

---

# **Clinical Manifestation and Management of ADPKD in Western Countries**

Claudia Sommerer Martin Zeier

Division of Nephrology, Medical University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

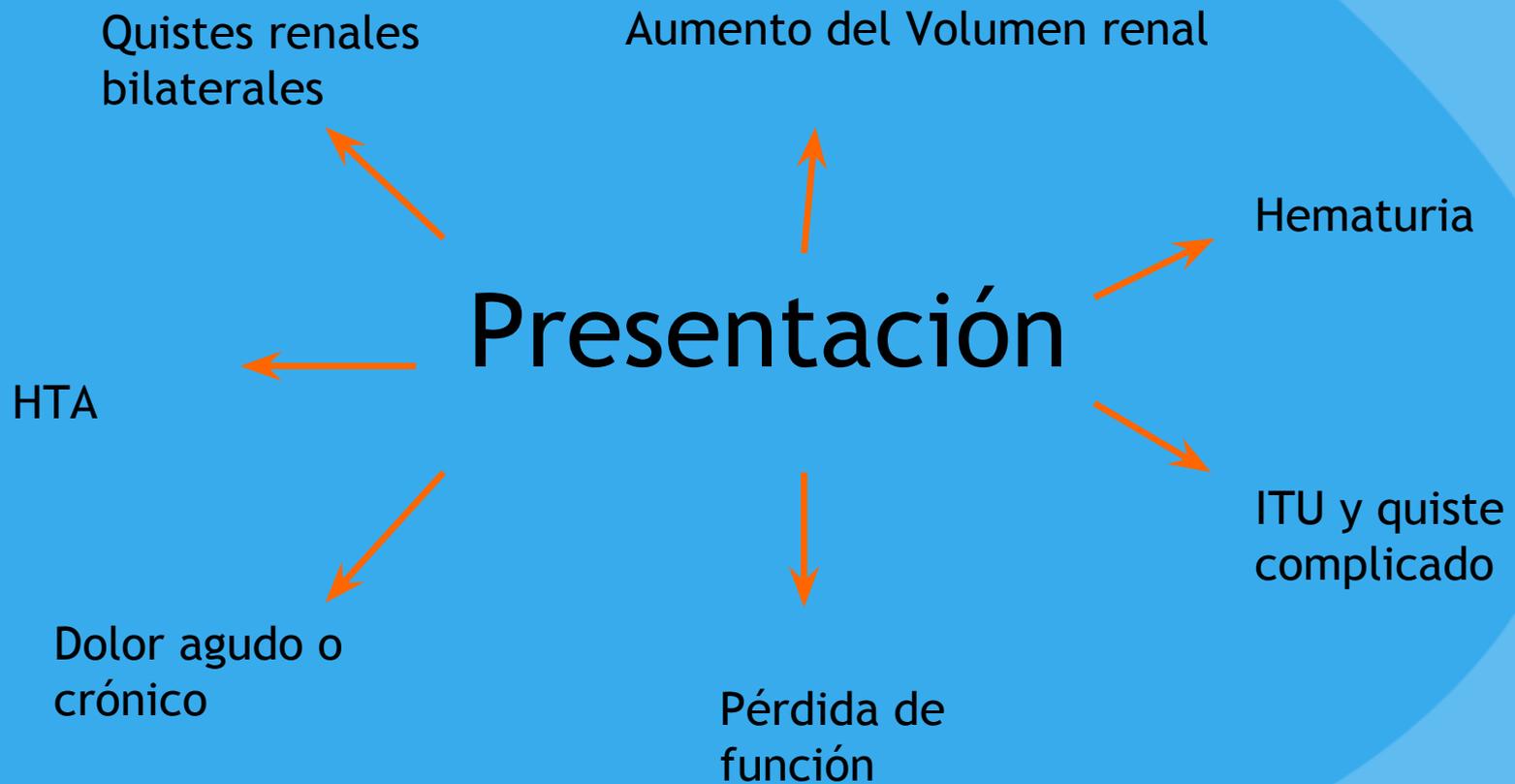
Iván González  
Nefrología  
Hospital Británico

# Introducción

- Enfermedad renal hereditaria más frecuente.
- 10% de pacientes en HD.
- Cuarta causa de IRC en Occidente.
- 50% pacientes en TRR a los 60 años.



# Introducción



# Introducción

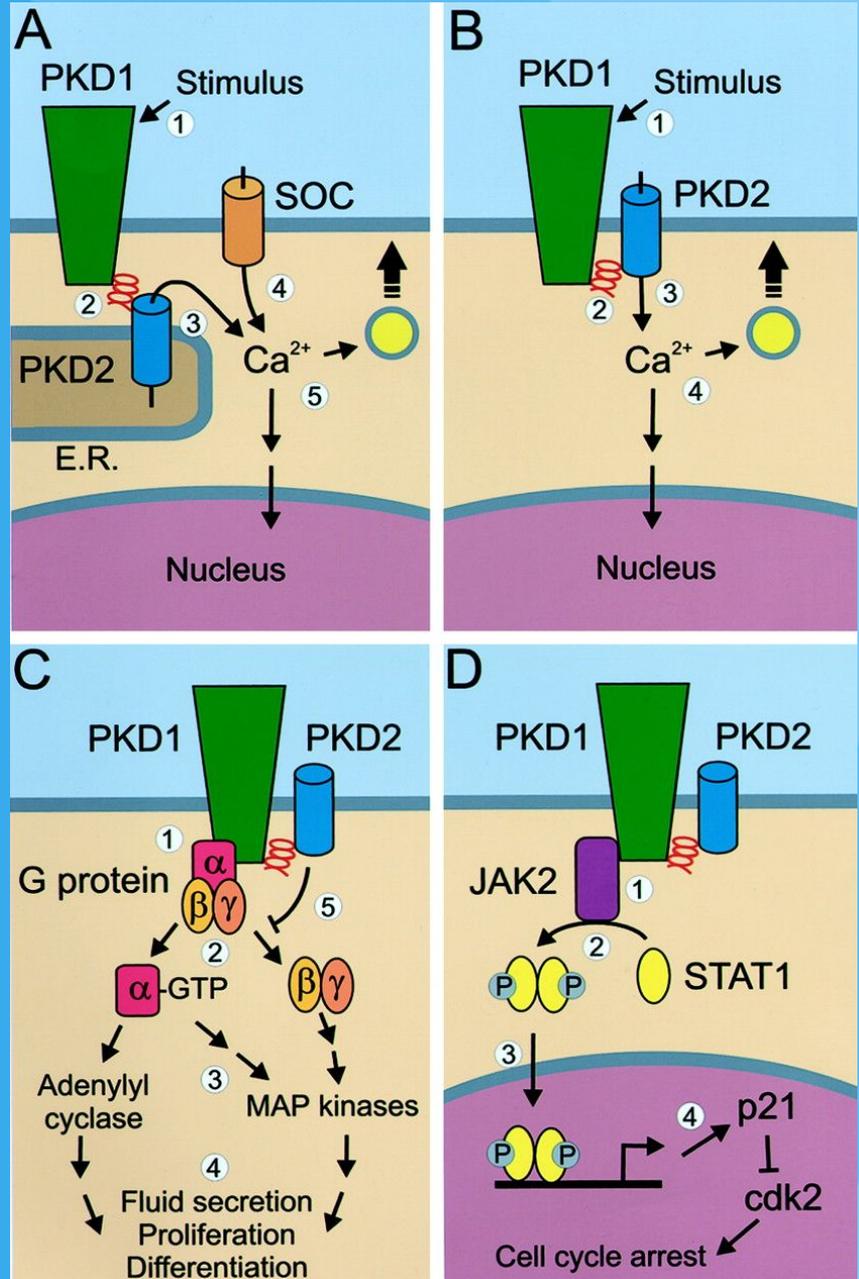
- Lenta progresión
- Multisistémica
  - Quiste hepático (90%)
  - Quiste pancreático
  - Aneurisma intracraneal
  - Diverticulosis colónica
  - Disfunción valvular
- Tratamiento no ha progresado en años!

# Prevalencia

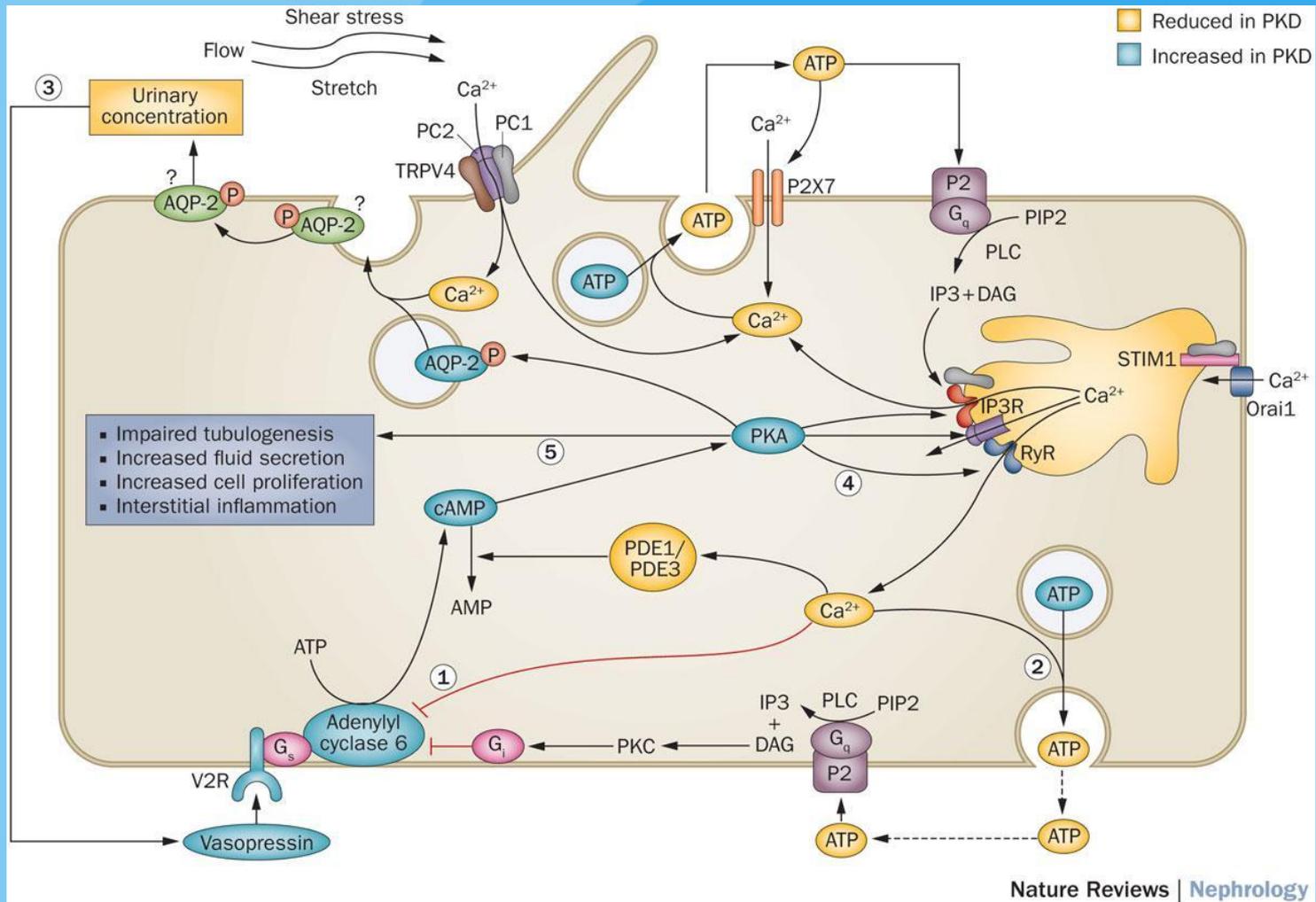
- 1 de cada 400 a 1000 nacidos en Occidente
- Solo 50% de estos casos diagnosticados.
- Europa: prevalencia 2.41 - 3.89/10.000 (Enfermedad rara).

# Fisiopatología

- Mutación:
  - PKD1 (Cromosoma 16, 85%). Fenotipo mas severo, IRCT 54 años.
  - PKD 2 (Cromosoma 4, 15%). IRCT 74 años



**Figure 1** Hypothetical roles of calcium, vasopressin and purinergic signalling in ADPKD



# Fisiopatología

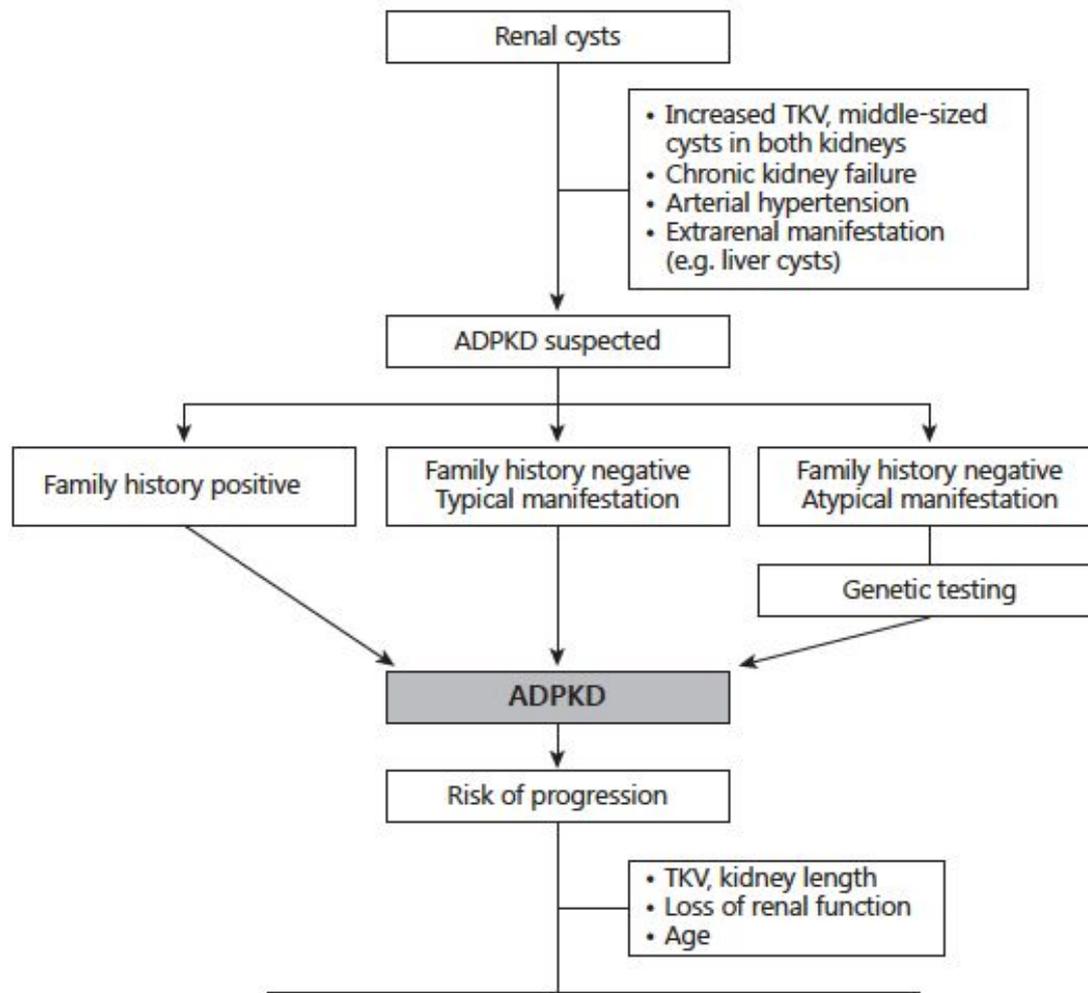
- Desorden ciliar
- Producción incrementada del AMPc
- Alteración de señalización de vasopresina y mTOR

# Diagnóstico

- Aumento del tamaño renal: primera manifestación de la enfermedad.
- Hallazgos típicos:
  - Múltiples quistes medianos con aumento del volumen renal total de más de 1 litro previo a deterioro de función renal.
  - Ecografía: S 96%
- Historia familiar
- Diagnóstico genético no se recomienda rutinariamente.

# Diagnóstico

- Progresión muy variable aún en individuos de una misma familia.
  - Edad
  - Género
  - Macrohematuria
  - Inicio de HTA (presente en 60 - 80% pacientes)
- El volumen renal total es el mejor predictor de IRC.
  - Ej. Paciente <30 años con VRT >1500 ml: TRR en los próximos 20 años.



# Tratamiento



**316L Stainless Steel**  
Brushed Finish, **Black** & Easy to Read  
Engraving With **Lifetime Warranty**



# Tratamiento

- HTA:
  - IECAS > ARA II
  - Valor?
    - HALT - PKD: TA <120/80 aumentó efectos secundarios.
- Tratamiento específico:
  - Inhibidores mTOR: Disminuye crecimiento de VRT. No mejora función.
  - Análogos somatostatina: inhib. AMPc. Sin efectos a largo plazo.
  - Estatinas.
  - Antagonistas receptores V2 vasopresina.

ORIGINAL ARTICLE

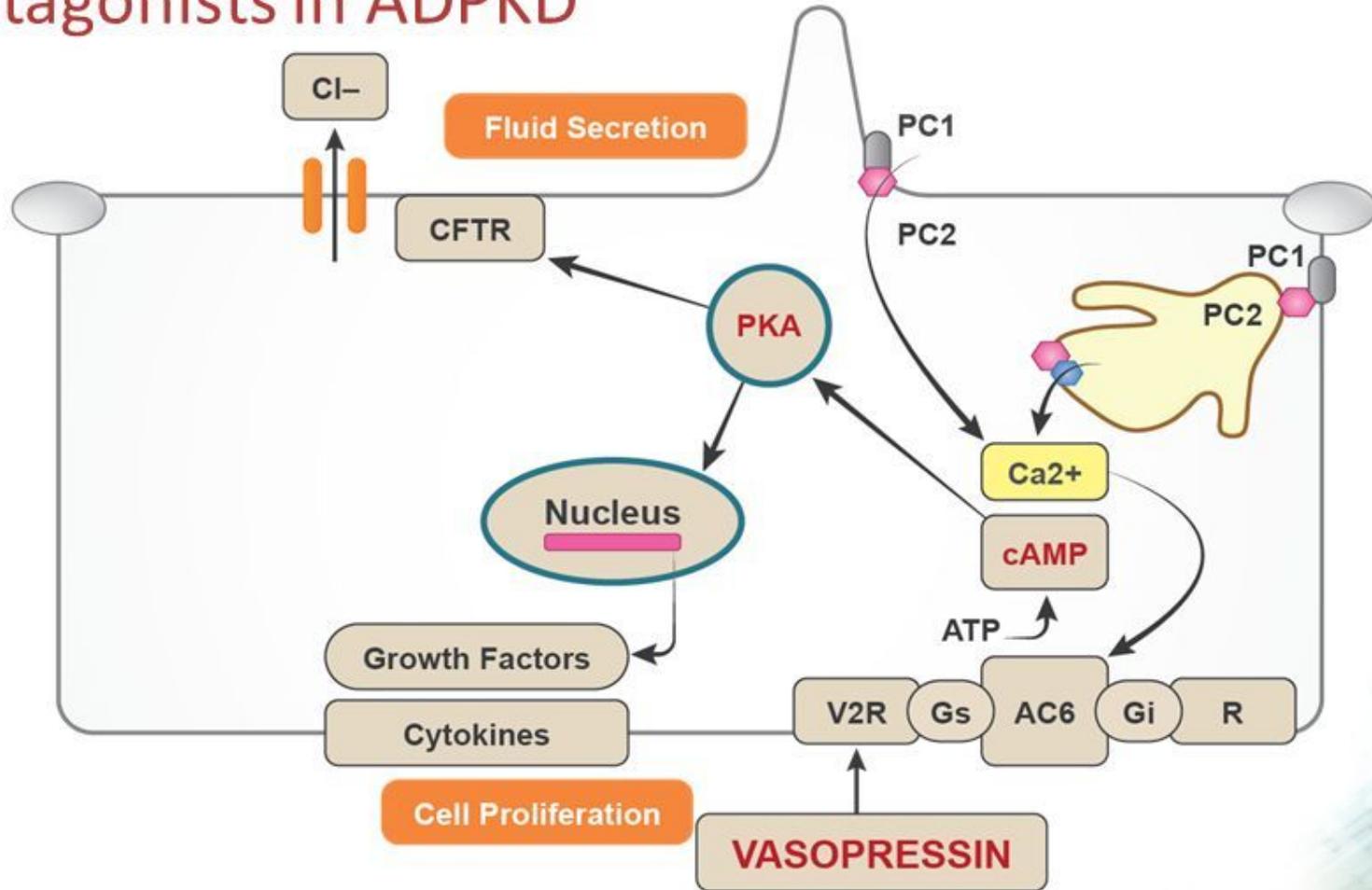
# Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Vicente E. Torres, M.D., Ph.D., Arlene B. Chapman, M.D., Olivier Devuyst, M.D., Ph.D., Ron T. Gansevoort, M.D., Ph.D., Jared J. Grantham, M.D., Eiji Higashihara, M.D., Ph.D., Ronald D. Perrone, M.D., Holly B. Krasa, M.S., John Ouyang, Ph.D., and Frank S. Czerwiec, M.D., Ph.D., for the TEMPO 3:4 Trial Investigators\*

N Engl J Med 2012; 367:2407-2418 | December 20, 2012 | DOI: 10.1056/NEJMoa1205511

- Inhibición del receptor V2 de vasopresina:
  - Inhibe producción de AMPc dependiente de ADH
  - Disminuye crecimiento de quiste.
- Primer medicamento que disminuye progresión de enfermedad en poliquistosis renal.
- 1445 pacientes. GFR >60, 18 - 50 años.
- No hay datos de disminución de IRCT.

# Mechanism of Action of Vasopressin-2-receptor Antagonists in ADPKD



AC6: adenylylate cyclase 6; Ca<sup>2+</sup>: calcium; Cl<sup>-</sup>: Chloride; CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; Gi & Gs: G proteins; mTOR: mammalian target of rapamycin; PC1: polycystin-1; PC2: polycystin-2; PKA: protein kinase A; R: somatostatin receptor; V2R: vasopressin 2 receptor. Adapted from Alam A, et al. *Am J Kidney Dis* 2015; in press.



# Tolvaptan

- Aprobado Mayo 2015 Europa.

“Indicado para disminuir la progresión del desarrollo de quistes e insuficiencia renal en Poliquistosis Renal Autosómica Dominante en adultos con ERC estadios 1 - 3 al momento del inicio del tratamiento con evidencia de progresión rápida de la enfermedad”.

# Tolvaptan

- Efectos Adversos:
  - Poliuria / Nicturia
  - Hipernatremia
  - Aumento de transaminasas
  
- Costos:
  - Equivalente a un año de diálisis en Europa



**Table 2.** Recommendations of the ERA-EDTA Working Group on Tolvaptan Treatment [45]

Recommendation on tolvaptan treatment according to the ERA-EDTA Working Group

1	1.1	Patient age <50 years with CKD stages 1–3a who are likely to have rapidly progressing disease, but CKD stage must be reinterpreted in conjunction with age
	1.2	No start of tolvaptan in patients aged 30–40 years with CKD stage 1
	1.3	No start of tolvaptan in patients aged 40–50 years with CKD stage 1 or 2
2		Rapid progression is defined by an annual eGFR decline $\geq 5$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> in 1 year, and/or $\geq 2.5$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> per year over a period of 5 years
3		A TKV increase of >5% per year defines rapid progression
4	4.1	The use of the Mayo classification of ADPKD ('typical' or 'atypical' morphology) to define five classes of patients according to prognosis is recommended
	4.2	In patients with Mayo class 1C–1E disease, rapid disease progression is likely
	4.3	In patients with atypical morphology of ADPKD, rapid disease progression is unlikely
	4.4	In patients aged >45 years and a kidney length of >16.5 cm (ultrasound), rapid progressive disease is likely
5		Rapid disease progression is likely in patients with truncating PKD1 mutation in conjunction with early onset of clinical symptoms
6		In patients with a family history of ESRD <58 years, reassessments for rapid progression should be performed on a 3- to 5-yearly basis
7		A hierarchical decision algorithm is suggested to assess whether ADPKD patients are rapid progressors and may qualify for specific treatment
8	8.1	Adverse effects and impacts on lifestyle should be discussed when considering tolvaptan treatment
	8.2	Contraindications and adverse effects should be taken into account when considering tolvaptan treatment
	8.3	Prescription and documentation of safety monitoring of tolvaptan should be performed under supervision of ADPKD experts
9	9.1	The tolvaptan starting dose should be 45 mg in the morning and 15 mg in the evening
	9.2	If tolerated, uptitration to 60/30 and 90/30 mg is suggested
	9.3	Tolvaptan treatment should be stopped if renal function declines to end-stage renal failure

# Conclusiones

- Poliquistosis es una de las causas principales de IRC
- Enfermedad sistémica
- Diagnóstico ecográfico
- Tratamiento específico reciente con selección cuidadosa del candidato