

medgen

<https://doi.org/10.1007/s11825-018-0224-0>

© Der/die Autor(en) 2018



CrossMark

Sophie Haumann<sup>1</sup> · Kathrin Burgmaier<sup>1</sup> · Carsten Bergmann<sup>2,3</sup> · Roman Ulrich Müller<sup>4,5</sup> · Max C. Liebau<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

<sup>2</sup> Bioscientia Zentrum für Humangenetik, Ingelheim, Deutschland

<sup>3</sup> Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

<sup>4</sup> Klinik II für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

<sup>5</sup> Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK), Universität zu Köln, Köln, Deutschland

# Erbliche Zystennieren- erkrankungen: Autosomal- dominante und autosomal- rezessive polyzystische Nieren- erkrankung (ADPKD und ARPKD)

Zystische Nierenerkrankungen stellen eine heterogene Gruppe verschiedener Entitäten dar. Im Fokus der vorliegenden Arbeit liegen die autosomal-dominante und die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD und ARPKD), die zu den häufigsten Ursachen einer terminalen Niereninsuffizienz sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen zählen.

## Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)

### Ätiologie und Pathogenese

Die ADPKD ist die häufigste monogenetische Nierenerkrankung, die zu einer dialysepflichtigen chronischen Nierenerkrankung führt. Die Inzidenz wird zwischen 1:400 und 1:1000 angegeben. In Europa besteht nach neuesten Datenauswertungen eine Punktprävalenz von etwa 1:2000 Neuerkrankungen, womit die ADPKD formal zu den seltenen Erkrankungen zählt [23, 31]. Es besteht eine gleichförmige Verteilung über die Geschlechter und über Ethnien weltweit. Die ADPKD ist mit 5–10 % der Fälle

der vierthäufigste Grund einer terminalen Nierenerkrankung [29].

Die ADPKD wird autosomal-dominant vererbt. Bisher konnten mehrere Gene identifiziert werden, in welchen eine Variante zum Phänotyp einer ADPKD führt, Varianten in etlichen weiteren Genen bedingen einen ADPKD-ähnlichen Phänotyp. Der wesentliche Teil fällt hierbei auf Varianten in den Genen *PKD1* und *PKD2*, wobei *PKD1*-Varianten etwa 85 % und *PKD2*-Varianten etwa 15 % der Erkrankungen ausmachen [10]. Des Weiteren wurden in den letzten Jahren Varianten in den Genen *GANAB* und *DNAJB11* als Ursache für eine Erkrankung mit einem der klassischen ADPKD ähnelnden Phänotyp beschrieben [27]. Besonderer Aufmerksamkeit bedürfen aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung noch die deutlich selteneren Syndrome, die einerseits mit einem renalen Phänotyp der ADPKD und andererseits verschiedenen Tumoren einhergehen (z. B. Von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dubé). Die Penetranz pathogener Varianten für *PKD1* und *PKD2* beträgt 100 %. Bis zu 25 % der Patienten weisen keine positive Familienanamnese auf. Etwa 15–20 % lassen sich hierbei durch De-novo-Varianten erklären [3, 10]. Die verbleibenden Fälle werden aktuell mit zunehmend komplexer genetischer Heterogenität erklärt. In

den letzten Jahrzehnten konnten große Fortschritte beim pathophysiologischen Verständnis der ADPKD erzielt werden, auch wenn die exakte molekulare Pathogenese weiterhin unvollständig verstanden bleibt. *PKD1* und *PKD2* kodieren für die Proteine Polyzystin-1 (PC-1) und Polyzystin-2 (PC-2). Für beide Proteine ist u. a. eine Lokalisation an Zilien beschrieben worden. PC-1 ist ein großes Transmembranprotein mit einem langen extrazellulären und einem kurzen zyttoplasmatischen Anteil. PC-2 ist ein calciumpermeabler, nicht selektiver Kationenkanal aus der Familie der transient aktivierten Rezeptoren (TRPP2). PC-1 und PC-2 liegen sowohl getrennt voneinander als auch in gemeinsamen Komplexen vor [24]. Pathophysiologisch relevant scheint ein Effekt auf die Steuerung intrazellulärer Signalwege zu sein. So ist in Zystenepithel bei der ADPKD u. a. eine erhöhte intrazelluläre cAMP-Konzentration nachweisbar [13].

Die Tatsache, dass nur ein kleiner Anteil der vorhandenen Tubulusepithelzellen zystisch umgewandelt wird und dies auch nicht zum selben Zeitpunkt geschieht, wird aktuell u. a. mit der sogenannten „second hit“ Theorie erklärt. Hierbei geht man davon aus, dass die Zystogenese erst nach einer somatischen Veränderung auf dem unbetroffenen Al-

S. Haumann und K. Burgmaier haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen.

lel initiiert wird. Zudem scheint es expressionsdosisabhängige Effekte zu geben [13].

### Klinische Präsentation

#### Nierenbeteiligung

Die Zysten entstehen bei der ADPKD entlang des gesamten Nephrons, sodass die Zysten typischerweise im gesamten Nierenparenchym imponieren. Eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) tritt im Mittel ab einem Lebensalter zwischen 40 und 60 Jahren auf. Zu diesem Zeitpunkt zeigen sich die Nieren deutlich vergrößert und strukturell zystisch-fibrotisch verändert. Prognostisch lässt sich festhalten, dass es bei 50 % der betroffenen Patienten bis zur 6. Lebensdekade zum Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz kommt [10, 11].

Etwa 50–70 % der Patienten mit ADPKD entwickeln eine arterielle Hypertonie. Im Rahmen der HALT-PKD-Studie konnte gezeigt werden, dass die konsequente Blutdruckeinstellung mittels ACE-Hemmer zu einer Verlangsamung des Anstieges des Nierengesamtvolumens als Surrogatparameter für den Krankheitsverlauf führt [10, 11].

#### Extrarenale Manifestationen

Die polyzystische Lebererkrankung („polycystic liver disease“, PLD) ist die häufigste extrarenale Manifestation der ADPKD (■ **Abb. 2a**; [10, 11]). Des Weiteren entwickeln Patienten mit ADPKD u. a. häufiger intrazerebrale Aneurysmata, Hernien (insbesondere Nabel- und Leistenhernien), einen Mitralklappenprolaps oder eine Divertikulose des Kolons. Auch Pankreaszysten werden in etwa 8 % der Patienten mit ADPKD beobachtet (■ **Tab. 1**; [10]).

### Diagnosestellung

#### Bildgebung

Die ADPKD ist durch multiple bilaterale Zysten in deutlich vergrößerten Nieren gekennzeichnet (■ **Abb. 1a**). Hierbei stellt der Ultraschall im klinischen Alltag die diagnostische Methode der Wahl bei Patienten mit positiver Familienanamnese dar. Im Jahr 2015 wurden durch Pei et al.

die bekannten Ravine-Kriterien adaptiert [26]. Für die Ravine-Kriterien gilt: Für Patienten unter 30 Jahren ist bei positiver Familienanamnese zur Etablierung der Diagnose der Nachweis von zwei Zysten ausreichend (uni- oder bilateral), im Alter zwischen 30 und 59 Jahren müssen mindestens zwei Zysten pro Niere und über 60 Jahren mindestens 4 Zysten je Niere nachweisbar sein [28]. Die adaptierten Kriterien zeigen für die durch Magnetresonanztomographie (MRT) gestützte Diagnose eine Sensitivität und Spezifität von 100 % in Individuen unter 30 Jahren bei Nachweis von mehr als 10 Zysten in toto. Ein Nachweis von mindestens 3 Zysten im hochauflösenden Ultraschall konnte als Kriterium für das Vorliegen einer ADPKD bei Patienten unter 30 Jahren mit einer Sensitivität von 97 % bestätigt werden [26].

Neben dem Nachweis von Zysten ist als Endpunkt in klinischen Studien das absolute Nierenvolumen relevant. Von großer Bedeutung ist in der Praxis vor allem die Möglichkeit, über das einmalig gemessene Nierengesamtvolumen anhand der Mayo-Klassifikation die Geschwindigkeit des zukünftigen Krankheitsprogresses abzuschätzen [20].

#### Genetische Testung

Insbesondere bei nicht eindeutigen Befunden in der Bildgebung, bestehendem Kinderwunsch und Wunsch nach Risikoberatung oder zum sicheren Ausschluss z. B. vor einer geplanten Lebendspende hat die genetische Testung einen hohen Stellenwert. Eine Paneldiagnostik kann hilfreich sein. Die Diagnostik zu *PKD1* kann hierbei aufgrund von Pseudogenen und GC-reichen Abschnitten eine besondere Herausforderung darstellen und spezifische Anpassungen erfordern [15].

#### Screening bei Kindern

Zum Stellenwert eines (klinischen) Screenings bei der ADPKD sind unterschiedliche Standpunkte vertreten worden. Neben ethischen Überlegungen zur Selbstbestimmtheit einer Entscheidung sind mögliche emotionale Belastungen sowie alltagsrelevante Fragestellungen wie die Möglichkeiten eines Versicherungsabschlusses zu bedenken. Relevant erscheint die Frage, ob eine

frühe Diagnose therapeutische Konsequenzen hätte und ggfs. den Verlauf der Erkrankung früh beeinflussen könnte.

Internationale Empfehlungen schlagen daher vor, eine erste Langzeitblutdruckmessung bei Kindern ab dem Lebensalter von 5 Jahren zu erwägen und diese bei unauffälligem Befund etwa alle 3 Jahre zu wiederholen [8]. Spezifische Empfehlungen zum Umgang mit der ADPKD im Kindesalter befinden sich in Vorbereitung.

### Genotyp-Phänotyp-Korrelation

*PKD2*-Varianten führen insgesamt gegenüber *PKD1*-Varianten zu einem deutlich mildereren klinischen Verlauf. Das mittlere Alter zum Beginn eines Nierenersatzverfahrens ist bei Patienten mit *PKD2*-Varianten mit 79,7 Jahren gegenüber Patienten mit *PKD1*-Varianten mit 58,1 Jahren deutlich höher [19]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es bei nicht trunkierenden Varianten im *PKD1*-Gen zu einem deutlich mildereren klinischen Verlauf im Vergleich zu trunkierenden *PKD1*-Varianten kommt [12]. *GANAB*-Varianten zeigen insgesamt einen mildereren renalen Verlauf mit einer eher ausgeprägteren Leberbeteiligung [27]. Insgesamt ist die große Breite und Variabilität des klinischen Verlaufes von neonatalem Auftreten bis hin zu guter Nierenfunktion im hohen Alter aber nicht komplett verstanden. Über die Verläufe im Kindesalter gibt es bisher wenige klinische Daten.

### Therapieoptionen

Eine gezielte Therapie für die ADPKD ist in Europa seit 2012 verfügbar. In der TEMPO 3:4-Studie wurde gezeigt, dass eine Behandlung mit dem Vasopressin-2-Rezeptor-Antagonist Tolvaptan die Zunahme des Nierengesamtvolumens verlangsamen ließ. Ebenso ließ sich eine Reduktion des eGFR-Verlustes nachweisen [11]. Es sind jedoch relevante Nebenwirkungen, wie eine Polyurie oder eine mögliche Hepatotoxizität zu beachten. In der Zusammenschau ist diese Therapie als erste gezielte Strategie ein wichtiger Baustein in der Betreuung von ADPKD-Patienten, sollte aber nur bei Patienten, bei

denen das Erreichen der Dialysepflichtigkeit aufgrund der ADPKD im Laufe des Lebens zu erwarten ist, eingesetzt werden.

Im deutschen AD(H)PKD Register werden u. a. Patienten unter Tolvaptantherapie klinisch nachbeobachtet (clinicaltrials.gov NCT02497521). Aufgrund der grundlagenwissenschaftlichen Studien zu zellulären Mechanismen der PKD sind neben Tolvaptan weitere therapeutische Ansätze aktuell in der präklinischen Testung oder werden in klinischen Studien untersucht. Es ist zu hoffen, dass sich hier erweiterte therapeutische Möglichkeiten ergeben.

Neben dieser ersten gezielten Therapie haben die supportiven Maßnahmen auch weiterhin nicht an Bedeutung verloren. So muss insbesondere auf folgende Punkte geachtet werden: gute Einstellung des Blutdruckes, ausreichende Trinkmenge auch bei Patienten ohne Tolvaptan, Reduktion der Salzzufuhr, Vermeidung von Übergewicht und gesunde Ernährung [9]. Des Weiteren werden die mannigfaltigen extrarenalen Manifestationen durch Tolvaptan nicht adressiert, wobei für die meisten Aspekte kein spezifisches Management zur Verfügung steht. Allerdings sollte bei Risikopersonen (v. a. positive Familienanamnese für intrakranielle Aneurysmata/Blutungen und Risikoberufe) ein Screening auf intrakranielle Aneurysmata mittels MRT erfolgen. Östrogene sollten in Hormonsubstitution und Kontrazeption aufgrund ihrer Wirkung auf das Leberwachstum nach Möglichkeit vermieden werden.

## Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)

### Ätiologie und Pathogenese

Die ARPKD tritt mit einer geschätzten Inzidenz von 1:20.000 Lebendgeburten auf, was einer Heterozygotenfrequenz von 1:70 entspricht [18]. Die Erkrankung wird in den allermeisten Fällen durch Varianten im *PKHD1*-Gen verursacht [25, 30]. *PKHD1* kodiert für das 4074 Aminosäuren lange Protein Fibrocystin/Polyductin (FC), ein sehr großes Protein mit einer singulären Transmem-

medgen <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0224-0>  
© Der/die Autor(en) 2018

S. Haumann · K. Burgmaier · C. Bergmann · R. U. Müller · M. C. Liebau

## Erbliche Zystennierenerkrankungen: Autosomal-dominante und autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD und ARPKD)

### Zusammenfassung

Zystische Nierenerkrankungen gehören zu den wichtigsten Ursachen eines terminalen Nierenversagens bei Kindern und Erwachsenen. Während die häufigere autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) meist erst im Erwachsenenalter klinisch manifest wird, ist die seltene autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) eine oft schwerwiegende Erkrankung des frühen Kindesalters. Das

zunehmende Verständnis der zugrunde liegenden genetischen Veränderungen und molekularer Krankheitsmechanismen hat in den vergangenen Jahren zur Etablierung erster Therapieansätze geführt.

### Schlüsselwörter

ADPKD · ARPKD · Zilien · Kongenitale Leberfibrose · Zystenleber

## Hereditary cystic kidney diseases: autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease (ADPKD and ARPKD)

### Abstract

Cystic kidney diseases are among the most important causes of end-stage renal disease in both children and adults. While the more frequent autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) typically becomes clinically manifest in adulthood, the rare autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is an often severe disorder of early

childhood. The growing insight into the underlying genetic changes and molecular disease mechanisms has recently led to the development of the first therapeutic options.

### Keywords

ADPKD · ARPKD · Cilia · Congenital hepatic fibrosis · Polycystic liver

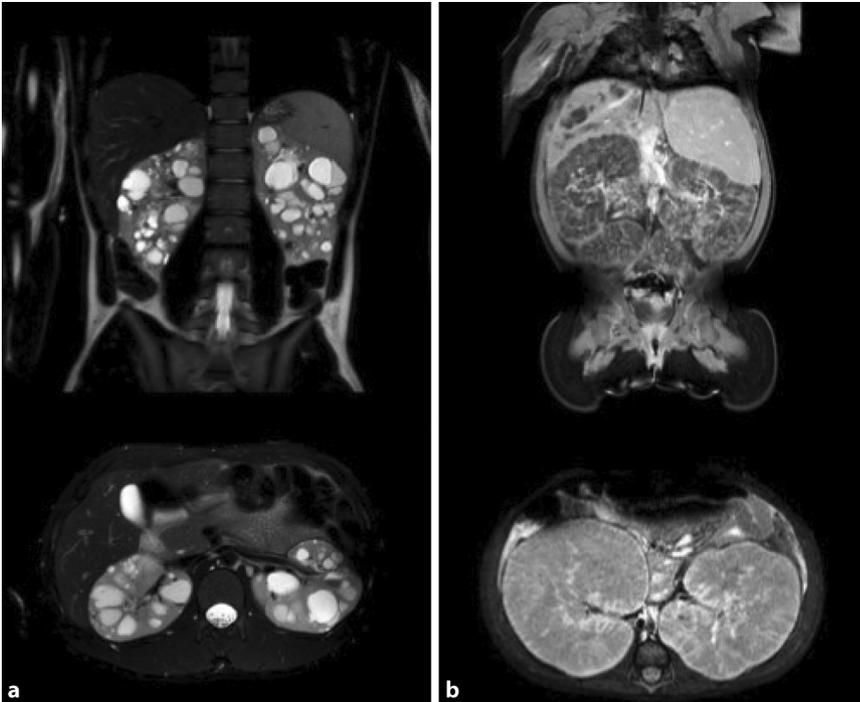
brandomäne und einem kurzen zytoplasmatischen Anteil. Die molekulare Funktion von FC ist unzureichend verstanden. Patientendaten und Daten aus Modellorganismen deuten auf eine mögliche überlappende Funktion mit den ADPKD-Proteinen PC-1 und PC-2 hin [24]. In jüngerer Vergangenheit wurden Varianten in *DZIP1L* bei Patienten mit einem moderaten ARPKD-ähnlichen Phänotyp beschrieben [22]. Varianten in einer Vielzahl anderer Gene, oftmals aus der Gruppe der Ziliopathien, können zudem wie eine ARPKD imponieren.

### Klinische Präsentation

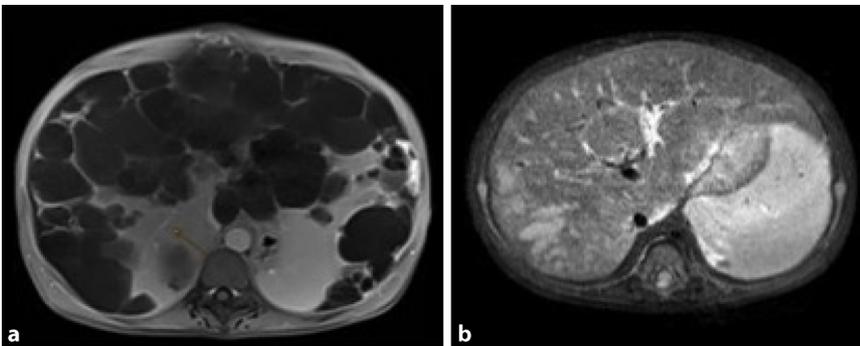
#### Nierenbeteiligung und Neonatalzeit

Die Zystenbildung erfolgt bei der ARPKD häufig bereits intrauterin und immer bilateral sowie primär von den Sammelrohren ausgehend. Die Zysten sind im

Gegensatz zur ADPKD meist v. a. initial klein und nicht vom Tubulussystem abgeschlossen. Die Unterscheidung zu einer ADPKD kann aber schwierig sein [21]. Pränatal können vergrößerte und echo-genitätsangehobene Nieren imponieren. Ist die Nierenfunktion bereits intrauterin gestört, kann ein Oligohydramnion vorliegen. Die resultierende pulmonale Hypoplasie kann unmittelbar postnatal zu massiven Atemproblemen mit einer substanziellen Mortalität führen. Im Weiteren zeigt sich ein gutes Überleben [5]. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit basierend auf der weltweit größten ARPKD-Kohorte ließen sich das pränatale Vorhandensein eines Oligo- oder Anhydramnions, pränatal vergrößerte Nieren und der pränatale Nachweis von Nierenzysten als unabhängige Risikofaktoren für einen frühen Dialysebeginn im ersten Lebensjahr herausarbeiten [7]. Bei vielen Patienten kommt es aber zum Fortschrei-



**Abb. 1** ▲ Koronar- und Sagittalschnitt der Nieren im Magnetresonanztomogramm (MRT) eines jugendlichen Patienten mit ADPKD (a) und eines Kleinkinds mit ARPKD (b). Bei der ADPKD sind die Nieren deutlich vergrößert und mit multiplen flüssigkeitsgefüllten Makrozysten durchsetzt (a). Bei dem Kleinkind mit ARPKD imponieren die Nieren durch ubiquitäre Mikrozysten massiv vergrößert (b). (Mit freundlicher Genehmigung von F. Körber und T. Persigehl, Radiologie, Uniklinik Köln)



**Abb. 2** ▲ Magnetresonanztomographische Aufnahmen der Leberbeteiligung bei einer 34 Jahre alten Patientin mit ADPKD (a) und einem Kleinkind mit ARPKD (b). Bei der ADPKD (a) imponiert eine massive polyzystische Lebererkrankung („polycystic liver disease“, PLD) in Form multipler Leberzysten mit Kompression von Herz, Lunge und Vena cava. Die hepatische Beteiligung der ARPKD beinhaltet eine Dilatation der intrahepatischen Gallenwege, einen fibrotischen Umbau sowie eine Hepatomegalie (b). (Mit freundlicher Genehmigung von F. Körber und T. Persigehl, Radiologie, Uniklinik Köln)

ten der Nierenfunktionseinschränkung. Es ist beschrieben worden, dass 58 % der Patienten bis zum 20. Lebensjahr eine terminale Nierenerkrankung entwickelten [5]. Dies bedeutet im Umkehrschluss jedoch auch, dass eine relevante Zahl an Patienten das Erwachsenenalter mit noch erhaltener Nierenfunktion erreicht und

diesbezüglich auch der Aufmerksamkeit des Nephrologen bedarf.

### Hepatobiliäre Erkrankung

Die hepatobiliäre Beteiligung ist ein obligater klinischer Bestandteil einer ARPKD mit Entwicklung einer portalen Hypertension sowie einer Dilatation der Gallengänge mit dem Risiko ascendierender

Cholangitiden (■ **Abb. 2a**). Ösophagusvarizen wurden in 15–37% der beobachteten ARPKD-Patienten beschrieben, etwa ein Drittel dieser Patienten erlitt Varizenblutungen [1, 5, 18]. Die hepatozelluläre Funktion bleibt bei der ARPKD im Weitesten erhalten, sodass es üblicherweise nicht oder erst sehr spät zu einer wesentlichen Erhöhung der Transaminasen kommt.

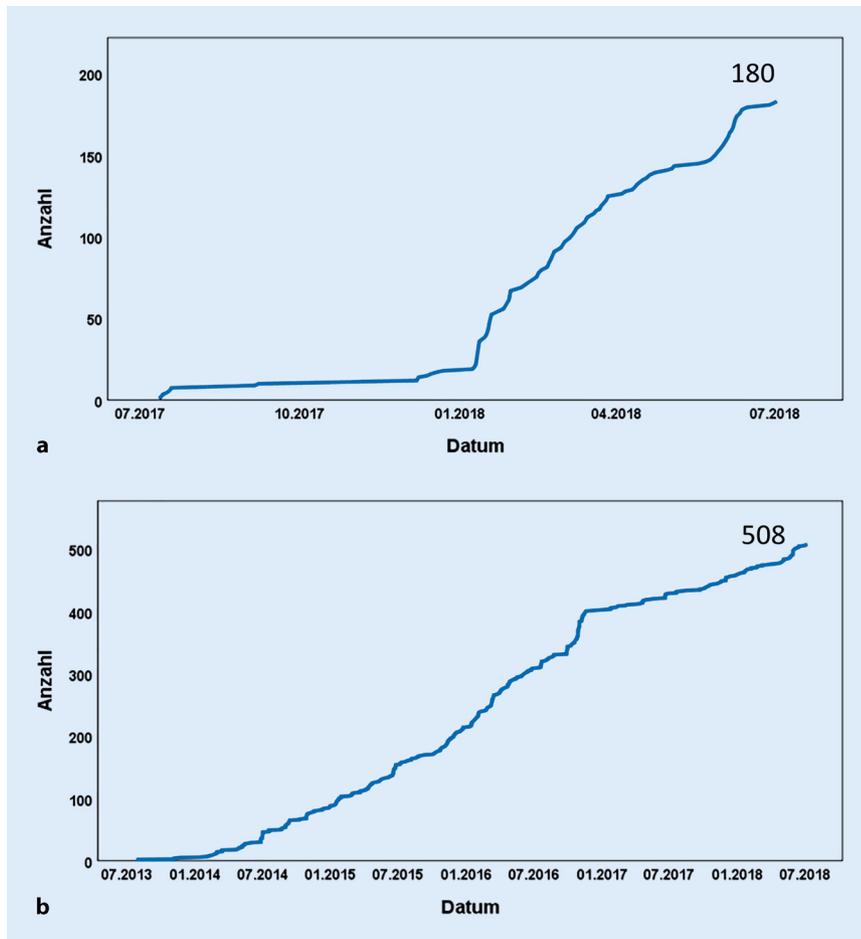
### Weitere Symptome

Bei bis zu 80 % aller betroffenen Kinder ist bereits in frühen Lebensmonaten ein teils massiver arterieller Hypertonus zu beobachten. Häufig wird eine Hyponatriämie beobachtet [5, 18]. Ferner stellt das Ziel eines altersentsprechenden Gedeihens bei niereninsuffizienten Kindern eine besondere Herausforderung dar. Die abdominelle Distension durch extrem vergrößerte Nieren, respiratorische Erschöpfung beim Trinkvorgang bei Lungenhypoplasie sowie eine urämische Übelkeit oder hepatische Gastropathie bei portalem Hypertonus können wesentliche Hindernisse für ein altersentsprechendes Gedeihen darstellen (■ **Tab. 1**).

### Diagnosestellung

Klinisch kann eine ARPKD klassischerweise nach den Zerres-Kriterien [32] bei typischen radiologischen Veränderungen wie vergrößerten echoreichen Nieren mit verminderter oder fehlender kortikomedullärer Differenzierung (■ **Abb. 1a**) diagnostiziert werden.

In vielen Fällen wird heutzutage eine gezielte molekulargenetische Diagnostik durchgeführt. Eine molekulargenetische Aufarbeitung kann wertvoll sein in der Abgrenzung der ARPKD zu sog. „Phänokopien“, also Erkrankungen anderer molekulargenetischer Ursache mit sehr ähnlichem Phänotyp. Hier sind beispielsweise sehr früh manifeste Formen der ADPKD sowie *HNFIβ*-Nephropathien zu erwähnen [2]. Eine gezielte Paneldiagnostik erscheint aktuell ein sinnvoller Ansatz bei Verdacht auf Vorliegen einer ARPKD.



**Abb. 3** ▲ Patienteneinschlusskurven der Kohortenstudien ADPKD (a) und ARegPKD (b) mit der Anzahl der eingeschlossenen Patienten bis Juli 2018

### Genotyp-Phänotyp-Korrelation

*PKHD1* ist ein außerordentlich großes Gen mit 67 Exons und einem komplexen Spleißmuster. Die nachgewiesenen Varianten bei ARPKD-Patienten verteilen sich nahezu über das gesamte Gen. Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist in der Form beschrieben, dass Patienten mit zwei trunkierenden Varianten häufiger schwerere Verläufe zeigen, obgleich auch bei Missense-Varianten schwere Verläufe beschrieben sind [5]. Es zeigt sich auch eine substantielle intrafamiliäre Variabilität [5]. Der *PKHD1*-Genotyp alleine kann die unterschiedlichen klinischen Verläufe bislang nicht vollständig erklären [2, 5]. Gleichzeitige Veränderungen in anderen (PKD-)Genen könnten eine wesentliche Rolle spielen [4].

### Therapieoptionen – Symptomatische Therapie

Aktuell gibt es keine kurative Therapie für die ARPKD. Empfehlungen zur symptomatischen Therapie beruhen auf Expertenmeinungen [16, 17]. Eine einfache unkritische Übertragung der Ergebnisse von pharmakologischen Studien aus dem Feld der ADPKD auf die ARPKD ist nicht möglich, u. a. aufgrund bislang fehlender primärer Endpunkte oder Risikomarker für klinische Studien. Es sollte eine interdisziplinäre Betreuung durch pädiatrische Nephrologen und pädiatrische Hepatologen erfolgen.

Ziel der therapeutischen Maßnahmen muss es u. a. sein, die im Leben einmalige Chance des kindlichen Wachstums optimal zu nutzen und ein möglichst altersadäquates Gedeihen zu erreichen. Hier kann die Anlage einer Gastrostomie hilfreich sein [6].

Bei schwer betroffenen Neugeborenen kann die ethisch schwierige Frage nach einem Verzicht auf den Beginn einer Dialyse aufkommen. Diese Frage sollte interdisziplinär und zusammen mit den Eltern entschieden werden. Die Indikation für eine kombinierte Nieren- und Lebertransplantation ist gerade angesichts des Risikos rezidivierender Cholangitiden ggfs. frühzeitig zu prüfen.

### Klinische Charakterisierung als Grundlage für evidenzbasierte Therapieansätze

Mit den übergeordneten Zielen, durch die fundierte klinische und genetische Charakterisierung großer europäischer Kohorten die Grundlagen für die Erstellung evidenzbasierter Handlungsempfehlungen zu legen sowie die Entwicklung klinischer Studien und das Verständnis dieser seltenen Erkrankungen voranzutreiben, wurden internationale Initiativen als (Register-)Studien etabliert.

Für die pädiatrischen Verläufe der ADPKD und Verläufe der ARPKD wurden die Studien ADPKD und ARegPKD als gemeinsame Projekte der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) und des ESCAPE-Konsortiums europäischer Kinderneurologen (*European Study Consortium for Chronic Kidney Disorders Affecting Pediatric Patients*) zur prospektiven Charakterisierung ins Leben gerufen ([www.adpkd.org](http://www.adpkd.org); [www.aregpkd.org](http://www.aregpkd.org)) [14]. Seither konnten Verlaufsdatensätze von über 180 (ADPKD) bzw. über 500 (ARegPKD) Patienten aus 12 bzw. 20 überwiegend europäischen Ländern angelegt werden (Abb. 3a, b). Die detaillierte klinische Beschreibung der Kohorten wird die Grundlage für ein besseres Verständnis, z. B. von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen, legen.

Für erwachsene ADPKD-Patienten verfolgt das AD(H)PKD-Register ([www.adpkd.org](http://www.adpkd.org)) klinische Aspekte von ADPKD-Patienten mit und ohne Einnahme von Tolvaptan nach. In diese prospektive Kohortenstudie wurden in einem multizentrischen Ansatz bereits mehr als 450 Patienten eingeschlossen, welche nun über 10 Jahre nachverfolgt werden sollen. Hierbei werden klinische

**Tab. 1** Wichtige extrarenale Manifestationen der autosomal-dominanten und der autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD und ARPKD)

ADPKD	ARPKD
Polyzystische Lebererkrankung	Kongenitale hepatische Fibrose
Pankreaszysten	Portale Hypertension mit Varizenblutungen
Hernien (insbes. Leisten- und Nabelhernien)	Cholangitis bei Gallengangsdilatation
Kolondivertikulose	Oligohydramnion-Sequenz mit pulmonaler Hypoplasie
Arachnoidalzysten	Gedeihstörung
Intrazerebrale Aneurysmen	
Mitralklappenprolaps	
Nephrolithiasis	
Schmerzen	

und radiologische Daten mit grundlagenwissenschaftlichen Untersuchungen zum Genotyp, Biomarkern in Urin und Serum sowie dem Stuhl-Mikrobiom verbunden.

### Fazit für die Praxis

- Die ADPKD ist die häufigste monogenetische Ursache einer terminalen Nierenerkrankung.
- Die ARPKD ist eine seltene, jedoch häufig schwerwiegende Erkrankung meist im frühen Kindesalter.
- Eine genetische Testung wird zunehmend nicht nur bei Kindern mit Zystennieren genutzt. Die molekulargenetische Aufarbeitung bei Erwachsenen ist insbesondere zur Abgrenzung der ADPKD von Phänokopien wertvoll und kann zur Prädiktion der Progressionsgeschwindigkeit beitragen.
- Extrarenale Manifestationen wie u. a. polyzystische Lebererkrankung bei der ADPKD oder hepatische Fibrose bei der ARPKD sind klinisch relevant und können diagnostisch wegweisend sein.
- Eine erste gezielte Therapie ist für die ADPKD, jedoch bislang nicht für die ARPKD verfügbar. Um klinisch exakt phänotypisierte Kohorten von ARPKD- und ADPKD-Patienten zu generieren, wurden die Kohortenstudien ARegPKD, ADPedKD und AD(H)PKD ins Leben gerufen.

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. Max C. Liebaw**

Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Uniklinik Köln  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland  
max.liebaw@uk-koeln.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Bergmann ist Angestellter der Bioscientia GmbH. R.U. Müller war im Rahmen verschiedener Veranstaltungen als Berater und Vortragender für Otsuka Pharma GmbH und ThermoFisher Scientific tätig. Die Klinik II für Innere Medizin der Uniklinik Köln erhält eine Forschungsförderung von Otsuka Pharma GmbH. M.C. Liebaw war im Rahmen verschiedener Veranstaltungen als Berater und Vortragender für Otsuka Pharma GmbH und Pfizer Pharma GmbH tätig. S. Haumann und K. Burgmaier geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

### Literatur

1. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S et al (2006) Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine (Baltimore)* 85:1–21. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000200165.90373.9a>
2. Bergmann C (2015) ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol* 30:15–30. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2706-2>

3. Bergmann C (2017) Recent advances in the molecular diagnosis of polycystic kidney disease. *Expert Rev Mol Diagn* 17:1037–1054. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1386099>
4. Bergmann C, von Bothmer J, Ortiz Brüchele N et al (2011) Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 22:2047–2056. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010101080>
5. Bergmann C, Senderek J, Windelen E et al (2005) Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 67:829–848. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00148.x>
6. Burgmaier K, Brandt J, Shroff R et al (2018) Gastrostomy tube insertion in pediatric patients with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): current practice. *Front Pediatr* 6:164. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00164>
7. Burgmaier K, Kunzmann K, Ariceta G et al (2018) Risk factors for early dialysis dependency in autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr* 199:22–28.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.052>
8. Chapman AB, Devuyt O, Eckardt K-U et al (2015) Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 88:17–27. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.59>
9. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB et al (2018) A practical guide for treatment of rapidly progressive ADPKD with tolvaptan. *J Am Soc Nephrol* 29:2458–2470. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018060590>
10. Chebib FT, Torres VE (2016) Autosomal dominant polycystic kidney disease: core curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 67:792–810. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.037>
11. Chebib FT, Torres VE (2018) Recent advances in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. <https://doi.org/10.2215/CJN.03960318>
12. Corneć-Le Gall E, Audrezet M-P, Chen J-M et al (2013) Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 24:1006–1013. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070650>
13. Corneć-Le Gall E, Audrezet M-P, Le Meur Y et al (2014) Genetics and pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease: 20 years on. *Hum Mutat* 35:1393–1406. <https://doi.org/10.1002/humu.22708>
14. Ebner K, Feldkoetter M, Ariceta G et al (2015) Rationale, design and objectives of ARegPKD, a European ARPKD registry study. *BMC Nephrol* 16:22. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0002-z>
15. Eisenberger T, Decker C, Hiersche M et al (2015) An efficient and comprehensive strategy for genetic diagnostics of polycystic kidney disease. *PLoS ONE* 10:e116680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116680>
16. Gimpel C, Avni FE, Bergmann C et al (2018) Perinatal diagnosis, management, and follow-up of cystic renal diseases: a clinical practice recommendation with systematic literature reviews. *JAMA Pediatr* 172:74–86. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3938>
17. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC et al (2014) Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *J Pediatr* 165:611–617. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.015>

18. Guay-Woodford LM, Desmond RA (2003) Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatr Electron Pages* 111:1072–1080
19. Harris PC, Hopp K (2013) The mutation, a key determinant of phenotype in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 24:868–870. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013040417>
20. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ et al (2015) Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 26:160–172. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013101138>
21. Liebau MC, Serra AL (2013) Looking at the (w)hole: magnet resonance imaging in polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 28:1771–1783. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2370-y>
22. Lu H, Galeano MCR, Ott E et al (2017) Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nat Genet* 49:1025–1034. <https://doi.org/10.1038/ng.3871>
23. McGovern AP, Jones S, van Vlymen J et al (2014) Identification of people with autosomal dominant polycystic kidney disease using routine data: a cross sectional study. *BMC Nephrol* 15:182. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-182>
24. Ong ACM, Harris PC (2015) A polycystin-centric view of cyst formation and disease: the polycystins revisited. *Kidney Int* 88:699–710. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.207>
25. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y et al (2002) PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet* 70:1305–1317. <https://doi.org/10.1086/340448>
26. Pei Y, Hwang Y-H, Conklin J et al (2015) Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 26:746–753. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014030297>
27. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E et al (2016) Mutations in GANAB, encoding the glucosidase IIa subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet* 98:1193–1207. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.004>
28. Ravine D, Gibson RN, Walker RG et al (1994) Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 343:824–827
29. Reule S, Sexton DJ, Solid CA et al (2014) ESRD from autosomal dominant polycystic kidney disease in the united states, 2001–2010. *Am J Kidney Dis* 64:592–599. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.05.020>
30. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S et al (2002) The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 30:259–269. <https://doi.org/10.1038/ng833>
31. Willey CJ, Blais JD, Hall AK et al (2016) Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw240>
32. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Deget F et al (1996) Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische, Nephrologie. Acta Paediatr* 85:437–445