



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

André Francisco de São Pedro Soeiro

Doença Poliquística Renal Autossómica Dominante *Artigo de revisão*

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina
Serviço de Nefrologia do Hospital Beatriz Ângelo

Orientadora: Dra. Sónia Silva

Lisboa Ano letivo 2015/2016

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha orientadora, a Dra. Sónia Silva, pela orientação na elaboração desta tese, assim como ao Prof. Dr. Edgar Almeida por me ter introduzido a este tema.

Gostaria ainda de agradecer à minha família que me acompanhou ao longo destes seis anos.

Resumo

A doença poliquística renal autossômica dominante (DPRAD) é uma doença comum, que afeta até 12,5 milhões de pessoas em todo mundo, responsável por até 10% dos casos de doença renal terminal.^(1,2) É também a quarta causa mundial para terapêutica renal de substituição.^(1,2) A DPRAD é causada por mutações nos genes *PKD1* e *PKD2*, localizados nos cromossomas 16p13.3 e 4q21, respetivamente.^(1,6) Os doentes com mutações no gene *PKD2* têm por norma um início mais tardio e evolução mais lenta para doença renal terminal.⁽⁴¹⁾ A DPRAD caracteriza-se pela formação de quístos, principalmente a nível renal, que condicionam o aumento do seu volume, e progressivamente conduzem a doença renal terminal.^(1,15) Não está provado que algum tratamento seja capaz de prevenir ou evitar a progressão da DPRAD, havendo, no entanto, algumas terapêuticas em estudo.⁽⁸¹⁾ O tratamento baseia-se, portanto, em medidas nefroprotetoras e tratamento de suporte.⁽⁸¹⁾

ABSTRACT

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a common disease that affects up to 12,5 million people around the world, responsible for up to 10% of patients with end-stage renal disease.^(1,2) It is also the fourth leading cause for renal substitution therapy.^(1,2) ADPKD is caused by mutation in the PKD1 and PKD2 genes, located in chromosomes 16p13.3 and 4q21, respectively.^(1,6) Patients with mutation in PKD2 gene generally have a later disease onset and a slower progression to ESRD.⁽⁴¹⁾ ADPKD is characterized by the formation of cyst, mainly in the kidney, which results in an increase of renal size, and progressively leads to ESRD.^(1,15) There is no proven treatment capable of preventing ADPKD and/or avoid its' progression, with some treatments being currently studied.⁽⁸¹⁾ Treatment is therefore based on non-specific treatments and measures of support.⁽⁸¹⁾

Índice

| | |
|---|----|
| Resumo | 3 |
| <i>ABSTRACT</i> | 4 |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS | 6 |
| Introdução | 7 |
| Métodos | 8 |
| Epidemiologia..... | 9 |
| Fisiopatologia | 10 |
| Manifestações da Doença | 16 |
| Manifestações Renais | 16 |
| Manifestações Extra – Renais..... | 19 |
| Diagnóstico | 24 |
| Tratamento..... | 28 |
| Monitorização da Evolução da Doença | 35 |
| Fatores de Risco e Prognóstico..... | 36 |
| Conclusão | 37 |
| Bibliografia..... | 38 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AC – Adenil Ciclase

ADPKD – Autosomal Polycystic Kidney Disease

ARA-II – Antagonistas do Receptor da Angiotensina II

cAMP – Monofosfato de Adenosina Cíclico

CCR – Carcinoma das Células Renais

CFTR - *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

DPR – Doença Poliquística Renal

DPRAD – Doença Poliquística Renal Autossômica Dominante

DRC – Doença Renal Crônica

DRT – Doença Renal Terminal

DPH – Doença Poliquística Hepática

HTA – Hipertensão Arterial

IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

ITU – Infecções do Trato Urinário

MAPK/ERK - *Mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases*

mTOR - *Mammalian Target of Rapamycin*

PA – Pressão Arterial

PC1 – Policistina-1

PC2 – Policistina-2

RM – Ressonância Magnética

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

TFG – Taxa de filtração glomerular

TRS – Terapêutica Renal de Substituição

TC – Tomografia Computorizada

VRT – Volume Renal Total

Introdução

A doença poliquística renal autossômica dominante (DPRAD) é uma doença sistêmica relativamente comum no universo das doenças genéticas, que se caracteriza pela formação de quístos renais, responsáveis por muitas manifestações renais da doença, e por várias alterações extra-renais.^(1,15) A DPRAD resulta maioritariamente de mutações nos genes *PKD1* e *PKD2*, dando origem a DPRAD *PKD1* e *PKD2*, respetivamente.⁽⁶⁾ Apesar de uma grande variabilidade dos genótipos associados às mutações, por norma, mutações no gene *PKD2* estão associados a formas mais leves da doença.⁽⁴¹⁾

Têm sido feitos vários progressos e avanços na compreensão da fisiopatologia da doença, com a deteção de várias vias afetadas e do reconhecimento da importância dos cílios nesta patologia, resultando na formulação de várias hipóteses, contudo, são ainda necessários mais estudos para esclarecer a patogénese da DPRAD. Apesar da primeira descrição de rins poliquísticos datar do século XVI, a DPRAD permanece ainda hoje sem tratamento específico, baseando-se em medidas de nefroproteção, apesar de estarem em estudo algumas novas terapêuticas.^(15,81) Uma maior compreensão dos mecanismos envolvidos, vão possibilitar o estudo de novas terapêuticas que possam atrasar a progressão da doença, melhorar a qualidade de vida dos doentes e reduzir a mortalidade destes doentes.

O objetivo desta revisão é fazer uma abordagem à DPRAD no seu todo. Serão abordadas a epidemiologia, a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento da DPRAD.

Métodos

Nesta revisão foi feita a pesquisa em bases de dados eletrônicas (medline, embase, Google, uptodate) de artigos escritos em português e em inglês. Não houve nenhum critério temporal aplicado, tentando-se sempre usar os artigos mais recentes dos vários assuntos. Esta revisão inclui artigos desde 1988 a 2015.

Foram usados os seguintes termos na pesquisa (em português e inglês): “Doença Renal Poliquística”; “Doença Renal Poliquística Autossômica Dominante”; “Doença Renal Poliquística em Portugal”; “Fisiopatologia da Doença Renal Poliquística”; “Epidemiologia da Doença Renal Poliquística”; “Tratamento da Doença Renal Poliquística”; “Diagnóstico da Doença Renal Poliquística”; “Prognóstico da Doença Renal Poliquística”.

Epidemiologia

A doença poliquística renal autossômica dominante (DPRAD) é uma doença comum entre as doenças genéticas, que afeta até 12,5 milhões de pessoas em todo o mundo, constituindo a quarta causa, conhecida, mais comum para o uso de terapêutica renal de substituição (TRS).^(1,2) A DPRAD afeta indivíduos de todos os grupos étnicos e é a causa de doença renal terminal (DRT) em 7 a 10% dos doentes.^(1,2,15)

Foi estimado que a DPRAD ocorra 1 em cada 400-1000 pessoas.^(2,3) Estudos subsequentes reportaram prevalências diferentes, possivelmente devido a diferenças nos critérios de diagnósticos, de rastreio familiar, duração de observação, diferenças nos sistemas de saúde e tamanho da população.⁽²⁾ No entanto, estes valores são significativamente mais baixos comparativamente aos obtidos nas autópsias.⁽²⁾

Esta doença é causada por mutações em um de dois genes que codificam as policistina-1 e policistina-2 (*PKD1* e *PKD2* respetivamente).^(3,4) Apesar de por vezes terem apresentações semelhantes, a mutação mais frequente, do gene *PKD1* localizada no cromossoma 16, representa 85% dos casos e está normalmente associada a um fenótipo mais grave que as mutações no gene *PKD2* localizado no cromossoma 4.^(3,4) Dois estudos mais recentes reportaram prevalências mais elevadas das mutações do gene *PKD2* no Canada e nos Estados Unidos da América de 26% e 36%, respetivamente.⁽¹¹⁸⁾

Em Portugal, um estudo por Almeida et. Al. estimou uma prevalência da DPRAD de 1 em cada 2564 pessoas no Alentejo e de 1 em cada 4923 pessoas no Algarve.⁽⁵⁾

Fisiopatologia

A doença poliquística renal autossômica dominante (DPRAD) é caracterizada pelo desenvolvimento e crescimento de vários quístos esféricos que derivam de todos os segmentos do nefrônio, desde o córtex até à medula.^(1,15) Este crescimento quístico conduz a um aumento progressivo do volume renal e à contínua destruição do parênquima renal.⁽¹⁾ Apesar desta destruição, devido a uma hiperfiltração compensatória, a função renal mantém-se intacta, por vezes durante décadas, e apenas, quando já a maioria dos nefrônios foram destruídos, é que se inicia o declínio da função renal e a progressão para doença renal terminal (DRT).⁽¹⁾ Apesar da doença quística renal ser a principal causa de mortalidade, a ocorrência de quístos, por vezes clinicamente significativos, no fígado, pâncreas e intestino, assim com a prevalência aumentada de outras alterações (como aneurismas intracranianos) indicam que a DPRAD seja uma doença sistémica.^(15,16)

A grande maioria dos casos de DPRAD são causados por mutações no gene *PKD1* ou *PKD2*, localizados no cromossoma 16p13.3 e 4q21 respetivamente.^(1,6) Existe um grande número de mutações descritas tanto para o gene *PKD1* como para o *PKD2*, sendo na grande maioria únicas para uma família.^(10,15) A maioria são mutações *nonsense*, *frameshift*, ou mutações no local do *splice*, que levam ao truncamento ou inativação da proteína.^(6,15) Existe uma variabilidade nas manifestações renais da DPRAD.⁽¹¹⁾ Estudos sugerem que o 85% dos casos de DPRAD são causados por mutações no gene *PKD1*, denominados como doença renal poliquística *PKD1*, e os restantes 15% por mutações no gene *PKD2*, denominados como doença renal poliquística *PKD2*, com esta última associada normalmente a doença poliquística renal (DPR) mais leve, com menos quístos e manifestações, doença renal terminal (DRT) mais tardia e maior esperança média de vida.^(1,11,15) Dois estudos mais recentes reportaram prevalências mais elevadas das mutações do gene *PKD2* no Canada e nos Estados Unidos da América de 26% e 36%, respetivamente.⁽¹¹⁸⁾ Algumas variantes *missense* do *PKD1* estão associadas a uma forma de doença mais leve, semelhante a DPRAD *PKD2*, denominados “alelos hipomórficos”.^(12,13,14) No entanto, apesar da importância da mutação na determinação do fenótipo, a variação intrafamiliar fenotípica sugere uma contribuição significativa por genes modificadores.⁽²⁹⁾ Alguns estudos puseram em hipótese a existência de um terceiro gene que, no entanto, não se verificou, com uma reanálise de famílias identificadas como não-*PKD1/PKD2* a identificar erros de diagnóstico, contaminação do ADN e erros de genótipo nestas famílias.^(8,9) A DPRAD tem uma expressão fenotípica variável.^(6, 16, 21,23)

Doentes com DPRAD são heterozigóticos, e herdam um alelo normal e alelo mutado.⁽¹⁵⁾ Indivíduos transheterozigóticos, isto é, com mutações no *PKD1* e *PKD2*, têm uma evolução clínica mais severa, com progressão para DRT mais rápida, existindo um sinergismo entre as duas mutações.^(7,15)

Os genes *PKD1* e *PKD2* codificam proteínas membranares integrais denominadas de policistina-1 (PC1) e policistina-2 (PC2), respetivamente.^(15,16) A policistina-1 é uma proteína grande (462kD), que atua como recetor de membrana, ligando-se e interagindo com diversas proteínas, hidratos de carbono e lípidos e desencadeando respostas intracelulares através de vias de fosforilação.⁽¹⁵⁾ A policistina-2 é uma proteína menor (110kD), que atua como um canal permeável a cálcio não seletivo da família dos *transient receptor potencial* (TRP).^(2,15,16)

As policistinas atuam no epitélio tubular renal, ductulos biliares hepáticos e nos ductos pancreáticos (locais onde ocorre formação quística na DPRAD).^(17,18) Apesar de estarem primariamente localizadas nas membranas plasmáticas, podem também ser encontrados nos cílios primários.⁽¹⁹⁾ Normalmente, estas proteínas são sobreexpressas nas células quísticas renais dos doentes com DPRAD.^(17,18)

Estudos sugerem que a policistina-1 está envolvida em interações proteína-proteína, célula-célula e/ou célula-matriz.⁽¹⁸⁾ Pode ainda formar um complexo com a E-caderina e as cateninas, proteínas também envolvidas na adesão celular.⁽²⁰⁾ Devido a isto, uma alteração nesta proteína pode interferir com as interações celulares e célula-matriz, levando a uma diferenciação anormal das células epiteliais e desencadeando os vários fenótipos da DPRAD.⁽³⁰⁾

A policistina-2, por sua vez, pensa-se que seja um canal iónico, envolvido na sinalização por cálcio.⁽²²⁾ Alguns estudos sugerem que está presente nos túbulos distais, tubos coletores e na porção espessa da ansa de Henle ascendente em rins fetais e adultos normais.⁽²²⁾

Devido às semelhanças clínicas da DPRAD *PKD1* e *PKD2*, pensa-se que as policistinas interajam numa via de sinalização comum.^(16,21)

O mecanismo de cystogénese ainda não é conhecido, existindo apenas algumas teorias ainda não comprovadas.⁽¹⁵⁾ As células quísticas possuem um complexo fenótipo celular com alterações na proliferação, apoptose, secreção de fluídos, polaridade apico-basal, migração celular, na matriz celular e na fidelidade dos cílios e centrossomas, consistentes com uma “de-diferenciação” celular”.^(2,16,39) Existem ainda muitas vias de sinalização aberrantes que interferem no crescimento quístico.⁽²⁾ Com algumas exceções,

ainda não foi demonstrado uma ligação entre as alterações fenotípicas ou das vias de sinalização com a disfunção das policistinas, permanecendo a questão se as alterações detetadas são primárias (iniciação quísticas) ou secundárias (expansão quística).⁽²⁾

Na DPRAD a apoptose está anormalmente persistente e pode destruir grande parte do parênquima renal, permitindo ao epitélio quístico proliferar.⁽¹⁵⁾ A proliferação do epitélio tubular renal cessa antes do nascimento, mas o epitélio quístico prolifera anormalmente durante toda a vida do doente, tendo uma maior capacidade intrínseca de proliferação e de sobrevivência.⁽¹⁵⁾

O defeito genético está presente em todas as células, uma vez que é herdado, no entanto, os quístos formam-se em menos de 10% dos túbulos, e nestes a dilatação é focal.^(6, 16, 21,23) Esta variabilidade levantou a suspeita de um mecanismo “*second-hit*” para explicar o desenvolvimento quístico.^(15,24,25) De acordo com este mecanismo, as células heterozigóticas seriam protegidas pelo alelo herdado do pai saudável, e apenas quando este alelo fosse desativado por um evento somático (mutação ou outro) numa célula tubular renal é que se daria a cistogénese. Deste modo, pensa-se que a gravidade da DPRAD é uma consequência direta deste processo e do número de vezes que acontece.^(24,25) Contudo, menos de 30% dos quístos *PKDI* deixam de ser heterozigóticos ou sofrem mutações somáticas.⁽¹⁶⁾ A evidência sugere que estas mutações somáticas deverão ou permitir a transcrição do alelo mutado ou bloquear a produção da policistina-1 ou policistina-2.⁽¹⁵⁾

Estudos em ratinhos, juntamente com descrições de doença renal poliquística em doentes homozigóticos para mutações *PKDI* hipomórficas sugerem um mecanismo de *threshold* para a cistogénese, onde a formação de quístos apenas se dá quando os níveis de policistinas descem para certos níveis, levando a uma secreção de fluido anormal, proliferação celular desregulada e apoptose, promovendo o crescimento quístico através de várias vias de sinalização.^(16,23)

O momento de inativação do gene *PKDI* poderá também refletir-se na gravidade da doença.^(21,26) A inativação durante o desenvolvimento renal está associada a uma aceleração no crescimento quístico, contrariamente a uma inativação no adulto, onde resulta num crescimento mais lento.⁽²¹⁾

Em casos de doença renal mais tardia, esta pode ser acelerada em situações de lesão renal, sendo denominado como modelo de “*third-hit*”.^(27,28)

Os quístos renais derivam de diferentes segmentos dos nefrónios, podendo ter diferentes concentrações de sódio.⁽²³⁾ Inicialmente, os quístos não passam de dilatações

dos túbulos em contacto com o nefrónio, formados através da filtração glomerular. Posteriormente, quando ao atingirem tamanhos superiores a 2-3mm deixam de estar ligados aos nefrónios. Nestes quístos, o crescimento já não se deve à filtração glomerular, mas sim a secreção de fluído para o quisto, associada a uma hiperplasia epitelial.⁽²³⁾

Vários estudos têm apontado um papel central dos cílios primários na patogénese da DPRAD.⁽²¹⁾ Como dito anteriormente, as policistinas-1 e 2 encontram-se também nos cílios primários, o que juntamente com a associação de rins poliquísticos com mutações em genes associadas ao *situs inversus* (conhecido como fenótipo ciliar) e em genes de proteínas necessárias para a estrutura ciliar, veio solidificar esta hipótese.⁽²¹⁾ Apesar de existir uma clara conexão entre a DPR e a disfunção ciliar, ainda não foi possível determinar a natureza da sua relação.⁽²¹⁾ Pensa-se que os cílios no epitélio renal atuem como organelos sensoriais, com as policistinas possivelmente a atuarem como um complexo recetor/canal e como local de influxo de cálcio localizado, agindo como segundo mensageiro.⁽²¹⁾ A natureza do estímulo a que este complexo responde continua em investigação, tendo sido proposto que uma alteração na função dos cílios na DPRAD possa interferir com a capacidade das células tubulares renais de determinarem a taxa de fluxo do lúmen corretamente.⁽³⁷⁾

Tem havido um esforço crescente em definir a conexão funcional entre o defeito genético e o fenótipo da doença.⁽²¹⁾ Apesar do progresso, como a identificação da importância dos cílios nesta patologia, a dificuldade permanece em compreender as funções *in vivo* das policistinas a nível celular e molecular.⁽²¹⁾

Modelos celulares e animais de DPRAD demonstraram a presença concentrações elevadas de cAMP (Monofosfato de adenosina cíclico).^(2,21) Apesar de várias vias de sinalização resultarem na produção da cAMP, é a vasopressina que, através da ativação dos recetores dos ductos coletores (V_2), parece ser a maior fonte de cAMP renal.⁽²⁾ Este aumento de cAMP resulta numa homeostasia anormal de cálcio e redução do cálcio intracelular.^(2,40) Uma vez que tanto a Adenil Ciclase 5 (AC5, expressa apenas nas células intercaladas) e 6 (AC6, expressa nas células principais e intercaladas) são inibidas pelo cálcio citoplasmático, um decréscimo neste irá também estimular a produção de cAMP.⁽²⁾ Ratinhos *PKDI* com deleções da AC6, têm uma melhoria substancial no crescimento quístico, o que parece apontar para uma papel importante da AC6 na DPRAD.⁽²⁾ Perturbações no cAMP, resultantes da diminuição no cálcio intracelular, poderão então resultar em desenvolvimento quístico, ao aumentarem a secreção de fluído e a proliferação celular.^(21,32) Concentrações aumentadas de cAMP, estimulam a secreção de

fluido e promovem a despolimerização da actina nas adesões focais, resultando numa polarização anormal e uma de-diferenciação celular.⁽²⁾

Existe evidência que suporta o papel do *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), um canal de cloreto dependente de cAMP, no crescimento quístico. O CFTR foi proposto como o canal responsável pela secreção de fluido, fornecendo uma possível explicação para os efeitos pró-secretórios do cAMP.⁽²¹⁾ Indivíduos com fibrose quística têm doença quística renal menos severa. O crescimento de células DPRAD e o crescimento de quistos é estimulado por cAMP e inibidores do CFTR atrasam o crescimento quístico em culturas celulares e ratinhos.⁽³³⁾

O fator de crescimento epitelial (EGF) tem um papel importante na expansão dos quistos, pois estes são mais suscetíveis aos estímulos deste.⁽¹⁵⁾ Além disso, o fluido quístico possui concentrações mitogénicas do EGF, e este é secretado para o lúmen dos quistos em quantidades que induzem a proliferação celular.⁽¹⁵⁾ A sobreexpressão e localização anormal dos recetores EGF na superfície apical do epitélio que recobre os quistos cria um ciclo de estimulação autócrina-parácrina que estimula a proliferação dos quistos.⁽¹⁵⁾

A reabsorção de fluido num rim normal depende do gradiente de sódio estabelecido pela Na-K-ATPase presente na membrana basolateral da célula tubular juntamente com outros transportadores.⁽¹⁵⁾ Na doença renal poliquística parece haver uma translocação das bombas Na⁺-K⁺-ATPase para a membrana apical o que poderá favorecer a secreção de sódio e água para dentro do quisto levando ao seu crescimento.^(15,16,21) Estudos moleculares das subunidades α e β do complexo Na⁺-K⁺-ATPase, demonstraram que rins de doentes com DPR continham complexos $\alpha 1\beta 2$ na membrana apical, como os presentes nos fetos normais, contrariamente aos adultos saudáveis que possuem complexos $\alpha 1\beta 1$ na membrana basolateral.⁽¹⁵⁾ Isto aponta para uma falência na inibição da isoforma $\beta 2$ após o nascimento, que facilita a translocação errada destes complexos para a membrana apical.⁽¹⁵⁾

A ativação da via do mTOR (*mammalian target of rapamycin*) está associada a várias formas de doença quística renal.^(2,15) A mTOR, é um complexo de proteína cinase que promove anabolismo em resposta aos nutrientes, fatores de crescimento e níveis de energia celular, levando a uma maior produção proteica e crescimento celular.^(2,21) A ativação desta poderá também contribuir para o crescimento quístico.⁽³⁴⁾ A ligação entre DPRAD e a via mTOR é demonstrada em estudos onde se observa a ativação inapropriada de efetores da via mTOR nas células que revestem os quistos.⁽²¹⁾ A administração de

rapamicina em ratinhos com DPR atrasou o desenvolvimento quístico, sugerindo a possibilidade de a ativação inapropriada desta via esteja ligada a proliferação excessiva das células renais epiteliais que caracteriza a DPRAD.⁽²¹⁾

Em doentes com DPRAD parece existir também um desvio do metabolismo renal para a glicólise aeróbica. Estas alterações parecem também ter um significado importante na formação de quístos renais.⁽³⁵⁾

Estudos de rins de doentes com DPRAD demonstraram uma rica rede de neovascularização capilar, integrada nas paredes dos macroquístos, assim como a presença de genes e proteínas indicativos de angiogénese, levantando a suspeita que também esta possa estar envolvida no crescimento quístico e progressão da DPRAD.⁽³⁶⁾

A perda da polaridade planar (orientação das células tubulares epiteliais) derivada da perda dos cílios primário, induz também a formação quística.⁽³⁸⁾ As alterações na polaridade incluem a localização incorreta da Na⁺/K⁺-ATPase, recetores EGF, cathepsina B, metaloproteinase matrix 2 e E-caderina na membrana apical, invés da membrana basolateral.⁽¹⁵⁾ A policistina-1 apresenta defeitos na polaridade e localização nos doentes com DPRAD.⁽¹⁵⁾ No epitélio renal normal, a policistina-1 encontra-se limitada as membranas laterais celulares nos locais de adesão célula-célula (junções aderentes e contactos célula matrix (adesões focais), enquanto nos epitélios quísticos, a maioria da proteína é intracelular.⁽¹⁵⁾

A divisão celular orientada é controlada pela via de polaridade celular planar através da sinalização Wnt não-canónica.⁽²¹⁾ A perda desta capacidade de divisão celular orientada foi proposta como um mecanismo de formação quística.⁽²¹⁾ Apesar da polaridade celular planar usar componentes da via não-canónica do Wnt, a via canónica do Wnt funciona através da β -catenina e controla a proliferação celular e diferenciação durante o desenvolvimento.⁽²¹⁾ Esta via regula ativamente a disponibilidade da β -catenina para a transcrição nuclear.⁽²¹⁾ No entanto, a conexão entre a via canónica do Wnt e a DPRAD permanece especulativa uma vez que existem dados conflituosos.⁽²¹⁾

A *cascata mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases* (MAPK/ERK) poderá também estar envolvida no crescimento quístico, podendo, quando ativada, regular a translação de proteínas e atuar como regulador dos fatores de transcrição e do ciclo celular.⁽²¹⁾

Manifestações da Doença

A doença renal poliquística manifesta-se tanto a nível renal com extra-renal, sendo importante conhecer os vários sintomas e sinais.⁽⁴¹⁾ Os doentes com DPRAD *PKD2* apresentam por norma um início mais tardio das manifestações clínicas, como quístos macroscópicos, dor e hipertensão.⁽⁴¹⁾ Isto conduz a um diagnóstico mais tardio comparativamente à DPRAD *PKD1*.⁽⁴¹⁾ Não só são as manifestações mais precoces nesta última, com a evolução para doença renal terminal é mais rápida.⁽⁴¹⁾

Manifestações Renais

A DPRAD caracteriza-se por um grande aumento do volume renal à custa de quístos, estando este aumento muitas vezes associado a outras manifestações como dor no flanco e abdómen, hipertensão, infeções do trato urinário, defeitos na concentração de urina, hematuria, proteinúria e nefrolitíase.⁽¹⁵⁾ A DPRAD conduz frequentemente a uma lesão renal progressiva.⁽⁴²⁾ Esta lesão é, em parte, causada pelo aumento do volume renal, à custa do aumento quístico.⁽⁴²⁾ Tipicamente, existe um grande aumento de volume renal (superior a 5 vezes o normal) nos anos que antecedem a perda da função renal. Por esse motivo, o volume renal total (VRT) é considerado o melhor preditor para o desenvolvimento de insuficiência renal.⁽⁴²⁾ Muitas manifestações estão diretamente relacionadas com o desenvolvimento e crescimento quístico.⁽⁴⁹⁾

Defeito de Concentração - Uma das manifestações da DPRAD, presente na maioria dos doentes, é a incapacidade de concentrar a urina, originando queixas de polidipsia, poliúria, noctúria e polaciúria.^(46,47) O defeito de concentração é comum até nas fases mais precoces, estando presente em 60% das crianças com DPRAD.⁽⁴⁹⁾ Inicialmente esta incapacidade de concentração da urina é leve, agravando-se com a idade e o declínio da função renal. A causa é desconhecida, mas pensa-se que as deformações tubulares causadas pelos quístos, os defeitos funcionais das células principais ou a doença tubulointersticial possam estar implicados, uma vez que a gravidade deste defeito se correlaciona com a extensão da doença quística.^(47,49) Apesar deste defeito de concentração, a capacidade de diluir urina parece estar intacta nestes doentes. Os níveis elevados de vasopressina excluíram uma causa central, no entanto, pensa-se que concentrações elevadas desta hormona possam contribuir para a progressão

da doença.^(46,47) Estudos recentes sugerem que o defeito urinário e os elevados níveis de vasopressina possam contribuir para a cystogénese.⁽⁴⁹⁾ Também podem contribuir para a hiperfiltração observada nas crianças e jovens adultos, para o desenvolvimento de hipertensão e progressão da doença.⁽⁴⁹⁾ Defeitos na retenção de amónia medular, causados pelo defeito de concentração poderão contribuir para o baixo pH urinário, acidúria hipocitríca e predispor a nefrolitíase.⁽⁴⁹⁾

Dor - A dor, abdominal e no flanco, é a manifestação mais comum da DPRAD (cerca de 60% dos doentes adultos), podendo ter uma origem renal ou extra-renal.^(43,49) Quando se relaciona com o rim, pode ser devida a infeção, nefrolitíase ou hemorragia quística. Contrariamente à hemorragia para o sistema coletor, que origina hematuria, a hemorragia para dentro dos quistos está mais associada a dor.⁽⁴³⁾ Uma causa rara de dor é o carcinoma das células renais, que será abordado mais a frente.⁽⁴³⁾

A dor aguda associa-se a hemorragia renal, à passagem de cálculos renais e a infeções urinárias.⁽⁴⁹⁾ A dor crónica (definida como superior a 4-6 semanas), persistente e em moínha aparece nas fases mais avançadas da doença, em doentes com aumento do volume renal, muitas vezes sem uma causa identificável além dos quistos.^(43,49) Pensa-se que seja devida ao estiramento da cápsula ou tração do pedículo renal.⁽⁴³⁾ Esta dor é frequentemente causa de grande morbidade, podendo afetar a atividade física e as relações sociais do doente, e é frequentemente difícil de gerir.⁽¹¹⁶⁾

Hematúria - A hematúria (micro ou macroscópica) ocorre em 30 a 50% dos doentes e é atribuída à rutura de um quisto para o sistema coletor. Pode ser a manifestação inicial da doença, e ocorre normalmente antes de existir perda de função renal, podendo haver episódios recorrentes. Em muitas situações, é precedida de um evento desencadeador (atividade física intensa, infeções do trato urinário) e resolve normalmente em 2 a 7 dias com terapêutica conservadora, podendo, no entanto, persistir durante várias semanas.^(43,44)

A hematúria macroscópica está mais associada a doentes com rins de maiores dimensões (mais de 15cm de comprimento), hipertensos e com concentrações de creatinina plasmáticas elevadas. Este tipo de hematúria está associada a uma progressão mais rápida da doença renal.^(44,45)

Uma outra causa de hematúria é a nefrolitíase, que resolve com a remoção do cálculo.⁽⁴³⁾

Deve ser tido em conta, que num doente com hematúria prolongada ou recorrente devem ser procuradas outras causas (por exemplo, carcinoma das células renais, neoplasia da bexiga e próstata).⁽⁴²⁾

Nefrolitíase - Até 25% destes doentes têm litíase renal, manifestando-se habitualmente como dor aguda no flanco.⁽⁴⁸⁾ Esta é favorecida pela estase urinária e por fatores metabólicos (baixo pH urinário, excreção de amónia e citrato urinário).⁽¹⁾ Mais de 50% dos cálculos são formados por ácido úrico, sendo os restantes de oxalato de cálcio.^(48,49) Fatores que parecem contribuir para a formação de cálculos incluem um volume renal elevado, baixo débito urinário, hipocitratúria, hiperuricosúria e hipercalciúria.^(48,49) O diagnóstico por ecografia é mais complicado em doentes com DPRAD, devido à presença de grandes quistos e às calcificações presentes nas suas paredes. Em alternativa, podem ser usadas a tomografia computadorizada (TC) ou a pielografia intravenosa (esta última caiu atualmente em desuso), sendo a primeira mais sensível na deteção de cálculos de menores dimensões ou radiotransparentes.⁽⁴⁸⁾

Proteinúria - A proteinúria superior a 300mg/dia ocorre em cerca de 25% dos adultos com DPRAD, mas tipicamente não excede 1g/dia, devendo outros diagnósticos adicionais ser considerados neste último caso.⁽¹⁾ A proteinúria está associada a um volume renal total (VRT) maior, assim como a um declínio da função renal mais rápido, e DRT mais precoce.⁽¹⁾

Insuficiência Renal - O início da insuficiência renal é muito variável, havendo uma manutenção da função renal, apesar do crescimento quístico, até por volta da 4ª a 6ª década de vida.⁽⁴⁹⁾ Quando a função renal começa a diminuir, já a maioria dos nefrónios foi destruída e os rins se encontram muito aumentados e distorcidos.⁽¹⁾ A diminuição da TFG é de cerca de 4-9ml/min/ano. O gene mutado, a posição da mutação e os genes modificadores vão ter um papel importante na determinação do curso da doença, juntamente com outros fatores de risco como o sexo feminino, raça negra, primeiro episódio de hematúria antes dos 30 anos, o início da HTA antes dos 35 anos, hiperlipidémia, baixo colesterol HDL e traço falciforme.⁽⁴⁹⁾

Carcinoma das células renais - Não existe aumento da incidência de carcinoma das células renais em doentes com DPRAD, no entanto, a apresentação nestes doentes é

diferente (febre, tumores bilaterais multicêntricos do tipo sarcomatóide).⁽⁴⁾ O diagnóstico nestes doentes é difícil, uma vez que os achados são semelhantes aos da DPRAD.⁽⁴⁾ Existem alguns aspetos clínicos que sugerem uma possível doença neoplásica, nomeadamente sintomas e sinais sistémicos, como febre arrastada, anorexia, fadiga e perda de peso, que sejam desproporcionais à gravidade da doença renal e não estejam associados a complicações da doença, como infeções quísticas, ou então ao crescimento rápido de um quisto complexo.⁽⁴⁾ Na DPRAD existe uma maior proporção de tumores metastáticos multicêntricos e bilaterais em relação à população em geral.⁽⁴⁹⁾

Manifestações Extra – Renais

Tal como dito anteriormente, a DPRAD é uma doença sistémica, podendo apresentar manifestações extra-renais, como quistos hepáticos e pancreáticos. Além disso, devido à anomalia genética, que se traduz num defeito generalizado de diferenciação das células epiteliais e/ou de função da matriz, muitos destes doentes vão expressar uma série de anomalias.^(4,49) O envolvimento extra-renal é observado tanto na DPRAD *PKD1* como na *PKD2*, havendo uma grande variabilidade intrafamiliar juntamente com uma dificuldade de relacionar o genótipo com o fenótipo.⁽¹¹⁷⁾ As manifestações extra-renais são assintomáticas na maioria dos doentes.⁽¹¹⁷⁾

Quistos Extra-renais - Os quistos hepáticos são a manifestação extra-renal mais frequente na DPRAD, ocorrendo em mais de 80% dos adultos.⁽⁵²⁾ Estes quistos são normalmente assintomáticos, detetados mais tarde que os quistos renais, sem associação a alterações na função hepática, podendo, no entanto, provocar dor e/ou infetar.⁽⁵²⁾ Os quistos tem uma prevalência semelhante em homens e mulheres, tornando-se mais prevalentes com a idade.^(52,54) Contudo as mulheres desenvolvem quistos mais cedo e em maior quantidade, principalmente quando existem antecedentes de gravidezes múltiplas ou toma de estrogénios exógenos.^(52,54) Também de salientar que os quistos hepáticos de grandes dimensões apenas ocorrem em mulheres, especialmente nas que têm os antecedentes já referidos, o que levanta a suspeita de este crescimento quístico poder depender de uma suscetibilidade quística às hormonas esteróides femininas.⁽⁵⁴⁾ A maioria dos mecanismos suspeitos no desenvolvimento e crescimento quístico hepáticos partilham semelhanças com os implicados nos quistos renais.⁽¹¹⁷⁾ No entanto, a presença de quistos no fígado apenas tem uma relação fraca com a extensão da doença quística

renal.⁽⁵³⁾ Isto sugere a existência de outros fatores distintos no desenvolvimento e progressão da DPRAD e na doença poliquística hepática (DPH).⁽⁵³⁾

Além de quistos hepáticos, também podem ser encontrados quistos pancreáticos (7-10%), quistos aracnoideus (8%) e nas meninges espinhais (2%).^(55,62,116) Normalmente constituem achados acidentais e assintomáticos, contudo, os quistos aracnoideus poderão aumentar o risco de hemorragia subdural e os espinhais darem manifestações de hipertensão intracraniana.^(55,62) Em 40% dos homens vão também existir quistos seminiais, que, no entanto, constituem um causa rara de infertilidade.⁽⁶⁰⁾ A DPRAD pode ainda causar defeitos na mobilidade do esperma.⁽⁶¹⁾ Não parece existir risco aumentado para quistos ováricos em mulheres com DPRAD.⁽⁶⁴⁾

Hipertensão Arterial e Hipertrofia Ventricular Esquerda - Os doentes com DPRAD têm um risco aumentado para a hipertensão arterial (HTA) quando comparados com a população em geral.⁽¹⁾ A hipertensão arterial é um achado frequente e precoce, que se estabelece em 50 a 70% dos casos antes de qualquer alteração na taxa de filtração glomerular (TFG), ocorrendo em média aos 30 anos.^(65,66,69,70) Ocorre em cerca de 50% dos indivíduos com 20-34 anos com DPRAD com função renal normal, e em praticamente 100% dos doentes com DRT.⁽⁴⁹⁾ No entanto, o seu diagnóstico é muitas vezes tardio.⁽⁴⁹⁾ A HTA tem um grande impacto na DPRAD, contribuindo para o aumento da morbidade e mortalidade.⁽⁶⁵⁾ Doentes hipertensos progridem mais rapidamente para DRT e possuem um maior risco de doença cardiovascular, sendo esta última a causa mais frequente de morte na DPRAD.⁽⁶⁵⁾ Jovens adultos com DPRAD possuem já uma pressão arterial e um índice de massa ventricular esquerda mais elevados (ainda que dentro dos valores da normalidade) quando comparado com pessoas saudáveis.⁽⁶⁷⁾, atendendo a esta realidade o tratamento com anti-hipertensores mesmo em doentes normotensos, na DPRAD, pode ser benéfico.^(65,66) A presença de alterações cardiovascular, como o espessamento da íntima e da média carotídea, assim com a rigidez arterial em doentes jovens normotensos com DPRAD sugere que o envolvimento cardiovascular começa cedo nestes doentes.⁽¹¹⁶⁾ O desenvolvimento da HTA é acompanhado da diminuição do fluxo sanguíneo renal, aumento da fração de filtração, alterações da regulação do sódio e um *remodelling* extenso da vasculatura renal.⁽⁴⁹⁾

A elevação da pressão arterial (PA) poderá estar relacionada com uma elevada atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e à expansão do volume extracelular, frequentes nas fases iniciais da DPRAD.⁽⁶⁸⁾ Devido à associação entre o

volume renal e a HTA, pensa-se que seja a expansão quística, que ao causar o estiramento e compressão da vasculatura renal e consequentemente áreas de isquemia e ativação do SRAA, seja responsável pela HTA, pelo menos numa fase inicial. ^(69,70) Também se observou que o grau de HTA varia conforme o grau de alterações estruturais, uma vez que doentes com valores de creatinina sérica normal e com elevação da PA tendem a ter um volume quístico maior comparativamente aos normotensos. ⁽⁷²⁾ É controverso que o SRAA clássico (circulatório) esteja anormalmente ativado, existindo maior evidência para a ativação local e intra-renal do SRAA. ⁽⁴⁹⁾ Esta evidência inclui a reversão parcial da diminuição do fluxo sanguíneo renal, aumento da resistência vascular renal e uma fração de filtração aumentada quando são administrados IECA's, a mudança da renina imunorreativa do aparelho justaglomerular para as paredes das arteríolas e pequenas artérias, a produção de angiotensina II ECA-independente e a produção de renina ectópica. ⁽⁴⁹⁾ Estão presentes nas artérias, nas paredes dos quístos e no tecido conjuntivo que rodeia os quístos, células que contêm renina, podendo esta ainda ser produzida pelas células das paredes dos quístos e estar presente no fluído quístico. ⁽⁷¹⁾ A renina poderá promover diretamente a hiperplasia e crescimento quístico uma vez que a angiotensina II é um fator de crescimento. ⁽⁷¹⁾

Pensa-se que uma alteração na função da policistinas na vasculatura possa também contribuir para o desenvolvimento de HTA. ⁽⁴⁹⁾ Isto é apoiado pela expressão de PC1 e PC2 no musculo liso vascular e endotélio juntamente com a contractilidade aumentada do musculo liso vascular com diminuição da vasodilatação dependente do endotélio. ⁽⁴⁹⁾ Outros fatores que se pensa que possam contribuir para a HTA incluem a atividade simpática aumentada, concentrações aumentadas de endotelina-1 e a resistência a insulina. ⁽⁴⁹⁾ Não são conhecidos os papéis do sódio e das hormonas vasoativas na gênese da hipertensão. ^(68,69) Os níveis circulantes de prostaglandinas e norepinefrina são semelhantes entre os doentes normotensos e hipertensos. ⁽⁶⁹⁾ O fluxo sanguíneo renal relaciona-se com o volume quístico e reage bem à inibição do SRAA. Este, juntamente com a HTA é fator de risco para a progressão da doença renal. ⁽⁷³⁾

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE), com uma prevalência estimada de 20 a 40%, é uma complicação precoce da DPRAD, estando associada a arritmias, insuficiência cardíaca congestiva e aumento da mortalidade cardíaca. ⁽¹¹⁶⁾ No entanto, tem-se observado uma recente diminuição na incidência, talvez como resultado de diagnóstico mais precoce, associado a um tratamento e controlo da PA mais rígido e uso de antagonistas do SRAA. ^(56,57,116,117)

Os doentes com DPRAD têm também alterações no tecido conjuntivo, como aneurismas intracranianos (8%), doenças valvulares (25-30%), doença diverticular cólica (20-25%) e hérnias abdominais (10%).^(56,57,116,117)

Aneurismas - Apesar da prevalência de aneurismas intracranianos ser maior em doentes com DPRAD comparativamente à população em geral (4%-41.2% vs. 0.4%-6%) a taxa de mortalidade por rutura é semelhante (33-55%).⁽¹¹⁶⁾ A prevalência dos aneurismas aumenta com a idade.⁽⁵⁹⁾ A maioria dos aneurismas encontrados são de assintomáticos, de pequenas dimensões e 90% na circulação anterior, podendo no entanto ser a primeira manifestação da DPRAD.⁽¹¹⁷⁾ Os aneurismas podem produzir sintomas pela compressão de estruturas adjacentes, isquémia cerebral focal causada por embolismo ou, mais frequentemente, por rutura.⁽¹¹⁷⁾ A rutura de um aneurisma, com hemorragia subaracnoideia ou intracerebral, é uma das complicações mais sérias da DPRAD.⁽⁵⁰⁾ O sintoma mais comum da hemorragia subaracnoideia são cefaleias intensas de início súbito, frequentemente associadas a náuseas e a vômitos.⁽⁵¹⁾ Apesar de a maioria das primeiras hemorragias serem graves, até 38% dos doentes apresentam um história de cefaleias agudas ou transientes nos dias ou semanas que precedem a rutura, provavelmente após uma pequena hemorragia (*warning leak/sentinel bleed*).^(51,117) A rutura ocorre normalmente em doentes com menos de 50 anos e/ou hipertensão mal controlada e com aneurismas de maiores dimensões.⁽⁵¹⁾ Doentes com história familiar e com determinadas mutações têm também um maior risco.^(50,51) Contrariamente à população em geral, parece não haver predominância feminina na rutura dos aneurismas.⁽¹¹⁷⁾ A hemorragia subaracnoideia *major* tem um mau prognóstico.⁽¹¹⁷⁾ Na DPRAD existe também uma maior incidência de aneurismas e dissecação das coronárias.⁽⁵⁸⁾

Derrame Pericárdico - Na DPRAD existe também maior incidência de derrames pericárdicos, possivelmente devido a uma maior *compliance* do pericárdio parietal.⁽⁵⁸⁾ Normalmente são bem tolerados e sem grande importância clínica, apesar de frequentemente serem derrames de tamanho moderados a grandes.⁽⁵⁸⁾

Alterações Valvulares - As alterações valvulares são maioritariamente assintomáticas, com uma baixa incidência de sopros cardíacos.^(56,57) São normalmente achados ecográficos, onde o prolapso moderado da válvula mitral e a regurgitação aórtica

são as lesões mais frequentes.^(56,57) Menos frequente são as lesões que incluem a regurgitação mitral e/ou tricúspide.^(56,57) Apesar destas lesões poderem progredir com o tempo, raramente são necessárias substituições valvulares.⁽¹¹⁷⁾

Doença Diverticular - Os divertículos do cólon podem manifestar-se por dor abdominal (por vezes difícil de distinguir da dor induzida por quístos renais), diarreia e exame de sangue oculto nas fezes positivo.⁽⁶³⁾ Parece existir uma maior incidência de complicações nestes doentes, tais como a perfuração do cólon.⁽⁶³⁾ Divertículos no duodeno apresentam-se com náuseas, vômitos, dor abdominal, má absorção e obstrução dos ductos biliares ou pancreáticos. Existe também uma incidência aumentada de divertículos da meninge espinhal.⁽⁶³⁾

Existem várias manifestações extra-renais da DPRAD, que apesar de não afetarem a esperança de vida dos doentes, contribuem para uma morbidade significativa.⁽¹¹⁷⁾ É importante fazer o seu diagnóstico correto, tanto para reconhecer uma situação benigna, e nesse caso esclarecer o doente e evitar investigação inútil, como para, nas situações necessárias, iniciar medidas profiláticas ou terapêuticas.⁽¹¹⁷⁾

Diagnóstico

A DPRAD é uma doença muitas vezes silenciosa.⁽⁷⁴⁾ Como descrito previamente, tipicamente a DPRAD *PKD2* têm um fenótipo menos agressivo que a DPRAD *PKD1*, contudo nenhuma das duas é benigna.⁽⁴⁾ Na DPRAD *PKD2* o desenvolvimento dos quístos, o aparecimento da HTA, o início do declínio da TFG (cerca de duas décadas depois) e o desenvolvimento de DRT (idade média de 74 anos, contrariamente aos 54,3 anos na DPRAD *PKD1*) ocorrem tipicamente mais tardiamente.⁽⁴¹⁾ Estas características levam a um aumento do número de falsos-negativos na investigação, levando a que a DPRAD *PKD2* acabe por ser subdiagnosticada, ou apenas identificada mais tarde.⁽³⁾ O diagnóstico de DPRAD baseia-se na presença/ausência de história familiar, a idade do doente e no estudo imagiológico dos rins, cujos achados típicos incluem rins de grandes dimensões com quístos espalhados pelos rins.^(3,49) O exame de imagem mais usado é a ecografia renal, pelo baixo custo e alta segurança.^(3,49) Certas situações, como por exemplo em indivíduos mais jovens, podem requerer o uso de testes genéticos para estabelecer um diagnóstico definitivo.^(3,49) No entanto, este não é feito de rotina, pelas dificuldades em analisar o gene *PKD1* e pelo alto custo associado, estando praticamente reservado para a avaliação de potenciais dadores familiares, casos de recém nascidos com doença precoce e apresentações atípicas (principalmente em doentes com história familiar negativa).⁽²⁾

Em indivíduos pré-sintomáticos em risco (história ou suspeita de DPRAD em familiares de 1º grau) com menos de 18 anos, não é recomendado o rastreio da DPRAD, sendo aconselhado apenas a vigilância destes indivíduos.⁽¹⁾ Esta recomendação advém da falta de tratamento eficaz para a DPRAD e das potenciais consequências negativas de um diagnóstico pré-sintomático (profissionais, educacionais, emocionais e seguros médicos).⁽³⁾ Apesar de não recomendado, a ecografia pode ser usada numa avaliação inicial pela sua segurança e baixo custo, sendo, no entanto, em 50% dos casos inconclusiva.⁽⁷⁸⁾ A presença de um quisto, entre os 0 e os 15 anos, permite o diagnóstico de DPRAD.⁽⁷⁸⁾

Em indivíduos em risco com mais de 18 anos, devem ser consideradas, juntamente com o doente, as vantagens e as desvantagens de um diagnóstico.^(1,3) Normalmente os benefícios acabam por ser superiores.^(1,3) No entanto, um diagnóstico deve ser sempre precedido de um aconselhamento por profissionais experientes.⁽³⁾ Um diagnóstico precoce além de dotar o doente de conhecimento e de o tranquilizar caso negativo, permite

realizar um planeamento familiar apropriado, detetar e tratar complicações associadas à DPRAD, e selecionar familiares saudáveis como possíveis doadores renais.⁽³⁾ O diagnóstico é facilitado em doentes sintomáticos e com história familiar, confirmado através dos critérios ecográficos descritos à frente.⁽³⁾

Os critérios ecográficos para o diagnóstico/exclusão da DPRAD variam consoante a idade e o conhecimento do genótipo familiar.⁽¹⁾ Estes critérios foram inicialmente criados para a DPRAD *PKD1* e posteriormente alargados para incluir doentes com DPRAD *PKD2* e com genótipo desconhecido.⁽¹⁾ Encontram-se descritos na tabela 1.

| Diagnóstico | | | | | | | |
|-------------|-----------------------------|----------|-------|-------|-------|--------------|-------|
| Idade | Critérios | Genótipo | | | | | |
| | | PKD1 | | PKD2 | | Desconhecido | |
| | | S | VPP | S | VPP | S | VPP |
| 15-29 | ≥3 quisto uni ou bilaterais | 94,3% | 100% | 69,5% | 100% | 81,7% | 100% |
| 30-39 | ≥3 quisto uni ou bilaterais | 96,6% | 100% | 94,9% | 100% | 95,5% | 100% |
| 40-59 | ≥2 quistos em cada rim | 92,6% | 100% | 88,8% | 100% | 90,0% | 100% |
| >60 | ≥4 quisto em cada rim | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Exclusão | | | | | | | |
| Idade | Critérios | Genótipo | | | | | |
| | | PKD1 | | PKD2 | | Desconhecido | |
| | | E | VPN | E | VPN | E | VPN |
| 15-29 | 0 quistos renais | 97,6% | 99,1% | 96,6% | 83,5% | 97,1% | 90,8% |
| 29-39 | 0 quistos renais | 96% | 100% | 93,8% | 96,8% | 94,8% | 98,3% |
| 40-59 | 0 quistos renais | 93,9% | 100% | 93,7% | 100% | 93,9% | 100% |

Tabela 1- Critérios ecográficos para o diagnóstico/exclusão da DPRAD. ^(3,75,76,77)

Critérios derivados de ecografia convencional capaz de detetar quistos com mais de 1 cm.

E- Especificidade. S-Sensibilidade. VPP- valor preditivo positivo. VPN – valor preditivo negativo.

A presença de pelo menos um familiar que desenvolveu DRT antes dos 55 anos é altamente preditivo de uma mutação *PKD1* (VPP 100% e sensibilidade de 72%).⁽¹⁾ Contrariamente, um familiar com uma função renal suficiente ou com DRT após os 70 anos era muito indicativo de uma mutação *PKD2* (VPP 100% e sensibilidade de 74%).⁽¹⁾

Os critérios ecográficos convencionais são subótimos para o diagnóstico/exclusão em doentes com menos de 40 anos (muitas vezes avaliados como doadores renais).⁽¹⁾ Neste caso, a presença de menos de 5 quistos na RM permite a exclusão da doença.⁽¹⁾

Em doentes em risco para DPRAD *PKD1*, de famílias com mutações patogénicas conhecidas, o teste genético pode ser mais custo-efetivo que a ecografia.⁽³⁾

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) também podem ser usadas no diagnóstico da DPRAD, contudo é necessário salientar que o uso destes critérios em RM ou TC resulta num elevado número de falsos-positivos, devido a sua maior sensibilidade em detetar quistos renais.⁽³⁾ De acordo com o estudo TRISP (*Toronto Radiologic Imaging Study of Polycystic Kidney Disease*) a deteção de 10 ou mais quistos por RM é suficiente para o diagnóstico entre os 16 e os 40 anos, e menos de 4 quistos para excluir a doença.⁽⁷⁷⁾ Na situação de uma ecografia inconclusiva, tanto a TC como a RM podem demonstrar a presença de números quistos de pequenas dimensões e excluir a necessidade de testes genéticos.⁽³⁾

A DPRAD pode, em 10% a 15% dos casos, ser diagnóstica pela apresentação clínica e estudos imagiológicos num doente sem antecedentes familiares. Estes casos devem-se a mutações *de novo*, mosaicismo, DPRAD *PKD2*, mutações não-truncantes ou pela falta dos registos médicos dos pais.⁽¹⁾ Nestes casos, não existe um número específico que permita o diagnóstico de DPRAD, devendo este ser suspeitado na presença de mais de 10 quistos em cada rim (número definido arbitrariamente), na ausência de sinais ou sintomas de outra doença renal quística, e particularmente se o volume renal estiver aumentado e existirem quistos hepáticos.⁽³⁾

Quando os exames imagiológicos são inconclusivos e/ou existe a necessidade de fazer um diagnóstico definitivo, devem ser considerados testes genéticos.^(1,79) Estes poderão ser feitos por “*linkage*” de ADN (agora raramente usado) ou através da pesquisa direta das mutações.⁽¹⁾

O diagnóstico pré-implantatório já foi usado com sucesso em doentes com DPRAD e deve ser incluído na discussão do planeamento familiar.⁽¹⁾

O diagnóstico pré-natal raramente é considerado em patologias como a DPRAD, que não afetam o intelecto e têm algumas terapêuticas eficazes.⁽⁸⁰⁾ A exceção serão famílias com história de início precoces das manifestações de DPRAD numa criança, que sugira a recorrência num irmão.⁽⁸⁰⁾

Os diagnósticos diferenciais da DRPAD incluem várias patologias, devendo-se ter em conta a idade, as manifestações e os antecedentes pessoais dos doentes.⁽³⁾ Estes incluem patologias benignas como a presença quistos benignos, a patologias como a doença poliquística renal adquirida (associada à doença renal crónica), espongiase

medular renal, a doença poliquística renal autossómica recessiva, esclerose tuberosa, entre outros.⁽³⁾

Tratamento

Não está provado que algum tratamento seja capaz de prevenir ou evitar a progressão da DPRAD.⁽¹⁾ Algumas terapias promissoras, como os antagonistas dos recetores da vasopressina, aumento da ingestão hídrica, inibição máxima do sistema renina-angiotensina-aldosterona, uso de inibidores do *mammalian target of rapamycin* (mTOR) e controlo rigoroso da PA estão a ser estudados.⁽⁸¹⁾ O tratamento dos doentes com DPRAD inclui medidas nefroprotetoras, como o controlo de PA rigoroso, a restrição de proteínas e sal na dieta e estatinas, que poderão prevenir a progressão da doença e reduzir a mortalidade cardiovascular.⁽⁸¹⁾ Adicionalmente, são usadas terapêuticas de suporte, incluindo controlo da dor, repouso na cama durante a hematúria macroscópica e tratamento das infeções são os pilares da terapêutica.⁽⁸¹⁾

Os doentes com DPRAD têm maior risco para desenvolver HTA e eventos cardiovasculares comparando com a população em geral, sendo que estes são a principal causa de mortalidade nesta doença.⁽⁸²⁾

Hipertensão Arterial - O controlo rigoroso da hipertensão arterial poderá atrasar a progressão da DPRAD e diminuir o risco cardiovascular destes doentes.⁽⁸¹⁾ Existem dados limitados para a definição de alvos específicos de PA para a DPRAD, sendo por isso usados os valores definidos para doenças renais crónicas de PA inferior a 140/90mmHg.⁽¹⁾ O estudo HALT-PKD comparou o efeito de PA inferiores a 110/75mmHg com PA de 120-130/70-80mmHg.⁽¹⁾ A primeira associou-se a um menor VRT, a uma menor taxa de excreção de albumina e um índice de massa ventricular inferior, contudo não houve uma diferença significativa de TFG aos 5 anos.⁽¹⁾ O controlo da HTA pode ser conseguido através de modificações do estilo de vida e uso de fármacos.⁽¹⁾ Apesar da HTA ser multifatorial, existe um aumento da atividade do SRAA e expansão do volume extracelular, ambos os quais contribuem para a HTA. Por esse motivo, os fármacos iniciais de eleição são os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA).⁽⁸²⁾ Em doentes intolerantes a IECA (tosse ou angioedema), devem ser considerados os antagonistas da angiotensina II (ARA-II).⁽⁸³⁾ Alguns estudos também sugerem que o tratamento com IECA ou ARA-II poderá diminuir a progressão da DPRAD, principalmente caso haja proteinúria.⁽⁸³⁾ Não foram demonstrados benefícios de terapêutica combinada de IECA e ARA-II em contraste com apenas um IECA.⁽⁸⁴⁾ Não

existe consenso nos fármacos de 2º linha no tratamento da HTA em doentes com DPRAD, devendo-se ter em conta as comorbilidades dos doentes. ⁽⁸⁴⁾

Hiperlipidémia - A hiperlipidémia deve ser tratada agressivamente nestes doentes, uma vez que a doença renal crónica (DRC) é considerada um equivalente de risco da doença coronária cardíaca. ⁽⁸⁶⁾ As estatinas, como inibidores da HMG-CoA, são uma das terapêuticas mais bem sucedidas na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, e alguns estudos sugeriram que tanto pela sua capacidade em diminuir os lípidos como pelos seus efeitos pleiotrópicos (melhoria da disfunção vascular, inibição das respostas inflamatórias, estabilização das placas arterioscleróticas e modulação da atividade pró-coagulante e das plaquetas) poderiam ajudar a preservar a função renal. ⁽⁸⁷⁾ Não existem, contudo, estudos que demonstrem que as estatinas previnam a DRT em adultos com DPRAD, apesar dos efeitos benéficos no fluxo sanguíneo e na função endotelial. ⁽⁸⁷⁾

Antagonistas dos recetores da V2 – A arginina vasopressina (AVP) está envolvida no transporte de água e sal no epitélio renal, principalmente através dos recetores V2. ⁽¹²⁰⁾ Os doentes com DPRAD possuem níveis elevados de AVP circulante. ⁽¹²⁰⁾ Pensa-se que o bloqueio dos recetores V2 da vasopressina possa limitar o crescimento quístico assim como atrasar a disfunção renal progressiva da DPRAD e ser benéfico para o controlo da pressão arterial. ^(88,89,120) Tendo em conta o possível efeito do cAMP na DPRAD, estes antagonistas poderão intervir na doença ao diminuir as concentrações de cAMP intracelular. ^(88,89) A terapêutica com tolvaptano (antagonista dos recetores V2 da vasopressina) foi avaliada no estudo TEMPO, que demonstrou um efeito benéfico ao atrasar a expansão do VRT e o declínio da função renal. ^(88,89) Também foi reportado que o tolvaptano atrasava em cerca de 6,5 anos o início de DRT e aumentava a esperança média de vida em média 2,6 anos. ⁽¹¹⁶⁾ Apesar de estar associado com algumas melhorias clínicas, o uso de tolvaptano está associado a efeitos adversos significativos e frequentes, devido ao aumento de aquarese, como a poliúria, polidipsia, noctúria e o aumento da frequência urinaria, que limitam o tratamento. ^(88,89,120) Efeitos adversos severos ocorreram em pelo menos 0.5% dos doentes, e incluíram elevação das enzimas hepática (com potencial insuficiência hepática aguda), dor no peito e cefaleias, que regrediram após cessação da terapêutica. ^(88,89) Apesar destes, havia uma menor frequência

de efeitos adversos relacionados com DPRAD (dor renal, hematúria, infecções do trato urinário e dor lombar).^(88,89) A terapêutica com Tolvaptano não tem efeito nos quistos hepáticos.^(88,89)

Ingestão Hídrica - Uma ingestão hídrica intensa pode potencialmente diminuir os níveis plasmáticos de vasopressina e assim inibir o crescimento quístico na DPRAD.⁽⁹¹⁾ A ingestão de 3L/dia de água é capaz de suprimir a osmolaridade urinária e parcialmente os níveis séricos de vasopressina, assim como compensar os defeitos de concentração e diminuir a nefrolitíase.⁽⁹²⁾ Ingestões de maior quantidade poderão resultar numa inibição completa da vasopressina.⁽⁹²⁾ Apesar dos possíveis efeitos benéficos, é necessário ter em conta que a ingestão destas quantidades de água é extremamente difícil.⁽⁹²⁾ Em doentes com dietas baixas em sal ou diuréticos (como muitos com DPRAD) é necessário ter em conta a possibilidade de hiponatrémia, sendo prudente monitorizar a natrémia.⁽⁴⁾

Somatostatina - A somatostatina é um aminoácido secretado pelo pâncreas, trato gastrointestinal, sistema nervoso e tiroide que se pensa inibir a adenil ciclase e os eventos pós-cAMP.⁽¹²⁰⁾ A somatostatina atua, entre outros, nos recetores SST2, inibindo a acumulação de cAMP tanto nos rins como no fígado.^(93,94,95,96) A terapêutica com análogos de somatostatina pretende regular a atividade do epitélio tubular que recobre os quistos, ao mediar o transporte de cloreto secundário, e assim reduzir a quantidade fluído acumulada nos quistos renais e hepáticos.^(93,94,95,96) Estudos com octeotride (somatostatina de longa ação) indicaram uma ação benéfica deste sobre o volume renal e hepático total, assim como uma melhoria na perceção da dor e na realização de atividade física.^(93,94,95,96,97,120) Em apenas um estudo se observou um menor taxa de declínio do TFG, ainda que não-significativa, sugerindo os autores que doentes tratados com octeotride pudessem ter uma maior preservação da TFG a longo prazo.^(93,94,95,96,97,120) Contudo, apesar do aparente efeito benéfico do octeotride observados nos estudos, é sugerido que este possa ser atenuado após os primeiros dois anos de terapêutica, sendo necessária a realização de novos estudos, com mais doentes e durante mais tempo, para determinar os benefícios da somatostatina a longo prazo.^(97,98,99)

Inibidores da via mTOR – Pelas observações feitas em modelos animais de DPRAD do envolvimento da cinase mTOR na proliferação e crescimento do epitélio quístico, foram propostos o uso de inibidores da via mTOR (rapamicina, everolimus, serolimus) para o tratamento da DPRAD.⁽¹²⁰⁾ Os estudos realizados revelaram, no entanto, efeitos discordantes.^(100,101,102,103) Apesar de alguns estudos sugerirem efeitos positivos no VRT e volume hepático, noutros tal benefício não foi observado.^(100,101,102,103) Em nenhum estudo se verificou alterações no declínio da eTFG.^(100,101,102,103)

Foi sugerido que a falta de benefício do everolimus poderia advir do início tardio dos fármacos, em indivíduos já com fibrose e descida mantida da eTFG, ou da curta duração do tratamento.^(104,105) A falta de efeito do sirolimus poderia ser potencialmente atribuída a níveis subterapêuticos do fármaco, uma vez que em modelos animais são necessários níveis dez vezes superiores para surtir efeito.^(104,105,106) Doses mais elevadas estarão no entanto, associadas a mais efeitos adversos, que poderão potencialmente ser reduzidos pelo uso de fármacos conjugados com o folatos com ação direcionada apenas ao rim.^(107,120)

Dor Quística - A dor é a manifestação renal mais comum da DPRAD, podendo ter várias causas.⁽¹¹⁰⁾ A RM permite distinguir entre uma causa mecânica de dor lombar, causada pelo aumento quístico, de uma rutura ou infeção.⁽¹¹⁶⁾ Caso se suspeite da nefrolitíase, deve-se iniciar a investigação com uma ecografia ou TC abdominal.⁽¹¹⁶⁾ O alívio da dor inclui repouso e analgesia de acordo com a escala de terapêutica analgésica da OMS.⁽¹⁾ Devem ser evitados tratamentos prolongados com fármacos nefrotóxicos.⁽⁴⁹⁾ Em situações de crescimento quístico, a aspiração cirúrgica ou esclerose dos quístos constitui um dos métodos mais eficazes de alívio da dor.⁽⁸³⁾ A aspiração percutânea dos quístos é útil para determinar se uma terapêutica mais permanente, como a esclerose quística ou a fenestração quística laparoscópica, será útil.⁽¹⁾ Outras terapêuticas como o bloqueio do plexo celíaco, ablação por radiofrequência e a estimulação da medula espinhal, simpatoesplancoectomia e deservação renal laparoscópica e percutânea também já foram usadas.⁽¹⁾ Em situações de DRT, a nefrectomia ou a embolização da artéria renal poderá também ser considerada.⁽⁸³⁾

Hematúria - A hematúria resolve normalmente entre 2 a 7 dias com terapia conservadora (repouso no leito, hidratação e analgesia).^(43,44) Ocasionalmente a hemorragia

pode persistir durante semanas, devendo-se excluir uma neoplasia nestes casos.⁽¹⁾ Hemorragias mais severas e duradoras podem requer tratamento por embolização arterial percutânea ou até nefrectomia.^(43,44)

Nefrolitíase - A nefrolitíase e as calcificações das paredes quísticas são comuns na DPRAD e, devido à presença dos quístos, a TC é o melhor exame para o diagnóstico.⁽¹⁾ A TC de dupla-energia, consegue ainda diferenciar os cálculos de ácido úrico dos cálculos com cálcio.⁽¹⁾ Na nefrolitíase de ácido úrico, na nefrolitíase de oxalato de cálcio hipocitratúrica e em defeitos de acidificação distal, o tratamento de eleição é o citrato de potássio.⁽¹⁾ O tratamento da nefrolitíase também pode ser feito por nefrostomia percutânea ou litotricia extracorporeal, contudo a presença de quístos pode dificultar o uso destas terapêuticas comparativamente as situações idiopáticas.^(1,48) Apesar disso, não parece existir aumento das complicações comparativamente com a população em geral.⁽¹⁾ Também tem sido usada de forma segura e eficaz a uterorenoscopia flexível com fragmentação a laser, que possui um menor risco de perda traumática de nefrónios.⁽¹⁾

Infeções Urinárias - As infeções urinárias têm uma morbidade aumentada na DPRAD devendo por isso ser tratadas rapidamente com antibioterapia de acordo com as culturas. Em caso de infeções de repetição devem ser procuradas outras complicações como obstruções, infeções quísticas ou nefrolitíase.⁽¹¹⁹⁾

Infeções Quísticas - As infeções quísticas devem ser tratadas com antibioterapia, com as quinolonas consideradas a terapêutica de primeira linha (devido à acumulação no quisto).⁽¹¹⁹⁾ Pode também ser usado o trimetropim-sulfametazole.⁽¹⁾ A drenagem percutânea dos quístos pode ser considerada em situações em que não haja resposta à terapêutica ou na presença de um quisto maior que 5 cm onde existe suspeita de infeção.⁽¹¹⁹⁾

Aneurismas - Como referido anteriormente, os doentes com DPRAD têm uma incidência aumentada de aneurismas.⁽¹¹⁵⁾ Não existem fatores de risco para a rutura de aneurismas intracranianos para além de antecedentes familiares de rutura.⁽¹⁾ Apesar de a rutura ocorrer mais tardiamente na população em geral parece não haver diferenças na taxa de rutura entre esta e os doentes com DPRAD.⁽¹⁾ Não é recomendado que se pesquise

em crianças (<18 anos) com DPRAD, pois a ruptura de aneurismas em crianças é extremamente rara.⁽¹¹⁵⁾ O rastreio de aneurismas não é recomendado para todos os doentes com DPRAD, pois, na maioria, os resultados apresentam aneurismas de pequenas dimensões com baixo risco de ruptura e porque a reparação profilática de um aneurisma pode ser arriscada.⁽¹⁾ Em doentes de alto-risco com boa esperança de vida é recomendada a pesquisa de aneurisma por rotina.^(1,4,115) Nestes doentes incluem-se doentes com antecedentes pessoais de ruptura de aneurismas, história familiar de hemorragia intracraniana ou de aneurisma cerebral, sintomas de alerta, profissão de alto risco (em que a perda súbita da consciência coloque o doente ou terceiros em risco extremo), cirurgia prévia que possa estar associada a instabilidade hemodinâmica, HTA e situações em que o doente permanece ansioso apesar da situação ter sido explicada.^(1,4,115) Doentes com aneurismas intracranianos pequenos e não tratados devem ser reavaliados a cada 6-24 meses.⁽¹⁾ Devem ser recomendada a evicção de todos os fatores de risco cardiovasculares.⁽¹⁾

Em doentes com estudos radiográficos inicialmente negativos, mas com antecedentes familiares de aneurisma, hemorragia intracerebral ou AVC, repete-se o rastreio de 5 em 5 anos.^(1,115) O *gold standard* para o rastreio é a RM “tempo-de-voe” sem gadolínio.⁽¹⁾ A angio-TC de alta resolução poderá também ser usada.⁽¹¹⁵⁾

Terapêutica Renal de Substituição - Todos os doentes com DPRAD que progridem para DRT vão requerer terapêutica renal de substituição (TRS), podendo esta ser na forma de transplantação ou diálise.⁽¹⁾ O tratamento de eleição da DRT é a transplantação, de preferência de um dador vivo e idealmente antes do início da diálise, pois estará associada a um melhores *outcomes*.⁽¹⁾ Quando não é possível a transplantação, a diálise, quer a peritoneal quer a hemodiálise, constitui uma alternativa.⁽¹⁾ Doentes com DPRAD têm no geral melhores *outcomes* com a diálise comparativamente a doentes com outras causas de DRT.^(49,82) A sobrevivência de doentes com DPRAD submetidos a diálise poderá ser entre 10 a 15% (aos 5 anos) mais elevada que em doentes com outras causas de DRT, incluindo doentes não diabéticos.⁽⁸²⁾ Isto está primariamente relacionado com a menor incidência de doença coronária nestes doentes.⁽⁸²⁾ Este benefício de sobrevivência também é observado na diálise peritoneal, havendo mesmo evidência, apesar de limitada, que doentes com DPRAD submetidos a diálise peritoneal poderão ter até maior taxas de sobrevivência quando comparados à hemodiálise.⁽¹⁰⁹⁾ A diálise peritoneal não está contraindicada na DPRAD, no entanto, dado o volume intra-

abdominal significativo que os rins podem atingir, pode haver alguma intolerância a um aumento adicional do volume abdominal condicionado pelo líquido dialisante necessário.⁽⁸¹⁾ Para além disso, poderá haver um maior risco para complicações como peritonite secundária, associada a infeções quísticas, maior risco de hérnias umbilicais e inguinais e diverticulites.⁽¹⁰⁸⁾

Nefrectomia - A nefrectomia é evitada sempre que possível em doentes com DPRAD.^(81,112,113) É mais frequentemente considerada em situações de dor constante, que necessitam de medicação opióide ou associada a uma grande redução da qualidade de vida ao longo de um grande período de tempo (meses).^(81,112,113) Em raras situações os doentes requerem nefrectomia de um ou de ambos os rins.^(81,112,113) Estas incluem infeções urinárias recorrentes, dor cónica, carcinoma das células renais (CCR), hematuria crónica que requer transfusões recorrentes e para acomodar melhor o aloenxerto.^(81,112,113)

A nefrectomia poderá também ser benéfica em doentes com ITU's recorrentes que não curam com antibioterapia, frequentemente associadas a diminuição da função renal e a nefrolitíases complicadas (*staghorn calculi*).^(81,112,113) Infeções císticas isoladas devem ser primeiro abordadas com antibióticos de longo-termo ou descompressão cística antes de considerar nefrectomia.^(81,112,113)

Nefrectomia uni ou bilateral também pode ser considerada antes do transplante renal na presença de infeção recorrente, limitação marcada nas atividades diária, fadiga, anorexia, malnutrição, suspeita de malignidade, extensão do rim poliquístico nativo ao potencial local cirúrgico pélvico.

Laparoscopia - A remoção laparoscópica de quístos renais é cada vez mais usada como alternativa a nefrectomia.^(110,114) No geral, os *outcomes* são semelhantes com a nefrectomia realizada pré, durante, ou pós-transplantação renal, mas a transplantação concomitante com nefrectomia está associada a maior satisfação dos doentes.⁽¹¹⁴⁾

Monitorização da Evolução da Doença

Não existem terapêuticas que aumentem a sobrevivência na DPRAD.⁽¹⁾ A deteção precoce e tratamento de complicações da DPRAD contribuem para uma provável melhoria na qualidade e sobrevivência dos doentes, devendo-se ter particularmente atenção às complicações cardiovasculares, uma vez que são uma causa comum de morbilidade e mortalidade na DPRAD. O desenvolvimento de HTA significa progressão da doença e deve ser tratada agressivamente.⁽⁴⁾ Para monitorizar a progressão da DPRAD a TGF não é muito informativa, uma vez que se mantém normal durante décadas.^(42,83,88) O VRT relacionado com a idade, permite identificar os doentes com uma doença progressiva, fornecendo uma boa estimativa do desenvolvimento quístico e correlacionando-se com a dor, HTA, hematúria macroscópica, proteinúria ou albuminúria e perda da função renal.^(42,83,88) Um VRT elevado, principalmente em conjunto com a idade e função renal, identifica indivíduos em risco de progressão para DRT.⁽¹⁾ O VRT pode ser medido recorrendo a ecografia, TC ou RM. A ecografia é operador-dependente, menos reproduzível, menos precisa e pode sobrestimar o VRT quando comparada com a TC e a RM.⁽¹⁾ A TC estão associadas a uma grande exposição a radiação, contrariamente às RM, que fornecem a mesma informação e não requerem gadolínio, eliminando o risco de fibrose sistémica nefrogénica.⁽¹⁾ A TC permite subdividir o tecido não-quístico em parênquima realçado e hiporealçado, pensando-se que este último represente tecido fibrótico não funcional.⁽¹⁾ A RM permite medir o fluxo sanguíneo renal, que está diminuído na DPRAD e se pensa que esteja associado a um mau prognóstico.⁽¹⁾

Fatores de Risco e Prognóstico

Já foram identificados vários fatores de risco para a DPRAD, entre os quais:

- Fatores genéticos: PKD1 vs PKD2; posição da mutação PKD1; genes modificadores da doença;
- Hipertensão arterial;
- Início precoce dos sintomas;
- Sexo masculino;
- Volume renal total;
- Aumento do índice de massa ventricular esquerda;
- Proteinúria detetável por *dipstick*;
- Baixo peso à nascença;
- Diminuição do fluxo renal sanguíneo;
- Aumento da excreção urinária de sódio;
- Aumento do colesterol LDL; Baixo HDL;
- Aumento do copeptina plasmática (*surrogate* da vasopressina);
- Níveis sérios altos de ácido úrico;
- Hematúria macroscópica;
- Hiperlipidémia;
- Raça negra;
- Traço falciforme

Conclusão

A doença renal poliquística renal autossômica dominante é a doença hereditária renal mais frequente e está associada a um aumento significativo da morbidade e mortalidade dos doentes, continuando ao fim de 300 anos incurável. Apesar dos avanços feitos na compreensão desta patologia, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela formação e crescimento quístico continuam elusivos. Apesar disso, estudos feitos em modelos animais e doentes com DPRAD, permitiram a detecção de anomalias em vias celulares e a colocação de hipóteses que nos ajudam a compreender melhor esta patologia e a identificar novos alvos terapêuticos com objetivo de atrasar ou mesmo evitar a evolução quística e melhorar a qualidade de vida do doente. No entanto, são ainda necessários novos estudos, controlados e aleatorizados, para definir os papéis destas novas terapêuticas, assim como identificar novos alvos.

A verdade é que o futuro dos doentes com DPRAD parece estar a melhorar e que, apesar de tudo, estes têm melhores resultados com terapêutica renal de substituição que doentes com outras patologias renais.

Bibliografia

1. Chapman, A.B.; Devuyst, O.; Eckardt, K.; Gansevoort, R. T.; Harris, T. et al (2015) Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* doi:10.1038/ki.21015.59
2. Ong, Albert C. M.; Devuyst, O.; Knebelmann, Bertrand; Walz, Gerd, (2015) Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet* 385:1993-2002
3. Torres, Vicent E.; Bennet, William M. (2015) Diagnosis of and screening for autosomal dominant polycystic kidney disease. Uptodate.
4. Grantham, Jared J. (2008), Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, *NEJM* 359:1477-85
5. de Almeida E, A. Sousa, C Pires, J Aniceto, S Barros, M Martins Prata. (2001) Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in Alentejo, Portugal. *Kidney Int*; 59:2374.
6. Pei, York; Watnick, Terry; Bennet, William B. (2015), Genetics of autosomal dominant polycystic kidney disease and mechanisms of cyst growth. Uptodate
7. Pei, Y.; Paterson, A.D.; Wang, K.R., et al. (2001) Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Hum. Genet*; 68:355
8. De Almeida, Edgar; Prata, Mateus Martins; de Almeida, Salomé; Lavinha, João; (1999) Long-term follow-up of a family with autosomal dominant polycystic kidney disease type 3; *Nephrology Dialysis Transplantation* 14:631-634
9. Paul, BM.; Consugar, M.G.; Ryan, Lee M., et al. (2014) Evidence of a third ADPKD locus is not supported by re-analyses of designated PKD3 families. *Kidney International*; 85:383
10. Rossetti, S.; Consugar, M.B.; Chapman; A.B., et al. (2007) Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease, *J Am Soc Nephrol*, 18:2143
11. Hateboer, N.; van Dijk, M.A.; Bogdanova, N.; et. al. (1999) Comparison of phenotypes of polycystic Kidney disease type 1 and 2, *Lancet*; 353: 103-107

12. Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, et al. (2009) Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. *Kidney Int*; 75:848.
13. Pei Y, Lan Z, Wang K, et al. (2012) A missense mutation in PKD1 attenuates the severity of renal disease. *Kidney Int*; 81:412.
14. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM, et al. (2013) Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol*; 24:1006.
15. Wilson, Patricia D., (2004) Mechanisms of disease of polycystic Kidney Disease. *NEJM*; 350: 151-64
16. Ong; A.C., Harris, P.C. (2005) Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int*; 67:1234.
17. Geng L, Segal Y, Peissel B, et al. (1996) Identification and localization of polycystin, the PKD1 gene product. *J Clin Invest*; 98:2674.
18. Ibraghimov-Beskrovnaya O, Dackowski WR, Foggensteiner L, et al. (1997) Polycystin: *in vitro* synthesis, *in vivo* tissue expression, and subcellular localization identifies a large membrane-associated protein. *Proc Natl Acad Sci USA*; 94:6397.
19. Berbari NF, O'Connor AK, Haycraft CJ, Yoder BK. (2009) The primary cilium as a complex signaling center. *Curr Biol*; 19:R526.
20. Huan Y, van Adelsberg J. (1999) Polycystin-1, the PKD1 gene product, is in a complex containing E-cadherin and the catenins. *J Clin Invest*; 104:1459.
21. Gallagher AR, Germino GG, Somlo S.; (2010) Molecular advances in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*; 17:118.
22. Chauvet V, Qian F, Boute N, et al. (2002) Expression of PKD1 and PKD2 transcripts and proteins in human embryo and during normal kidney development. *Am J Pathol*; 160:973.
23. Grantham JJ. (1996) The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances. *Am J Kidney Dis* ; 28:788.
24. Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF, Germino GG. (1996) The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. *Cell*; 87:979.
25. Pei Y, Watnick T, He N, et al. (1999) Somatic PKD2 mutations in individual kidney and liver cysts support a "two-hit" model of cystogenesis in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*; 10:1524.

26. Piontek K, Menezes LF, Garcia-Gonzalez MA, et al. (2007) A critical developmental switch defines the kinetics of kidney cyst formation after loss of Pkd1. *Nat Med*; 13:1490.
27. Takakura A, Contrino L, Beck AW, Zhou J. (2008) Pkd1 inactivation induced in adulthood produces focal cystic disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:2351.
28. Happé H, Leonhard WN, van der Wal A, et al. (2009) Toxic tubular injury in kidneys from Pkd1-deletion mice accelerates cystogenesis accompanied by dysregulated planar cell polarity and canonical Wnt signaling pathways. *Hum Mol Genet*; 18:2532.
29. Persu A, Duyme M, Pirson Y, et al. (2004) Comparison between siblings and twins supports a role for modifier genes in ADPKD. *Kidney Int*; 66:2132.
30. Ibraghimov-Beskrovnaya O, Dackowski WR, Foggensteiner L, et al. (1997) Polycystin: *in vitro* synthesis, *in vivo* tissue expression, and subcellular localization identifies a large membrane-associated protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 94:6397.
31. Gardner KD Jr, Burnside JS, Skipper BJ, et al. (1992) On the probability that kidneys are different in autosomal dominant polycystic disease. *Kidney Int*; 42:1199.
32. Torres VE. (2009) Type II calcimimetics and polycystic kidney disease: unanswered questions. *J Am Soc Nephrol*; 20:1421.
33. Yang B, Sonawane ND, Zhao D, et al. (2008) Small-molecule CFTR inhibitors slow cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*; 19:1300.
34. Torres VE, Boletta A, Chapman A, et al. (2010) Prospects for mTOR inhibitor use in patients with polycystic kidney disease and hamartomatous diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*; 5:1312.
35. Rowe I, Chiaravalli M, Mannella V, et al. (2013) Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. *Nat Med*; 19:488.
36. Wei W, Popov V, Walocha JA, et al. (2006) Evidence of angiogenesis and microvascular regression in autosomal-dominant polycystic kidney disease kidneys: a corrosion cast study. *Kidney Int* 70:1261
37. Harris PC. (2009) 2008 Homer W. Smith Award: insights into the pathogenesis of polycystic kidney disease from gene discovery. *J Am Soc Nephrol*; 20:1188.

38. Fischer E, Legue E, Doyen A, et al. (2006) Defective planar cell polarity in polycystic kidney disease. *Nat Genet*; 38:21.
39. Chapin, H. C.; Caplan M.J. (2010) The cell biology of polycystic Kidney disease. *J Cell Biol*; 191:701-10
40. Torres, V. E.; Harris, P. C. (2014) Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*; 25:18-32
41. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, et al. (1999) Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet*; 353:103.
42. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. (2012) Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*; 7:479.
43. Gabow PA. (1993) Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*; 329:332.
44. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. (1992) Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*; 20:140.
45. Johnson AM, Gabow PA. (1997) Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*; 8:1560.
46. Torres VE. (2005) Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Kidney Int*; 68:2405.
47. Zitteba D, Boertien WE, van Beek AP, et al. (2012) Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. *Clin J Am Soc Nephrol*; 7:906.
48. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. (1993) Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*; 22:513.
49. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. (2007) Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*; 369:1287.
50. Watson ML. (1997) Complications of polycystic kidney disease. *Kidney Int*; 51:353.
51. Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO. (1992) Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*; 3:88.

52. Chauveau D, Fakhouri F, Grünfeld JP. (2000) Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol*; 11:1767.
53. Torres VE, Chapman AB, Perrone RD, et al. (2012) Analysis of baseline parameters in the HALT polycystic kidney disease trials. *Kidney Int*; 81:577.
54. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, et al. (2006) 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*; 1:64.
55. Higashihara E, Aso Y, Shimazaki J, et al. (1992) Clinical aspects of polycystic kidney disease. *J Urol*; 147:329.
56. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, et al. (1988) Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*; 319:907.
57. Lumiaho A, Ikäheimo R, Miettinen R, et al. (2001) Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis*; 38:1208.
58. Basile C, Lucarelli K, Langialonga T. (2009) Spontaneous coronary artery dissection: One more extrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease? *J Nephrol*; 22:414.
59. Torra R, Nicolau C, Badenas C, et al. (1996) Abdominal aortic aneurysms and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*; 7:2483.
60. Li Vecchi M, Cianfrone P, Damiano R, Fuiano G. (2003) Infertility in adults with polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*; 18:190.
61. Fang S, Baker HW. (2003) Male infertility and adult polycystic kidney disease are associated with necropermia. *Fertil Steril*; 79:643.
62. Abderrahim E, Hedri H, Lâabidi J, et al. (2004) Chronic subdural haematoma and autosomal polycystic kidney disease: report of two new cases. *Nephrology (Carlton)*; 9:331.
63. Schievink WI, Torres VE. (1997) Spinal meningeal diverticula in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*; 349:1223.
64. Heinonen PK, Vuento M, Maunola M, Ala-Houhala I. (2002) Ovarian manifestations in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*; 40:504.

65. Ecler T, Schrier RW. (2001) Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol*; 12:194.
66. Oflaz H, Alisir S, Buyukaydin B, et al. (2005) Biventricular diastolic dysfunction in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*; 68:2244.
67. Almeida EA, Oliveira EI, Lopes JA, et al. (2006) Tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular function in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*; 47:587.
68. Barrett BJ, Foley R, Morgan J, et al. (1994) Differences in hormonal and renal vascular responses between normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and unaffected family members. *Kidney Int*; 46:1118.
69. Bell PE, Hossack KF, Gabow PA, et al. (1988) Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*; 34:683.
70. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. (1990) The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*; 323:1091.
71. Torres VE, Donovan KA, Scicli G, et al. (1992) Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*; 42:364.
72. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, et al. (1990) Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*; 38:1177.
73. Torres VE, King BF, Chapman AB, et al. (2007) Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2:112.
74. Davies F, Coles GA, Harper PS, et al. (1991) Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. *Q J Med*; 79:477.
75. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. (2009) Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*; 20:205.
76. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al. (1994) Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet*; 343:824.
77. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, et al. (2015) Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*; 26:746.

78. Chapman AB. (2007) Autosomal dominant polycystic kidney disease: time for a change? *J Am Soc Nephrol*; 18:1399.
79. Huang E, Samaniego-Picota M, McCune T, et al. (2009) DNA testing for live kidney donors at risk for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplantation*; 87:133.
80. Sujansky E, Kreutzer SB, Johnson AM, et al. (1990) Attitudes of at-risk and affected individuals regarding presymptomatic testing for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med Genet*; 35:510.
81. Chapman, AAB; Rahbari-Oskoui, FF; MSCR; Bennet, WM (2015) Course and treatment of autossomal dominant polycystic kidney disease. Uptodate; acedido em 10/01/16.
82. Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. (2001) Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis*; 38:777.
83. Schrier RW. (2009) Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*; 20:1888.
84. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. (2014) Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*; 371:2255.
85. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. (2014) Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*; 371:2267.
86. Chapman, AAB; Rahbari-Oskoui, FF; MSCR; Bennet, WM (2015) Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. Uptodate; acedido em 10/01/16.
87. Namli S, Oflaz H, Turgut F, et al. (2007) Improvement of endothelial dysfunction with simvastatin in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ren Fail*; 29:55.
88. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. (2011) Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol*; 6:2499.
89. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. (2012) Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*; 367:2407.
90. Wüthrich RP, Mei C. (2012) Aquaretic treatment in polycystic kidney disease. *N Engl J Med*; 367:2440.

91. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. (2009) A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*; 4:1140.
92. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. (2010) A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*; 5:693.
93. Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P, et al. (2005) Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*; 68:206.
94. Caroli A, Antiga L, Cafaro M, et al. (2010) Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol*; 5:783.
95. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. (2010) Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol*; 21:1052.
96. Caroli A, Perico N, Perna A, et al. (2013) Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*; 382:1485.
97. Hogan MC, Masyuk TV, Page L, et al. (2012) Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. *Nephrol Dial Transplant*; 27:3532.
98. Qian Q, Wang HY. (2013) ALADIN: wish granted in inherited polycystic kidney disease? *Lancet*; 382:1469.
99. Schrier RW. (2010) Randomized intervention studies in human polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol*; 21:891.
100. Qian Q, Du H, King BF, et al. (2008) Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol*; 19:631.
101. Perico N, Antiga L, Caroli A, et al. (2010) Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*; 21:1031.
102. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. (2010) Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*; 363:820.
103. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. (2010) Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*; 363:830.

104. Novalic Z, van der Wal AM, Leonhard WN, et al. (2012) Dose-dependent effects of sirolimus on mTOR signaling and polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*; 23:842.
105. Watnick T, Germino GG. (2010) mTOR inhibitors in polycystic kidney disease. *N Engl J Med*; 363:879.
106. Stallone G, Infante B, Grandaliano G, et al. (2012) Rapamycin for treatment of type I autosomal dominant polycystic kidney disease (RAPYD-study): a randomized, controlled study. *Nephrol Dial Transplant*; 27:3560.
107. Shillingford JM, Leamon CP, Vlahov IR, Weimbs T. (2012) Folate-conjugated rapamycin slows progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*; 23:1674.
108. Lederman ED, McCoy G, Conti DJ, Lee EC. (2000) Diverticulitis and polycystic kidney disease. *Am Surg*; 66:200.
109. Abbott KC, Agodoa LY. (2002) Polycystic kidney disease at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol*; 57:208.
110. Torres VE, Harris PC. (2009) Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int*; 76:149.
111. Ring T, Spiegelhalter D. (2007) Risk of intracranial aneurysm bleeding in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*; 72:1400.
112. Glassman DT, Nipkow L, Bartlett ST, Jacobs SC. (2000) Bilateral nephrectomy with concomitant renal graft transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol*; 164:661.
113. Fuller TF, Brennan TV, Feng S, et al. (2005) End stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy relative to kidney transplantation. *J Urol*; 174:2284.
114. Lipke MC, Bargman V, Milgrom M, Sundaram CP. (2007) Limitations of laparoscopy for bilateral nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol*; 177:627.
115. Torres, Vicent E.; Bennet, William M. (2015) extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. Uptodate.
116. AKOH, Jacob A. (2015) Current management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *World journal of nephrology*, 4.4: 468.

117. Pirson, Y. (2010). Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 17(2), 173-180.
118. Barua, M., Cil, O., Paterson, A. D., Wang, K. et. al (2009). Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(8), 1833-1838.
119. Sallée M, Rafat C, Zahar JR, et al. (2009) Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.*;4:1183-1189.
120. Teixeira, C., Costa, A. C., & de Almeida, E. A. (2014). Recent trials in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Port J Nephrol Hypert*, 28(3), 193-200.