

Policistična bolest bubrega: od etiologije do liječenja

Musić, Dolores

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:653849>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dolores Musić

POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA: OD ETIOLOGIJE DO LIJEČENJA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dolores Musić

POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA: OD ETIOLOGIJE DO LIJEČENJA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med.specijalist urolog

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med (predsjednik Povjerenstva)

2. Izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med

3. Doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med

Rad sadrži 30 stranica, 2 slike, 1 tablicu, 47 literaturnih navoda.

Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru, prof.prim.dr.sc. Deanu Markiću na strpljenju, pomoći i dobroj volji koju mi je pružio za vrijeme pisanja diplomskog rada, kao i ostalim članovima komisije.

Zahvaljujem svojim divnim roditeljima, sestri, dečku i prijateljima koji su mi bili neopisiva potpora tijekom moga studija.

POPIS SKRAĆENICA

ACE (eng. angiotensin-converting enzyme) – angiotenzin konvertirajući enzim

ARB (eng. angiotensin receptor blocker) – blokator angiotenzinskih receptora

ADPKD (eng. autosomal dominant polycystic kidney disease) - autosomno dominantna policistična bolest

ARPKD (eng. autosomal recessive polycystic kidney disease) - autosomno recesivna policistična bolest bubrega

CHF (eng. congenital hepatic fibrosis) – kongenitalna jetrena fibroza

CKD (eng. chronic kidney disease) – kronična bubrežna bolest

e-GFR (eng. estimated glomerular filtration rate) – procjenjena brzina glomerularne filtracije

ESRD (eng. end-stage renal disease) – završni stadij bubrežne bolesti

FPC(eng.the fibrocystin/polyductin protein complex)-kompleks proteina fibrocistin/poliduktin

GANAB (eng. Glukozidaza II Alpha Subunit)- alfa podjedinica glukozidaze II

ICAs (eng. intracranial anerysms)- intrakranijalne aneurizme

MLPA (eng. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) – metoda višestrukog umnažanja vezanih sondi

MRI (eng. magnetic resonance imaging) – magnetska rezonanca

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

PC1 (eng. polycystin 1) - policistin 1

PLD (eng. polycystic liver disease) - policistična bolest jetre

PKD (eng. polycystic kidney disease) - policistična boleost bubrega

RAS (eng. Renin-Angiotensin System) – renin-angiotenski sustav

TKV (eng. total kidney volume) - ukupni volumen bubrega

TAE (eng. transarterial embolization) - transarterijska embolizacija

VEGF (eng. vascular endothelium growth factor) - vaskularni endotelni faktor rasta

Sadržaj

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	3
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	4
3.1. AUTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA.....	4
3.1.1. Etiologija i patofiziologija	5
3.1.2. Klinička slika ADPKD-a	5
3.1.3. Ekstrarenalne komplikacije.....	6
3.1.4. Dijagnostika	7
3.1.5. Liječenje.....	8
3.1.5.1. Tolvaptan i pravastatin	8
3.1.5.2. Transarterijska embolizacija.....	9
3.1.5.3. Nefrektomija.....	10
3.1.5.4. Hemodijaliza i peritonejska dijaliza	11
3.1.5.5. Transplantacija bubrega	11
3.2. AUTOSOMNO RECESIVNA POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA.....	13
3.2.1. Etiologija i patogeneza.....	14
3.2.2. Klinička slika	14
3.2.3. Dijagnostika	15
3.2.4. Liječenje.....	16
4. RASPRAVA.....	17
5. ZAKLJUČAK	20

6. SAŽETAK.....	21
7. SUMMARY	22
8. LITERATURA.....	23
9. ŽIVOTOPIS	30

1. UVOD

Bubrezi su parni parenhimatozni organi u obliku graha, crvenkastosmeđe boje te se nalaze retroperitonealno. Obično se protežu od T12 do L3, iako je desni bubreg često smješten malo niže. Njihova glavna funkcija je filtriranje i ekskrecija otpadnih tvari iz organizma. Oni su također odgovorni za ravnotežu vode i elektrolita u tijelu.

Medijalni rub svakog bubrega obilježen je bubrežnim hilusom, kroz koji renalna arterija ulazi u bubreg, a renalna vena i ureter izlaze. Bubrežni parenhim može se podijeliti u dva dijela, a to su kora (korteks) i moždina (medula). Kora se proteže u moždinu i dijeli je na trokutaste oblike, odnosno bubrežne piramide. Vrh bubrežne piramide naziva se renalna papila. Svaka renalna papila povezana je sa strukturom koja je poznata i kao bubrežna čašica te skuplja urin iz piramida. Urin prolazi kroz bubrežne čašice u bubrežnu nakapnicu koja ima oblik lijevka. Iz bubrežne nakapnice mokraća se odvodi u ureter, koji ga transportira u mjehur radi skladištenja. Bubrežna kora se sastoji od velikog broja Malpighijevih tjelešaca, odnosno glomerula koje obavija Bowmanova epitelna čahura. Od bubrežnih tjelešaca se nastavljaju kanalići koji se izlijevaju u bubrežne čašice. Malpighijevo tjelešce i kanalići tvore nefron, osnovnu funkcijsku jedinicu bubrega.(1)

Policistična bolest bubrega (PKD) je multiorganski poremećaj koji rezultira stvaranjem cista ispunjenih tekućinom u bubrezima i drugim organima (jetra, gušterača, slezena). Bolest može uzrokovati ozbiljne komplikacije, uključujući visok krvni tlak i zatajenje bubrega. PKD u velikoj mjeri varira u svojoj težini, a neke komplikacije se mogu spriječiti. Promjena načina života i liječenje mogu pomoći u smanjenju oštećenja bubrega uslijed komplikacija.

Policistična bolest bubrega je nasljedna bolest bubrega koju karakteriziraju multiple ciste u bubrezima. Glavni nasljedni oblici su autosomno dominantna policistična bolest bubrega

(ADPKD), koja se još naziva adultnim oblikom i autosomno recesivna policistična bolest bubrega (ARPKD), odnosno infantilni tip bolesti. ADPKD uzrokuje mutacija PKD1 ili PKD2 gena koji kodiraju policistin-1 (PC-1) ili policistin-2 (PC-2). ARPKD nastaje zbog mutiranog gena PKHD1 koji kodira kompleks proteina fibrocistin/poliduktin (FPC). Za genotipove ADPKD karakteristične su bilateralne ciste bubrega, hipertenzija, hematurija, bubrežna infekcija, kamenci i bubrežna insuficijencija.(2)

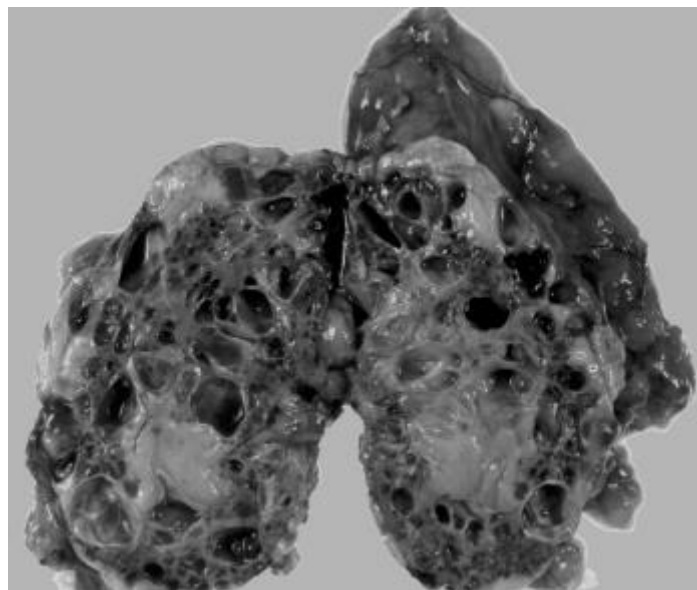
2. SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je prikazati etiologiju, patofiziološke mehanizme, epidemiologiju, kliničku sliku, dijagnostiku i terapiju policistične bolesti bubrega.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. AUTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA

Autosomno dominantna policistična bolest bubrega (ADPKD) je nasljedni multisistemski poremećaj, karakteriziran stvaranjem bubrežnih cista ispunjenih tekućinom i povećanim volumenom bubrega što na kraju dovodi do završnog stadija bubrežne bolesti. Najčešće oboljevaju osobe starije životne dobi i često se ova bolest naziva adultnim oblikom PKD-a. Incidencija je 1/500 do 1/1000. Oboljeva preko 600 000 ljudi u SAD-u i 12 milijuna ljudi diljem svijeta. Otprilike 70% pacijenata s ADPKD-om razvija bolest do završnog stadija u dobi od 58 godina, što tu bolest čini četvrtim vodećim uzrokom završnog stadija bubrežne bolesti (ESRD) u SAD-u i diljem svijeta. (3)



Slika 1. Patološki prikaz bubrega s cistama i intersticijskom fibrozom prisutnih kod bolesnika s dijagnozom ADPKD. (3)

3.1.1. Etiologija i patofiziologija

Glavna značajka ADPKD-a je bilateralno progresivno povećanje broja cista, što može dovesti do ESRD-a.(3) Proliferacija epitelnih stanica tubula glavni je element u patogenezi bubrežnih cističnih bolesti. Pored toga, tekućina koja se nenormalno akumulira unutar cista, dobiva se iz glomerularnog filtrata i, u većoj mjeri, izlučivanjem transepitelne tekućine. Nenormalna sinteza i razgradnja komponenata matriksa povezana s intersticijskom upalom dodatna su obilježja u patogenezi bubrežnih cističnih bolesti. Također se mogu javiti jetrene ciste, cerebralne aneurizme i abnormalnosti srčane valvule. Otprilike 85-90% bolesnika s ADPKD ima abnormalnost na kratkom kraku kromosoma 16 (tj. ADPKD tip 1 [ADPKD1]). Drugi defekt, nazvan ADPKD tip 2 (ADPKD2), odgovoran je za 10-15% slučajeva ADPKD-a i nalazi se na dugom kraku kromosoma 4. (4) Treći kandidatni gen, GANAB, čini vrlo mali broj slučajeva ADPKD-a nedavno je opisan.(5) PKD1 i PKD2 izražavaju se u većini organa i tkiva ljudskog tijela. Čini se da proteini koji su kodirani s PKD1 i PKD2, policistin 1 i policistin 2 djeluju zajedno u regulaciji morfološke konfiguracije epitelnih stanica. Policistini se u razvoju izražavaju već u fazi blastociste i izražavaju se u širokom nizu terminalno diferenciranih tkiva. Funkcije policistina u najvećoj su mjeri ispitane u epitelnim tkivima bubrega i jetre, te u glatkim vaskularnim mišićima.(6)

3.1.2. Klinička slika ADPKD-a

Hipertenzija je jedna od najčešćih ranih manifestacija ADPKD-a. Čak i kad je bubrežna funkcija normalna, hipertenzija je pronađena u 50-75% bolesnika. Klinički tijek hipertenzije u ADPKD-u vrlo je različit od hipertenzije u kroničnom glomerulonefritisu ili tubulointersticijskoj nefropatiji. Kod ADPKD-a hipertenzija je obično jača u ranoj fazi bolesti i postaje manje problematična kako bubrežna insuficijencija napreduje. Porast dijastoličkog krvnog tlaka je pravilo u ADPKD. (7)

Abdominalna bol je česti simptom kod bolesnika s ADPKD-om. Bol može biti uzrokovana povećanjem jedne ili više cista; krvarenjem, koje može biti ograničeno unutar ciste, ili može dovesti do hematurije s prolaskom ugrušaka; infekcijom mokraćnog sustava (npr. kod akutnog pijelonefritisa, inficirane ciste, apscesa); nefrolitijazom i bubrežnim kolikama.

Hematurija je također česta manifestacija ADPKD-a i obično traje do tjedan dana. Policistični bubrezi su osjetljivi na traumatske ozljede, pri čemu se krvarenje pojavljuje u oko 60% pojedinaca. Blaga trauma može dovesti do intrarenalnog krvarenja ili krvarenja u retroperitonealni prostor praćena intenzivnom boli koja često zahtijeva pomoć narkotika za olakšanje. Pacijenti s ADPKD mogu biti izloženi većem riziku od razvoja aneurizmi torakalne aorte. Drugi simptomi koje pacijenti s ADPKD-om u ranom stadiju mogu imati su bubrežna infekcija, nefrolitijaza, umor, dispneja, slabost i nelagoda. Palpabilne, bilateralne mase javljaju se u bolesnika s uznapredovalim ADPKD-om.(6)

3.1.3. Ekstrarenalne komplikacije

ADPKD najčešće osim bubrega zahvaća i druge organe kao što su jetra (94%), sjemenske vezikule (40%), gušterača (9%), arahnoidea (8%) i ovojnice kralježničke moždine (2%). Često su prisutne i abnormalnosti vezivnog tkiva: prolaps mitralne valvule (25%), intrakranijalna aneurizma (8%) i trbušna kila (10%).(8)

Najčešća ekstrarenalna komplikacija ADPKD-a je policistična bolest jetre (PLD). Ciste na jetri javljaju se u više od 80% odraslih osoba s ADPKD-om. Opterećenje cistama povećava se s godinama i veće je kod žena, osobito kod onih s višestrukom trudnoćom ili kod onih koje su uzimale egzogene estrogene. Slikovna dijagnostika jetre radi utvrđivanja opsega PLD-a trebala bi biti dio početne procjene svih bolesnika s ADPKD-om. Većina bolesnika s PLD-om je asimptomatska, dok će približno oko 20% bolesnika imati simptome kao što su bol u trbuhu i distenzija, bol u leđima i gastroezofagealni refluks. Opcije liječenja za teški PLD uključuju

kiruršku i farmakološku terapiju. Kirurško liječenje obuhvaća aspiraciju/skleroterapiju, fenestraciju, djelomičnu ili segmentnu hepatektomiju i transplantaciju jetre. Pokazano je da analozi somatostatina smanjuju ili stabiliziraju volumen jetre bolesnika s teškim PLD-om, iako je njihova upotreba trenutno ograničena. Inficirane jetrene ciste obično se manifestiraju lokaliziranom boli i groznicom, praćene laboratorijskim nalazima koji pokazuju upalu. Nedavno je zabilježeno da je pozitronska emisijska tomografija najosjetljivija metoda za prepoznavanje zaraženih cista. Produljeno liječenja s fluorokinolonima, u kombinaciji s ranom, perkutanom drenažom cista, daje najbolje rezultate liječenja. Intrakranijalne aneurizme (ICAs) se javljaju u 9–12% bolesnika s ADPKD-om u usporedbi s 2–3% u općoj populaciji. Ne postoje jasni čimbenici rizika za rupturu ICA u bolesnika s ADPKD, osim obiteljske anamneze ruptura. Prosječna dob pri rupturi je niža nego u općoj populaciji (41 naspram 51 godine). Općenito, čini se da nema razlike u brzini nastanka rupture između ADPKD-a i opće populacije. Indikacije za probir uključuju obiteljsku anamnezu ICA ili subarahnoidno krvarenje, prethodnu rupturu ICA, visoko rizična zanimanja (npr. piloti) i anksioznost pacijenta usprkos odgovarajućim informacijama. MRI je metoda probira. Kod praćenja neobrađenih ICA treba uključiti multidisciplinarni tim u stručnom medicinskom centru. Pojedince s neobrađenim i nerupturiranim intrakranijalnim aneurizmama treba kontrolirati svakih 6–24 mjeseci. Preporučuje se prestanak pušenja i kontrola kardiovaskularnih faktora rizika. Bolesnike s obiteljskom anamnezom ICA i negativnim pregledom potrebno je kontrolirati u intervalima od 5 do 10 godina. (9)

3.1.4. Dijagnostika

Dijagnoza ADPKD-a postavlja se na temelju slikovnih dijagnostičkih pretraga. Ultrazvuk je izbor za presimptomatsku dijagnostiku s obzirom na njegovu dostupnost, sigurnost i cijenu. Za bolesnike s pozitivnom obiteljskom anamnezom i za dijagnozu i za isključivanje bolesti utvrđeni su ultrazvučni kriteriji ovisni o dobi,. Kod pojedinaca s mutacijama u PKD1 i PKD2

genima, prisutnost tri ili više bubrežnih cista (jednostrana ili bilateralna) potrebna je za postavljanje dijagnoze kod rizičnih pojedinaca od 15 do 39 godina; četiri ciste (dvije ili više cista u svakom bubregu) za pojedince od 40–59 godina; i osam cista (četiri ili više ciste u svakom bubregu) za osobe starije od 60 godina. CT, MRI i ultrazvuk visoke rezolucije mogli bi pomoći u isključivanju bolesti kod pojedinaca s rizičnim stanjem. MRI, koja pokazuje više od 10 cista u bolesnika mlađih od 30 godina, 100% je osjetljiva i specifična za dijagnozu ADPKD-a.(10)

3.1.5. Liječenje

Liječenje ADPKD-a započinje inicijalnom terapijom za sve pacijente koja podrazumijeva regulaciju krvnog tlaka, povećanje unosa tekućine i ograničenje unosa natrija. Ako nema kontraindikacija, koriste se inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) ili blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) da bi se postigao ciljani krvni tlak <110/75 mmHg kod mladih, zdravih osoba u dobi od 18 do 50 godina s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR) > 60 ml/min/1.73 m². Kod ostalih bolesnika ciljani krvni tlak iznosi <130/80 mmHg. Bolesnici trebaju piti više od 3 litre tekućine dnevno, osim ako eGFR nije <30 ml/min/1,73 m² ili ako kod pacijenta postoji rizik od nastanka hiponatremije (npr. ako uzima tiazidni diuretik). Svi pacijenti trebaju ograničiti unos natrija na 2 grama dnevno ili manje. Preporučuje se provjera 24-satnog natrija u urinu i konzultacija s nutricionistom. Dodatna terapija za visokorizične pacijente uključuje tolvaptan (inhibitor V2 receptora) i statine. Specifično liječenje obuhvaća transarterijsku embolizaciju, nefrektomiju, hemodijalizu i peritonejsku dijalizu te transplantaciju bubrega. (11)

3.1.5.1. Tolvaptan i pravastatin

Tolvaptan je antagonist vazopresinskih V2 receptora koji se nalaze na bazolateralnoj površini stanica sabirnih kanalića. Aktivacijom ovih receptora pokreće se ključno homeostatsko djelovanje vazopresina, odnosno reapsorpcija vode iz urina. Pokazalo se da ovaj lijek ima

visoki afinitet i snagu za V2 receptor, inhibirajući ERK put, proizvodnju cAMP-a, sekreciju klorida i in vitro rast cista trodimenzionalno kultiviranih stanica ADPKD-a. Tolvaptan blokiranjem V2 receptora potiče izlučivanje vode, povećava vazokonstrikciju aferentnih arteriola i snižava eGFR. Dakle, osobe koje uzimaju tolvaptan češće razvijaju poliuriju, žeđ, nikturiju, a manje dolazi do nuspojava povezanih s ADPKD-om kao što su bol, hematurija i infekcije urinarnog trakta. Uvođenje liječenja tolvaptanom uključuje strogu kontrola krvnog tlaka, povećanje potrošnje vode da bi se postigla osmolarnost urina ispod 280 mOsm/kg i ograničenje unosa natrija na 2,3-3 g/dan.(10)

Statine koriste milijuni ljudi širom svijeta za smanjenje koncentracije lipida i prevenciju kardiovaskularnih incidenata. Osim inhibicije enzima hidrosimetilglutaril-CoA reduktaze, koji je ključan u sintezi kolesterola, statini imaju i druge učinke, poput inhibicije staničnog ciklusa, indukcije apoptoze i inhibicije proliferacije stanica koja je prikazana u nekoliko kliničkih studija malignoma.(12) Studije na životinjskim modelima pokazale su da liječenje statinima smanjuje stvaranje bubrežnih cista, poboljšava protok krvi kroz bubrege i ublažava intersticijsku upalu.(13) Hipertenzija i povećani LVMI pojavljuju se rano u djece s ADPKD-om, a poznato je da statini smanjuju masu lijeve klijetke u ishemijskoj bolesti srca.(14) Pravastatin je vrlo učinkovit za usporavanje progresije strukturnih bubrežnih promjena kod djece i mladih s ADPKD-om. U mlađih pacijenata (8-22 godine) s ADPKD-om, liječenje pravastatinom tijekom 3 godine, smanjilo je povećanje ukupnog volumena bubrega (TKV) koje su prikazali na MRI.(15)

3.1.5.2. Transarterijska embolizacija

Kod autosomne policistične bolesti bubrega potrebna je nefrektomija prije transplantacije ako je volumen bubrega prevelik. Kako bi se smanjio volumen bubrega može se učiniti transarterijska embolizacija (TAE). TAE se izvodi pod lokalnom anestezijom pomoću Seldingerove tehnike kroz desnu femoralnu arteriju. Nakon perkutanog uvođenja 5-F

omotača, radi se globalna aortografija radi otkrivanja višestrukih renalnih arterija. Za selektivnu opacifikaciju i embolizaciju koristi se kateter u obliku kobre. Okluzija žila postiže se infuzijom mikrosfera polivinil alkohola (PVA) koji se pod fluoroskopskim navođenjem polako infundira u intrarenalne grane. TAE smanjuje bubrežni volumen jer je volumensko širenje cista rezultat aktivnog i složenog staničnog procesa koji zahtjeva energiju i uključuje sekundarni razvoj opsežne kapilarne mreže u stijenci ciste zbog povećane razine faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF).(16) Embolizacija velikih policističnih bubrega je učinkovita i sigurna metoda liječenja te se može predložiti kao alternativa nefrektomiji za pripremu implantacije bubrežnog grafta u ilijakalnoj fosi ako je bubrežni volumen povećan.(17)

3.1.5.3. Nefrektomija

Dugo je bilo polemike oko indikacija za nefrektomijom u ADPKD. Iako neki navode bolje preživljavanje pacijenta i transplantata te nižu stopu urinarne sepse kod native prijetransplantacijske nefrektomije u usporedbi s onom nakon transplantacije, još uvijek ti podaci nisu čvrsto potkrijepljeni dokazima. Najnoviji podatci sugeriraju da se prijetransplantacijska nefrektomija treba provesti samo ako postoje jasne indikacije, poput značajne veličine bubrega koja sprečava postavljanje alotransplantata, jake boli, problema s probavom, ponavljajućeg krvarenja, infekcija ili sumnje na malignitet. Ne postoji opravdanje za rutinsko uklanjanje policističnih bubrega prije transplantacije kod asimptomatskih bolesnika, s obzirom na poboljšanje farmakološkog liječenja komplikacija ADPKD-a (18,19). Nefrektomija se može izvesti otvorenim postupkom ili, ako je moguće, laparoskopski, što skraćuje vrijeme oporavka. Bilateralne nefrektomije rijetko se izvode i uglavnom su indicirane za pacijente koji imaju ozbiljna ograničenja dnevnih aktivnosti zbog masivne renomegalije, jake boli u bubrezima koja ne odgovara na farmakološku terapiju, ponavljajućih bilateralnih infekcija ili neuhranjenosti. (20)

3.1.5.4. Hemodijaliza i peritonejska dijaliza

Peritonejska dijaliza se rjeđe provodi od hemodijalize jer je bolesnicima teško unijeti velike količine dijalizne otopine u abdominalnu šupljinu s masovno povećanim bubrezima. Pacijenti s ADPKD i ESRD najčešće se liječe hemodijalizom ili se podvrgavaju transplantaciji bubrega. Općenito, takvi pacijenti imaju jednake, ili možda i bolje, sveukupne rezultate s bilo kojom nadomjesnom renalnom terapijom u usporedbi s pacijentima koji nemaju ADPKD. (21) The National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) 2006. godine je objavio smjernice za hemodijalizu i peritonejsku dijalizu. Pacijente koji imaju 4. stadij CKD-a (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) trebalo bi educirati o zatajenju bubrega i mogućnostima liječenja koja uključuju transplantaciju bubrega, peritonejsku dijalizu, hemodijalizu i konzervativno liječenje. Pacijentima koji imaju 5. stadij CKD-a (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), nefrolozi bi trebali procijeniti prednosti, rizike i nedostatke započinjanja nadomjesne terapije bubrega. Određene komplikacije bubrežnog zatajenja mogu inicirati terapiju dijalizom i prije 5. stadija CKD-a. (22)

3.1.5.5. Transplantacija bubrega

Transplantacija bubrega terapija je izbora za bolesnike s bubrežnom bolešću u završnom stadiju jer poboljšava kvalitetu života i povećava životni vijek pacijenta. Samo 30% bolesnika koji razviju ESKD uvrštava se na popis za transplantaciju bubrega zbog prekomjernih komorbiditeta. Rani pokušaji transplantacije bubrega bili su neuspješni zbog imunološkog odbacivanja, ali pojava moćnih imunosupresiva povećala je stope jednogodišnjeg preživljavanja transplantata na više od 90%. Bolje razumijevanje odgovora odbacivanja, poboljšana očuvanost organa, primjena ciklosporina i takrolimusa, primjena antilimfocitnih lijekova za prevenciju i liječenje odbacivanja i specifični protokoli za prevenciju i liječenje infekcije doprinijeli su poboljšanju ishoda nakon transplantacija bubrega. Važno je shvatiti da primatelji transplantata zamjenjuju jednu kroničnu bolest za drugom, što im obično daje bolji

i duži život, bez potrebe za redovitom dijalizom.(23,24) Transplantirani bubreg obično se postavlja ekstraperitonealno u ilijakalnu fosu.(25) Najčešće komplikacije transplantacije bubrega su urološke i vaskularne te imaju značajan utjecaj na morbiditet i mortalitet. Urološke komplikacije se javljaju u 4-8% bolesnika, a vaskularne komplikacije u otprilike 1–2% bolesnika. Vaskularne komplikacije uključuju stenozu bubrežne arterije, arterijsku trombozu, vensku trombozu, nastanak arteriovenske fistule i nastanak pseuodaneurizme. Nevaskularne komplikacije uključuju opstrukciju uretera, urinarnu fistulu, hematome, limfokele, apscese, infekcije, neoplazme, gastrointestinalne komplikacije i posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj.(26)

3.2. AUTOSOMNO RECESIVNA POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA

Autosomno recesivna policistična bolest bubrega (ARPKD) najčešća je nasljedna bolest bubrega koja se javlja u dojenačkoj i dječjoj dobi te se još naziva i infantilni oblik PKD-a (slika 2). Razlikuje se od autosomno dominantne policistične bolesti bubrega (ADPKD), koja se obično javlja kod starije populacije. Klinički spektar pokazuje veliku varijabilnost, u rasponu od perinatalne smrti do blažeg progresivnog oblika, koji se možda neće dijagnosticirati do adolescencije.(27) Incidencija ARPKD-a je 1 na 20 000 živorođene djece. ARPKD također ima značajne učinke na ostale organske sustave. Pacijenti mogu imati Carolijev sindrom koji se sastoji od proširenih žučnih kanala, kongenitalne jetrene fibroze (CHF) i portalne hipertenzije (PH). Djeca s ARPKD također mogu biti izložena i riziku od neurokognitivne disfunkcije.(28)



Slika 2. RTG snimka abdomena pokazuje bilateralno masovno uvećane bubrege kod dječaka starog 3 dana s ARPKD-om. (27)

3.2.1. Etiologija i patogeneza

ARPKD uzrokovan je mutacijama u PKHD1 genu, smještenom na kromosomu 6p21.1-p12.1.(29) Kompleks proteina fibrocistin/poliduktin (FPC) je proizvod PKHD1 te se pretežno izražava u bubrezima (uglavnom u sabirnim kanalicićima i uzlaznom kraku Henleove petlje), epitelu žučnih kanalica u jetri i gušterači. U stanicama bubrežnih tubula i epitelnim stanicama žučnih kanalica, FPC se lokalizira u apikalnoj membrani, primarnim cilijama/bazalnom organu i mitotičkom vretenu. (30) Točna funkcija FPC-a ostaje nejasna. Međutim, brojni proteini povezani s drugim hepatorenalnim fibrocističnim bolestima također se lokaliziraju u primarnim cilijama/bazalnom tijelu. To sugerira središnju ulogu primarnih cilija u razvoju i održavanju bubrežne tubularne arhitekture i dovelo je do toga da se ovi poremećaji smatraju „ciliopatijama“. Kroz interakciju s proteinom PC2, proteina ADPKD-a, FPC može činiti dio zajedničkog signalnog puta koji također uključuje PC1.(31)

3.2.2. Klinička slika

Autosomno recesivna policistična bolest bubrega (ARPKD) pripada skupini kongenitalnih hepatorenalnih fibrocističnih sindroma. Pri rođenju, pacijenti obično imaju velike palpabilne tvorbe koje mogu biti dovoljno velike da kompliciraju porođaj. Većina novorođenčadi s ARPKD-om (70-80%) ima određeni stupanj oštećenja bubrežne funkcije. Djeca s ARPKD-om imaju veći rizik od nastanka infekcije mokraćnog sustava zbog zastoja mokraće unutar cističnih i proširenih sabirnih kanalica. Bubrežne kalcifikacije su česte kod starije djece s ARPKD-om i mogu biti povezane s hipocitraturijom (niska razina citrata u urinu) i defektom zakiseljavanja urina uslijed zatajenja bubrega. Česti simptomi su poliurija i polidipsija.(32)

U ARPKD-u, oligohidramnion i ograničenje pomicanja dijafragme zbog velikih cističnih bubrega rezultiraju plućnom hipoplazijom. Plućna insuficijencija glavni je uzrok obolijevanja i smrtnosti u novorođenčadi s ARPKD-om.(33)

Sistemska hipertenzija je često prisutna kod djece s ARPKD-om, a njezinu nastanku često prethodi pad brzine glomerularne filtracije. Česta je hiponatremija u ranoj dojenačkoj dobi i može biti posljedica nemogućnosti maksimalne dilucije urina.(28)

Pacijenti s ARPKD-om gotovo uvijek imaju razvojni bilijarni defekt. Abnormalni intrahepatalni žučni kanali postaju prošireni i ponekad se razvijaju cistične formacije. CHF može dovesti do portalne hipertenzije, hipersplenizma i varikoziteta.(34)

3.2.3. Dijagnostika

Dijagnoza ARPKD-a temelji se na kliničkim nalazima, ultrazvuku i identifikaciji patogenih varijanti PKHD1 kod oboljelog (tablica 1). Ultrasonografija je primarna radiografska pretraga za procjenu ARPKD, osobito tijekom perinatalnog i neonatalnog razdoblja. Intravenska urografija rjeđe se koristi za prikaz bubrega. Kod starije djece, CT i MRI često se koriste za procjenu cistične bolesti jetre.(27) Dostupno je i genetičko testiranje na ARPKD. PKHD1 moguće je identificirati izravnim sekvencioniranjem čitave kodirajuće regije, no ono ne može otkriti mutacije u nekodirajućim egzonima, promotorima i uobičajenim regijama. Druga metoda genetičkog testiranja na ARPKD je MLPA tehnika koja detektira velike delecije.(35)

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za ARPKD (36,37)

Slikovni kriteriji	Klinički kriteriji
<ul style="list-style-type: none"> Karakterističan nalaz ultrazvuka 	<ul style="list-style-type: none"> Odsustvo bubrežnih cista na ultrazvuku kod oba roditelja Znakovi hepatalne fibroze Patoanatomski dokaz ARPKD-a kod brata/sestre oboljelog Odnos između dva krvna srodnika

Da bi zadovoljili dijagnostičke kriterije, pacijenti moraju zadovoljiti slikovne kriterije i barem jedan klinički kriterij.

3.2.4. Liječenje

Liječenje novorođenčadi usmjerava se na stabilizaciju respiratorne funkcije mehaničkom ventilacijom i (rjetko) jednostranom ili bilateralnom nefrektomijom, ako masivno povećanje bubrega narušava pomicanje dijafragme. Novorođenčad s oligurijom ili anurijom može zahtijevati peritonejsku dijalizu u prvim danima života, a rano prepoznavanje i liječenje dehidracije i hipertenzije ima glavnu ulogu.

Liječenje bilijarne disfunkcije usredotočeno je na malapsorpciju hranjivih sastojaka i vitamina topljivih u masti te na rizik od nastanka kolangitisa, a uključuje primjenu sintetskih žučnih kiselina i rano prepoznavanje i liječenje kolangitisa. Kod osoba s progresivnom portalnom hipertenzijom može biti potrebna endoskopija sa skleroterapijom ili pojavom varikoziteta. Pacijenti s ESKD-om i teškom portalnom hipertenzijom mogu biti kandidati za dvostruku transplantaciju bubrega i jetre. Prevencija sekundarnih komplikacija može se postići ursodiolom, koji može povećati količinu žučne kiseline i/ili smanjiti razvoj žučnih kamenaca.

Potrebno je redovito praćenje krvnog tlaka, bubrežne funkcije, koncentracije elektrolita u serumu, statusa hidracije, nutritivnog stanja i rasta. Hipertenzija u djece s ARPKD-om je često dovoljno ozbiljna da zahtijeva terapiju s više lijekova. Kao i u ostalim uzrocima CKD-a, ACE inhibitori i ARB-ovi terapijski su oslonac i mogu biti posebno korisni ako se misli na intrarenalnu aktivaciju RAS-a.(38)

4. RASPRAVA

Policistična bubrežna bolest genetska je bolest za koju je karakterističan nastanak cističnih lezija u bubrezima koje zamjenjuju bubrežni parenhim uzrokujući pogoršanje njegove funkcije. PKD ima dva oblika nasljeđivanja: autosomno dominantni i autosomno recesivni oblik. Dominantni oblik je češći, ali blaži od autosomno recesivnog oblika bolesti. Poznato je da je PKD uzrokovan mutacijama u nekoliko lokusa ljudskog genoma. Autosomno dominantni oblik bolesti može biti uzrokovan mutacijama u dva različita gena (PKD1 i PKD2) za razliku od autosomno recesivnog oblika, koji ima samo jedan uzročni gen (PKHD1).

Normalni ljudski bubrezi čine otprilike do 1% ukupne tjelesne težine osobe. Suprotno tome, prikazan je bolesnik s PKD-om koji je podvrgnut bilateralnoj nefrektomiji nakon ESRD-a, koji je imao ukupnu težinu bubrega od 22 kg, odnosno oko 20% njegove tjelesne težine.(39) Dok su normalni bubrežni tubuli promjera otprilike 40 μm , bubrežni tubuli kod bolesnika s PKD-om proširuju se, tako da formiraju ciste u promjeru od nekoliko centimetara.(40)

Kliničke manifestacije ADPKD-a uključuju palpabilnu abdominalnu tvorbu, kroničnu bol u leđima, hematuriju, infekciju mokraćnog sustava i urolitijazu. Bolest se manifestira u trećem i četvrtom desetljeću života, a ESRD se obično pojavi unutar 5 do 10 godina nakon razvoja bubrežne insuficijencije. Međutim, zabilježeno je i pojavljivanje bolesti u dojenačkoj ili dječjoj dobi.(41) Osim što uzrokuju progresivno zatajenje bubrega, bubrežne ciste mogu se komplicirati hemoragijom, rupturom, infekcijom, nefrolitijazom i nepodnošljivom boli. Sistemska hipertenzija je također vrlo česta, javlja se kod više od 75% bolesnika. Povećani krvni tlak pripisan je aktivaciji renin-angiotenzinskog sustava, ali također može postojati i primarni defekt u krvnim žilama.(42)

ARPKD može biti perinatalna, neonatalna, infantilna bolest ili bolest dječje dobi. Perinatalni oblik ARPKD-a prezentira se pri rođenju s obostrano uvećanim, hiperehogenim bubrezima i teškim zatajenjem bubrega. Posljedično oligohidramnionu, koji nastaje zbog male količine intrauterinog urina, nastaje Potterova sekvenca i plućna hipoplazija. Oko 30 do 50% oboljele novorođenčadi umre ubrzo nakon rođenja zbog sepse ili respiratornog zatajenja.(43) Djeca koja prežive neonatalno razdoblje imaju 56 do 67% vjerojatnosti preživljavanja do 15. godine bez ESRD-a i produljen životni vijek do 55. godine života.(44) Međutim, dugoročno preživjeli često razvijaju posljedice portalne hipertenzije, uključujući varikozitete jednjaka, hepatosplenomegaliju i hipersplenizam. Ostale kliničke manifestacije ARPKD-a uključuju sistemsku hipertenziju (56 do 70% bolesnika), usporavanje rasta, infekcije mokraćnog sustava i hiponatremiju.(45)

Simptomatsko liječenje ADPKD-a pored regulacije krvnog tlaka, uključuje odgovarajuću kontrolu boli, antibiotike za infekcije mokraćnog sustava, dovoljan unos tekućine te izbjegavanje kofeina i pušenja.

Hipertenzija je česta i rana manifestacija ADPKD-a i ako nije kontrolirana, povezana je s kardiovaskularnim komplikacijama i ranijim napredovanjem do ESRD-a, u usporedbi s normotenzivnim bolesnicima s ADPKD-om. Prethodne studije su analizirale koristi od blokade RAAS-a uporabom ACE inhibitora te je otkriveno kako hipertenzivni bolesnici s ADPKD-om, liječeni diureticima, imaju brži pad GFR-a u usporedbi s pacijentima liječenim ACE inhibitorima unatoč sličnoj kontroli krvnog tlaka.(46)

Za pacijente s PKD-om koji čekaju transplantaciju bubrega, dijaliza je uobičajen način nadomještanja bubrega. Moguće opcije za bolesnike s PKD-om uključuju hemodijalizu i peritonealnu dijalizu. Kod peritonealne dijalize čest je loš ishod zbog mogućih komplikacija

vezanih uz abdominalnu stijenku koje uključuju curenje dijalizata i razvoj hernije, a što je sve posljedica povećanog intraabdominalnog tlaka koji je pak posljedica uvećanih bubrega.(47)

Nedostaje specifična terapija za ARPKD pa se ona usmjerava na liječenje komplikacija, koje obično uključuju respiratornu insuficijenciju, hipertenziju, usporavanje rasta, abnormalnosti elektrolita, jetrene manifestacije te akutnu i kroničnu bubrežnu insuficijenciju. ESRD se liječi bubrežnom nadomjesnom terapijom, uključujući dijalizu i transplantaciju bubrega.

5. ZAKLJUČAK

ADPKD je jedna od najčešćih nasljednih bolesti kod ljudi te ju karakteriziraju cistične formacije u bubrezima i ostalim organima. Bolest nastaje zbog mutacije dva gena za protein policistin, PKD1 i PKD2. Simptomi se uglavnom javljaju u trećem i četvrtom desetljeću života, a najčešći su arterijska hipertenzija, abdominalna bol, hematurija, urinarne infekcije, nefrolitijaza i palpabilna tvorba u abdomenu. Najčešće ekstrarenalne komplikacije ADPKD-a su policistična bolest jetre, ciste gušterače i sjemenih vezikula, bolesti srčanih zalistaka, divertikuloza i intrakranijalne aneurizme. Ultrazvuk je osnovna dijagnostička pretraga za ADPKD na kojemu se mogu jasno detektirati bubrežne ciste. Liječenje ADPKD-a započinje simptomatskom terapijom koja uključuje regulaciju krvnog tlaka (ACE inhibitori ili ARB-ovi), povećanje unosa tekućine (>3L/dan) i ograničenje unosa natrija (<2g/dan). Dodatna terapija za visokorizične pacijente uključuje inhibitore V2 receptora i statine. Bolesnicima s ADPKD-om koji napreduju do ESRD-a može biti potrebna hemodijaliza, peritonealna dijaliza ili transplantacija bubrega. Do 50% bolesnika s ADPKD-om zahtijeva bubrežnu nadomjesnu terapiju do 60. godine života.(2) ARPKD se uglavnom dijagnosticira u dojenačkoj dobi, djetinjstvu ili adolescenciji. ARPKD je uzrok 5% ESRD-a u djece. Nastaje zbog mutacije u PKHD1 genu, koji ima veliku ulogu u razvoju sabirnih kanalića u bubregu i žučnih kanala. Najčešći simptomi ARPKD-a su hipertenzija, bubrežna insuficijencija, palpabilna tvorba u abdomenu, abnormalnosti elektrolita (obično hiponatremija) i usporavanje rasta. Plućna hipoplazija je teška ekstrarenalna manifestacija i može uzrokovati neonatalnu smrt. ARPKD je općenito povezan s jetrenom bolešću, koja uključuje portalnu hipertenziju, varikozitete i splenomegaliju. ARPKD se dijagnosticira genetskim testiranjem i ultrazvukom. Liječi se simptomatski, odnosno respiratornom terapijom, dijalizom, ograničenjem unosa soli te uporabom antihipertenziva i diuretika.

6. SAŽETAK

Policistična bolest bubrega je nasljedni poremećaj normalne diferencijacije bubrežnog parenhima zbog brojnih cista u bubrezima. Postoje dva tipa bolesti, a to su autosomno dominantna policistična bolest bubrega (ADPKD), poznata još i kao adultni oblik te autosomno recesivna policistična bolest bubrega (ARPKD) ili infantilni oblik bolesti. Glavnu ulogu u patogenezi ADPKD-a ima mutacija gena za policistine (PKD1 i PKD2); dok je mutacija gena za kompleks proteina fibrocistin/poliduktin (PKHD1) odgovorna za nastanak ARPKD-a. Kod adultnog oblika bolesti, simptomi se najčešće javljaju oko 30-40.godine. Najčešće manifestacije ADPKD-a su arterijska hipertenzija, bol u leđima, hematurija, palpabilna tvorba u abdomenu, bubrežna infekcija i nefrolitijaza. Bolest često progredira do kronične bubrežne insuficijencije te zahtijeva dijalizu ili transplantaciju bubrega. Infantilni oblik bolesti najčešće se javlja kod novorođenčadi i uključuje oligohidramnion, masovno uvećanje bubrega, "Potter" sekvencu s hipoplazijom pluća koja dovodi do respiratorne insuficijencije te kongenitalnu jetrenu fibrozu. Glavna dijagnostička metoda za policističnu bolest bubrega je ultrazvuk, pomoću kojeg se jasno mogu prikazati ciste u bubrezima. Inicijalna terapija sastoji se od regulacije krvnog tlaka, povećanja unosa tekućine i ograničenja unosa natrija. Česta je primjena tolvaptana (inhibitor V2 receptora) kod ADPKD-a, koji potiče izlučivanje vode, povećava vazokonstrikciju aferentnih arteriola te snižava eGFR. Liječenje novorođenčadi s ARPKD-om usmjerava se na stabilizaciju respiratorne funkcije mehaničkom ventilacijom, a neki zahtijevaju peritonejsku dijalizu već u prvim danima života. Rano prepoznavanje i liječenje policistične bubrežne bolesti ima značajnu ulogu jer se na taj način itekako poboljšava kvaliteta života pacijenta.

Ključne riječi: nasljedni poremećaj, ciste, kronična bubrežna insuficijencija, transplantacija bubrega, mehanička ventilacija, peritonejska dijaliza

7. SUMMARY

Polycystic kidney disease is a hereditary disorder of normal renal parenchyma differentiation due to numerous cysts in the kidney. There are two types of disease, namely autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), also known as the adult form, and autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD), or infantile form of the disease. A major role in the pathogenesis of ADPKD is played by the mutation of the polycystic genes (PKD1 and PKD2); while the gene mutation for the fibrocystin/polyductin protein complex (PKHD1) is responsible for the onset of ARPKD. In the adult form of the disease, the symptoms usually occur around 30-40 years. The most common manifestations of ADPKD are arterial hypertension, low back pain, hematuria, palpable masses in the abdomen, kidney infection and nephrolithiasis. The disease often progresses to chronic renal failure and requires dialysis or kidney transplantation. The infantile form of the disease most commonly occurs in infants and includes oligohydramnion, massive renal enlargement, a "Potter" sequence with lung hypoplasia leading to respiratory failure, and congenital liver fibrosis. The main diagnostic method for polycystic kidney disease is ultrasound, which can clearly show cysts in the kidneys. Initial therapy consists of regulating blood pressure, increasing fluid intake and limiting sodium intake. Tolvaptan (inhibitor of V2 receptor) is common medication used in ADPKD, which promotes water excretion, increases vasoconstriction of afferent arterioles, and lowers eGFR. Treatment of infants with ARPKD is aimed at stabilizing respiratory function through mechanical ventilation, but some of them are requiring peritoneal dialysis in their first days. Therefore, early recognition and treatment of polycystic kidney disease plays a significant role in improving the patient's quality of life.

Key words: hereditary disorder, cysts, chronic renal failure, kidney transplantation, mechanical ventilation, peritoneal dialysis

8. LITERATURA

1. Cheuck L. Kidney Anatomy: Overview, Gross Anatomy, Microscopic Anatomy [Internet]. 2013 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1948775-overview>
2. Goksu SY, Khattar D. Cystic Kidney Disease [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Apr 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32119391>
3. Peters DJM, Breuning MH. Autosomal dominant polycystic kidney disease : modification of disease progression. 2001;358:1439–44.
4. Martinez JR, Grantham JJ. Polycystic kidney disease: Etiology, pathogenesis, and treatment. Disease-a-Month. 1995 Nov 1;41(11):693–765.
5. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. Am J Hum Genet [Internet]. 2016 Jun 2 [cited 2020 Mar 24];98(6):1193–207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27259053>
6. Polycystic Kidney Disease: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/244907-overview>
7. Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease [Internet]. Vol. 20, Journal of the American Society of Nephrology. 2009 [cited 2020 Mar 24]. p. 1888–93. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19696226>

8. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219620>
9. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Executive Summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference HHS Public Access. *Kidney Int* [Internet]. 2015 [cited 2020 Apr 22];88(1):17–27. Available from: <http://kdigo.org/home/conferences/adpkd/>
10. Autosomal dominant polycystic kidney disease: updated perspectives. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31692482>
11. Rastogi A, Ameen KM, Al-Baghdadi M, Shaffer K, Nobakht N, Kamgar M, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Updated perspectives. Vol. 15, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. Dove Medical Press Ltd.; 2019. p. 1041–52.
12. Brosnahan GM, Abebe KZ, Rahbari-Oskoui FF, Patterson CG, Bae KT, Schrier RW, et al. Effect of Statin Therapy on the Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. A Secondary Analysis of the HALT PKD Trials. *Curr Hypertens Rev*. 2017;13(2):109–20.
13. Zafar I, Tao Y, Falk S, McFann K, Schrier RW, Edelstein CL. Effect of statin and angiotensin-converting enzyme inhibition on structural and hemodynamic alterations in autosomal dominant polycystic kidney disease model. *Am J Physiol - Ren Physiol*

- [Internet]. 2007 Sep [cited 2020 Apr 1];293(3):F854-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17581927>
14. Nishikawa H, Miura S, Zhang B, Shimomura H, Arai H, Tsuchiya Y, et al. Statins Induce the Regression of Left Ventricular Mass in Patients With Angina. *Circ J* [Internet]. 2004 Feb [cited 2020 Apr 1];68(2):121–5. Available from: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/circj/68.121?from=CrossRef>
 15. Cadnapaphornchai MA, George DM, Mcfann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, et al. Article 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* [Internet]. 2014 [cited 2020 Apr 1];9:889–96. Available from: www.cjasn.org
 16. Polycystic Kidney Disease | NEJM [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra022161?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
 17. Cornelis F, Couzi L, Le Bras Y, Hubrecht R, Dodré E, Geneviève M, et al. Embolization of Polycystic Kidneys as an Alternative to Nephrectomy Before Renal Transplantation: A Pilot Study. *Am J Transplant* [Internet]. 2010 Sep 14 [cited 2020 Apr 1];10(10):2363–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2010.03251.x>
 18. The effect of nephrectomy on the outcome of renal transplantation in patients with polycystic kidney disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869924>
 19. Native nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: before or after

- kidney transplantation? - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21166760>
20. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Renal manifestations - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Apr 22]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-adpkd-renal-manifestations>
 21. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Treatment - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Apr 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-adpkd-treatment?source=history_widget
 22. Hemodialysis Adequacy Peritoneal Dialysis Adequacy Vascular Access A Curriculum for CKD Risk Reduction and Care Kidney Learning System (KLS)TM 2006 Updates Clinical Practice Guidelines and Recommendations [Internet]. [cited 2020 Apr 4]. Available from: www.kidney.org
 23. Renal transplantation - Medicine [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: [https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039\(15\)00147-4/abstract](https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039(15)00147-4/abstract)
 24. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation [Internet]. Vol. 331, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society ; 1994 [cited 2020 Apr 6]. p. 365–76. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199408113310606>
 25. Kidney Transplantation [Internet]. [cited 2020 Apr 6]. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/443490_8
 26. Akbar SA, Jafri SZH, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications

- of renal transplantation. *Radiographics*. 2005;25(5):1335–56.
27. Imaging in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Overview, Radiography, Computed Tomography [Internet]. [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/377154-overview>
 28. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: A Hepatorenal Fibrocystic Disorder With Pleiotropic Effects abstract. 2014 [cited 2020 Apr 6]; Available from: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-3646
 29. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, Hou X, Eggermann T, Ren Z, et al. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet*. 2002;70(5):1305–17.
 30. Menezes LFC, Cai Y, Nagasawa Y, Silva AMG, Watkins ML, Da Silva AM, et al. Polyductin, the PKHD1 gene product, comprises isoforms expressed in plasma membrane, primary cilium, and cytoplasm. *Kidney Int*. 2004;66(4):1345–55.
 31. PKD1 interacts with PKD2 through a probable coiled-coil domain. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9171830>
 32. Patil A, Sweeney WE, Avner ED, Pan C. Childhood Polycystic Kidney Disease. In: *Polycystic Kidney Disease*. Codon Publications; 2015. p. 21–60.
 33. Macrae Dell K. The Spectrum of Polycystic Kidney Disease in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(5):339–47.
 34. Congenital Hepatic Fibrosis Overview - GeneReviews® - NCBI Bookshelf [Internet].

- [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2701/>
35. Identification of PKHD1 multiexon deletions using multiplex ligation-dependent probe amplification and quantitative polymerase chain reaction. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20575693>
 36. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Deget F, Holtkamp U, Brodehl J, Geisert J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische, Nephrologie. Acta Paediatr* [Internet]. 1996 Apr [cited 2020 Apr 17];85(4):437–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8740301>
 37. Halvorson CR, Bremmer MS, Jacobs SC. Polycystic kidney disease: Inheritance, pathophysiology, prognosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2010;3:69–83.
 38. Polycystic Kidney Disease, Autosom... preview & related info | Mendeley [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.mendeley.com/catalogue/09f2aff0-68dc-3bce-bb25-d9a9f8d43272/>
 39. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease | NEJM [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMicm0905399?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
 40. Polycystic kidney disease: a predominance of giant nephrons. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6336912>
 41. Blyth H, Ockenden BG. Polycystic disease of kidney and liver presenting in childhood. *J Med Genet*. 1971 Sep 1;8(3):257–84.

42. Vascular Expression of Polycystin-2 | American Society of Nephrology [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/content/12/1/1>
43. Course of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) in siblings: a clinical comparison of 20 sibships. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7554350?dopt=Abstract>
44. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203177?dopt=Abstract>
45. Fonck C, Chauveau D, Gagnadoux MF, Pirson Y, Grünfeld JP. Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(8):1648–52.
46. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11359016>
47. Del Peso G, Bajo MA, Costero O, Hevia C, Gill F, Díaz C, et al. Risk factors for abdominal wall complications in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2003 May;23(3):249–54.

9. ŽIVOTOPIS

Dolores Musić rođena je 2.1.1996. godine u Novoj Gradiški. Pohađala je osnovnu školu Matija Gubec u Cerniku, u Brodsko-posavskoj županiji od 2002. do 2010. godine. Nakon osnovne škole upisuje Gimnaziju Nova Gradiška, opći smjer. Maturirala je 2014. godine s odličnim uspjehom te iste godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci.