciji na genih *NPHP5* in *NPHP6*. Bolniki imajo poleg NPHP tudi retinitis s pojavom zgodaj v življenju, pogosto pa ugotavljamo tudi pigmentni retinitis (85).

- **sindrom Joubert** z značilno nevrološko okvaro s hipoplazijo cerebelarnega vermisa, ki vodi v ataksijo. Pri bolnikih ugotavljamo polidaktilijo, hipotonijo, razvojni zaostanek, neonatalno dihalno disregulacijo in nenormalno gibanje oči. Pri četrtini primerov je prisotna NPHP ali cistična displazija ledvic. Pri nekaterih bolnikih je lahko prizadeta tudi mrežnica (85).
- **Meckel-Gruberjev sindrom**, ki je lahko povezan z mutacijami na genih *NPHP6* in *NPHP8*. Gre za avtosomno recesivno genetsko okvaro, povezano z malformacijami centralnega živčnega sistema, obojestransko cistično displazijo ledvic, razcep neba, polidaktilijo, proliferacijo duktov v portalnem področju jeter, hipoplazijo pljuč in *situs inversus*. Otroci pogosto umrejo v zgodnjem otroštvu (85).
- **Coganov sindrom**, ki je pogosto povezan z mutacijami na genih *NPHP1* in *NPHP4*. Za sindrom so značilne NPHP, kongenitalna okulomotorna apraksija in hipoplazija cerebralnega vermisa (85).
- **Jeunov sindrom** je avtosomno recesivno dedna kostna displazija s prizadetostjo več organov. Prepoznali so štiri različne gene. Gre za asfikično torakalno distrofijo (ozek prsni koš, kratka rebra, krajši udi). V nekaterih primerih ugotavljajo tudi polidaktilijo, brahidaktilijo, hidrocefalus in aplazijo mrežnice. Nekateri bolniki imajo tudi NPHP (85).
- **sindrom Sensenbrenner**, kranioektodermalna displazija, ki je avtosomno recesivna ciliarna motnja skeleta, za katero so značilne kraniosinostoze, kratki udi, brahidaktilija, ozek prsni koš in anomalije obraza. Nekateri bolniki imajo tudi NPHP, pigmentni retinitis, fibrozo jeter in možganske anomalije (85).

Diagnosticiranje

Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike ter laboratorijskih in slikovnih preiskav, dokončno pa jo potrdimo z genetskimi preiskavami. Na NPHP pomislimo ob naslednjih kliničnih znakih: poliurija, "prazen" sediment urina, napredujoča kronična ledvična bolezen z normalnim krvnim tlakom ter ultrazvočno normalni ali nekoliko manjši ledvici za starost, lahko z zabrisano kortikomedularno diferenciacijo. Diagnozo dodatno podpira pridružena prizadetost drugih organov (85).

Diferencialna diagnoza

S kronično ledvično boleznijo in "praznim" sedimentom urina pri otrocih in mladih odraslih se lahko kažejo tudi **displazija ledvic**, obstruktivna ali refluksna nefropatija, ADPKD in ARPKD. Pri displaziji ledvic, ki je prirojena nepravilnost ledvičnega parenhima, z UZ preiskavo pogosto vidimo še druge pridružene nepravilnosti, kot so hidronefroza, VUR in ektopija. Pri NPHP praviloma ni razširitve votlih sistemov ledvic, lahko pa vidimo velik mehur, ki je posledica poliurije (85).

Zdravljenje

Zdravljenje je le simptomatsko, specifičnega zdravljenja ni. Popravimo vodno, elektrolitsko in kislin-sko-bazično ravnovesje ter zdravimo druge zaplete kronične ledvične bolezni, pomemben pa je tudi zadosten vnos soli.

Napoved izida bolezni

Pri vseh bolnikih nastopi končna ledvična odpoved. Starost bolnika ob končni ledvični odpovedi je odvisna od molekularnogenetskega defekta. Izid bolezni je odvisen tudi od pridruženih zunajledvičnih znakov bolezni.

OSTALE CILIOPATIJE S PRIZADETO-STJO LEDVIC

Med ciliopatije uvrščamo tudi Bardet-Biedlov sindrom in Alströmov sindrom.

Za **Bardet Biedlov sindrom** so značilni distrofija paličic in čepkov na mrežnici, polidaktilija, brahidaktilija, debelost, težave z učenjem, hipogonadizem, zakasnitev v razvoju govora, razvojni zaostanek, slabša koordinacija, kraniofacialne nepravilnosti in napake srčno-žilnega sistema. Opisane so tudi nepravilnosti sečil, ki se lahko izrazijo kot ledvična displazija, cistična tubularna bolezen (NPHP) ter redkeje kot FSGS in nepravilnosti spodnjih sečil (14). V 40 % lahko pride do končne ledvične odpovedi.

Za **Alströmov sindrom** so značilni distrofija paličic in čepkov na mrežnici, debelost, napredujoča sensorinevralna okvara sluha, dilatativna kardiomiopatija, sindrom neodzivnosti na inzulin in razvojni zaostanek. Moški imajo lahko tudi hipogonadotropni hipogonadizem. Prizadetost ledvic se kaže s poliurijo in polidipsijo, saj gre za motnje v koncentracijski sposobnosti ledvic. Pri bolnikih lahko pride do odpovedi ledvic v najstniškem obdobju (14).

ZAKLJUČEK

Cilije so organi, ki jih najdemo na površini večine celic vretenčarjev. Zelo pomembne so za razvoj človeka in pravilno delovanje organskih sistemov. Genetske okvare, ki povzročijo njihovo neustrezno delovanje, imenujemo ciliopatije. Posledice ciliopatij so poleg okvar ledvic lahko tudi okvare drugih organskih sistemov. V prispevku opisujemo ciliopatije, ki poleg ostalih organov prizadenejo tudi ledvice.

Med najpogostejšimi ciliopatijami je ADPKD, ki jo povzročata mutaciji na genu *PKD1* in genu *PKD2*. Najbolj pogosta in najcenejša diagnostična metoda

je ultrazvočna preiskava. Poleg cist na ledvicah se lahko pojavijo tudi ciste na jetrih in trebušni slinavki ter možganske anevrizme. Simptomi bolezni večinoma nastopijo v odrasli dobi, v nekaterih primerih pa že v otroštvu. Bolezen za zdaj zdravimo simptomatsko, razvijajo pa številna zdravila, s katerimi naj bi zavrla rast cist in napredovanje bolezni. ARPKD je v primerjavi z ADPKD manj pogosta ciliopatija in je posledica mutacije gena *PKHD1*. Polno razvita klinična slika lahko nastopi že ob rojstvu. Ob hudih spremembah na ledvicah je prisotna tudi hipoplazija pljuč, zato je včasih potrebno umetno predihavanje ali pa je stanje celo nezdržljivo z življenjem. Pri teh otrocih se v zgodnjem obdobju pojavi arterijska hipertenzija. Poleg ledvic so večinoma prizadeta tudi jetra v smislu jetrne fibroze. Sčasoma pride do končne ledvične odpovedi. Diagnozo postavimo na podlagi klinične slike in izvida UZ preiskave. Zdravljenje je za zdaj simptomatsko. Med ciliopatije uvrščamo tudi nefronoftizo in z njo povezane sindrome. Do sedaj so prepoznali številne mutacije na različnih genih, ki imajo pomembno vlogo pri delovanju cilij. Razen prizadetosti ledvic, ki se konča s končno ledvično odpovedjo, so prisotne tudi okvare mrežnice in nevrološke okvare z aplazijo vermisa in psihomotorno zaostalostjo ter prizadetost jeter in kosti. Tudi v teh primerih je zdravljenje zgolj simptomatsko. Tako kot pri ADPKD in ARPKD razvijajo zdravila, ki bi zavrla rast cist, pa pri nefronoftizi raziskujejo zdravila, ki bi preprečevala nastanek fibroze in s tem zaustavila poslabševanje ledvične funkcije.

LITERATURA

1. Mans DA, Arts HH. Medical genetics of ciliopathies. *J Pediatr Genet* 2014; 2: 47-8.
2. Ferkol TW, Leigh MW. Ciliopathies: the central role of cilia in spectrum of pediatric disorders. *J Pediatr* 2012; 160: 366-71.
3. Sanderson MJ, Chow I, Dirksen ER. Intercellular communication between ciliated cells in culture. *Am J Physiol* 1988; 254: C63-74.

4. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW, Dell SD, Davis SD et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome. *Genet Med* 2009; 11: 473-87.
5. Hoyer-Fender S. Centriole maturation and transformation to basal body. *Semin Cell Dev Biol.* 2010; 21: 142-7.
6. Cardenas-Rodriguez M, Badano JL. Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; 151: 263-80.
7. Satir P, Pedersen LB, Christensen ST, Badano JL, Mitsuma N, Beales PL et al. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2006; 7: 125-48.
8. Tobin JL, Beales PL. The nonmotile ciliopathies. *Genet Med* 2009; 11: 386-402.
9. Satir P, Pedersen LB, Christensen ST. The primary cilium at a glance. *J Cell Sci* 2010; 123: 499-503.
10. Powles-Glover N. Cilia and ciliopathies: classic examples linking phenotype and genotype-An overview. *Reproductive toxicology* 2014; 48: 98-105.
11. Choi SY, Chacon-Heszele MF, Huang L, McKenna S, Wilson FP, Zuo X et al. Cdc42 deficiency causes ciliary abnormalities and cystic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1435-50.
12. Agassandian K, Patel M, Agassandian M, Steren KE, Rahmouni K, Sheffield VC et al. Ciliopathy is differentially distributed in the brain of a Bardet-Biedl syndrome mouse model. *PLoS ONE* 2014; 9: e93484.
13. Akizu N, Silhavy JL, Rosti RO, Scott E, Fenstermaker AG, Schroth J et al. Mutations in CSPP1 lead to classical Joubert Syndrome. *Am J Hum Genet* 2014;94:80-6.
14. Arts HH, Knoers AVAM. Current insights into renal ciliopathies: what can genetics teach us? *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 863-74.
15. Davies F, Coles GA, Harper PS, Williams AJ, Evans C, Cochlin D. Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. *Q J Med* 1991; 79: 477.
16. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 332.
17. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 925.
18. Geng L, Segal Z, Peissel B, Deng N, Pei Y, Carone F et al. Identification and localization of polycystin, the PKD1 gene product. *J Clin Invest* 1996; 98: 2674-82.
19. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272: 1339-42.
20. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1477-85.
21. Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Sagggar-Malik AK, SanMillan JK et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999; 353: 103-7.
22. Grantham JJ. The etiology, pathogenesis and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 78-803.
23. Paul BM, Consugar MB, Ryan Lee M, Sundsbak JL, Heyer CM, Rossetti S et al. Evidence of a third ADPKD locus is not supported by reanalysis of designated PKD3 families. *Kidney Int* 2014; 85: 383-92.
24. Gardner KD Jr, Glrw RH, Evan AP, McAteer JA, Bernstein J. Why renal cysts grow. *Am J Physiol* 1994; 266: F353-9.
25. Gallagher AR, Germino GG, Somlo S. Molecular advances in autosomal dominant kidney disease *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17:118-30.
26. Woo DD, Miao SY, Pelayo JC, Woolf AS.

- Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. *Nature* 1994; 368: 750-3.
27. Jiang ST, Chiou YY, Wang E, Lin HK, Lin YT, Chi YC et al. Defining a link with autosomal – dominant polycystic kidney disease in mice with congenitally low expression of Pkd1. *Am J Pathol* 2006; 168: 205-20.
 28. Boca M, Distefano G, Qian F, Bhunia AK, Germino GG, Boletta A. Polycystin-1 induces resistance to apoptosis through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 637-47.
 29. Taylor M, Johnson AM, Tison M, Fain P, Schrier RW. Earlier diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease: importance of family history and implications for cardiovascular and renal complications. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 415-23.
 30. Torres VE, Bennett WM. Diagnosis and screening for autosomal dominant polycystic kidney disease. Editors: Perrone RD, Sheridan AM. *Uptodate* 2015.
 31. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DH. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; 343: 824-7.
 32. Nicolau C, Torra R, Badenas C, Vilana R, Bianchi L, Gilabert R et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology* 1999; 213: 273-6.
 33. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 332-42.
 34. Clayman RV, Surya V, Miller RP, Reinke DB, Fraley EE. Pursuit of the renal mass. Is ultrasound enough? *Am J Med* 1984; 77: 218-23.
 35. Slywotzky CM, Bosniak MA. Localized cystic disease of the kidney. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 843-9.
 36. Levine E. Acquired cystic kidney disease. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 947-84.
 37. Murray KK, McLellan GL. Renal peripelvic lymphangiectasia: appearance at CT. *Radiology* 1991; 180: 455-6.
 38. Zerres K, Senderek J, Rudnik-Schöneborn S, Eggermann T, Kunze J, Mononen T et al. New options for prenatal diagnosis in autosomal recessive polycystic kidney disease by mutation analysis of the PKHD1 gene. *Clin Genet* 2004; 66: 53-7.
 39. Thauvin-Robinet C, Cossée M, Cormier-Daire V, Van Maldergem L, Toutain A, Alembik J et al. Clinical, molecular, and genotype-phenotype correlation studies from 25 cases of oral-facial-digital syndrome type 1: a French and Belgian collaborative study. *J Med Genet* 2006; 43: 54-61.
 40. Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, Thompson P, Huges J, Maheswar MM et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease – a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 1994; 8: 32-2.
 41. Martignoni G, Bonetti F, Pea M, Tardanico R, Brunelli M, Eble JN. Renal disease in adults with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 198-205.
 42. Rossetti S, Harris PC. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1374-80.
 43. Bergmann C, Brüchele NO, Frank V, Rehder H, Zerres K. Perinatal deaths in a family with autosomal dominant polycystic kidney disease and a PKD2 mutation. *N Engl J Med* 2008; 359: 318-9.
 44. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 332-42.
 45. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 140-3.
 46. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2009; 60: 321-37.

47. Chapman AB, Rahbari-Oskoul FF, Bennett WM. Renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. Editors: Perrone RD, Sheridan AM. Uptodate 2015.
48. Gabow PA, Kaehny WD, Johnson AM, Dudley IT, Manco Johnson M, Lezotte DC. The clinical utility of renal concentrating capacity in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1989; 35: 675-80.
49. Torres VE. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2405-18.
50. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1349-54.
51. Contreras G, Mercado A, Pardo V, Vaamonde CA. Nephrotic syndrome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1354-9.
52. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 513-9.
53. Graf S, Schischma A, Eberhardt KE, Istel R, Stiasny B, Schulze BD. Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 819-23.
54. Bennett WM, Torres VE. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. Editors Perrone RD, Sheridan A. Uptodate 2015.
55. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Dudley IT, Everson GT. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990; 11: 1033-7.
56. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ, Guay-Woodford LM et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 64-9.
57. Chauveau D, Fakhouri F, Grünfeld JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1767-75.
58. Malka D, Hammel P, Vilgrain V, Flejou JF, Belghiti J, Bernades P. Chronic obstructive pancreatitis due to a pancreatic cyst in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Gut* 1998; 42: 131-4.
59. Timio M, Monarca C, Pede S, Gentili S, Verdura C, Lolli S. The spectrum of cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease: a 10-year follow-up in a five-generation kindred. *Clin Nephrol* 1992; 37: 245-51.
60. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 907-12.
61. Chapman AB, Rahbari-Oskoul FF, Bennett WM. Course and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. Editors: Perrone RD, Sheridan AM. Uptodate 2015.
62. King BF, Reed JE, Bergstralh EJ, Scheedy PF 2nd, Torres VE. Quantification and longitudinal trends of kidney, renal cyst, and renal parenchyma volumes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1505-11.
63. Torres VE, King BF, Chapman AB, Brummer ME, Bae KT, Glockner JF et al. Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 112-20.
64. Orskov B, Christensen KB, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Low birth weight is associated with earlier onset of end-stage renal disease in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 81: 919-24.
65. Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left

- ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1888-93.
66. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 2267-76.
 67. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128 Suppl 5: S213-56.
 68. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2499-507.
 69. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407-18.
 70. Samsca (tolvaptan): Drug Warning-Potential Risk of Liver Injury. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm336669.htm?source=govdelivery> (Accessed on January 28, 2013).
 71. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1140-50.
 72. Ruggenti P, Remuzzi A, Ondei P, Fasolini G, Antiga L, Ene-Cordache B et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 206-16.
 73. Caroli A, Antiga L, Cafaro M, Fasolini G, Remuzzi A, Remuzzi G et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 783-9.
 74. Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A et al. Effect of long acting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013; 382: 1485-95.
 75. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1052-61.
 76. Walz G, Budde K, Mannaa M, Numberger J, Wanner C, Sommerer C et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 830-40.
 77. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 820-9.
 78. Slaats GG, Lilien MR, Giles RH. Nephronophthisis: should we target cysts or fibrosis? *Pediatr Nephrol* 2015 July (Epub ahead of print).
 79. Zerres K, Hansmann M, Mallmann R, Gembruch U. Autosomal recessive polycystic kidney disease. Problems of prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1988; 8: 215-29.
 80. Menezes LF, Cai Y, Nagasawa Y, Silva Ah, Watkins ML, DaSilva AM et al. Polyductin, the PKHD1 gene product, comprises isoforms expressed in plasma membrane, primary cilium, and cytoplasm. *Kidney Int* 2004; 66: 1345-55.
 81. Niaudet P. Autosomal recessive polycystic kidney disease. Editors: Mattoo TK, Kim MS. Uptodate 2015.
 82. Telega G, Cronin D, Avner ED. New approaches to the autosomal recessive polycystic kidney disease patient with dual kidney-liver complications. *Pediatr Transplant* 2013; 17: 328-35.

83. Tsimaratos M, Cloarec S, Roquelaure B, Rertornaz K, Picon G, Chabrol B et al. Chronic renal failure and portal hypertension--is portosystemic shunt indicated? *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 856-8.
84. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Kupper F, Middeldorf I, Schneider F et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005; 67: 829-48.
85. Niaudet P. Clinical manifestation, diagnosis and treatment of nephronophthisis. Editors: Mattoo TK, Perrone RD, Kim MS. Uptodate 2015.
86. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 925-43.
87. Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 23-35.
88. Alexander SR, Sullivan EK, Harmon WE, Stablein DM, Tejani A. Maintenance dialysis in North American children and adolescents: a preliminary report. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Kidney Int Suppl* 1993; 43: S104-9.
89. Konrad M, Saunier S, Heidet L, Silbermann F, Benessy F, Calado J et al. Large homozygous deletions of the 2q13 region are a major cause of juvenile nephronophthisis. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 367-71.
90. Antignac C, Arduy CH, Beckmann JS, Benessy F, Gros F, Medhioub M et al. A gene for familial juvenile nephronophthisis (recessive medullary cystic kidney disease) maps to chromosome 2p. *Nat Genet* 1993; 3: 342-5.
91. Niaudet P. Genetics and pathogenesis of nephronophthisis. Editors: Mattoo TK, Perrone RD. Uptodate April 2015.
92. Chaki M, Hoefele J, Allen SJ, Ramaswami G, Janssen S, Bergmann C et al. Genotype-phenotype correlation in 440 patients with NPHP-related ciliopathies. *Kidney Int* 2011; 80: 1239-45.

Kontaktna oseba / Contact person:

Doc. dr. Rina Rus, dr. med.
Klinični oddelek za nefrologijo
Pediatrična klinika Ljubljana
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana
Tel: +386 1 522 38 42
Fax: +386 1 522 96 20
e-pošta: rina.rus@kclj.si

Prispelo/Received: 1. 10. 2015**Sprejeto/Accepted: 15. 10. 2015**