



www.fn.viamedica.pl

Wojciech Wołyniec

Klinika Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Torbielowatość rdzenia nerek

Medullary cystic kidney disease

ABSTRACT

Medullary cystic kidney disease is a rare, genetic disorder leading to chronic kidney failure. In spite of its name the presence of cysts in the kidney is not a typical finding. It is a kind of “si-

lent killer” of kidney function because of the lack of changes in urine examination and late onset of hypertension.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 2, 148–152

Key words: tubulointerstitial nephropathy, polycystic kidney disease, ciliopathy

WSTĘP

Torbielowatość rdzenia nerek (MCKD, *medullary cystic kidney disease*) jest rzadką, dziedziczną autosomalnie dominującą (AD), nefropatią cewkowo-śródmiąższową, której pierwsze objawy występują najczęściej u osób dorosłych i w przebiegu której dochodzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (SNN).

OPIS

Ze względu na podobieństwo objawów klinicznych, wyników badań obrazowych oraz zmian histopatologicznych MCKD była i często jest nadal omawiana razem z nefronoftyzą (NPHP, *juvenile nephronophthisis*) jako wspólny zespół chorobowy (*juvenile-nephronophthisis-medullary cystic disease complex*) [1]. Obecnie wydaje się to błędne, gdyż nie tylko inne jest dziedziczenie obu chorób — w NPHP autosomalnie recesywne (AR); inny wiek zachorowania — w NPHP chorują dzieci; także inne mutacje genetyczne prowadzą do rozwoju obu schorzeń (tab. 1). Wiadomo, że inna jest także patogenеза choroby: NPHP zalicza się do tak zwanych ciliopatii, a nie ma dowodu, by przyczyną rozwoju MCKD była związana z zaburzeniami pracy rzęski [2, 3].

Najbardziej charakterystycznymi cechami MCKD są wywiad rodzinny SNN sugerujący

dominujący tryb dziedziczenia, brak białkomoczu i zmian w osadzie moczu oraz, najczęściej, wczesne wystąpienie dny moczanowej i rodzinny wywiad jej występowania. Wyróżnia się obecnie typ 1 oraz typ 2 MCKD.

Dość często u chorych z MCKD wczesnie występuje niedokrwistość, z kolei nadciśnienie tętnicze nie jest tak częste jak w innych nefropatiach. **Wbrew pozorom obraz ultrasonograficzny (USG) jest mało charakterystyczny i u wielu chorych torbiele nie występują** [3].

W przebiegu choroby dochodzi do zmian dotyczących cewek i śródmiąższu. U części chorych rozwijają się torbiele w rdzeniu i na granicy korowo-rdzeniowej, dlatego też chorobę najczęściej określa się jako torbielowatość rdzenia nerek. Ponieważ wiadomo, że torbiele nie występują u wszystkich chorych, zaproponowano więc nazwę autosomalnie dominującej śródmiąższowej choroby nerek dla opisanego tego schorzenia (ADIKD, *autosomal dominant interstitial kidney disease*). Obecnie nie jest to jednak nazwa powszechnie używana [4, 5].

CZĘSTOŚĆ

We wszystkich publikacjach dotyczących MCKD podkreśla się jej rzadkie występowanie, jednocześnie trudno odnaleźć w piśmiennictwie precyzyjne dane liczbowe. Uważa się, że MCKD jest dużo rzadsza niż NPHP, której

Adres do korespondencji:

dr n. med. Wojciech Wołyniec
Klinika Nefrologii Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu
Medycznego
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel. (58) 349 25 57
e-mail: wwolyniec@wp.pl

częstość jest określana na 1: 50 000. W Stanach Zjednoczonych opisano około 200 rodzin z tym schorzeniem [4].

Z drugiej strony **mało specyficzny obraz chorobowy pozwala przypuszczać, że częstość choroby jest niedoszacowana**, zwłaszcza w tych rodzinach, gdzie do schyłkowej niewydolności nerek dochodzi w wieku starszym. Należy także liczyć się z częstszym występowaniem choroby w niektórych rejonach. Przykładem jest Pafos na Cyprze, gdzie MCKD odpowiada za 40% przypadków niewydolności nerek, będąc tym samym jej najczęstszą przyczyną [6].

OBJAWY KLINICZNE, HISTORIA NATURALNA CHOROBY

Objawy kliniczne bardzo często są skąpe i mało charakterystyczne. Prawdopodobnie większość chorych znajdzie się pod opieką nefrologa już w fazie rozwiniętej niewydolności nerek.

Typowe objawy zależne są od zaburzeń zagęszczania moczu oraz nadmiernej utraty sodu. Stąd w wywiadzie chorzy podają poliurię i polidypsję. U dzieci może wystąpić moczenie nocne. Diureza wynosi zwykle ponad 3 litry, a osmolalność moczu po spoczynku nocnym < 800 mOsm/l.

Ze zwiększoną utratą sodu wiąże się stosunkowo późne wystąpienie nadciśnienia, które zwykle występuje dopiero u chorych z rozwiniętą niewydolnością nerek, a nie jest charakterystyczne dla nefropatii jako takiej. W badaniu chorych z Cypru nadciśnienie występowało u około 50% chorych z MCKD i niewydolnością nerek i 77% chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. W badaniach chorych z Belgii nadciśnienie występowało jeszcze rzadziej. U części chorych stwierdzano hiponatremię. W badaniach dodatkowych typowe jest zwiększone wydalanie sodu (frakcyjne wydalanie sodu, $Fe Na > 1\%$) [1–6].

Typowe dla typu 2 MCKD jest wczesne występowanie dny moczanowej lub bezobjawowej hiperurykemii, wynikającej ze zmniejszonego wydalania kwasu moczowego (frakcyjne wydalanie kwasu moczowego, $FeUA < 6\%$, zwykle poniżej 4%). U 75% chorych rozwijają się objawy dny, u tych chorych jest także wybitnie dodatni wywiad rodzinny występowania dny moczanowej. Wyjątkiem od reguły są chorzy z typem 1 MCKD, gdzie dna jest rzadsza. W badaniach z Cypru 12% nosicieli miało hiperurykemię, ale wśród chorych z SNN hiperurykemia występowała już u 80% [6].

U niektórych chorych (z mutacją genu dla reniny) charakterystyczny jest wczesny rozwój niedokrwistości. W chorobie nie występują objawy pozanerkowe, poza wynikającymi z zaburzeń pracy nerek (jak objawy dny).

Do schyłkowej niewydolności nerek dochodzi w wieku 30–70 lat, średnio w 62 roku życia w typie 1 MCKD, a w typie 2 w 32. roku życia. W okresie rozwiniętej niewydolności nerek dominują typowe dla tego zespołu objawy [1–6].

Podsumowując, chorobę powinno się podejrzewać przy rodzinnym występowaniu niewydolności nerek, przebiegającej bez białkomoczu, zwłaszcza jeżeli rodzinnie występuje także dna moczanowa.

OBRAZ USG

Wygląd nerek w USG jest podobny do NPHP, ale jest on mało charakterystyczny. Nerki nie są powiększone, a w przypadku rozwiniętej niewydolności nerek ich wielkość się zmniejsza. Echogeniczność nerek jest podwyższona, zatarte jest zróżnicowanie korowo-rdzeniowe. Tylko u części chorych występują torbiele, dlatego ich brak nie wyklucza rozpoznania. W badaniu cypryjskich rodzin stwierdzono występowanie torbieli u 40% nosicieli genu *MCKD1*. Torbiele są małe, zlokalizowane w rdzeniu i na granicy korowo-rdzeniowej.

Zmiany w USG mogą być podobne jak w nerce gąbczastej, dysplazji wielotorbielowej, nefropatii litowej, z którymi MCKD należy różnicować (tab. 1) [3].

HISTOPATOLOGIA

Podobnie jak w NPHP dominuje uszkodzenie cewek i włóknienie śródmiąższu. Charakterystyczną triadę stanowią: pogrubienie błony podstawnej cewek, zanik cewek z ich poszerzeniem oraz niespecyficzne nacieki komórkowe w śródmiąższu i jego włóknienie. Zmiany te nie są jednak patognomiczne i nie zaleca się wykonywania biopsji nerki w celu ustalenia rozpoznania [1].

ROZPOZNANIE

Rozpoznanie stawia się na podstawie wywiadu rodzinnego niewydolności nerek (dziedzienie AD), obrazu klinicznego, w którym typowy jest brak białkomoczu i zmian w osadzie moczu. Ułatwia rozpoznanie wywiad rodzinny dny, obecność torbieli w badaniach ob-

▶▶ Najbardziej charakterystycznymi cechami MCKD są wywiad rodzinny SNN sugerujący dominujący tryb dziedziczenia, brak białkomoczu i zmian w osadzie moczu oraz, najczęściej, wczesne wystąpienie dny moczanowej i rodzinny wywiad jej występowania◀◀

▶▶ Nerki nie są powiększone, a w przypadku rozwiniętej niewydolności nerek ich wielkość się zmniejsza◀◀

▶▶ Tylko u części chorych występują torbiele, dlatego ich brak nie wyklucza rozpoznania◀◀

Tabela 1. Torbielowatości dziedziczne

	W USG nerki normalnej wielkości lub zmniejszonej	W USG nerki powiększone
Wywiad wskazuje na AD	<p>MCKD — torbielowatość rdzenia nerek (<i>medullary cystic kidney disease</i>)</p> <p>Chorują: dorośli</p> <p>Częstość: rzadka, < 1: 50 000</p> <p>Objawy ze strony nerek: polidypsja, poliuria, T½ SNN — 62 lata w typie 1 i 32 lata w typie 2</p> <p>Objawy pozanerkowe: objawy dny moczaniowej</p> <p>USG/TK: nerki normalnej wielkości lub małe, liczne torbiele do 3 cm, w rdzeniu na granicy korowo-rdzeniowej</p> <p>Geny i białka: MCKD 1 (1q21), nieznane; MCKD 2 (16p12), uromodulina (białko Tamm-Horsfall)</p>	<p>ADPKD — autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek (<i>autosomal dominant polycystic kidney disease</i>)</p> <p>Chorują: dorośli, rzadziej choroba ujawnia się w dzieciństwie</p> <p>Częstość: 1:400–1:1000</p> <p>Objawy ze strony nerek: nadciśnienie, bóle nerek; T½ SNN — 60 rż.</p> <p>Objawy pozanerkowe: torbiele w wątrobie, trzustce, tętniaki, uchyłkowość jelit, przepukliny</p> <p>USG/TK: obustronnie powiększone nerki z wieloma torbielami</p> <p>Geny i białka: 85% chorych: PKD 1 (16p13), polycystyna-1; 15%: PKD 2 (4q21), polycystyna-2</p>
	<p>VHL — zespół von Hippel-Lindaua (<i>von Hippel-Lindau syndrome</i>)</p> <p>Chorują: dorośli, pierwsze objawy w 18–35 rż.</p> <p>Częstość: 1: 30 000–50 000</p> <p>Objawy ze strony nerek: zależne od manifestacji, u ponad 60% torbiele nerek, u około 25–50% nowotwory nerek</p> <p>Objawy pozanerkowe: nowotwory i torbiele: hemangioblastoma w OUN, guzy neuroendokryne, pheochromocytoma, torbiele trzustki i inne</p> <p>USG/TK: nerki normalnej wielkości, w nich liczne, różnego kształtu, zwykle drobne proste i atypowe torbiele oraz lite ogniska raka</p> <p>Gen i białko: VHL (3p25-p26), białko pVHL</p>	<p>TSC — stwardnienie guzowate (<i>tuberous sclerosis complex, Bourneville disease</i>)</p> <p>Chorują: dzieci i dorośli</p> <p>Częstość: 1: 6000–10 000</p> <p>Objawy ze strony nerek: zależne od manifestacji choroby, u 34–80% angiomyolipoma, u 14–32% torbiele nerek, 2–3% rak nerki (średnia wieku zachorowania 28 lat)</p> <p>Objawy pozanerkowe: padaczka, upośledzenie umysłowe, hamartoma wielu narządów: mózg, serce, płuca, skóra, przewód pokarmowy i inne</p> <p>USG/TK: obustronnie liczne torbiele oraz liczne zmiany o typie angiomyolipoma</p> <p>Geny i białka: 25% chorych: TSC 1 (9q34), hamartyna; 75%: TSC 2 (16p13), tuberyna</p>
Wywiad wskazuje na AR	<p>NPHP — nefronoftyza (<i>juvenile nephronophthisis</i>)</p> <p>Chorują: dzieci</p> <p>Częstość: 1: 50 000</p> <p>Objawy ze strony nerek: polidypsja, poliuria, T½ SNN: w zależności od genu dzieci lub młodzi dorośli</p> <p>Objawy pozanerkowe: liczne, zależne od mutacji, dotyczą wzroku, OUN, narządów wewnętrznych (odwrócenie trzewi, włóknienie wątroby, wady serca) układu ruchu i innych. Objawy pozanerkowe pozwalają na rozpoznanie zespołów objawów: Senior-Lokena, Jouberta, Meckel-Grubera i Cogana.</p> <p>USG: nerki małe lub prawidłowej wielkości, jedynie w typie 3 NPHP w niektórych przypadkach powiększone</p> <p>Geny i białka: 20% chorych NPHP 1 (2q13), nefrocystyna-1; Poza tym opisano 10 innych genów odpowiedzialnych za powstanie choroby, każdy z nich odpowiada za mniej niż 2% NPHP</p>	<p>ARPKD — autosomalnie recesywna wielotorbielowatość nerek (<i>autosomal recessive polycystic kidney disease</i>)</p> <p>Chorują: noworodki, niemowlaki i starsze dzieci</p> <p>Częstość: 1: 20 000–1 : 55 000, częściej rasa kaukaska</p> <p>Objawy ze strony nerek: ciężkie nadciśnienie, objawy wynikające z obecności znacznie powiększonych nerek</p> <p>Objawy pozanerkowe: zespół Pottera u noworodków, hepatosplemonagelia, nadciśnienie wrotne, 30–50-procentowa śmiertelność okołoporodowa.</p> <p>USG: znacznie powiększone wielotorbielowate nerki, już u noworodków nawet 10-krotnie, <i>In utero</i> nerki hiperechogeniczne o zniesionym zróżnicowaniu, małowodzie. Od 17. tygodnia ciąży obraz nerek może budzić podejrzenie ARPKD</p> <p>Gen i białko: 80–85%: PKHD1, fibrocystyna</p>
Wywiad wskazuje na dziedziczenie związane z chromosomem X	<p>OFD 1 — zespół ustno-twarzowo-palcowy typu 1; zespół Papillona-League-Psaume (<i>orofacioidigital syndrome type 1</i>)</p> <p>Chorują: kobiety — rozwój SNN w dzieciństwie lub młodych dorosłych</p> <p>Częstość: 1: 250 000</p> <p>Objawy pozanerkowe: malformacje twarzy, jamy ustnej, ośrodkowego układu nerwowego i palców</p> <p>Gen i białko: OFD1, białko OFD1</p>	

T½ SNN — wiek, w którym u połowy chorych rozwinię się schyłkowa niewydolność nerek wymagająca leczenia nerkozastępczego

razowych, wynik biopsji nerki. Na podstawie badania genetycznego potwierdza się rozpoznanie.

PATOGENEZA

W przebiegu MCKD dochodzi do destrukcji cewek i śródmiąższu. Poznano obecnie kilka genów, których mutacje doprowadzają do rozwoju choroby. Aktualnie nie są jednak

znane wszystkie produkty tych genów oraz nie jest określone, dlaczego mutacje kilku różnych genów mogą prowadzić do rozwoju choroby. Mutacje genetyczne stanowią podstawę podziału MCKD na typy [1–5, 7].

MUTACJE GENETYCZNE/PODZIAŁ MCKD NA TYPY

MCKD Typ 1 — mutacja dotyczy genu zlokalizowanego na chromosomie 1 (1q21).

Nie jest dokładnie poznany gen ani jego produkt. W tej grupie chorych z typem 1 MCKD w 40% występują torbiele, rzadko występuje dna.

MCKD Typ 2 — mutacja dotyczy genu UMOD (16p12). Produktem genu jest uromodulina (białko Tamm-Horsfala). Akumulacja zmutowanej uromoduliny w komórkach cewek pętli Henlego jest przyczyną niewydolności nerek. Typowa jest hiperurykemia, prawdopodobnie wtórna do odwodnienia wywołanego nadmierną utratą sodu. Rzadko występują torbiele.

Oddzielny typ choroby opisano u chorych z mutacją genu dla reniny. U tych chorych obserwuje się gromadzenie preproreniny w komórkach cewek, które ulegają stopniowemu uszkodzeniu. Typowo występują niedokrwistość i niewielka hiperkaliemia.

Ponadto opisano chorych z objawami typowymi dla MCKD, u których nie zidentyfikowano genu odpowiedzialnego za pojawienie się choroby [4, 5].

RÓŻNICOWANIE

Jednym z podstawowych problemów dotyczących torbielowatości rdzenia jest różnicowanie z innymi chorobami przebiegającymi z torbielami.

MCKD jest jedną z 4 wrodzonych torbielowatości występujących u dorosłych. Pozostałe to wielotorbielowatość nerek dziedziczona AD (ADPKD), stwardnienie guzowate (TSC) i zespół von Hippel-Lindau (VHL). Dwie pierwsze przebiegają z powiększeniem nerek, a we wszystkich występują charakterystyczne objawy pozanerkowe ułatwiające rozpoznanie (tab. 1).

Jeżeli choroba ujawni się w dzieciństwie, różnicowanie obejmuje wielotorbielowatość nerek dziedziczną autosomalnie recesywnie (ARPKD), NPHP, dysplazję wielotorbielowatą i wiele rzadkich zespołów chorobowych. W różnicowaniu pomaga brak wywiadu rodzinnego (wiele dziedziczonych jest AR) oraz brak charakterystycznych objawów pozanerkowych (tab. 1).

W przypadku braku wywiadu rodzinnego należy brać pod uwagę choroby dziedziczone autosomalnie recesywnie oraz niebędące dziedzicznymi, wśród ostatnich głównie nerkę gąbczastą i dysplastyczną. Dysplazja najczęściej występuje jednostronnie, co ułatwia rozpoznanie.

W przypadku braku wywiadu rodzinnego i braku torbieli w badaniach obrazowych po-

stawienie prawidłowego rozpoznania jest bardzo trudne i niewątpliwie u większości chorych nie rozpoznaje się choroby [1–7].

LECZENIE

Obecnie nie istnieje skuteczne leczenie torbielowatości rdzenia nerek. Być może pojawi się ono po wyjaśnieniu mechanizmów powstawania choroby. Wiadomo, że korzystnie wpływa leczenie allopurinolem u osób z hiperurykemią, poza tym leczenie nie różni się od typowej nefroprotekcji. Różna jest szybkość rozwoju niewydolności nerek, jest ona jednak stała w czasie, co ułatwia prowadzenie chorych. Po przeszczepieniu choroba nie nawraca w graficie. Rokowanie po przeszczepieniu jest bardzo dobre [1, 4, 8].

WYBRANE PROBLEMY

MCKD A UMOD-RELATED KIDNEY DISEASES

Jak wiadomo, w typie 2 MCKD występuje mutacja genu dla uromoduliny. Mutację tego samego genu opisano także w innych rodzinnych chorobach nerek, w których występuje dna [*familial juvenile renal disease, hereditary nephropathy associated with hyperuricaemia and gout*]. W świetle ostatnich badań wydaje się, że wszystkie te jednostki chorobowe są tylko różnymi manifestacjami tego samego zaburzenia i powinny być omawiane wspólnie. W piśmiennictwie spotyka się nazwę choroby nerek związanej z mutacją genu dla uromoduliny (*UMOD-related kidney diseases*), opisującą wszystkie wymienione wcześniej zespoły chorobowe [4, 5].

MCKD A CILIOPATIE

W ostatnich latach poznano dokładnie patogenезę niektórych chorób przebiegających z pojawieniem się torbieli w nerkach. Niezależnie od tego, że choroby te dziedziczą się w różny sposób, że różny jest wiek zachorowania i manifestacje pozanerkowe, to jednak wspólną cechą wielu torbielowatości jest zaburzona funkcja rzęsek (cili). Wiele produktów genów uszkodzonych w torbielowatościach (m.in. policystyny, fibrocystyna, białka BBS, OFD1) jest strukturalnie i funkcjonalnie związanych z rzęską i centrosomem (*cilium/centrosome complex*). Dlatego choroby te zalicza się do „ciliopatii”. W chorobach tych istnieją silne podstawy teoretyczne umożliwiające poszukiwanie skutecznego leczenia. Zasadne jest pytanie, czy MCKD jest jedną z nich.

►►Korzystnie wpływa leczenie allopurinolem u osób z hiperurykemią, poza tym leczenie nie różni się od typowej nefroprotekcji◄◄

Niektórzy autorzy sugerują związek czynnościowy pomiędzy uromoduliną i nieznanym produktem genu MCKD 1 a nefrocystyną lub fibrocystyną [3, 9]. Według tej teorii mutacja genu dla uromoduliny i/lub genu MCKD1 mogłaby wpływać na funkcję rzęsek. Jest to jednak tylko spekulacja, na której poparcie nie ma dowodów. Co więcej w MCKD często nie stwierdza się tor-

bieli. Nie ma objawów pozanerkowych typowych w innych ciliopatiach. Ponadto opisywane zmiany związane z akumulacją w cewkach nieprawidłowej uromoduliny i preproreniny także sugerują inny mechanizm uszkodzenia nerek. **W chwili obecnej należy więc uznać, że w przeciwieństwie do ADPKD, NPHP, TSC, VHL torbielowatość rdzenia nie jest ciliopatią.**

STRESZCZENIE

Torbielowatość rdzenia nerek jest rzadką, uwarunkowaną genetycznie chorobą prowadzącą do niewydolności nerek. Wbrew nazwie obecność torbieli nie jest typowym objawem choroby. Dodatkowo brak zmian

w badaniu ogólnym moczu i późno występujące nadciśnienie powodują, że omawiana choroba jest dla nerek trudnym do rozpoznania „cichym zabójcą”.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 2, 148–152

Słowa kluczowe: nefropatia cewkowo-śródmięszowa, torbielowatość nerek, ciliopatia

Piśmiennictwo

1. Guay-Woodford L.M. Other cystic kidney diseases. W: Floege J., Johnson R.J., Feehally J. (red.). *Comprehensive clinical nephrology*. 4th edition. Elsevier Inc., St. Louis, Missouri 2010.
2. Guay-Woodford L.M. Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21 (10): 1369–1376.
3. Katabathina V.S., Kota G., Dasyam A.K. i wsp. Adult renal cystic disease: a genetic, biological, and developmental primer. *Radiographics* 2010; 30 (6): 1509–1523.
4. Bleyer A.J. Autosomal dominant interstitial kidney disease (medullary cystic kidney disease www.uptodate.com (dostęp dnia 12.04.2012)
5. Bleyer A.J., Hart P.S., Knoch S. Hereditary interstitial kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2010; 30 (4): 366–373.
6. Stavrou C., Koptides M., Tombazos C. i wsp. Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families. *Kidney Int.* 2002; 62 (4): 1385–1394.
7. Bleyer A.J., Hart P.S. UMOD-Associated Kidney Disease. W: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K., Adam M.P. (red.). *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; [updated 2011 Mar 15].
8. Liberek T., Debska-Slizien A., Preis K. i wsp. Successful pregnancy in a patient with medullary cystic disease and severe renal impairment. *Clin. Nephrol.* 2005; 63 (1): 54–56.
9. Nardiello N.A., Lagomarsino F.E., Baquedano D.P. i wsp. Quistes renales, manifestacion de diversas patologia. *Rev. Med. Chil.* 2007; 135 (1): 111–120.