

บทความพิเศษ

Diagnosis and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

อาจารย์ ชัยกิตติภรณ์ และ บัญชา สติระพจน์

หน่วยไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยของโรคไตเรื้อรังที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมโดยมีความผิดปกติในระดับยีน โมเลกุล และกลไกระหว่างเซลล์ ทำให้เกิดถุงน้ำภายในไต ซึ่งมีความน่าสนใจคือ การเกิดพยาธิสภาพนอกจากถุงน้ำภายในไตแล้วยังสามารถเกิดถุงน้ำได้ในอวัยวะอื่นๆ ด้วย เช่น เยื่อหุ้มสมอง ตับ ตับอ่อน หัวใจ และหลอดเลือด อีกทั้งยังพบร่วมกับความผิดปกติอื่นๆ เช่น เส้นเลือดในสมองโป่งพอง mitral valve prolapsed, aortic root dilatation และ abdominal wall hernias

อุบัติการณ์

ADPKD มีอุบัติการณ์ประมาณ 1 รายในประชากรทุกๆ 1,000 คน ของประชากรทั่วโลก เป็นโรคที่เป็นสาเหตุของไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้บ่อยโรคหนึ่งคือ พบประมาณร้อยละ 8-10 ของผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยพบเพศชายมากกว่าเพศหญิงเป็นอัตราส่วน 1.2-1.3 ต่อ 1 และเมื่อเทียบในอายุเดียวกัน เพศชายมีความรุนแรงของโรคมากกว่าเพศหญิง¹

พยาธิกำเนิดโรค

ความผิดปกติในระดับยีน

ADPKD มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant trait with compenetrance โดยในปัจจุบันค้นพบยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิด ADPKD อย่างน้อย 3 ยีน คือ

1. ยีน polycystic kidney disease 1 (PKD 1) พบอยู่บนแขนข้างสั้น (short arm) ของโครโมโซมที่ 16p13.3 และเป็นยีนที่เป็นสาเหตุของโรคถึงร้อยละ 80
2. ยีน polycystic kidney disease 2 (PKD 2) พบอยู่บนแขนข้างยาว (long arm) ของโครโมโซมที่ 4q21 เป็นสาเหตุของโรคประมาณร้อยละ 15

3. ยีน polycystic kidney disease 3 (PKD 3) ปัจจุบันยังไม่ทราบตำแหน่งที่แน่นอน

Polycystin 1 เป็น membrane proteins ประกอบด้วย amino acids 4,302 ตัว มีน้ำหนัก 460 kDa แบ่งเป็นส่วน long N-terminal portion อยู่ภายนอกเซลล์ 11 transmembrane domains และ short C-terminal portion อยู่ภายในเซลล์ ส่วน extracellular portion ประกอบด้วยโปรตีนชนิดต่างๆ คือ leucine rich repeat (LRR), C-lectin, low density lipoprotein (LDL) cysteine-rich repeat, receptor for Egg Jelly (REJ) domain, polycystin1(PC1) พบได้ที่ primary cilia, cytoplasmic vesicles, desmosome, adherens junctions, plasma membrane บริเวณ focal adhesions, endoplasmic reticulum และ nuclei²

Polycystin 2 มี 6 transmembranous domain มีลักษณะคล้าย Ca voltage activate channel, Na voltage activated channel, polycystin 1 และ transient receptor potential (TRP) channel subunit, polycystin 2 พบได้ที่ endoplasmic reticulum, basolateral plasma membranes, lamellopodia, primary cilia และ mitotic spindles³ จากการศึกษาในห้องทดลอง พบว่า polycystin 1 ทำงานร่วมกับ polycystin 2 ผ่านทางตำแหน่ง coiled-coil domain ที่ C-terminal region

ความผิดปกติของ polycystin 1 และ 2 complex ทำให้แคลเซียมภายนอกเซลล์ไม่สามารถเข้าสู่ภายในเซลล์ได้ โดยภาวะปกติ polycystin 2 จะกระตุ้น store-operated Ca^{2+} channel (SOC) ทำให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์ ส่วน polycystin 1 จะกระตุ้น sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA) ในการนำแคลเซียมไปเก็บไว้ที่ endoplasmic reticulum (ER)

สภาวะปกติเมื่อมีปั๊มสภาวะไหลผ่านทำให้เกิดการ bending ของ cilia ด้าน apical ของ tubular epithelial cell⁵ เป็นเหตุให้มีการทำงานประสานกันของ TRPP1 (PKD1) และ TRPP2

(PKD2) ซึ่งทำหน้าที่เป็น mechano-sensors หรือ chemo-sensors ทำให้เกิดเป็น polycystin 1/2 complex ขึ้นที่ผนังเซลล์ ทำให้ Ca^{2+} influx เข้ามาภายในเซลล์ได้^{6,7} แล้วเกิดการ switches off the Wnt/B-catenin pathway ไปยับยั้ง disheveled (Dvl) ส่งผลให้ β catenin (β -cat) ถูกทำลายโดย destruction complex⁸ ซึ่งประกอบด้วย axin, glycogen synthetase kinase-3 β (GSK-3B) และ adenomatous polyposis coli (APC) protein ทำให้ β -cat ไม่สามารถจับกับ Tcell factor (TCF1) family ได้ จึงไม่มีการกระตุ้นการแบ่งเซลล์เกิดขึ้น แต่ในสภาวะที่มีความผิดปกติของ polycystin 1/2 complex มีการนำแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ลดลง จึงไม่สามารถกระตุ้นให้ invasin (Inv) ยับยั้ง Dvl ส่งผลให้ β -catenin ไม่ถูกทำลาย จึงจับกับ TCF1 family เกิดการแบ่งเซลล์ตามมา^{3,9}

การเพิ่มขึ้นของจำนวนเซลล์ที่ผิดปกติเป็นสาเหตุของการโตของถุงน้ำภายในไต ผ่านทาง chloride channel และการกระตุ้นผ่าน cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) ทำให้มีการหลั่งของสารน้ำเข้าสู่ ถุงน้ำในไต และการเพิ่มของระดับ cAMP ก็มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของจำนวนเซลล์โดยอ้อมผ่านกลไกดังต่อไปนี้

1. Polycystin 1 ligand เมื่อจับกับ receptor กระตุ้น Gi protein มีผลยับยั้ง adenylyl cyclase 6 (AC6) ในขบวนการสร้าง cAMP ดังนั้นเมื่อมีความผิดปกติของ polycystin 1 ทำให้ระดับ cAMP เพิ่มขึ้น
2. การจับของ vasopressin (V2 receptor) กระตุ้น Gs protein ให้ เปลี่ยน ATP เป็น cAMP
3. การลดลงของแคลเซียมภายในเซลล์ ทำให้ไม่สามารถยับยั้ง adenylyl cyclase 6 (AC6) และไม่สามารถกระตุ้นการทำงานของ phosphodiesterase (PDEs) ส่งผลให้ ATP เปลี่ยนเป็น cAMP เพิ่มขึ้น
4. การยับยั้งการทำงานของ PDEs โดยการกระตุ้น extracellularly regulated kinase (ERK) และการลดลงระดับแคลเซียมภายในเซลล์ จึงไม่สามารถลดปริมาณ cAMP ลงได้

เซลล์ของท่อไต (renal tubular epithelium) มีคุณสมบัติเฉพาะคือความเป็นประจุ (polarized) ซึ่งถูกกำหนดโดยการจัดเรียงตัว (organization) ของส่วนประกอบของผนังเซลล์ด้าน basolateral และ apical ที่ประกอบด้วย ion channel, transport protein, enzyme, matrix receptor และ lipid การจัดเรียงตัวที่เฉพาะมี

ความสำคัญต่อการทำงานของเซลล์ เมื่อการจัดเรียงตัวที่ผิดปกติจะนำไปสู่การทำงานที่ผิดปกติของเซลล์ และการเกิดพยาธิสภาพ การเรียงตัวของส่วนประกอบต่างๆ ในผนังเซลล์ถูกควบคุมโดย cell-cell และ cell-matrix interaction ผ่านทาง adhesive molecule คือ integrin และ cadherin โดยมีการสื่อสารกันระหว่างเซลล์ (cell talk) ที่อยู่ใกล้เคียงกัน และระหว่างเซลล์กับ extracellular matrix ทำให้เกิดสัญญาณภายในเซลล์ ผ่านทาง cytoskeletal protein และ signal transduction pathway

กลไกการเกิดโรค

ADPKD เป็นโรคที่มีถุงน้ำเกิดขึ้นในไตทั้งสองข้างจำนวนมาก ทำให้ไตมีขนาดใหญ่ ถุงน้ำที่เกิดขึ้นในไต คือ renal tubule ที่มีการขยายใหญ่ขึ้น ถุงน้ำที่เกิดขึ้นอาจเกิดที่ proximal tubule หรือ distal tubule ก็ได้ ระยะแรกถุงน้ำในไตยังทำงานได้ ต่อมาเมื่อมีการขยายขนาดถุงน้ำขึ้นเรื่อยๆ จนเบียดเนื้อไต และเกิดการทำงานของไตลดลงในที่สุด ซึ่ง ADPKD เป็นสาเหตุของภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้ายถึงร้อยละ 2-9 สำหรับพยากรณ์โรคยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด จากหลักฐานในปัจจุบันสามารถสรุปการเกิดโรคจาก 3 กลไกหลัก คือ

1. ความผิดปกติของ epithelial cell proliferation
2. ความผิดปกติของ matrix remodeling
3. การเปลี่ยนแปลงของ Na/K -ATPase ของ renal cyst epithelial cell

ความผิดปกติของ epithelial cell proliferation

การเพิ่มจำนวนอย่างมากของ renal tubular epithelium ร่วมกับการขยายขนาดของ renal tubular epithelium หรือเรียกว่า renal tubular hyperplasia รอบๆ จนกลายเป็นถุงน้ำในที่สุด การเกิดถุงน้ำใน ADPKD เริ่มแรกถุงน้ำยังสามารถติดต่อกับ tubule ต่อมาระยะหลังถุงน้ำค่อยๆ โตขึ้น แล้วแยกออกจาก tubule เป็น isolated cyst ในที่สุด ส่วนการเกิดถุงน้ำใน ARPKD จะมีการขยายขนาดของ renal tubular epithelium ในส่วน collecting tubule เกิดเป็นถุงน้ำ แต่จะไม่แยกออกจาก tubule¹⁰

ความผิดปกติของ matrix remodeling

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เกิดถุงน้ำในไต พบว่ามีความผิดปกติของ extracellular fluid matrix ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ basement membrane โดยพบความผิดปกติของสารที่เป็นส่วนประกอบของ basement membrane คือ heparan sulfate

proteoglycan ซึ่งคาดว่ามีส่วนสำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพของถุงน้ำในไต และสามารถพบความผิดปกติดังกล่าวกับการเกิดหลอดเลือดโป่งพองในสมองได้เช่นกัน¹¹

การเปลี่ยนแปลงของ Na/K -ATPase ของ renal cyst epithelial cell

Wilson และคณะ แสดงให้เห็นว่า EGFR และ Na-K-ATPase pumps ซึ่งปกติอยู่ทางด้าน basolateral membrane ของเซลล์ renal tubular epithelium ได้เคลื่อนมาอยู่ทางด้าน luminal membrane¹² เป็นเหตุให้เกิดการกระตุ้น EGFR และ/หรือ Erb receptors ที่ไม่พบในผู้ใหญ่ นำมาซึ่งการกระตุ้น Ras/MAPK (Rat Sarcoma/mitogen activated protein kinase) signaling การเกิด misslocation ของ Na/K ATPase นี้ ทำให้การทำงานของเซลล์ renal tubular epithelium ผิดปกติเกิดการสะสมของสารน้ำ และโซเดียมภายในถุงน้ำ แล้วเป็นเหตุให้ถุงน้ำโตมีขนาดโตขึ้น จากการศึกษาในห้องทดลอง พบว่า ความผิดปกติของการเคลื่อนย้าย Na/K ATPase pumps ในโรค ADPKD เกิดในช่วงพัฒนาการปกติของเซลล์ collecting tubule หรือเกิดจากการแบ่งตัวผิดปกติของเซลล์ถุงน้ำได้¹³ นอกจาก Na/K ATPase แล้ว spectrin และ ankyrin ซึ่งเป็น cytoskeletal protein ที่ควบคุมการทำงานของ Na/K ATPase ก็มีการเคลื่อนย้ายจาก basolateral มาสู่ apical membrane เช่นกัน

Two hit hypothesis

จากหลักฐานในปัจจุบันพบว่า ถุงน้ำที่เกิดขึ้นที่ไตในผู้ป่วย ADPKD นั้น มาจากเพียงร้อยละ 1-2 ของ nephron ทั้งหมดเท่านั้น แสดงให้เห็นว่าไม่ใช่ทุก nephron ที่จะกลายเป็นถุงน้ำได้ ดังนั้นจึงน่าจะมียับยั้งบางประการที่ทำให้ nephron บางหน่วยกลายเป็นถุงน้ำ ข้อสังเกตนี้ได้รับการพิสูจน์โดย Qian และคณะ พบเซลล์ renal tubular epithelium ล้อมถุงน้ำมีลักษณะ monoclonality และ DNA ของถุงน้ำเหล่านี้ มีความผิดปกติ (mutation) 2 ประการ คือ¹

1. Germ line mutation เป็น mutation ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมจากบิดา มารดา DNA จากถุงน้ำแต่ละอันมีความผิดปกติ แต่อาศัยเพียง germ line mutation ไม่เพียงพอที่จะเกิดถุงน้ำได้ จะต้องมีการ second hit
2. Somatic mutation (point mutation) เป็น mutation ของ wild type gene ที่เกิดบน chromosome อีกข้างที่ปกติ โดยความผิดปกติที่เกิดขึ้นอาจเป็น non sense mutation, miss-sense mutation, deletion ไปทั้ง PKD1

gene ทำให้เกิดสิ่งที่เรียกว่า “loss of heterozygosity” ปกติ การทำ typing ของ PKD1 gene พบว่า DNA มี 2 alleles กรณีนี้จะพบว่ามีเพียง allele เพียงชุดเดียว เรียกว่า มี loss of heterozygosity

พยาธิสภาพไต

ไตมีขนาดใหญ่ พบมีถุงน้ำขนาดแตกต่างกัน ทั้งในบริเวณ cortex และ medulla ของไต และจากลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์พบว่า ถุงน้ำแต่ละอัน มีผนังบางเป็น simple cuboidal epithelium เรียงตัวเป็นชั้นเดียว

อาการและอาการแสดงทางไต

อาการปวดเป็นอาการที่พบบ่อย และเป็นสิ่งที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ โดยมักจะมาด้วยอาการปวดท้อง ปวดเอวแบบ colicky pain และมีปัสสาวะเป็นเลือดร่วมด้วย

Hematuria

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยปัสสาวะเป็นเลือด พบได้ประมาณร้อยละ 35-50 มักเกิดตามหลังการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ มีสาเหตุมาจากการแตกของถุงน้ำเข้าไปใน collecting system ภาวะเลือดออกในถุงน้ำ นิวโรไต ส่วนใหญ่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่มีถุงน้ำขนาดใหญ่กว่า 15 เซนติเมตร และมีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ถ้ามีอาการก่อนอายุ 30 ปี จะมีการพยากรณ์โรคไม่ดี ผู้ป่วยที่มีปัสสาวะเป็นเลือดเป็นๆ หายๆ เป็นระยะเวลานาน ควรวินิจฉัยแยกโรคจากโรคไตกลุ่มอื่นๆ เช่น IgA nephropathy มะเร็งของไต โดยเฉพาะผู้ป่วยชายที่มีอายุมากกว่า 50 ปี มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ เป็นต้น

Concentrating defect

ผู้ป่วย ADPKD จำนวนหนึ่งมีความผิดปกติของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น (concentrating defect) จากการศึกษาผู้ป่วย ADPKD 177 รายที่มีการทำงานไตปกติ พบว่าหลังการทำ overnight water deprivation ผู้ป่วยไม่สามารถทำให้ปัสสาวะเข้มข้นได้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวจาก tubulointerstitial disease มีการผิดปกติของโครงสร้างของ tubule และ principal cell จึงทำให้สูญเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น

Proteinuria

ผู้ป่วย ADPKD ส่วนใหญ่มีระดับโปรตีนในปัสสาวะเฉลี่ย 260 มิลลิกรัม/วัน¹⁵ ส่วนน้อยที่จะมีระดับโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 300 มิลลิกรัม/วัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายที่มีไตเสื่อมมากอาจมี

โปรตีนในปัสสาวะได้มากถึงเฉลี่ย 900 มิลลิกรัม/วัน โดยพบว่าระดับโปรตีนในปัสสาวะสัมพันธ์กับภาวะไตเสื่อม¹⁶ มีรายงานภาวะ nephrotic syndrome ในผู้ป่วย ADPKD น้อยมาก ดังนั้นหากตรวจพบภาวะ nephrotic syndrome ต้องระวังโรคทาง glomerular จากสาเหตุอื่นร่วมด้วยคือ focal glomerulosclerosis เป็นอันดับแรก รองลงมาคือ minimal change disease, membranous nephropathy, IgA nephropathy และ membranoproliferative glomerulonephritis¹⁷ ยังไม่มีข้อมูลช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคว่าผู้ป่วยเป็น primary หรือ secondary focal glomerulosclerosis ภาวะหลังพบได้น้อยในผู้ป่วย ADPKD

Hypertension

สาเหตุการเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย ADPKD สันนิษฐานว่า เกิดจากถุงน้ำไปเบียดเนื้อไตที่ปกติ ทำให้เกิดภาวะขาดเลือดเกิดการกระตุ้น renin angiotensin system ซึ่ง angiotensin II เป็นตัวกระตุ้นให้มีการเพิ่มของ vascular tone และการเพิ่มของ aldosterone ทำให้มีการเก็บโซเดียมกลับคืนสู่ร่างกายทำให้เกิดความดันโลหิตสูงตามมา

จากการศึกษาของ Gabow และคณะพบว่า มีความสัมพันธ์กันระหว่างปริมาณและขนาดของถุงน้ำกับอัตราการเกิดความดันโลหิตสูง¹⁶ และผู้ป่วย ADPKD ประมาณร้อยละ 60 มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย โดยที่การทำงานของไตยังคงปกติ พบเพียงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเท่านั้นที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต¹⁵

Extrarenal manifestations

Cerebral aneurysms

การแตกของ cerebral aneurysm ส่งผลให้เกิด subarachnoid หรือ intracerebral hemorrhage ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงของ ADPKD ถ้าพบมีการแตกของ aneurysm แล้ว จะมีอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพสูงถึงร้อยละ 48 พบอุบัติการณ์การเกิด aneurysm ร้อยละ 4 ในผู้ป่วยอายุน้อย และอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นตามอายุเป็นร้อยละ 10 ในผู้ป่วยสูงอายุ^{3,18-21} ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการผิดปกติ²²

ผู้ป่วย ADPKD ที่มี cerebral aneurysm ประมาณครึ่งหนึ่งมีค่าการทำงานของไตปกติ ส่วนใหญ่เกิดกับ middle cerebral artery และในผู้ป่วยบางรายอาจเกิดการโป่งพองของเส้นเลือดได้หลายเส้น

การแตกของ cerebral aneurysm มักพบบ่อยในผู้ป่วยที่มีอายุ

น้อยกว่า 50 ปี ผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตสูงไม่ดี ผู้ป่วยที่มีประวัติ subarachnoid hemorrhage ในครอบครัว cerebral aneurysm บริเวณ anterior circulation ที่มีขนาดมากกว่า 7 มิลลิเมตร หรือ aneurysm บริเวณ posterior circulation เป็นกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการแตกของ cerebral aneurysm อัตราการแตกของ cerebral aneurysm ในระยะเวลา 5 ปี สูงกว่าหรือเท่ากับความเสี่ยงต่อการผ่าตัดหลอดเลือดในสมอง^{3,2,6,21,23} อธิบายความผิดปกติของหลอดเลือดว่าเกิดจากการมี mutation ของ PKD1 หรือ PKD2 เป็นเหตุให้มีการ proliferation และ apoptosis ของ vascular smooth muscle cell และเมื่อมีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ทำให้เกิดความผิดปกติได้ง่ายขึ้น ดังนั้นเป็นที่ยอมรับกันว่าถ้า cerebral aneurysm ขนาดน้อยกว่า 5 มิลลิเมตร แนะนำให้เฝ้าติดตามอาการของผู้ป่วยเป็นระยะ ถ้าขนาดมากกว่า 10 มิลลิเมตร หรือมีอาการทางระบบประสาท หรือเคยมีประวัติการแตกของ cerebral aneurysm มาก่อนแนะนำให้ทำการผ่าตัดด้วยการ clipped aneurysm ส่วน cerebral aneurysm ที่มีขนาด 6-9 มิลลิเมตร พิจารณาให้การรักษาเป็นรายๆ ไป

Hepatic cysts

Hepatic cysts ส่วนใหญ่เกิดตามหลังถุงน้ำในไตในผู้ป่วย ADPKD อุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามอายุพบร้อยละ 10-20 ในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 30 ปี และ พบได้ ร้อยละ 50-70 ในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี²⁴⁻²⁶ มีการศึกษาผู้ป่วย ADPKD 230 รายในช่วงอายุระหว่าง 15 ถึง 46 ปี พบว่ามี hepatic cysts ได้ถึงร้อยละ 83²⁷ ส่วนอุบัติการณ์การเกิด hepatic cyst ไม่แตกต่างกันระหว่างเพศ แต่เพศหญิงมีโอกาสดีกเกิด hepatic cyst ในช่วงอายุน้อยกว่า และ hepatic cyst มักมีขนาดโตขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์^{24,25,27} สันนิษฐานว่า การโตของ hepatic cyst น่าจะเกี่ยวข้องกับระดับฮอร์โมน estrogen²⁸ นอกจากนี้ขนาดของ hepatic cysts เพิ่มขึ้นแปรผันตามขนาดของ renal cyst การเกิด hepatic cysts ใน ADPKD แตกต่างจาก autosomal dominant polycystic liver disease (ADPLD) คือ ADPLD ไม่เกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพทางไต สมอง และการเกิด mutation ของยีนดังกล่าวใน ADPKD

Cardiac valvular disease

ผู้ป่วย ADPKD พบ mitral valve prolapsed มากที่สุดถึงร้อยละ 25 และมีรายงานตรวจพบ aortic root dilatation ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง และน้อยมากที่จำเป็นต้องทำ valve

replacement²⁹ การตรวจ echocardiography ไม่จำเป็นต้องทำในผู้ป่วยทุกราย ให้ทำเมื่อตรวจร่างกายสงสัยว่าจะมี cardiac valvular disease

Colonic diverticulum

ผู้ป่วย ADPKD พบ colonic diverticulum ได้บ่อย^{3,8,14,30,31} โดยเฉพาะในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต¹⁴ อุบัติการณ์ไม่ได้เพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย³⁰ อาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์คือ อาการปวดท้อง ถ่ายเหลว ตรวจอุจจาระพบหลักฐานของเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ colonic perforation มีโอกาสเกิดสูงกว่าผู้ป่วย diverticulum ที่ไม่ได้เป็น ADPKD และโอกาสเกิดเพิ่มขึ้นตามหลังการปลูกถ่ายไต^{3,14}

Abdominal wall และ inguinal hernia

Abdominal wall และ inguinal hernia พบร้อยละ 45 ในผู้ป่วย ADPKD มีอุบัติการณ์เกิดสูงกว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังจากสาเหตุอื่น³² โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย ADPKD ที่รักษาด้วย continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) ยิ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด indirect inguinal hernia เพิ่มขึ้น³¹

อาการแสดงนอกไตอื่นๆ

ผู้ป่วย ADPKD มีโอกาสเกิด ovarian cyst^{33,34} และการเจริญพันธุ์ไม่แตกต่างจากประชากรปกติ อาจพบ amotile spermatozoas และ ectopic pregnancy ได้เพิ่มขึ้น

การวินิจฉัย

เกณฑ์ในการวินิจฉัย ADPKD มีดังนี้

1. ประวัติสมาชิกในครอบครัวจากญาติสายตรงเป็น ADPKD
2. ตรวจพบถุงน้ำในไต ทั้งในส่วน cortex และ medulla

การวินิจฉัยอาศัยการตรวจอัลตราซาวด์ได้เป็นวิธีการตรวจที่ดีในการวินิจฉัย ADPKD การตรวจพบถุงน้ำในไตต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก 1) simple renal cyst มักพบในผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี ถุงน้ำมักจะกลม และมีขอบเรียบ บางครั้งพบได้ในผู้ป่วยโรคไต

เรื้อรัง 2) polycystic kidney disease ได้แก่ ADPKD และ autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)

Von hippel -Lindeu disease เป็นโรคทางพันธุกรรม โดยมีความผิดปกติร่วมคือ cerebellar หรือ retinal hemangioblastomas, pheochromocytoma และถุงน้ำในไตตั้งแต่อายุน้อย ส่วน pheochromocytoma มักไม่มีอาการทางคลินิก ที่สำคัญคือ renal carcinoma พบสูงถึงร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี

Tuberous sclerosis เป็นความผิดปกติของ gene 2 ตำแหน่ง คือ TSC1 (tuberous sclerosis protein 1) เป็นความผิดปกติบน chromosome 9 และ TSC2 เป็นความผิดปกติบน chromosome 16 ใกล้ตำแหน่งของ PKD1 gene³⁵ นอกจากถุงน้ำในไตแล้ว ยังพบ adenoma sebaceum บริเวณผิวหนัง angiomyolipoma บริเวณไตหรือสมอง โดยโอกาสเกิดมะเร็งจากพยาธิสภาพในไตน้อยมาก

จากงานวิจัยของ Ravine และคณะ ได้รวบรวมผลการตรวจอัลตราซาวด์ในผู้ป่วยที่สงสัยเป็น ADPKD โดยต้องมีญาติสายตรงหรือบิดา มารดาเป็นโรค ADPKD ที่มี mutation ของยีน PKD1 โดยเกณฑ์การวินิจฉัยโรคดังตารางที่ 1 (original Ravine's PKD1 diagnostic criteria)

การวินิจฉัยดังกล่าว กรณีการตรวจไม่พบ cysts ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 30 ปี ไม่สามารถตัดภาวะ ADPKD ได้ ข้อดีของเกณฑ์นี้คือมีความจำเพาะสูง ความไวต่ำ โดยเฉพาะผู้ป่วยอายุน้อย และข้อมูลนี้ได้จากผู้ป่วย ADPKD ที่มี mutation ของ PKD1 เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นจึงยังไม่ชัดเจนว่าจะนำมาใช้ในผู้ป่วย ADPKD ชนิดที่สองได้หรือไม่ รวมทั้งกรณีไม่ทราบชนิด mutation ที่เกิดขึ้นในครอบครัว จึงได้ปรับปรุงเกณฑ์วินิจฉัยใหม่³⁶ เพื่อเพิ่มความจำเพาะ และสามารถนำมาใช้กับผู้ป่วย ADPKD ที่มี mutation ของ PKD2 ได้ โดยมีหลักเกณฑ์การวินิจฉัยโรคดังตารางที่ 2

3. DNA study

ปัจจุบันการวินิจฉัยโรคจากการตรวจทางยีน หรือ DNA ในโรค ADPKD แบ่งเป็น 2 วิธีหลักคือ

3.1 Indirect analysis (linkage analysis)

ตารางที่ 1 การวินิจฉัย ADPKD ตาม Ravine criteria ในผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัว ADPKD ที่มี mutation ของยีน PKD1

อายุ (ปี)	จำนวน renal cyst
15-29	≥ 2 cysts ไตข้างเดียวหรือไตทั้งสองข้าง
30-59	≥ 2 cysts ในไตแต่ละข้าง
≥ 60	≥ 4 cysts ในไตแต่ละข้าง

ตารางที่ 2 การวินิจฉัย ADPKD ในผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัว ADPKD

อายุ (ปี)	จำนวน renal cyst	PPV	ความไว	ความจำเพาะ
15-39	≥ 3 cysts ไตข้างเดียวหรือไตทั้งสองข้าง	100	100	82-96
40-59	≥ 2 cysts ในไตแต่ละข้าง	100	90	100
≥ 60	≥ 4 cysts ในไตแต่ละข้าง	100	100	100

PPV: positive predictive value

เป็นวิธีการตรวจโดยอ้อม indirect evidence ไม่ได้เป็นการตรวจความผิดปกติของยีน (mutation) โดยตรง หลักการคือ ถ้ามี DNAs ที่รู้ตำแหน่งแน่นอนอยู่ใกล้กับ PKD1 หรือ PKD2 gene ที่ต้องการตรวจ ถ้า marker นั้นอยู่ใกล้กับ PKD1 มากๆ หรือติดกันเลย พบว่า marker นั้นย่อมกระจายไปกับ PKD1 ทุกๆ ครั้งที่มี mitosis หรือ meiosis คุณสมบัติที่สำคัญข้อที่ 2 ของ marker คือ จะต้องมียีนลักษณะ polymorphic หมายความว่า จะต้องมีความ variation ในตัว marker เอง ยกตัวอย่าง marker ที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ microsatellite marker โดยส่วนใหญ่เป็น marker ที่อยู่ใน intron มักมีลักษณะ repeated dinucleotide หรือ trinucleotide คือมีความซ้ำๆ ของ base pair เช่น AC AC AC หรือ ACC ACC ACC โดยจำนวน repeat นั้น จะแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล แต่ละเชื้อชาติ เช่น บุคคลหนึ่งอาจมี dinucleotide repeats ของ marker A = 2-3 อีกบุคคลหนึ่งจะมี dinucleotide repeats = 1,4 เราอาศัยคุณสมบัติข้อนี้ที่เรียกว่า polymorphic มาเป็นเครื่องมือในการทำ linkage analysis แต่การทำให้มีข้อจำกัดคือ

1. จำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือของสมาชิกต่างๆ ในครอบครัวผู้ป่วย โดยการที่มีสมาชิกมากเท่าใด การทำนายก็จะยิ่งแม่นยำ

2. Close-link markers

การเลือก markers ในการทำ linkage analysis จำเป็นต้องเลือก markers ที่อยู่ใกล้กันนั้น ถ้า markers ที่เราเลือกอยู่ห่างจากยีนมากอาจทำให้เกิดการ crossing over ของ chromosome ทำให้มีการไขว้สลับเอา genetic information ของ chromosome อีกข้างเข้ามา ทำให้ DNA markers ไม่กระจายไปกับ PKD gene

3. Informative marker

คือ markers ที่เลือกอาจไม่ polymorphic พอ หรือ ไม่ variation เพียงพอ ส่งผลให้การทำการ typing โดย marker ตัวนี้ไม่มีประโยชน์

3.2 Direct mutation detection³⁷

ปัจจุบันทำได้ 3 วิธี คือ

3.2.1 DNA approach

3.2.2 RNA approach

3.2.3 Protein approach

ปัญหาคือความลำบากในการทำ mutation detection ของ PKD1 ในระดับ DNA เนื่องจาก

A. Size ขนาดของ genomic DNA มีขนาดใหญ่มาก ดังนั้นการตรวจต้องอาศัยเวลานาน ในการตรวจที่ละ axon ไปเรื่อยๆ

B. Presence of the homologous ถ้าดูจากลักษณะ PKD1 gene จะพบ sequence ที่ปลาย 3 end มีเฉพาะที่ PKD1 locus เท่านั้น ส่วน sequence ที่ปลาย 5 end จะมี sequence ที่มีความซ้ำไม่จำเพาะสำหรับ PKD1 locus

C. High cytidine and guanosine (GC rich content) ทำให้ยากต่อการ amplification โดย PCR ทั่วๆ ไป

D. Presence of unusual DNA sequence repeats Polypyrimidine ประกอบด้วย cytidine และ thymidine จำนวนหลายๆ ประมาณ้อยละ 96 ทำให้เกิดรูปร่างเป็น unusual DNA structure โครงสร้างดังกล่าวยากต่อการ amplify sequence ข้าม intron นี้ไปได้

ส่วนข้อจำกัดของการทำ mutation detection อื่นๆ คือ ค่าใช้จ่ายสูง ใช้ระยะเวลานานในการตรวจ และขั้นตอนการตรวจมีความยุ่งยาก ดังนั้น mutation detection จึงไม่เหมาะในการตรวจคัดกรองผู้ป่วย ADPKD จึงแนะนำให้ส่งตรวจด้วยวิธี linkage analysis มากกว่า

การรักษา³⁸

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาเฉพาะที่ได้ผลในผู้ป่วย ADPKD แพทย์

ควรควบคุมความดันโลหิต และตรวจหาภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่สำคัญ รวมทั้งการให้คำปรึกษาแนะนำทางด้านพันธุศาสตร์ (genetic counseling) และคำแนะนำเกี่ยวกับการออกกำลังกาย เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนจากถุงน้ำในไตแตกได้

1. การเพิ่มปริมาณน้ำดื่ม แนะนำผู้ป่วยควรดื่มน้ำให้เพียงพอ มากกว่า 3 ลิตรต่อวัน กรณีผู้ป่วยมีการทำงานของไตน้อยกว่า 15 มล./นาที ต่อ 1.73 ตารางเมตร ควรลดปริมาณน้ำดื่มลง เชื่อว่าการดื่มน้ำที่เพียงพอ สามารถลดระดับ vasopressin ในเลือด มีผลต่อการลดอัตราการโตของถุงน้ำในไต และการเกิดนิ่วในไตได้

2. การควบคุมความดันโลหิต ระยะแรกที่ไตทำงานปกติสามารถใช้ยาลดความดันโลหิตได้เหมือนกับการรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั่วไป โดย JNC 7 และ KDOQI แนะนำควบคุมระดับความดันโลหิตต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท โดยเลือกใช้ยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin receptor blocker (ARB) เนื่องจากช่วยลดระดับโปรตีนในปัสสาวะ และยังช่วยชะลอความเสื่อมของไต แต่เมื่อไตทำงานน้อยลง ต้องระมัดระวังในการใช้ยา³⁹ เมื่อการทำงานของไตลดลงเกิดการคั่งของโซเดียมในร่างกายจึงควรเลือกใช้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย เพื่อช่วยควบคุมความดันโลหิตได้ง่ายขึ้น⁴⁰

3. การรักษาอาการปวด อาการปวดในผู้ป่วย ADPKD ควรหาสาเหตุทุกราย อาจเกิดจากนิ่วในไต การติดเชื้ออักเสบ เลือดออกในถุงน้ำ และมะเร็ง โดยทั่วไปยาลดอาการปวดมักได้ผล ยาแก้ปวดที่แนะนำที่ไม่ส่งผลเสียต่อไตคือ ยากลุ่ม narcotic, tricyclic antidepressants ถ้าปวดมากโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ แนะนำให้ทำการเจาะถุงน้ำ โดยวิธี Rosaving ซึ่งเคยเลิกใช้ไประยะเวลาหนึ่ง เพราะมีรายงานการเกิดภาวะไตวายได้ ระยะหลังมีผู้นำมาใช้ใหม่ และได้ผลดีในผู้ป่วยบางราย²⁹ วิธีนี้ยังไม่มีที่ยอมรับโดยทั่วไป ส่วนการผ่าตัดไตออกอาจพิจารณาในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่รักษาเบื้องต้นแล้วไม่ดีขึ้น

4. การรักษาภาวะเลือดออกในถุงน้ำในไต ภาวะเลือดออกในถุงน้ำมักเกิดจากถุงน้ำแตกเข้าไปในกรวยไต อาจเกิดจากนิ่ว ภาวะติดเชื้อ หรือมะเร็งได้ หลักการรักษาคือ ให้ผู้ป่วยนอนพัก ให้สารน้ำ และยาลดอาการปวดอย่างเพียงพอ กรณีผู้ป่วยอาการรุนแรง และสัญญาณชีพไม่คงที่ หรือความเข้มข้นเลือดลดลง ควรให้นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล และอาจต้องทำ segmental arterial embolization

5. การรักษาภาวะติดเชื้อในถุงน้ำในไต ยาที่ควรเลือกใช้ขึ้น

กับชนิดของถุงน้ำในไต คือ ถุงน้ำที่เกิดจาก proximal tubule ซึ่งเป็นชนิด non gradient ส่วนถุงน้ำจาก distal tubule เป็นชนิด gradient มีคุณสมบัติไม่เหมือนกัน⁴¹ ยาต้านจุลชีพส่วนใหญ่ผ่านถุงน้ำชนิด non gradient ได้ดีกว่า ส่วนยาที่ผ่านถุงน้ำชนิด gradient ได้ คือยาที่เป็น lipid soluble เช่น clindamycin, chloramphenicol, ciprofloxacin, erythromycin, tetracycline และ sulfa-trimethoprim การรักษาภาวะติดเชื้อควรเป็นเวลอย่างน้อย 3 สัปดาห์ ถ้าอาการไม่ดีขึ้นควรพิจารณาทำ percutaneous หรือ surgical drainage ในกรณีผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายอาจพิจารณาผ่าตัดไตออก ถ้าอาการไม่ทุเลา²²

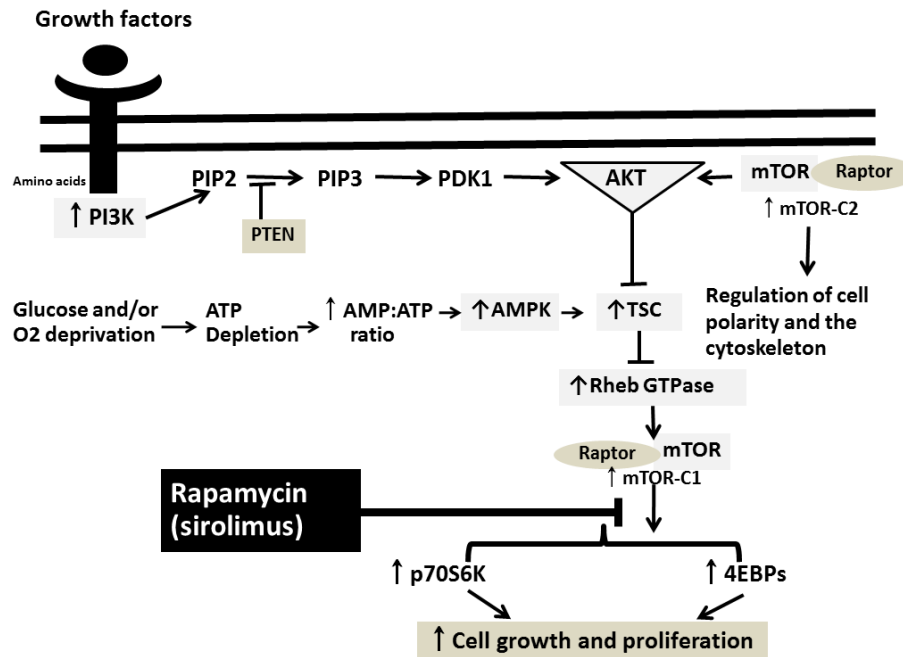
6. การรักษาภาวะไตเรื้อรัง การรักษาภาวะไตเรื้อรังจาก ADPKD เช่นเดียวกับการรักษาไตเรื้อรังจากสาเหตุอื่นๆ สามารถรักษาด้วยวิธีการล้างไตทางหน้าท้อง ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หรือ การผ่าตัดเปลี่ยนไต พบว่าได้ผลใกล้เคียงกับโรคอื่นๆ ภาวะแทรกซ้อนคือ การติดเชื้อ เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับแรก รองลงมาคือ โรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน⁴²

แนวทางการรักษาใหม่ในผู้ป่วย ADPKD

การรักษาด้วย Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor

mTOR มีความสำคัญต่อ cell proliferation และ cyst growth ผู้ป่วย ADPKD มีความผิดปกติใน mTOR pathway ดังรูปที่ 1 แสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นผ่านทาง growth factors ส่งผลให้ phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) กระตุ้นให้ protein kinase B (Akt) ไปยับยั้งการทำงานของ TSC ทำให้ไม่สามารถยับยั้ง Ras homology enriched brain (Rheb) จึงเกิดการกระตุ้น mTOR pathway ในทางตรงกันข้ามการขาดพลังงานมีผลให้ adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK) กระตุ้นการทำงานของ TSC ยับยั้ง mTOR pathway

การค้นพบว่า PC1 ปกติจะทำปฏิกิริยากับ tuberlin และการขัดขวางปฏิกิริยานี้ ทำให้เกิด mTOR activation ในผู้ป่วย ADPKD การให้ mTOR inhibition ในสัตว์ทดลอง พบว่า recessive PKD2 ดีขึ้น มีข้อมูลแสดงให้เห็นว่าขนาดของถุงน้ำในไตในผู้ป่วย ADPKD หลังผ่าตัดปลูกถ่ายไต และได้รับ rapamycin ลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา⁴³ จากรายงานผู้ป่วย ADPKD หลังได้รับยา rapamycin สามารถลดขนาดของถุงน้ำในไตจาก 1,026 มิลลิลิตรเหลือ 785 มิลลิลิตร และสามารถชะลอความเสื่อมของไตได้⁵⁴



รูปที่ 1 การกระตุ้น mTOR pathway ในการเกิด cell growth และ proliferation

จากการศึกษา SIRENA study เป็นการเปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วย ADPKD จำนวน 21 ราย ที่มีค่าอัตราการกรองของไตมากกว่า 40 มล./นาที ต่อ 1.73 ตารางเมตร แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มแรกรักษาด้วย sirolimus เป็นระยะเวลา 6 เดือน กับกลุ่มสองคือ กลุ่มควบคุม พบว่า อัตราการเพิ่มของขนาดไตข้างในในกลุ่มที่ได้รับ sirolimus แต่กลับพบ albuminuria และ proteinuria เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา sirolimus ด้วย²⁶

จากการศึกษาของ CRITIQUE มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเป็นโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 และจากข้อมูลของ CRISP (The consortium for radiologic imaging studies of polycystic kidney disease) แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วย ADPKD ที่มีโรคไตเรื้อรังระยะท้ายๆ ถือว่าเป็น late phenomenon ดังนั้นการรักษาด้วย mTOR inhibitor ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจึงไม่ได้รับประโยชน์จากการรักษา⁴⁴

จากการศึกษา Suisse Study ในผู้ป่วยที่มีอายุ 18-40 ปี จำนวน 100 ราย ที่มีระดับค่าอัตราการกรองของไตมากกว่า 70 มล./นาที ต่อ 1.73 ตารางเมตร หรือไตเรื้อรังระยะ 1-3 โดยดูการเปลี่ยนแปลงขนาดไตจากการวัดด้วย high resolution MRI และ secondary outcome ดูอัตราการกรองของไต และผลข้างเคียงของการรักษา พบว่า ขนาดของไตไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา sirolimus กับกลุ่มควบคุมหลังติดตามการรักษา

เป็นระยะเวลา 18 เดือน ดังนั้นจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายา sirolimus ไม่ช่วยลดอัตราการเจริญเติบโตของถุงน้ำในไตในผู้ป่วย ADPKD ที่มีไตเรื้อรังระยะต้น ในการศึกษาที่ใช้ยา sirolimus ขนาดต่ำกว่ามาตรฐานทั่วไปคือ trough level 4-10 ไมโครกรัม/ลิตร⁴⁵

การรักษาด้วย vasopressin V2 receptor (VPV2R)

เมื่อ vasopressin จับกับ VPV2R มีผลในการเพิ่มระดับ CAMP ในเซลล์ทำให้ถุงน้ำเจริญเติบโต ดังนั้นยับยั้งการทำงานของ vasopressin น่าจะมีผลยับยั้งการเจริญของถุงน้ำได้ คาดว่าไม่มีผลต่อขนาดถุงน้ำในไต เนื่องจากตับไม่มี VPV2R^{46,47} จากการศึกษานี้ของ Gattone และคณะ พบว่า ยา OPC-31260 ซึ่งเป็น VPV2R antagonist สามารถป้องกัน และชะลอการเกิด cyst ในสัตว์ทดลองเกิด ADPKD ได้

จากการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา tolvaptan ซึ่งเป็น VPV2R antagonist ในผู้ป่วยอย่างน้อย 1,200 ราย อายุ 18-50 ปี แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ tolvaptan และยาหลอก เป็นระยะเวลา 3 ปี โดยผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไตมากกว่า 60 มล./นาที ต่อ 1.73 ตารางเมตร และขนาดไตมากกว่า 750 มล. ขณะนี้การศึกษาดังกล่าวอยู่ในระหว่างการศึกษา

Somatostatin

จากการศึกษาแบบ randomized clinical trial เพื่อศึกษาผลของ long acting somatostatin ในการรักษา ADPKD ที่มีถุงน้ำ

ที่ไต และตับ จำนวน 42 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้ somatostatin ช่วยชะลอขนาดของถุงน้ำในไต (total kidney volume) มากกว่ากลุ่มควบคุม อีกทั้งยังลดขนาดถุงน้ำในตับ (total liver volume) ด้วย⁴

ErbB receptor tyrosine kinase inhibitors

EGF และ TGF-beta พบว่าสามารถทำให้เพิ่มขนาดและจำนวนถุงน้ำได้ จึงมีการทดลองใช้ EGF receptor tyrosine kinase inhibitors ในสัตว์ทดลองชนิด Han:SPRD และ PCK พบว่า สามารถชะลอขนาดของไตในหนูชนิด Han:SPRD แต่ไม่มีผลต่อไตของหนูชนิด PCK ดังนั้นบทบาทของยาในกลุ่มนี้คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม

สรุป

ADPKD เป็นโรคพันธุกรรมที่มีความผิดปกติระดับยีน (mutation ที่ PKD1 หรือ PKD2 gene) และมีการแสดงออกในหลายๆ อวัยวะ ในแต่ละบุคคลก็มีการแสดงออก และความรุนแรงที่ต่างกันไม่เท่ากัน การตรวจคัดกรองหาการ mutation ช่วยในการวินิจฉัยโรคก่อนมีอาการ และอาการแสดงได้ เพื่อให้ทราบถึงความเสี่ยงต่อการเกิดโรค ปัจจุบันมีการศึกษา ADPKD กันอย่างกว้างขวางทำให้เกิดวิทยาการใหม่ๆ ทั้งทางด้านการตรวจค้นยีนเพื่อช่วยในการวินิจฉัย ส่งผลให้เกิดประโยชน์ทั้งในด้านการให้คำปรึกษา รวมถึงการรักษาที่ได้ มีการพัฒนาคิดค้นยาใหม่ๆ อย่างต่อเนื่อง ช่วยให้การดูแลรักษาผู้ป่วย ADPKD เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

ข้อเสนอแนะ

ADPKD เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อย ความรู้เกี่ยวกับยีน การถ่ายทอดทางพันธุกรรม พยาธิวิทยา ลักษณะทางคลินิก การดำเนินโรค มีการศึกษากันอย่างต่อเนื่องก่อให้เกิดความก้าวหน้าทางวิชาการอย่างรวดเร็ว จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ควรมีความรู้ความสนใจ และติดตามความรู้ทางวิชาการ อย่างสม่ำเสมอ เพื่อช่วยให้การดูแลรักษาผู้ป่วยมีมาตรฐานในทิศทางเดียวกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Bergmann C, Zerres K. Early manifestations of polycystic kidney disease. *Lancet* 2007;369:2157.
2. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2009;60:321-37.
3. Low SH, Vasanth S, Larson CH, et al. Polycystin-1, STAT6, and P100 function in a pathway that transduces ciliary mechanosensation

and is activated in polycystic kidney disease. *Dev Cell* 2006;10:57-69.

4. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007;369:1287-301.
5. Li Q, Montalbetti N, Wu Y, et al. Polycystin-2 cation channel function is under the control of microtubular structures in primary cilia of renal epithelial cells. *J Biol Chem* 2006;281:37566-75.
6. Kottgen M. TRPP2 and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:836-50.
7. Wei W, Hackmann K, Xu H, Germino G, Qian F. Characterization of cis-autoproteolysis of polycystin-1, the product of human polycystic kidney disease 1 gene. *J Biol Chem* 2007;282:21729-37.
8. Du J, Ding M, Sours-Brothers S, Graham S, Ma R. Mediation of angiotensin II-induced Ca²⁺ signaling by polycystin 2 in glomerular mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F909-18.
9. Lal M, Song X, Pluznick JL, et al. Polycystin-1 C-terminal tail associates with beta-catenin and inhibits canonical Wnt signaling. *Hum Mol Genet* 2008;17:3105-17.
10. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350:151-64.
11. Grantham JJ. Polycystic kidney disease: I. Etiology and pathogenesis. *Hosp Pract (Off Ed)* 1992;27:51-9.
12. Carone FA, Nakamura S, Caputo M, Bacallao R, Nelson WJ, Kanwar YS. Cell polarity in human renal cystic disease. *Lab Invest* 1994;70:648-55.
13. Avner ED, Sweeney WE, Jr., Nelson WJ. Abnormal sodium pump distribution during renal tubulogenesis in congenital murine polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:7447-51.
14. Pei Y, Watnick T, He N, et al. Somatic PKD2 mutations in individual kidney and liver cysts support a "two-hit" model of cystogenesis in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1524-9.
15. Bell PE, Hossack KF, Gabow PA, Durr JA, Johnson AM, Schrier RW. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988;34:683-90.
16. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990;38:1177-80.
17. Fick GM, Gabow PA. Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney Int* 1994;46:951-64.
18. Watson ML. Complications of polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997;51:353-65.
19. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992;327:916-20.

20. Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:88-95.
21. Huston J, 3rd, Torres VE, Sullivan PP, Offord KP, Wiebers DO. Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1871-7.
22. Ring T, Spiegelhalter D. Risk of intracranial aneurysm bleeding in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2007;72:1400-2.
23. Graf S, Schischma A, Eberhardt KE, Istel R, Stiasny B, Schulze BD. Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:819-23.
24. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Duley IT, Everson GT. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990;11:1033-7.
25. Everson GT. Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:520-5.
26. Chauveau D, Fakhouri F, Grunfeld JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1767-75.
27. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:64-9.
28. Sherstha R, McKinley C, Russ P, et al. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1997;26:1282-6.
29. Bennett WM, Elzinga L, Golper TA, Barry JM. Reduction of cyst volume for symptomatic management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 1987;137:620-2.
30. Sharp CK, Zeligman BE, Johnson AM, Duley I, Gabow PA. Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;34:863-8.
31. Modi KB, Grant AC, Garret A, Rodger RS. Indirect inguinal hernia in CAPD patients with polycystic kidney disease. *Adv Perit Dial* 1989;5:84-6.
32. Morris-Stiff G, Coles G, Moore R, Jurewicz A, Lord R. Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Surg* 1997;84:615-7.
33. Stamm ER, Townsend RR, Johnson AM, Garg K, Manco-Johnson M, Gabow PA. Frequency of ovarian cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1999;34:120-4.
34. Heinonen PK, Vuento M, Maunola M, Ala-Houhala I. Ovarian manifestations in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002;40:504-7.
35. Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease--a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 1994;8:328-32.
36. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:205-12.
37. Zhao X, Paterson AD, Zahirieh A, He N, Wang K, Pei Y. Molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease: utility and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:146-52.
38. Patel V, Chowdhury R, Igarashi P. Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:99-106.
39. Chapman AB, Gabow PA, Schrier RW. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1991;115:769-73.
40. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1-290.
41. Muther RS, Bennett WM. Cyst fluid antibiotic concentrations in polycystic kidney disease: differences between proximal and distal cysts. *Kidney Int* 1981;20:519-22.
42. Singh S, Hariharan S. Renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1991;57:40-4.
43. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:5466-71.
44. O'Neill WC, Robbin ML, Bae KT, et al. Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: the Consortium of Renal Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP). *Am J Kidney Dis* 2005;46:1058-64.
45. Qian Q, Du H, King BF, et al. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:631-8.
46. Bennett WM. V2 receptor antagonists in cystic kidney diseases: an exciting step towards a practical treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:838-9.
47. Torres VE. Role of vasopressin antagonists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1212-8.