

Streszczenie

Autosomalna recesywna wielotorbielowatość nerek (ang. *autosomal recessive polycystic kidney disease*, ARPKD, OMIM#263200) należy do chorób rzadkich i charakteryzuje się torbielowatością nerek, a także zajęciem wątroby, które przejawia się wrodzonym włóknieniem z towarzyszącym (lub nie) poszerzeniem dróg żółciowych.

Celem niniejszej rozprawy na stopień doktora nauk medycznych była ocena czynności wątroby i dróg żółciowych u pacjentów z ARPKD. Na rozprawę składa się cykl czterech publikacji. Wybór tych prac był uzasadniony pragnieniem jak najpełniejszego przedstawienia aktualnej wiedzy na temat ARPKD, ze szczególnym zwróceniem uwagi na często pomijany u chorych z ARPKD problem wrodzonego włóknienia wątroby, jego nowoczesnej diagnostyki (elastografia dynamiczna wątroby), odpowiednio wczesnego rozpoznawania nadciśnienia wrotnego i zapobiegania jego powikłaniom (zabiegi endoskopowe opaskowania żyłaków przełyku), a także zwrócenia uwagi na możliwość zajęcia dróg żółciowych u pacjentów z ARPKD.

W opublikowanych pracach przedstawiono charakterystykę patofizjologiczną, kliniczną i molekularną ARPKD ze szczególnym uwzględnieniem włóknienia wątroby, oraz omówiono aktualnie dostępne opcje terapeutyczne choroby. Zarówno na podstawie danych literaturowych, jak też z własnych obserwacji wiadomo, że w pierwszych latach życia w obrazie klinicznym chorych z ARPKD dominują problemy nefrologiczne (masywne powiększenie nerek, postępująca choroba nerek, nadciśnienie tętnicze), natomiast u starszych pacjentów na pierwszy plan wysuwa się zajęcie wątroby (nadciśnienie wrotne związane z włóknieniem wątroby) i dróg żółciowych (poszerzenie dróg żółciowych z ew. powikłaniami w postaci zapaleń dróg żółciowych). Pomimo, że wrodzone włóknienie może być stwierdzone od urodzenia, to proces ten długo przebiega bez jakichkolwiek odchyłeń w aktywności aminotransferaz, a pierwszym objawem nadciśnienia wrotnego może być krwotok z żyłaków przełyku.

U badanych chorych z klinicznym rozpoznaniem ARPKD, w ramach zadania badawczego służącego rozwojowi młodego naukowca (projekt M15/16), przeprowadzono diagnostykę molekularną w celu identyfikacji mutacji punktowych i/lub mikroaberracji chromosomowych w genie *PKHD1*, co pozwoliło na dalsze prowadzenie analiz pod kątem występowania nadciśnienia wrotnego i patologii dróg żółciowych, u pacjentów z potwierdzonym molekularnie rozpoznaniem ARPKD.

W grupie 17 pacjentów z potwierdzonym molekularnie ARPKD stwierdzono, że zajęcie wątroby dotyczyło 15 z nich (88%). W badanej grupie obecność objawów wskazujących na wzrost ciśnienia w układzie wrotnym wykryto u zdecydowanej większości (71%) pacjentów. Chociaż wskazania do wdrożenia profilaktycznych zabiegów endoskopowych (opaskowanie żyłaków przełyku i/lub ostrzykiwanie żyłaków żołądka) istniały głównie u nieco starszych pacjentów (mediana wieku wykonania pierwszego zabiegu wynosiła 8,5 lat), to zagrażające życiu powikłania nadciśnienia wrotnego (krwawienie z żyłaków przełyku) obserwowano także u młodszych pacjentów (w tym u dziecka w drugim roku życia). Wykazano przydatność elastografii dynamicznej wątroby (FibroScan®) w ustaleniu momentu w którym należy rozpocząć nadzór endoskopowy [w badanej grupie żyłaki przełyku stwierdzono u 6 spośród 7 pacjentów (86%) z nieprawidłowym wynikiem elastografii].

W kolejnej pracy wykazano, że istotnym aspektem klinicznym ARPKD są nieprawidłowości dotyczące dróg żółciowych, które predysponować mogą do zastoju żółci i zakażeń dróg żółciowych, a które są możliwe do wykrycia po wykonaniu dodatkowych oznaczeń biochemicznych (aktywność GGT, ocena stężenia kwasów żółciowych) oraz metod obrazowych (w tym MRCP). Wykrycie nieprawidłowości w drogach żółciowych może wpłynąć na zmianę postępowania terapeutycznego (np. jednoczasowa transplantacja nerki i wątroby zamiast izolowanego przeszczepienia nerki) oraz wdrożenie odpowiedniego postępowania profilaktycznego, zapobiegającego zakażeniom dróg żółciowych.

Podsumowując, omawiane tu prace wskazują na różnorodność obrazu klinicznego wrodzonego włóknienia wątroby oraz zajęcia dróg żółciowych u pacjentów z ARPKD. Należy podkreślić konieczność poszerzonej diagnostyki, zarówno laboratoryjnej jak i obrazowej (elastografia dynamiczna wątroby, MRCP), a także objęcia pacjentów z ARPKD nadzorem endoskopowym przy stwierdzeniu nasilonego włóknienia wątroby/cech hipersplenizmu, co zakłada uczestnictwo w kompleksowej opiece nad chorymi z ARPKD nie tylko nefrologa, ale także gastroenterologa i/lub hepatologa.