



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Doença Renal Policística: uma revisão da literatura

Gabriel de Oliveira Meira Malheiros

Salvador (Bahia)

Junho de 2012

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de
Saúde, SIBI - UFBA.

M249 Malheiros, Gabriel de Oliveira Meira

Doença Renal Policística: uma revisão da literatura /
Gabriel de Oliveira Meira Malheiros. – Salvador, 2012.
41 f.

Orientadora: Prof^{ra}. Dr^a Normélia Maria Freire Diniz

Monografia (Graduação) – Universidade Federal da Bahia.
Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Doença Renal. 2. Função renal. 3. Rins. 4. Saúde. I.
Almeida, Antônio Raimundo Pinto de. II. Universidade Federal
da Bahia. III. Título.

CDU 616.61



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Doença Renal Policística: uma revisão da literatura

Gabriel de Oliveira Meira Malheiros

Professor-orientador: Antônio Raimundo Pinto de Almeida

Trabalho de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Junho de 2012

Monografia: **Doença Renal Policística: uma revisão da literatura**

Gabriel de Oliveira Meira Malheiros

Professor-orientador: Antônio Raimundo Pinto de Almeida

Professor co-orientador: Reinaldo Martinelli

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Maria Ermecília Melo (DEPMD, FMB)
- Maria Georgina Barbosa (DEPMD, FMB)

Membro Suplente:

- Antônio Alberto Lopes (Medicina Interna/Nefrologia e Medicina Baseada em Evidências, FMB)

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito (apto ou não apto), pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Clínica Médica da FMB-UFBA

Salvador (Bahia), Junho de 2012

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu orientador, pela sua disponibilidade de tempo e atenção, compreensão e incentivo à constante busca por melhoras no trabalho. Também agradeço ao professor Antônio Alberto Lopes, por ter me cedido dados epidemiológicos relevantes sobre o tema estudado em nosso estado, e a toda a minha família, em especial aos meus pais e irmão, pelo carinho, apoio e incentivo constantemente demonstrados, mesmo que à distância.

Sumário

Resumo.....	6
I.Introdução.....	7
I.1.Considerações gerais e epidemiologia.....	7
I.2.Histopatologia.....	9
I.3.Etiologia.....	11
I.4.Diagnóstico.....	11
I.5.Manifestações renais.....	12
I.6.Manifestações extra-renais.....	12
I.7.Tratamento.....	13
II.Materiais e Métodos.....	16
III.Discussão.....	17
IV.Conclusão.....	32
Referências.....	34

Resumo

Introdução e Objetivos : As doenças renais policísticas (DRP) constituem um grupo de patologias graves que podem levar o indivíduo à falência renal. Entre elas, destaca-se a forma autossômica dominante (DRPAD), que é a doença renal congênita mais frequente, afetando um em cada 400 a 1000 nascimentos. Cerca de 50% dos indivíduos com DRPAD têm falência renal por volta dos 60 anos, devido ao aumento de tamanho dos cistos e destruição do parênquima renal. Essa revisão busca trazer à pauta os principais aspectos relevantes acerca das DRP, como epidemiologia, diagnóstico precoce, comorbidades frequentes, benefícios e efeitos adversos das novas drogas que tiveram ensaios clínicos concluídos.

Materiais e Métodos : Foi realizada uma revisão da literatura, onde foram lidos os artigos mais recentes acerca das doenças renais policísticas, com foco na DRPAD. Os artigos foram retirados de fontes de literatura médica como pubmed e uptodate. O acesso se deu através do NAVE- UFBA e das bibliotecas do HUPES e FAMEB. Também foram obtidos dados do estudo do PROHEMO, através do Prof.Dr.Antônio Alberto Lopes.

Conclusão : A DRPAD é uma doença bastante complexa, que surge de alterações diversas nas vias de sinalização celular, envolvendo principalmente os cílios primários. A evolução natural da doença compreende crescimento cístico, formação de novos cistos e deterioração da função renal. É de fundamental importância o diagnóstico precoce através de exames como ultrassom, ressonância magnética e tomografia computadorizada. Deve-se atentar a sintomas como dor, hematúria e infecção cística, que ocasionalmente podem aparecer nos portadores da doença. O controle de comorbidades como hipertensão, proteinúria, aneurismas e hipertrofia ventricular esquerda é parte fundamental do tratamento da doença. O objetivo principal da terapêutica é a redução da morbi-mortalidade e controle das comorbidades. Ela pode ser dividida em medicamentosa e não medicamentosa. Na terapêutica medicamentosa utilizam-se drogas eficazes em reduzir o crescimento cístico e preservar a função renal. A terapêutica não medicamentosa consiste em procedimentos como punção e esclerose dos cistos em casos de complicações.

Palavras-Chave: Doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) ; Comorbidades; Função renal; Cílios primários; Diagnóstico; Tratamento; Manifestações extra-renais

I.Introdução

I.1 : Considerações Gerais e Epidemiologia

As doenças renais constituem um grupo de patologias graves que podem levar o indivíduo a ter complicações sistêmicas graves e vir a óbito se não forem tratadas adequadamente. Isso decorre do papel central desempenhado pelos rins numa variedade de funções fisiológicas, que incluem a depuração dos produtos de degradação nitrogenados, a regulação dos eletrólitos e do pH, a manutenção da pressão arterial, a regulação do volume, a ativação da vitamina D e a síntese da eritropoietina (1).

Dentre as doenças renais, têm ganhado grande importância as doenças renais policísticas (DRP), sobretudo as hereditárias: a Doença Renal Policística Autossômica Dominante (DRPAD) e a Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (DRPAR).

Estudos realizados pelo professor Antônio Alberto Lopes, através do PROHEMO, estimam que 5.3% dos casos de falência renal na Bahia sejam atribuídos à doença renal policística. Em relação à idade em que esses pacientes desenvolvem falência renal, verifica-se que na DRP isso ocorre mais tarde, quando comparada à idade média de ocorrência de falência renal nas outras causas (54.23 X 48.65 anos, com desvios padrão respectivamente

11.23 e 14.73 anos). Em relação à distribuição por sexo, verifica-se que 39,37% dos pacientes em diálise são do sexo feminino e 60,63% do sexo masculino. Entre os pacientes em diálise devido à doença renal policística, 42,65% são do sexo feminino. Verifica-se que 5.7% das mulheres e 5.0% dos homens em falência renal têm como etiologia a DRP.

A doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR) é caracterizada por mutação que torna a proteína fibrocistina defeituosa. Essa proteína compõe a estrutura primária dos cílios das células epiteliais tubulares e alterações em sua estrutura levam a desordens de polaridade e surgimento dos cistos (2). Essa patologia é um distúrbio infantil relativamente raro, que ocorre em 1:6.000 a 1:50.000 nascidos vivos (1). A DRPAR pode se manifestar em neonatos com crescimento renal exagerado, insuficiência renal intra-uterina, hipoplasia pulmonar, ou pode se apresentar mais tardiamente com insuficiência renal acompanhada de hipertensão portal e sistêmica (3).

A doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR) também está relacionada à doença de Caroli, rara síndrome congênita autossômica recessiva caracterizada por múltiplas dilatações saculares dos ductos biliares intra-hepáticos, predisposição à formação de cálculos biliares, colangite e cistos renais. É comum na infância e segunda década de vida, podendo estar associada a diferentes graus de cistos renais, ectasia tubular renal, nefrocalcinose, fibrose intersticial e insuficiência renal (4).

A doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) é desordem multifatorial caracterizada por cistos renais bilaterais e em outros órgãos como

fígado, pâncreas, membrana aracnóide e assim por diante (5). Geralmente acomete pacientes com idade adulta (1).

A DRPAD é a doença renal congênita mais comum, que afeta um em cada 400 a 1000 nascimentos. Aproximadamente 50% dos indivíduos com doença renal policística autossômica dominante têm estágio final de Insuficiência Renal Crônica (IRC) em torno dos 60 anos , devido ao aumento de tamanho dos cistos e destruição do parênquima renal (5).

A doença renal policística adquirida é uma complicação da doença renal em estágio final. Ao contrário das doenças renais policísticas hereditárias, nessa forma os rins apresentam tamanho reduzido ou normal e não há cistos em outros órgãos. Ocorre em pacientes com uremia prolongada, principalmente aqueles em hemodiálise há 3 anos ou mais, sendo sugerida a realização de ultrassonografia renal nesse grupo de pacientes (6).

I.2: Histopatologia

Os cistos nascem de vários segmentos dos túbulos e são formados por uma camada epitelial única. As anormalidades mais importantes que ocorrem no epitélio tubular e levam à formação cística são: Desequilíbrio entre a proliferação celular tubular e apoptose; Secreção anormal de líquido; Alterações nos constituintes da membrana basal tubular e na matriz extracelular associada; Alterações na polaridade das células epiteliais com

deslocamento apical de receptores - chave e enzimas; Função ciliar anormal (7).

Estudos com ratos transgênicos PKD2 demonstraram que os cistos aparecem logo após o nascimento, enquanto a proliferação celular anormal ocorre apenas posteriormente. A partir daí descobriu-se que outras vias do metabolismo das células tubulares estão alteradas nos estágios iniciais da doença e são as responsáveis pelo surgimento dos cistos. A análise da expressão gênica mostrou o envolvimento do sistema RAS no dia 0. No dia 6 são alteradas as vias Wnt e de adesão focal. Mais tardiamente há o envolvimento da proliferação celular, apoptose, sinalização da Matriz Extra-Celular (MEC) e outros fatores (7).

As doenças renais policísticas podem ser causadas por anormalidades nos cílios primários, que estão situados na superfície apical das células tubulares. Estes cílios são movidos pelo fluxo de urina no lúmen tubular e provocam aumento do Ca^{2+} intracelular. Estudos mostram que as proteínas fibrocistina, policistina-1 e policistina-2 são componentes dos cílios envolvidas no aumento do Ca^{2+} intracelular. Outras vias de sinalização celular reguladas pelos cílios e possivelmente envolvidas na formação e/ou crescimento cístico são Wnt/ β -catenina, AMPc e polaridade celular planar (3).

O crescimento cístico comprime os néfrons normais localizados ao redor, resultando em um declínio da função renal. Nos rins em falência, os cistos estão cercados por áreas de fibrose contendo túbulos atróficos (3).

I.3: Etiologia

A DRPAD pode ser causada por mutações nos genes PKD1 (85% dos casos) e PKD2 (15% dos casos) , que codificam, respectivamente, a policistina 1 (PC-1) e a policistina 2 (PC-2). Apesar de todas as células de indivíduos com DRPAD possuírem a mesma mutação, os cistos se formam em apenas uma minoria dos néfrons. Já foram identificadas várias mutações somáticas nos genes PKD1 e PKD2 em células epiteliais, levando ao aparecimento de cistos (7). Os pacientes que se apresentam com mutação no PKD1 evoluem mais rapidamente para doença renal em estágio final e têm lesões mais graves quando comparados a aqueles com mutação no PKD2, devido ao fato de mutações nesse gene formarem menos cistos (8).

I.4: Diagnóstico

O diagnóstico de DRPAD é feito principalmente através de exames como ultrassom abdominal, ressonância magnética e tomografia computadorizada. Entretanto, nos casos de transplantes renais em que o doador é familiar do paciente em estágio final de doença renal secundário a DRPAD, deve-se proceder muitas vezes a exames de DNA, uma vez que em doadores jovens (<40 anos) com risco para DRPAD, os exames de imagem podem resultar em falso negativo ou então mostrar cistos incidentais, resultando em falso positivo. Nessas situações em que os exames de imagem são inconclusivos utiliza-se o diagnóstico molecular através de duas técnicas principais: o linkage e a análise direta das mutações nos genes PKD1 e PKD2 (9).

Quando ocorre formação de cistos no fígado e nos rins é importante se fazer o diagnóstico diferencial entre DRPAR relacionada a doença de Caroli e DRPAD (4).

I.5: Manifestações renais

A maioria dos pacientes com DRPAD são assintomáticos. Uma minoria apresentará sintomas precoces como infecções do trato urinário (ITUs), hematúria ou dor abdominal, despertando a atenção médica e possibilitando o diagnóstico (8).

As infecções do trato urinário são comuns na DRPAD. Quando o parênquima renal e os cistos estão afetados, os pacientes podem ser refratários aos antibióticos convencionais utilizados para tratar ITUs (8).

A ocorrência de proteinúria de baixa intensidade ($<1,0\text{g}/\text{dia}$) é um achado comum relacionado à DRPAD, porém a ocorrência de síndrome nefrótica atribuível a essa doença é rara, e quando presente deve-se pensar na possibilidade de doença glomerular como complicação (10).

I.6: Manifestações extra-renais

A doença hepática policística é a manifestação extra-renal mais comum da DRPAD e também ocorre como uma doença genética distinta, na ausência de cistos renais (11).

Várias são as comorbidades que podem estar relacionadas à DRPAD, como envolvimento direto de outros órgãos, anormalidades do tecido conjuntivo, doença cardíaca, aneurisma intracraniano, doença diverticular e até mesmo trombose de veia cava inferior, devido à compressão extrínseca pelos cistos renais, como foi relatado em uma mulher de 71 anos, que se apresentou com edema de membro inferior esquerdo devido a trombose de VCI na junção com as veias ilíacas comuns. Também já foi relatado caso de trombose de VCI devido a cistos intra-hepáticos na DRPAD (5).

Os aneurismas intracranianos são a manifestação extra-renal mais grave da DRPAD, apesar de estarem presentes em apenas 5% dos pacientes com DRPAD. A ruptura dos aneurismas geralmente ocorre quando eles atingem mais de 10 mm (8).

A principal causa de morte em pacientes com doença renal policística é a doença cardiovascular, sendo que a hipertensão arterial é a principal determinante (12).

Uma complicação rara é a oclusão intestinal aguda, causada por um rim policístico gigante, através de compressão externa. Nesses casos, o paciente geralmente apresenta perda de peso e hematúria macroscópica (13).

I.7: Tratamento

Até o momento não existe tratamento específico para a doença renal policística. Faz-se o tratamento sintomático dos pacientes com analgésicos para dor, antibióticos para infecção cística, controle da pressão arterial e evitando-se ou controlando fatores de risco diversos, como hiperlipidemia,

tabagismo, sobrepeso, diabetes, cafeína e estrógeno (3). Entretanto, já existem muitas drogas sendo testadas em ensaios pré-clínicos e clínicos. O alvo dessas drogas são as cascatas de sinalização celular anormais, que levam a uma proliferação desregulada, desdiferenciação celular, apoptose e secreção de líquido (3). Algumas drogas promissoras são os antagonistas dos receptores V2 de vasopressina, como o tolvaptan, que reduzem o volume cístico, impedindo a progressão da doença; octreotide, que atua inibindo a produção do AMPc e a formação cística, atuando também nos cistos hepáticos; Rapamicina e sirolimus, que são drogas imunossupressoras que atuam inibindo o mTOR e freando o crescimento celular e cístico; Roscovitina, um inibidor das quinases dependentes de ciclina (cdks), que se mostrou eficaz em inibir o crescimento cístico através do bloqueio da progressão do ciclo celular. Sua administração intermitente produz efeitos anti-císticos mais duradouros ainda; etanercept, um inibidor do TNF- α ; pioglitazona, que parece atuar no sistema Wnt/ β -catenina (3).

Estudos recentes apontam novas classes de agentes terapêuticos para a DRPAD, como antagonistas dos receptores do Ácido Lisofosfatídico (LPA) e agonistas PPAR- γ , que bloqueiam a síntese da proteína CFTR (regulador de condutância transmembrana da fibrose cística) , impedindo dessa maneira a secreção de íons Cl⁻ no interior do fluido cístico renal e biliar, assim como o crescimento dos cistos (14).

A via JAK/STAT do metabolismo celular está implicada em regular o crescimento e desenvolvimento celular e manter a homeostase em diversos órgãos. A inibição do STAT3 reduz a formação e o crescimento cístico nos rins. A droga anti-parasitária pirimetamina inibe a função do STAT3 (15).

O controle da pressão arterial na DRPAD é feito principalmente com inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECAs) e bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRAs) (3).

Se essas novas drogas provarem sua eficácia, o rastreamento de indivíduos em risco para DRPAD vai se tornar ainda mais importante pela possibilidade de se tratar o paciente precocemente e impedir a evolução natural da doença para IRC (8).

II. Materiais e Métodos

A pesquisa sobre doenças renais policísticas foi feita com base em revisão de literatura, onde se procurou ler os artigos mais recentes sobre as patologias (com foco na DRPAD), trazendo informações acerca da etiologia, fisiopatologia, complicações extra-renais (sistêmicas), prevalência, diagnóstico e terapêutica.

Entre os artigos lidos há estudos de coorte, ensaio clínico randomizado, caso-controle e transversal, relatos de caso que mostram aspectos importantes da patologia e a busca pela estratégia terapêutica mais adequada em cada caso.

Foram consultados 32 artigos.

O material de leitura (artigos) foi retirado de sites como o pubmed e uptodate. O acesso aos artigos científicos foi feito através do NAVE – UFBA e das bibliotecas da FAMEB e do HUPES.

Com o objetivo de complementar a revisão com dados epidemiológicos locais, foram inseridos dados do PROHEMO, cedidos pelo Prof.Dr.Antônio Alberto Lopes.

III. Discussão

Entre as doenças renais policísticas, destaca-se a DRPAD, sendo a quarta causa mais comum de doença renal em estágio final e respondendo por cerca de 10% dos transplantes renais (16).

A DRPAD tem grande variabilidade inter e intra-familiar devido, em grande parte, à sua heterogeneidade genética e número de genes envolvidos. Estudos mostram uma progressão mais rápida da doença em homens do que em mulheres, ou seja, os pacientes do sexo masculino atingem o quadro de falência renal mais cedo do que as do sexo feminino (11).

Os dados do PROHEMO confirmam as estatísticas da DRP em relação ao sexo dos pacientes: dos pacientes em diálise devido à DRP, 57,35% são do sexo masculino, enquanto 42,65% são do sexo feminino. A tabela abaixo mostra os dados do estudo referentes à variável sexo.

			rinspoli	
			1.00 Rins Policisticos	2.00 Outras
sexo V6. Sexo do paciente	1 feminino	Count	29	477
		% within sexo V6. Sexo do paciente	5.7%	94.3%
	2 masculino	Count	39	740
		% within sexo V6. Sexo do paciente	5.0%	95.0%
Total		Count	68	1217
		% within sexo V6. Sexo do paciente	5.3%	94.7%

Tabela 1: Frequência de casos de DRP entre os sexos em pacientes em diálise.

O estudo do PROHEMO também deixa evidente que as DRP causam falência renal mais tardiamente, quando comparadas às outras causas de insuficiência renal, como glomerulonefrite, diabetes, hipertensão arterial, infecções urinárias recidivantes e outras (Tabela 2).

IDADE

rinspoli	N	Median	Std. Deviation
1.00 Rins Policisticos	68	54.2329	11.23565
2.00 Outras	1217	48.6521	14.73938
Total	1285	49.3342	14.66554

Tabela 2: Idade média de evolução para falência renal na DRP e em outras patologias.

O mecanismo da patogênese dessa doença é complexo, envolvendo mutações nas proteínas policistina-1 e policistina-2. Essas duas proteínas estão

localizadas nos cílios primários, funcionando como mecanosensoras para a sinalização do Ca^{2+} ; junções celulares, adesões focais e no retículo endoplasmático, onde há evidências de que eles desempenham papel importante (16). A proliferação celular exacerbada e apoptose, perda de diferenciação e polaridade são alguns dos mecanismos que levam ao crescimento cístico (17).

A formação dos cistos e o seu crescimento posterior são processos regulados por mecanismos diferentes. Estudos caso-controle com ratos transgênicos expressando uma forma mutada da PC-2 foram realizados com a finalidade de analisar o perfil de expressão gênica desses animais e identificar genes que são expressados de forma diferenciada em estágios iniciais do processo de cistogênese. Descobriu-se que os genes relacionados à proliferação não são expressados de forma diferenciada em estágios iniciais da doença, mas se tornam desregulados posteriormente. Interessantemente, a análise do metabolismo celular revelou que o ciclo celular e outros mecanismos relacionados à proliferação não estão significativamente alterados nos estágios iniciais da cistogênese, ao contrário do que ocorre com o sistema renina-angiotensina (RAS) , Wnt e a adesão focal, que se mostraram afetados em estágios iniciais da cistogênese (7).

As alterações mais aberrantes nas cascatas de sinalização celular que estão envolvidas com a patogênese da DRPAD são Ca^{2+} , cAMP e mTOR (alvo da rapamicina para mamíferos). Uma diminuição dos níveis de Ca^{2+} intracelular pode ter efeitos pleiotrópicos na regulação gênica,mas pode elevar os níveis de cAMP alterando a atividade das adenilato-ciclases dependentes de Ca^{2+} (V e VI) e/ou fosfodiesterases. Níveis elevados de cAMP exercem papel central na

formação cística, através da resposta pro-mitogênica induzida nas células císticas. Além disso, o cAMP pode estimular a secreção de fluido no interior do lúmen cístico, pela ativação do canal de Cl^- localizado no ápice, o CFTR (16).

A via metabólica do mTOR está hiperativa em rins de pacientes com DRPAD. A proteína tuberina TSC2 atua inibindo a atividade basal do mTOR. A ligação da tuberina à policistina-1 é perdida na DRPAD, resultando em ativação do mTOR. A perda de função ciliar também está associada com ativação do mTOR, sugerindo que a função ciliar normal tem papel importante na inibição dessa enzima-chave (16).

A polaridade celular planar (PCP) tem um importante papel no desenvolvimento embrionário, através da regulação da migração celular, orientação celular, orientação da divisão celular e outros processos morfogênicos (3).

Estudos mostram que existe grande associação entre desordens na polaridade celular planar e doença renal policística. As alterações na PCP ocorrem devido a má formação nos cílios primários (3).

Estudou-se a orientação da divisão celular nos túbulos renais, que é uma manifestação da PCP. Os resultados mostram que quando a PCP é preservada, as células tubulares se dividem em um eixo aproximadamente paralelo ao eixo longitudinal do túbulo, resultando em aumento do comprimento sem modificação do diâmetro. Em túbulos pré-císticos a PCP não é mantida e a orientação da divisão celular é aleatória, resultando em dilatação dos túbulos e formação dos cistos (3).

O diagnóstico da DRPAD é geralmente feito através de exames de imagem dos rins, sendo o ultrassom o mais usado. Os critérios diagnósticos através do USG foram recentemente publicados, baseados em exames de USG com DRPAD tipo I e II comparados com a frequência de cistos na população normal. Dessa forma, o número de cistos associado à idade do paciente ajuda a fazer o diagnóstico (8). Muitos fetos estão sendo diagnosticados com DRPAD devido à realização do USG de rotina. O prognóstico é favorável, pelo menos na infância (11). Apesar da Ressonância Magnética (RM) e a TC serem mais sensíveis na detecção dos cistos, seu custo é muito maior que o USG e são menos acessíveis (8).

Em casos de doação de rim o doador muitas vezes deve ser investigado quanto à possibilidade de vir a desenvolver DRPAD. Os exames radiográficos podem ser adequados para diagnosticar cistos renais na maioria dos doadores em risco, mas podem falhar na identificação de indivíduos com menos de 40 anos afetados ou indivíduos mais velhos de famílias com uma forma mais branda da doença. Para dar mais segurança nos casos de transplante de rim, a testagem genética para DRPAD deve ser associada aos exames de imagem (9).

O diagnóstico molecular da DRPAD foi muito aprimorado desde a identificação de PKD1 e PKD2. Tanto o teste de Linkage quanto a análise direta de mutações estão comercialmente disponíveis para DRPAD. O teste do Linkage utiliza um conjunto de marcadores de DNA para os genes PKD. Analisando a distribuição desses marcadores em familiares afetados e não afetados, é possível discorrer sobre o padrão de herança dos cromossomos da doença. A maior limitação do Linkage é ser um método comparativo. Por isso, nos casos

em que o número de familiares afetados do possível doador for insuficiente, realiza-se a análise direta das mutações em PKD1 e PKD2 (9).

O quadro clínico da maioria dos pacientes com DRPAD é completamente assintomático. Uma minoria deles desenvolverá sintomas precoces como dor abdominal, hematúria e cistos renais infectados, que os levará ao serviço médico. A partir daí é possível se confirmar o diagnóstico através de exames de imagem. A grande maioria dos pacientes são diagnosticados por história familiar da doença ou desenvolvimento de hipertensão (8).

Na DRPAD os pacientes que apresentarem dor intensa no abdome, em flancos e/ou nas costas necessitarão de tratamento. Os AINHs geram efeitos adversos nos rins, sobretudo em pacientes com ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, por isso devem ser evitados. Utilizam-se muitas vezes adjuvantes como relaxantes musculares e anti-depressivos. Em raros casos intervenções cirúrgicas são realizadas para reduzir o volume dos cistos (8).

Nos casos de infecção cística, existem antibióticos específicos que penetram bem nos cistos, como o sulfametoxazol-trimetoprim, fluoroquinolonas e cloranfenicol, e são, portanto, os mais utilizados em infecções do parênquima renal, refratárias à terapia convencional (8).

As neoplasias renais podem ocorrer como complicação da doença renal policística, tanto da DRPAD e DRPAR, quanto da doença renal policística adquirida e estágio final de doença renal, apesar de esses serem fatores de risco menores, responsáveis por pequena parcela dos carcinomas de células renais (18). Comparado ao carcinoma de células renais esporádico, o carcinoma de células renais associado à DRPAD ocorre mais precocemente,

se apresenta bilateralmente com mais frequência e é multicêntrico. Uma lesão precursora potencial, como proliferação de tufo papilar intra-cística, é identificada em 25% dos casos, apesar de não ter valor citológico prognóstico (18).

A principal causa de morte em pacientes com doença renal policística é a doença cardiovascular, sendo que a hipertensão é a principal determinante. A hipertensão muitas vezes deixa de ser diagnosticada em pacientes com DRPAD e função renal normal quando é realizada apenas a aferição clínica da pressão arterial (PA) , devido à alta prevalência de hipertensão mascarada nesse grupo de pacientes. Recomenda-se a monitorização ambulatorial da PA por 24hs para identificação precoce desses pacientes (12).

O aumento do tamanho dos rins e a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) são os principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento de hipertensão nos pacientes com DRPAD (Fig.1). Esses pacientes têm hipertrofia ventricular esquerda por aumento da pressão sistólica. Entretanto, o maior aumento da pressão arterial associado ao aumento de tamanho renal ocorre na pressão diastólica, gerando lesões de órgãos – alvo (12).

O aumento no volume renal devido ao crescimento cístico distorce o parênquima e resulta em queda progressiva da função renal. A ativação do sistema RAA, hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda, deterioração da função renal, dor e hematuria são consequências do aumento de volume dos rins (26). A incidência de hipertensão e proteinúria é significativamente maior entre os pacientes com o genótipo PKD1. Descobriu-se que o curso mais

severo da doença em pacientes PKD1 está mais associado à formação de um número maior de cistos precocemente do que ao crescimento cístico (19).

Os pacientes com genótipo PKD1 desenvolvem falência renal em média 20 anos mais cedo do que aqueles com o genótipo PKD2 (19).

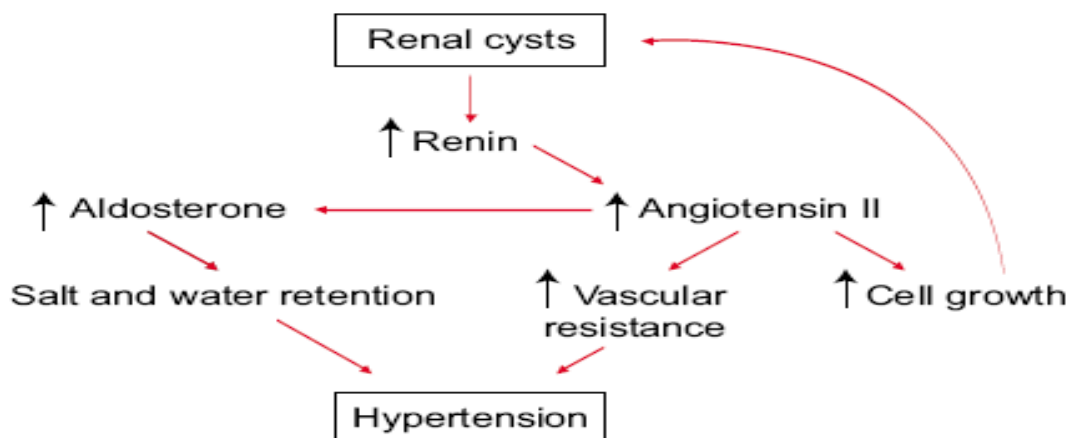


Fig.1: Mecanismo da Hipertensão na DRPAD. Acredita-se que a patogênese da hipertensão seja devido à ativação do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Na DRPAD, além da formação de cistos pode ocorrer ectopia renal, sendo a localização pélvica a mais comum. Nesses casos podem ocorrer outras alterações anatômicas como intestino delgado ectópico, desvio de bexiga, cólon sigmóide reverso, situado no abdome direito (extremamente raro) e complicações como obstrução ureteral ou intestinal, insuficiência renal aguda e fratura pélvica (20).

A manifestação extra-renal mais comum da DRPAD é o envolvimento cístico hepático. Quase sempre esses cistos são achados incidentais, clinicamente

insignificantes. Entretanto, em mulheres, esses cistos podem crescer rapidamente sob a influência de gravidezes múltiplas e terapia hormonal (8).

Tipicamente a doença hepática policística é assintomática, mas os sintomas têm se tornado mais frequentes à medida que o tempo de vida dos pacientes com DRPAD aumenta, devido à diálise e transplantes. Os sintomas podem resultar de efeito de massa ou complicações relacionadas aos cistos. Os sintomas tipicamente causados pelo efeito de massa incluem dispnéia, saciedade precoce e perda de peso, refluxo gastro-esofágico e dor na região inferior do dorso. Outras complicações do efeito de massa são compressão de veia cava inferior e veia porta, compressão de ducto biliar que se apresenta como icterícia obstrutiva. As complicações relacionadas aos cistos podem ser hemorragia, infecção e raramente torção ou ruptura (11).

A doença hepática policística também ocorre como doença geneticamente distinta, na ausência de cistos renais. Os cistos hepáticos surgem de proliferação excessiva e dilatação dos ductos biliares e glândulas peribiliares. São raros em crianças. Sua frequência aumenta com a idade e pode estar sendo subestimada por TC e USG. Os cistos hepáticos são mais prevalentes e têm um volume maior em mulheres do que em homens (11).

As células do epitélio cístico hepático possuem receptores de estrógeno, fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1) e GH, que quando são estimulados por estes hormônios, promovem a proliferação celular e o crescimento cístico. Além disso, existem fatores de crescimento e citocinas que são secretados no interior do fluido cístico e promovem o crescimento. Esses fatores não são os mesmos para os cistos renais e hepáticos (11).

Os cistos de vesícula seminal , membrana aracnóide e pâncreas estão presentes em 40-60% (homens), 8 e 5% dos pacientes, respectivamente. Cistos do epidídimo e da próstata também podem ocorrer com frequência aumentada. Anormalidades do esperma e mobilidade defeituosa dos espermatozoides são comuns na DRPAD e raramente podem ser a causa de infertilidade masculina. Cistos pancreáticos são quase sempre assintomáticos, com raras ocorrências de pancreatite recorrente e possíveis associações de tumor mucinoso papilar intraductal ou carcinoma (11).

As manifestações vasculares da DRPAD incluem aneurismas intracranianos e dolicoectasias, dissecções das artérias cervicocefálica e aorta torácica e aneurismas de coronárias. Essas comorbidades são causadas por alterações na vasculatura diretamente ligadas a mutações em PKD1 e PKD2. Os aneurismas intracranianos são muito prevalentes (6% com história familiar negativa e 16% naqueles com história familiar positiva) , mas a maioria nunca se rompe (11). A ruptura dos aneurismas depende do tamanho que eles atingem, sendo que a maioria das rupturas ocorre em aneurismas maiores que 10mm. Aneurismas menores são acompanhados de forma expectante através de exames de imagem. Se atingirem um tamanho considerável a intervenção cirúrgica torna-se necessária, mesmo se o paciente for assintomático. A cirurgia pode ter várias complicações, mesmo assim deve ser realizada, uma vez que um aneurisma intracraniano roto tem 50% de taxa de mortalidade (8).

As valvulopatias como prolapso de valva mitral e insuficiência aórtica ocorrem com certa frequência na DRPAD. A diverticulose e diverticulite colônica são mais comuns em pacientes com doença renal em estágio final e DRPAD do que naqueles com outras doenças renais. Existe uma associação rara entre

DRPAD e estenose pilórica hipertrófica idiopática. Bronquiectasias são detectadas 3 vezes mais em indivíduos com DRPAD do que em controles, através de TC. Isso pode ser explicado pelo fato de a policistina-1 se expressar nos cílios móveis das células epiteliais da via aérea (11).

Os rins de pacientes com DRPAD têm uma susceptibilidade aumentada a desenvolver Insuficiência renal aguda (IRA) devido a lesão de reperfusão pós-isquemia. Um estudo de coorte com pacientes diagnosticados com pneumonia (fator de risco para IRA) analisou a associação de risco de evolução para IRA em pacientes com e sem DRPAD, tendo sido encontrada forte associação (Fig.2). (21)

	ADPKD (n = 23)	Non-ADPKD (n = 92)	¹ P
AKI episode, number (%)	16 (69.6)	36 (39.1)	0.008
AKI severity			
Cr elevation ≥ 0.3 and < 1.5 -fold (%)	5 (31.3)	9 (25.0)	0.73
² Risk, number (%)	3 (18.8)	17 (47.2)	0.06
³ Injury, number (%)	1 (6.25)	2 (5.56)	1
⁴ Failure, number (%)	5 (31.3)	2 (5.56)	0.02
Dialysis, number (%)	2 (12.5)	6 (16.7)	1

¹P value adjusted for age. ²Risk: serum creatinine (Cr) increase ≥ 1.5 fold. ³Injury: serum Cr increase ≥ 2 fold. ⁴Failure: serum Cr increase ≥ 3 fold or serum Cr > 4 mg/dL.

Fig.2: IRA em pacientes com pneumonia com e sem DRPAD

A ocorrência de proteinúria branda (< 1.0 g/dia) é comum em pacientes com DRPAD. Todavia, a associação com síndrome nefrótica é rara nessa doença.

Dessa forma, a biópsia renal é mandatória em pacientes com DRPAD e proteinúria nefrótica, para excluir doenças glomerulares coexistentes e para a prevenção e tratamento apropriado da deterioração da função renal (10).

Na DRPAD existe um estresse oxidativo aumentado nos rins, evidenciado pelos níveis plasmáticos e urinários aumentados de ácido 13-hidroxiocetadecadienóico (11).

A terapia atual disponível para a DRPAD é voltada à limitação de morbimortalidade das complicações da doença e tem sido o foco de revisões recentes (11).

Apesar de alguns estudos terem mostrado uma melhor preservação da função renal ou redução da proteinúria e hipertrofia ventricular esquerda com o uso de iECAs ou BRAs, comparados a diuréticos e bloqueadores de canal de Ca^{2+} , outros não constataram a superioridade dessas drogas em relação aos β -bloqueadores. Incerta também é a meta ideal de PA (11).

Vários estudos sugerem um efeito benéfico das estatinas na função endotelial, fluxo sanguíneo renal e níveis de Proteína C reativa (PCR) e interleucina-6 (11).

Existem muitas drogas sendo testadas em ensaios pré-clínicos e clínicos. O alvo dessas drogas são as cascatas de sinalização celular anormais, que levam a uma proliferação desregulada, desdiferenciação celular, apoptose e secreção de líquido (Fig.3). (3)

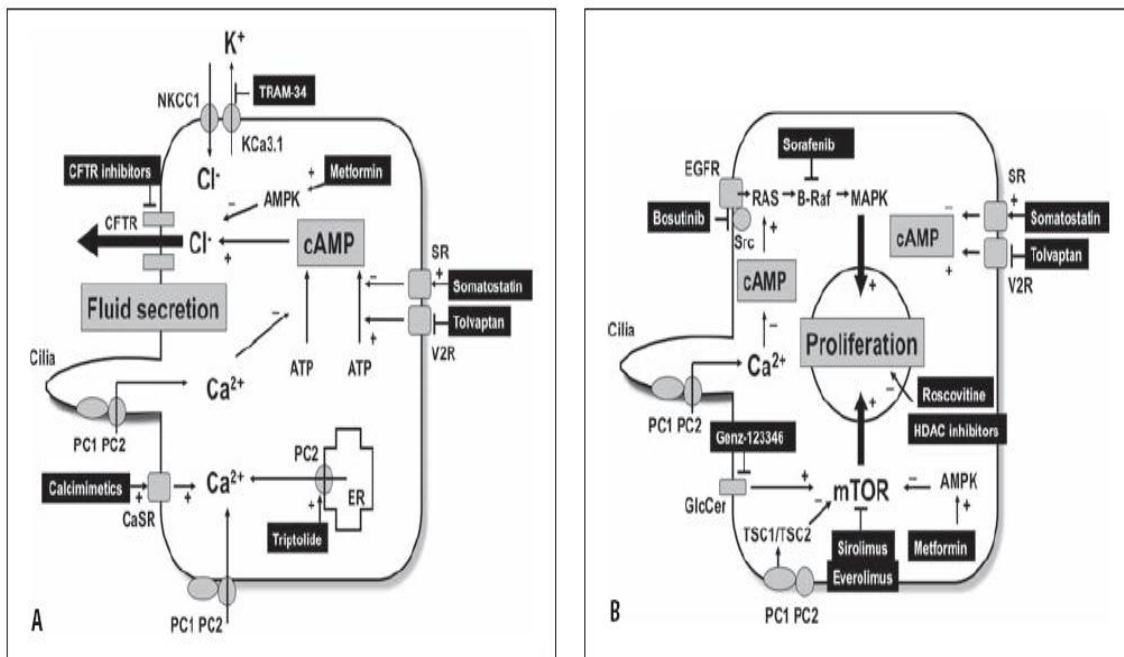


Fig.3: Ilustração das principais vias de sinalização envolvidas na DRPAD e dos alvos das drogas. Em **A**: Via secretora ; Em **B**: Via proliferativa

Algumas drogas que completaram ensaios clínicos são: Inibidores de mTOR (Rapamicina, sirolimus): inibem a proliferação celular e crescimento cístico; antagonistas dos receptores V2 de vasopressina, como o tolvaptan, que reduzem o volume cístico, impedindo a progressão da doença; octreotida, análogo da somatostatina, que atua inibindo a produção do AMPc e a formação cística, atuando também nos cistos hepáticos (16); Roscovitina, um inibidor das quinases dependentes de ciclina (cdks), que se mostrou eficaz em inibir o crescimento cístico através do bloqueio da progressão do ciclo celular. Sua administração intermitente produz efeitos anti-císticos mais duradouros ainda; etanercept, um inibidor do TNF- α ; pioglitazona, que parece atuar no sistema Wnt/ β -catenina (3); Antagonistas dos receptores do Ácido Lisofosfatídico (LPA) e agonistas PPAR- γ , que bloqueiam a síntese da proteína CFTR (regulador de condutância transmembrana da fibrose cística) , impedindo dessa

maneira a secreção de íons Cl^- no interior do fluido cístico renal e biliar, assim como o crescimento dos cistos (14).

Apesar do grande número de estudos envolvendo medicamentos potenciais para serem utilizados na DRPAD, ainda existem certos medicamentos de uso controverso, como o Sirolimus, que não teve eficácia na redução do aumento de volume renal e na melhora da taxa de filtração glomerular (TFG), em estudos de fase 2/3 (Tabela 3). (16)

Table 1. Completed clinical trials for ADPKD

Study drugs	Study design	Treatment duration months	Eligibility (renal function)	Patient, n (recruitment/completion)	Outcomes	Side effects	Ref.	Clinical trials Gov identifier
Sirolimus	Single center, randomized, open-label (phase 2/3)	18	eGFR >70	100/96	TKV and GFR: no significant change	Oral mucositis, diarrhea, peripheral edema, hyperlipidemia	24	NCT00346918
Sirolimus (SIRENA study)	Single center, randomized, open-label, crossover (phase 2)	6	eGFR >40	21/15	TKV and GFR: no significant change	Aphthous stomatitis, acne, and peripheral edema	22	NCT00491517
Everolimus	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled (phase 3)	24	eGFR 30–89	433/329	TKV and GFR: no significant change; improved Δ TKV in first year (+5.03 vs. + 8.22% with placebo)	Acne, stomatitis, angioedema, hyperlipidemia, folliculitis, leukopenia, proteinuria	23	NCT00414440
Octreotide	Single center, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover (phase 2/3)	12	No eGFR criteria (baseline eGFR 20–124)	42/42	Significant reduction in Δ TKV (+0.25 vs. +8.61% with placebo) and Δ TLV (-4.95 vs. +0.92% with placebo); GFR: no significant change	Diarrhea, injection site granuloma	30	NCT00426153
Lanreotide	Single center, randomized, double-blind, placebo-controlled (phase 2/3)	6	Not on dialysis (baseline creat. 8–173 $\mu\text{mol/l}$)	54/53	Significant improvement in Δ TKV (-2.5 vs. +3.4% with placebo) and Δ TLV (-2.9 vs. + 1.6% with placebo); creat.: no significant change	Loose stool, nodules on the injection site	31	NCT00565097

eGFR = Estimated glomerular filtration rate; TKV = total kidney volume; TLV = total liver volume; Δ = change.

Tabela 3. Características e resultados de ensaios clínicos com drogas usadas no tratamento da DRPAD.

Por outro lado ainda existem muitas drogas com eficácia potencial a serem testadas em ensaios clínicos, como a roscovitina, inibidora de CDK; Inibidores de glicosilceramidas; Tiazolidinedionas, agonistas PPAR- γ ; Bloqueadores de canal de potássio KCa3.1, que regulam indiretamente o CFTR; Calcimiméticos; Metformina, entre outros (16).

Nesse contexto, ainda há muito o que se aprimorar no que diz respeito às estratégias dos estudos clínicos. Por exemplo, os ensaios recentes necessitam de novos e melhores biomarcadores para a progressão da doença, além da RM. Existe também necessidade de se desenvolverem modelos experimentais que mimetizem melhor a doença em humanos. Além disso, a terapia combinada e a pulsoterapia precisam ser testadas para potencializar os benefícios do tratamento e minimizar efeitos adversos. Finalmente, uma definição genética e fenotípica mais detalhada dos diferentes grupos de pacientes deve ser implantada para que se tenha um tratamento específico para cada um dos grupos, visando uma resposta clínica mais eficaz (16).

IV. Conclusão

As doenças renais policísticas formam um vasto conjunto de doenças heterogêneas. Entre essas doenças temos as formas hereditárias (DRPAD e DRPAR) e a forma adquirida. A patogênese das formas hereditárias é similar, com alterações nas proteínas constituintes dos cílios primários localizados na superfície apical das células tubulares como causa base. A forma adquirida é causada por uremia prolongada e falência renal, não apresentando cistos em outros órgãos.

A principal doença renal policística é a DRPAD, doença renal congênita mais frequente. A DRPAD foi o foco principal dessa revisão, na qual se procurou analisar aspectos importantes de sua etiologia, fisiopatologia, comorbidades renais e extra-renais, métodos diagnósticos e terapêuticos. Fica evidente que se trata de uma doença bastante complexa, que se origina de alterações diversas nas vias de sinalização celular. Pode se apresentar em formas mais brandas (mutações em PKD2) e em formas mais severas (mutações em PKD1). O avanço da doença ocorre por toda a vida do paciente, com crescimento cístico, formação de novos cistos e deterioração da função renal (fibrose do parênquima e atrofia tubular com queda da TFG) , levando a maioria dos indivíduos a terem falência renal por volta da quinta e sexta década de vida.

Os métodos diagnósticos principais são os exames radiográficos, principalmente o USG. Também se utiliza TC e RM como alternativas diagnósticas. Nos casos em que esses métodos forem pouco sensíveis e/ou

específicos e em que o indivíduo a ser pesquisado para DRPAD é um futuro doador de rim, lança-se mão dos métodos genéticos, como o Linkage e a análise direta das mutações

Os indivíduos diagnosticados com DRPAD devem ser acompanhados quanto a sinais e sintomas que possam apresentar, como hematúria, dor e infecção cística. O tratamento sintomático deve ser realizado. Deve-se atentar também para as comorbidades provocadas pela DRPAD, como hipertensão, proteinúria, hipertrofia ventricular esquerda e outras complicações extra-renais, como cistos em outros órgãos provocando efeito de massa (compressão de veia cava inferior, icterícia obstrutiva). Nesses casos deve-se fazer uma punção a fim de reduzir o volume dos cistos.

A terapêutica da DRPAD é complexa e deve ter como finalidade a redução da morbi-mortalidade e a correção de comorbidades base, como a hipertensão, que é fator de risco isolado para outras complicações da doença, como aneurismas, proteinúria. Existem várias drogas que já passaram por estudos de fase 2 e 3 e comprovaram sua eficácia na redução do volume dos cistos e preservação da taxa de filtração glomerular, enquanto outras que se mostravam eficientes e promissoras em modelos animais não mostraram eficácia nos ensaios clínicos. Por isso, é necessário que se desenvolva modelos experimentais que mimetizem melhor a doença em humanos. Além disso, com o desenvolvimento de novas técnicas moleculares, uma definição genética e fenotípica mais detalhada dos diferentes grupos de pacientes torna-se mandatória para que se tenha um tratamento específico para cada um dos grupos, visando uma resposta clínica mais eficaz.

Referências Bibliográficas

1. Goldman, Ausiello: Tratado de medicina Interna, Cecil. Saunders 22º Edição; 2005; Cap. 127
2. Ryan S, Verghese S, Cianciola NL, Cotton CU, Carlin CR. “Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease Epithelial Cell Model Reveals Multiple Basolateral Epidermal Growth Factor Receptor Sorting Pathways”. *Molecular Biology of the Cell*, 2010; Vol. 21: 2732–2745
3. Patel V, Chowdhury R, Igarashi P. “Advances in the Pathogenesis and Treatment of Polycystic Kidney Disease”. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009 ; 18(2): 99
4. Lakshmi Y, Devi BV, Sarala S. “Renal cysts in Caroli’s disease”. *Indian Journal of Nephrology*, 2010; Vol 20, Issue 1

5. Maeda T, Uchida Y , Oyamada K , Nakajima F. “Thrombosis in Inferior Vena Cava Due to Enlarged Renal Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease”. *Internal Medicine*, 2010; 49: 1891- 1894

6. Mousavi SB, Sametzadeh M, Hayati F, Fatemi SM. “Evaluation of Acquired Cystic Kidney Disease in Patients on Hemodialysis With Ultrasonography”. *IJKD*, 2010;4:223-6

7. Koupepidou P, Felekis KN, Kränzlin B, Sticht C, Gretz N, Deltas C. “Cyst formation in the PKD2 (1-703) transgenic rat precedes deregulation of proliferation-related Pathways”. *BMC Nephrology*, 2010; 11-23

8. Bennett WM, M.D. “Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: 2009 Update for Internists”. *Korean J Intern Med*, 2009; 24:165-168

9. Huang E, Picota MS, McCune T, Melancon JK, Montgomery RA, Ugarte R, et al. “DNA Testing For Live Kidney Donors At Risk For Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease”. *Transplantation*. 2009; 87(1): 133–137

10. Peces R, Ara JM, Peces C, Picazo M, López EC, Veja C, et al. “Nephrotic Syndrome and Idiopathic Membranous Nephropathy Associated with Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease”. *TheScientificWorldJOURNAL*. 2011; 11: 1041-1047

11. Torres VE, Harris PC. "Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years". *Kidney Int.* ,2009; 76(2): 149–168

12. Atxer LS, Cusachs AR, Torra R, Calero F, Arias P, Ballarin J, et al. "Relationship between renal size and blood pressure profile in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal failure". *Revista Nefrología*, 2010; 30 (5): 567-572

13. Arruda PF, Spessoto LC, Godoy MF, Godoy JM. "Giant polycystic kidney and acute abdomen in chronic renal failure". *Urology Annals*, 2011, Vol 3

14. Yost BL, Blacklock BJ, Flaig S, Bacallao RL , Gattone VH. "Lysophosphatidic Acid is a Modulator of Cyst Growth in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease". *Cell Physiol Biochem* 2011;28:1255-1264

15. Takakura A, Nelson EA, Haque N, Humphreys BD, Nejad KZ, Frank DA, et al. "Pyrimethamine inhibits adult polycystic kidney disease by modulating STAT signaling pathways". *Human Molecular Genetics*, 2011; 1-12

16. Chang M, Albert C.M. Ong. "Mechanism-Based Therapeutics for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Recent Progress and Future Prospects". *Nephron Clin Pract* 2012;120:c25–c35

17. Park E, Woo Y , Park J. “Polycystic kidney disease and therapeutic approaches”. *BMB reports* 2011, 359-368

18. Bonsib S. “Renal Cystic Diseases and Renal Neoplasms: A Mini-Review”. *Clin J Am Soc Nephrol* , 2009; 4: 1998–2007

19. Masoumi A, Elhassan E, Schrier R. “Interpretation of Renal Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Relevant Clinical Implications” . *IJKD* 2011; Vol 5:1-8

20. Chen D, Ma Y, Mao Z, Mei C. “Ectopic (pelvic) Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease”. *Internal Medicine*, 2010; 49: 2525-2526

21. Palacios C, Keddis M, Qin D, Zand L, Li G, Wang X, et al. “Acute Kidney Injury in ADPKD Patients with Pneumonia”. *International Journal of Nephrology* 2011, Article ID 617904, 6 pages

22. Abdou A, Assad N. “Intrarenal Epidermoid Cyst Presented as an Enlarged Multicystic Kidney”. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2010; 21(4) : 728-731

23. Ma L, Xu M, Oberhauser A. “Naturally Occurring Osmolytes modulate the nano- mechanical properties of polycystic kidney disease (PKD) domains”. *JBC*, 2010; Manuscript M110.183913

24. Mason S, Lai X, Bacallao R, Yost B, Gattone VH II, Wang K, et al. “The biomarker enriched proteome of autosomal dominant polycystic kidney disease cyst fluid”. *Proteomics Clin Appl*. 2009; 3(10): 1247–1250

25. DEACU M, BOȘOTEANU M, AȘCHIE M, BĂLTĂȚESCU G, SÂRBU V, BĂRDAȘ M. “Urothelial carcinoma of the renal pelvis associated with cystic disease of the kidney”. *Romanian J Morphol Embryol* 2011, 52(1 Suppl):497–501

26. Savaj S, Parvin M, Savoj J. “Massive Proteinuria and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease”. *IJKD* 2012; Vol 6: 73-76

27. Lentine K, Xiao H, Machnicki G, Gheorghian A, Schnitzler M. “Renal Function and Healthcare Costs in Patients with Polycystic Kidney Disease” . *Clinical J Am Soc Nephrol* 2010; Vol 5: 1471–1479.

28- Rock W MD, Mazen E MD, Saliba W MD. “Pericardial Cyst: a Novel Extrarenal Manifestation of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease” . *IMAJ* 2011; Vol 13: 630–631.

29- Mukai T, Mimura H, Gobara H, Shimizu M, Niiya H, Kanazawa S. “A Case of Renal Transcatheter Arterial Embolization with Ethanol in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease for Volume Reduction” . *Acta Med. Okayama*, 2011; Vol 65: 347-351

30- Torres VE, Grantham J, Chapman A, Mrug M, Bae K, King B Jr., et al. “Potentially Modifiable Factors Affecting the Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease”. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011; Vol 6: 640 – 647.

31- Panizo N, Goicoechea M, Vinuesa SG, Arroyo D, Yuste C, Rincón A, et al. “Chronic kidney disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease”. *Nefrologia* 2012; 32(2):197-205

32- Menon V, Rudym D, Chandra P, Miskulin D, Perrone R, Sarnak M. “Inflammation, Oxidative Stress, and Insulin Resistance in Polycystic Kidney Disease”. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011; Vol 6: 7–13

33- Baishya R, Dhawan DR, Kurien A, Ganpule A, Sabnis RB , Desai MR. “Management of Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease- A single center experience” . *Urology Annals*, 2012; Vol 4: 29-33.

