

ПОЛИЦИСТИЧНА БОЛЕСТ БУБРЕГА – АНАЛИЗА ОБДУКЦИОНОГ МАТЕРИЈАЛА ИЗ ПЕРИОДА 1987–2007. ГОДИНЕ

Сања РАДОЈЕВИЋ-ШКОДРИЋ¹, Љиљана БОГДАНОВИЋ¹,
Милена ЈОВАНОВИЋ¹, Ивана БАРАЛИЋ², Марина САВИН³, Марко КУЖНИК¹,
Сања СИМИЋ-ОГРИЗОВИЋ³, Гордана БАСТА-ЈОВАНОВИЋ¹

¹Институт за патологију, Медицински факултет Универзитета у Београду, Београд;

²„Велефарм” АД Холдинг компанија, Београд;

³Институт за нефрологију и урологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Полицистична болест бубрега је наследно обољење које захвата оба бубрега и морфолошки се одликује великим бројем циста у ткиву бубрега, што временом води ка хроничној слабости овог органа.

Циљ рада Циљ рада је био да се анализирају учесталост полицистичне болести бубрега, клинички подаци испитаника и морфолошки параметри.

Метод рада У Институту за патологију Медицинског факултета Универзитета у Београду у периоду 1987-2007. године дијагностикована су укупно 33 случаја полицистичне болести бубрега код одраслих и 20 случајева код новорођенчади.

Резултати Болест полицистичних бубрега је код одраслих била подједнако заступљена код оба пола. Просечна старост болесника била је 52 године. У 20 случајева (66,7%) није забележена удруженост са цистама у другим органима, нити са другим ванбубрежним манифестацијама. Код осталих 13 испитаника (39,4%) установљене су цисте на јетри (8; 61,5%) и панкреасу (5; 38,5%), док је у једном случају откривена дилатација семених каналића (7,7%). Код два испитаника, поред цисти на јетри, забележене су анеуризме артерија базе мозга (15,4%). Најчешћи узрок смрти одраслих болесника са полицистичним бубрезима била је хронична инсуфицијенција бубрега (у 27 случајева; 81,8%). Полицистична болест бубрега је била чешћа код мушке новорођенчади (70%). Испитана новорођенчад су у просеку била узраста од месец дана. У пет случаја (40%) забележена је фиброза јетре. Најчешћи узрок смрти била је слабост дисајних органа (75%), затим сепса и хронична инсуфицијенција бубрега (25%).

Закључак Резултати анализе морфолошких и клиничких одлика оба облика полицистичне болести бубрега не разликују се много од података других аутора. Познавање етиопатогенезе полицистичне болести бубрега омогућиће у будућности боље морфолошко и клиничко дијагностиковање ове болести, а самим тим и боље лечење болесника и побољшање прогнозе њиховог стања.

Кључне речи: полицистична болест бубрега; обдукциони материјал; аутозомно доминантни облик; аутозомно рецесивни облик

УВОД

Полицистична болест бубрега (ПББ) је наследно обољење које захвата оба бубрега и морфолошки се одликује великим бројем циста у ткиву овог органа које замењују његов паренхим, што временом води ка хроничној инсуфицијенцији бубрега. Разликују се два облика ПББ: аутозомно доминантни облик (АДПББ), који се јавља код одраслих особа, и аутозомно рецесивни облик (АРПББ), који се јавља код новорођенчади [1].

Од АДПББ, која се наслеђује аутозомно доминантно, оболевају подједнако и мушкарци и жене, а болесници имају једног оболелог родитеља и 50% ризика да пренесу обољење на потомство. Учесталост АДПББ је 1:1.000. Код 10% болесника развија се терминална инсуфицијенција бубрега, а 50% њих „улази” у терминалну инсуфицијенцију бубрега до 60. године. Сматра се да би се практично код сваке особа носиоца мутације која условљава болест развиле цисте до 70. године [2]. Оболеле особе су хетерозиготи, тј. имају један мутирани и један нормалан алел, па, према томе, имају ризик од 50% да ће болест пренети на потомство. Међутим, за настанак цисти многи

истраживачи сматрају да је потребна и друга, соматска мутација [3].

АРПББ, која се наслеђује аутозомно рецесивно, јавља се ређе од АДПББ, с учесталошћу од 1:20.000 [4-8]. Ранији назив „инфантилна полицистична болест бубрега” је напуштен, јер се болест може испољити и после прве године по рођењу, а исто тако и други облици полицистичне болести бубрега могу се презентовати у неонаталном и периоду одојчета [9, 10]. Обично се јавља у неонаталном периоду и често је удружена са фиброзом јетре. Најчешћи узрок смрти је инсуфицијенција дисајних органа због хипоплазије плућа; следе сепса и хронична инсуфицијенција бубрега. Код старије деце испољавају се симптоми оболеле јетре – од акутног холангитиса до цирозе јетре [11].

Према досадашњим сазнањима, постоје три различита гена која су одговорна за настанак ПББ: *PKD-1*, *PKD-2* и *PKD-3*. Мутације гена *PKD-1* се налазе код 85% болесника са АДПББ, мутације *PKD-2* код 10-15% оболелих особа, док се *PKD-3* јавља у занемарљивом броју случајева. Досад је описано 200 мутација гена *PKD-1* и више од 50 мутација гена *PKD-2* [12-14]. Клиничка слика болести у начелу не зависи од тога ко-

ји је ген мутиран, али се ипак сматра да тип 2 АДПББ има блажи ток са терминалном инсуфицијенцијом бубрега, која настаје 10-12 година касније него код типа 1 [15]. Полицистин 1, протеински производ гена *PKD-1*, веома је велики и еволутивно очуван. То је гликопротеин састављен од 4.302 аминокиселине, молекулске тежине од 460 *kDa*. Полицистин 2, производ гена *PKD-2*, такође је саставни део ћелијске мембране, са шест трансмембранских домена. Изграђен је од 968 аминокиселина и има приближно 110 *kDa*. Новија истраживања показују да полицистин 1 и 2 међусобно реагују преко својих домена у цитоплазми, као и да полицистин 2 преко другог домена може да хомодимеризује, тј. да реагује са другим молекулом полицистина 2. Оба полицистина учествују у стварању великог „полицистинског комплекса”, који регулише унутарћелијске сигналне путеве [16]. Експресија полицистина изван бубрега указује на системску природу болести и на њихово директно учешће у развоју удружених поремећаја код ПББ [17].

ПББ је често удружена са цистама у другим органима. Најчешће је удружена са цистама у јетри (75%) и на панкреасу (10%) [18]. Остале ванбубрежне манифестације су интракранијалне и екстракранијалне анеуризме (5-10%), дивертикули колона и пролапс митралне валвуле (25%). Системска хипертензија је честа код АДПББ и погађа 50-75% болесника пре почетка хроничне инсуфицијенције бубрега, а и убрзава напредовање болести до крајње фазе.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се анализирају учесталост АДПББ и АРПББ, клинички подаци болесника и морфолошки параметри болести.

МЕТОД РАДА

Ова ретроспективна студија је обухватила обдукциони материјал Института за патологију Медицинског факултета Универзитета у Београду. Анализирани су случајеви особа оболелих од АДПББ и АРПББ који су обдуковани у периоду 1987-2007. године. Анализирани су клинички подаци (старост и пол болесника, узрок смрти, удруженост са другим цистама и другим бубрежним и ванбубрежним манифестацијама) и морфолошке одлике болести (величина бубрега, изглед величина и садржај циста, изглед паренхима бубрега). Осим узрока смрти, анализирани су и друге специфичности: евентуална трансплантација бубрега, лечење дијализама, могући развој карцинома паренхима бубрега или транзициоцелуларног карцинома из циста у оквиру ПББ.

Када су у питању случајеви са АРПББ, код њих је, поред параметара који су наведени у циљу рада, нарочита пажња била усмерена на узрок смрти и по-

стојање фиброзе јетре, која је честа код болесника са АРПББ.

РЕЗУЛТАТИ

У Институту за патологију Медицинског факултета Универзитета у Београду су у периоду 1987-2007. године дијагностикована 33 случаја АДПББ и 20 случајева АРПББ.

АДПББ је била подједнако заступљена код оба пола. Просечна старост болесника била је 52 године (распон 40-74 године). У 20 случајева (66,7%) није забележена удруженост АДПББ са цистама у другим органима, нити са другим ванбубрежним манифестацијама. У преосталих 13 случајева (39,4%) постојале су цисте, и то: код осам болесника на јетри (61,5%), код пет на панкреасу (38,5%), док је код једног болесника, поред циста на панкреасу, забележена и дилатација семених каналића (7,7%). Код два болесника, поред цисти на јетри, постојале су и анеуризме артерија базе мозга (15,4%). Код два болесника са АДПББ урађена је трансплантација бубрега, од којих једна кадаверична. Најчешћи узрок смрти болесника са АДПББ била је терминална инсуфицијенција бубрега (код 27 болесника; 81,8%). Два болесника (6%) са АДПББ су умрла услед крварења у мозгу због руптуре анеуризми крвних судова базе мозга, а четири болесника (12%) услед инфаркта срца. Ни у једном анализираном случају није откривен малигни тумор бубрега.

Макроскопски изглед бубрега је у свим анализираним случајевима био готово идентичан; једино се величина бубрега разликовала од случаја до случаја, а била је између 700 грама и 2 килограма по бубрегу. Код свих испитаника уочене су дифузно расуте цисте, различите величине (од неколико милиметара до неколико центиметара) и испуњене различитим садржајем (серозан, гнојни, хеморагичан итд.), и атрофија паренхима бубрега услед тих бројних цисти.

АРПББ је била чешћа код дечака (70%). Испитаници са АРПББ су у просеку били узраста од месец дана. Код пет новорођенчади (40%) дијагностикована је фиброза јетре. Најчешћи узрок смрти била је инсуфицијенција дисајних органа (75%), а затим сепса и терминална инсуфицијенција бубрега (25%).

Макроскопски, бубрези су били увећани и до 10 пута у односу на нормалне бубреге, и имали бројне цисте које су дифузно прожимале паренхим бубрега. Све цисте, пречника од око 2 *mm*, биле су испуњене бистром серозном течношћу. Биле су локализоване у кортексу и медули бубрега. Хистопатолошком сликом анализираних случајева доминирале су цисте окружене коцкастим епителом. У појединим цистама уочена је фокална хиперплазија епитела. Велике цисте су обично биле локализоване субкапсуларно и имале јако задебљан зид, састављен од зрелог везивног ткива. Остатак паренхима је показивао знаке атрофије.

ДИСКУСИЈА

Познато је да се дијагноза АДПББ може поставити само када се болест клинички испољи и када је породична анамнеза јасна. Ток болести није лако пратити, јер он протиче најчешће без клиничких симптома: током животног века открије се мање од половине оболелих особа [19, 20]. АДПББ је у анализираном материјалу била подједнако заступљена и код мушкараца и код жена, што је у сагласности с подацима из литературе [1, 2]. Просечна старост болесника била је 52 године, што је такође у сагласности са подацима других аутора [1, 2]. Најчешћи узрок смрти била је терминална инсуфицијенција бубрега (81,8%); следе инфаркт срца (12%) и интракранијално крварење (6,2%). Подаци из литературе показују да око 6% болесника умре од интракранијалних и екстракранијалних крварења, што је, како се види, такође у сагласности с резултатом који је добијен у нашем истраживању [21]. Преваленција интракранијалних анеуризми у неким студијама је 6% или двоструко више код болесника с породичном појавом анеуризми [22]. Валвуларни поремећаји су чешћи код болесника са АДПББ него код здравих особа. Према резултатима неких студија, код чак 26% болесника бележи се пролапс митралне валвуле [23]. У нашем истраживању, међутим, није забележен ниједан случај валвуларних поремећаја. У литератури се као честа компликација такође помиње дивертикулитис са перфорацијом и фаталним исходом [19]. У нашем анализираном материјалу није било испитаника са дивертикулама колоне. Досад је пријављено неколико случајева карцинома паренхима бубрега, као и транзиоцелуларног карцинома бубрега који се развио из циста АДПББ [24]. У нашем анализираном материјалу није дијагностикован ниједан малигни тумор бубрега. За два случаја је добијен податак да је урађена трансплантација бубрега, од којих код једног болесника од преминулог даваоца, али о овим случајевима не можемо детаљније дискутовати с обзиром на оскудне клиничке податке који су достављени. Једино што се може констатовати на обдукционом материјалу јесте да се ови полицистични бубрези морфолошки нису разликовали од осталих случајева у којима није дошло до трансплантације бубрега.

Код 61,5% анализираних испитаника су, поред цистичних бубрега, уочене и цисте на јетри. Овај проценат је близу податка од 75%, који је објављен у радовима других аутора [18]. Међутим, развој циста у јетри не доводи до слабости јетре. Оба органа, и јетре и бубрег, имају секреторно-реапсорпцијску функцију, али, за разлику од јетре, бубрег има и филтрациону функцију. Оштећењем интерстицијума долази до оштећења и филтрационе функције, док секреторијска и реапсорпцијска могу бити очуване док год је циркулација адекватна. Овим се објашњава одржавање функције јетре и поред развоја циста. Занимљив је податак о удружености АДПББ са цистама у панкре-

асу, која се, према подацима из литературе, јавља код око 10% болесника [18]. Она је у нашем истраживању забележена код 38% испитаника, што је скоро четири пута чешће него у радовима других аутора. У једном случају, поред циста на панкреасу, уочена је и дилатација семених каналића у виду цистичних формација, што засад у литератури није објављено.

Код свих испитаника паренхим бубрега је био јако атрофичан и једва уочљив услед великог броја циста. С обзиром на то да је реч о обдукционом материјалу, тј. одмаклој фази болести, овакав изглед паренхима се и очекивао. Само у раној фази болести паренхим бубрега је углавном очуван и тада се обично клинички дијагностикује само хипертензија, а морфолошки задебљање зида леве коморе [25].

АРПББ је у нашем истраживању била чешћа код мушке новорођенчади, што је супротно подацима из литературе, у којима се наводи једнака расподела по полу [9]. Сви испитаници су били узроста од месец дана; наравно, има и болесника који преживе и дуже од месец дана. Најблажи облици болести могу да се открију током прве године или касније у детињству. Код старије деце болест се испољава клиничким знацима портне хипертензије. Опште је правило да деца са сликом АРПББ у ранијем узрасту имају тежи облик ове болести, а теже обољење јетре доминира код деце са каснијом презентацијом болести [12]. Најчешћи узрок смрти код испитаника са АРПББ била је инсуфицијенција дисајних органа (75%), што је у складу с подацима из литературе [26, 27]. На другом месту узрока смрти и у литератури и у анализираним случајевима налазе се сепса и терминална инсуфицијенција бубрега. Наиме, 56% оболеле деце која доживе први рођендан није у терминалној инсуфицијенцији бубрега ни у 15. години [28].

ЗАКЉУЧАК

Морфолошке и клиничке одлике испитаника са АДПББ и АРПББ не одступају много од података у литератури. Познавање етиопатогенезе ПББ омогућиће у будућности боље морфолошко и клиничко дијагностиковање ове болести, а самим тим и њено боље лечење и побољшање прогнозе стања болесника.

НАПОМЕНА

Рад је делимично урађен у оквиру пројекта број 145046 Министарства за науку и заштиту животне средине Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liapis H, Winyar P. Polycystic kidney disease. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, editors. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

- p.1259-1300.
2. Sessa A, Ghiggeri GM, Turco AE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: clinical and genetic aspects. *J Nephrol* 1997; 10:295-310.
 3. Koptides M, Deltas CC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: molecular genetics and molecular pathogenesis. *Hum Genet* 2000; 107:115-6.
 4. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: The clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003; 111(Pt 1):1072-80.
 5. Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: Long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:302-6.
 6. Harris PC, Rossetti S. Molecular genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Mol Genet Metab* 2004; 81:75-85.
 7. Bergmann C, Senderek J, Schneider F, et al. PKHD1 mutations in families requesting prenatal diagnosis for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 2004; 23:487-95.
 8. Fonck C, Chauveau D, Gagnadoux MF, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1648-52.
 9. McDonald RA, Watkins SL, Avner ED. Polycystic kidney disease. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, editors. *Pediatric Nephrology*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.459-474.
 10. Gagnadoux MF, Broyer M. Polycystic kidney disease in children. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 1998. p.2385-2393.
 11. Parfrey PS. Autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67:1638-48.
 12. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 29:329-32.
 13. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1560-7.
 14. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: The polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005; 67:1234-47.
 15. Hateboer N, van Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney diseases types 1 and 2. *Lancet* 1999; 353:103-7.
 16. Sweeney WE Jr, Avner ED. New insights into the molecular pathophysiology of polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1999; 55:1187-97.
 17. Harris P. Autosomal polycystic kidney disease: clues to pathogenesis. *Hum Mol Genet* 1999; 8:1861-6.
 18. Chatha RK, Johnson AM, Rothberg PG, et al. Von Hippel-Lindau disease masquerading as autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:852-8.
 19. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323:1085-90.
 20. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD. Factors affecting the prognosis of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 41:1311-9.
 21. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2048-56.
 22. Ruggieri P, Poulos N, Masaryk T, Ross J, Obuchowski N, Awad IA. Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: screening with MR angiography. *Radiology* 1994; 191:33-9.
 23. Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO. Saccular intracranial aneurysms in autosomal polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:88-95.
 24. Bernstein J, Evan AP, Gardner KD Jr. Epithelial hyperplasia in human polycystic kidney diseases. Its role in pathogenesis and risk of neoplasia. *Am J Pathol* 1987; 129:92.
 25. Zeier M, Geberth S, Schmidt KC, Mandelbaum A, Ritz E. Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1451-7.
 26. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Deget F, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. *Arbeitsgemeinschaft fur Pediatriche Nephrologie. Acta Paediatr* 1996; 85:437-45.
 27. Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:302-6.
 28. Gagnadoux MF, Habib R, Levy M, Brunelle F, Broyer M. Cystic renal diseases in children. *Adv Nephrol* 1989; 18:33-58.

POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE – AUTOPSY REVIEW FROM THE PERIOD 1987-2007

Sanja RADOJEVIĆ-ŠKODRIĆ¹, Ljiljana BOGDANOVIĆ¹, Milena JOVANOVIĆ¹,
Ivana BARALIĆ², Marina SAVIN³, Gordana BASTA-JOVANOVIĆ¹

¹Institute of Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade;

²Velefarm AD Holding company, Belgrade; ³Institute for Nephrology and Urology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Polycystic kidney disease is an inherited kidney disease that affects both kidneys and it is characterized by diffuse replacement of renal parenchyma by thousands of microcysts. In time, renal insufficiency develops. There are two forms of PKD: ADPKD, which is detected in adults (children are rarely affected), and ARPKD, which is detected in neonates (later presentations do occur, but rarely).

OBJECTIVE The aim of this study was to analyse frequency of polycystic kidney disease, clinical data and morphological characteristics.

METHOD At the Institute of Pathology, School of Medicine, Belgrade, there were detected 33 cases of ADPKD and 20 cases of ARPKD between 1987 and 2007.

RESULTS There were no differences between incidence of ADPKD in males and females. Average age of patients with ADPKD was 52 years. In 20 (66.7%) cases of ADPKD there were neither extrarenal cysts nor extrarenal manifestations detected. In other 13 cases, we detected extrarenal cysts: hepatic cysts in 8 cases, pancreatic cysts in 5 cases. In two cases, hepatic cysts were associated with intracranial (arachnoid cysts) and extracranial aneurysms. The most frequent

cause of death in patients with ADPKD was end-stage disease. ARPKD affects more often male children compared to female. 70% of children with ARPKD were male. The mean age of patients with ARPKD was 1 month. 5 patients (40%) had hepatic fibrosis. The most frequent cause of death was respiratory insufficiency (75%). In 25% of patients, the cause of death was sepsis and renal insufficiency.

CONCLUSION Morphological and clinical manifestations of the analysed cases of both types of PKD are fairly consistent with literature data. Better knowing of aetiopathogenesis of PKD will facilitate early diagnosis, based on clinical and morphological characteristics and better management of the disease.

Key words: polycystic kidney disease; autopsy material; ADPKD; ARPKD

Sanja RADOJEVIĆ-ŠKODRIĆ
Debarska II/25, 11000 Beograd
Tel.: 011 2444 122
E-mail: s.radojevic@beotel.net