

# Doença renal policística autossômica dominante: uma atualização sobre aspectos moleculares e epidemiológicos

*Autosomal dominant polycystic kidney disease: an update on epidemiological and molecular aspects*

Everton F. Alves<sup>1</sup>, Sueli D. Borelli<sup>2</sup>, Luiza T. Tsuneto<sup>3</sup>

## RESUMO

Doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) é a causa hereditária mais comum da doença renal crônica estágio 5 e representa de 3% a 10,3% entre os doentes em diálise no Brasil. A DRPAD é causada por mutações em um de dois genes, *PKD1* ou *PKD2*, que codificam, consequentemente, as policistinas 1 e 2 envolvidas na formação dos cistos. A doença é caracterizada pelo progressivo crescimento e desenvolvimento de múltiplos cistos renais bilaterais que levam à perda da função dos rins. A DRPAD apresenta diversas manifestações clínicas renais e extrarrenais, além de comorbidades. Algumas estratégias diagnósticas são consideradas de primeira escolha para a investigação clínica e molecular da DRPAD. O conhecimento de aspectos moleculares em associação com as manifestações clínicas apresentadas pela epidemiologia da doença proporciona melhor compreensão dos mecanismos de cistogênese e maior acurácia diagnóstica.

**Palavras-chave:** Rim policístico autossômico dominante. Gene *PKD1*. Gene *PKD2*. Policistina 1. Policistina 2.

## ABSTRACT

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary cause of chronic kidney disease stage 5 and represents 3% to 10.3% among patients undergoing dialysis in Brazil. The ADPKD is caused by mutations in one of two genes, *PKD1* or *PKD2* encoding hence the polycystins 1 and 2 involved in cyst formation. The disease is characterized by progressive growth and development of multiple bilateral renal cysts which lead to loss of kidney function. The ADPKD presents several renal and

1. Enfermeiro. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá – UEM.
2. Doutora em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). professora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UEM. Pesquisadora do Laboratório de Imunogenética (LIG-UEM)
3. Doutora em Genética pela Universidade Federal do Paraná – UFPR. Professora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UEM. Pesquisadora do Laboratório de Imunogenética (LIG-UEM)

Correspondencia:  
Luiza Tamie Tsuneto  
Laboratório de Imunogenética.  
Departamento de Ciências Básicas da Saúde.  
Universidade Estadual de Maringá, Paraná, Brasil.

Artigo recebido em 08/05/2013  
Aprovado para publicação em 06/11/2014

extrarenal clinical manifestations, and comorbidities. Some diagnostic strategies are regarded as first choice for clinical and molecular investigation of the ADPKD. The knowledge of molecular aspects in association with the clinical manifestations presented by the epidemiology of the disease provides better understanding of the mechanisms of cystogenesis and greater diagnostic accuracy.

**Keywords:** Polycystic Kidney, Autosomal Dominant . *PKD1* gene. *PKD2* gene. Polycystin-1. Polycystin-2.

## Introdução

A Doença Renal Policística Autossômica Dominante (DRPAD) é uma das doenças genéticas mais comuns nos seres humanos.<sup>1</sup> É caracterizada pelo progressivo crescimento e desenvolvimento de cistos renais bilaterais que destroem o parênquima funcional e leva à perda da função dos rins e, conseqüentemente, à necessidade de diálise na meia idade.<sup>2</sup> A DRPAD representa um grande e negativo impacto clínico e socioeconômico, tendo sua prevalência mundial estimada em 1:1000 habitantes, podendo chegar a 1:400 em caucasianos.<sup>3,4</sup>

Os aspectos clínicos da DRPAD incluem as manifestações renais e extrarrenais, além do aparecimento de comorbidades.<sup>5,6</sup> Além dos rins, os cistos podem se manifestar no fígado, com frequências que variam de 9,4% a 44%<sup>7-11</sup>, bem como no pâncreas (9-10%).<sup>3,12,13</sup> Também está intimamente associada à hipertensão em 49% a 77%;<sup>5,7,9,10,14</sup> aneurismas aórtico (5%)<sup>11</sup> e cerebral (4,2-14%)<sup>2,5,9,15,16</sup>, bem como a outras manifestações clínicas como infecção no trato urinário (7,5-41%)<sup>5,7,8,14</sup>, hematúria (6-31%)<sup>5,7,8,10,14</sup>, hérnia abdominal (13%)<sup>3</sup>, litíase renal (12-19,8%)<sup>8,10,14</sup> e diverticulose intestinal (20-83%).<sup>3,17,18,19</sup> Dor abdominal é o sintoma mais comum a todos os pacientes (28,3-47%)<sup>5,7,10</sup>, além de dor lombar (28%).<sup>20</sup>

Para o diagnóstico clínico da doença, são utilizadas as técnicas de ultrassonografia, considerada de primeira escolha devido à segurança e baixo custo, além da tomografia computadorizada e ressonância magnética.<sup>21,22</sup> Para o diagnóstico molecular, são empregadas as técnicas de análises de ligação genética (*DNA linkage*) em famílias com o histórico de DRPAD ou a análise de mutação direta através de marcadores moleculares.<sup>23</sup>

Atualmente, se dispõe de bases de dados em que se pode localizar no mínimo 15 marcadores tipo microsatélite úteis para a ligação do *PKD1* e oito marcadores para *PKD2*.<sup>1</sup> Para determinar as variantes polimórficas desses genes causadores da DRPAD, são desenhados *primers* para a reação de amplifica-

ção nas sequências em que diferem de seus pseudogenes.<sup>24</sup> Uma ferramenta útil para a busca de todos os tipos de mutações em *PKD1* e *PKD2*, sequenciados e documentados, é a base de dados mantida pela *Mayo Clinic* (<http://pkdb.mayo.edu>), a qual inclui todas as sequências já descritas para esses genes.<sup>1</sup> Esta revisão da literatura tem o objetivo de apresentar alguns aspectos moleculares e epidemiológicos da DRPAD.

## Aspectos moleculares da DRPAD

Os genes responsáveis pela DRPAD são o *Polycystic Kidney Disease 1 (PKD1; OMIM #173900)*, *PKD2 (OMIM #613095)*, e possivelmente um terceiro gene, *PKD3*, que ainda não foi identificado (OMIM #600666).<sup>25-28</sup> Esses genes codificam, respectivamente, a policistina 1 (PC-1) e a policistina 2 (PC-2) e a policistina 3 (PC-3), proteínas que participam de processos celulares básicos como proliferação, diferenciação e transporte de moléculas.<sup>1,16</sup>

Já foram identificadas várias mutações somáticas nos genes *PKD1* e *PKD2*, com aparente redução no potencial funcional de suas respectivas proteínas.<sup>29</sup> Os pacientes que se apresentam com mutação no *PKD1* evoluem mais rapidamente para Doença Renal Crônica (DRC) estágio cinco e têm o tamanho dos rins maiores quando comparados a aqueles com mutação no *PKD2*, pelo fato de formarem menos cistos.<sup>30</sup> Até o momento, 868 mutações germinativas e 7 somáticas com diferentes variantes definitivamente patogênicas têm sido relatadas para o gene *PKD1* e 162 mutações germinativas e 25 somáticas para o *PKD2*, presentes na base de dados mantida pela *Mayo Clinic* (<http://pkdb.mayo.edu>).

## O gene *PKD1* e a Policistina 1

O gene *PKD1* localiza-se no braço curto do cromossomo 16 na região 13.3, e é responsável pela doença em aproximadamente 85% dos casos.<sup>25,31</sup> O gene *PKD1* está associado a um quadro clínico mais severo da doença, ou seja, o início da DRC estágio cinco ocorre aos 50 anos de idade, aproximadamente, po-

dendo variar em diferentes populações.<sup>10,14,30,44</sup> O gene *PKD1* é um gene de 54kb com 46 éxons que codifica um transcrito de 14kb, traduzido na proteína PC-1.<sup>31,32</sup>

A localização do gene *PKD1* foi complicada pelo fato de se encontrar múltiplas repetições de sequências genômicas próximas à região 5' do gene *PKD1* (mais de 95% de sequências similares à *PKD1*).<sup>33</sup> A análise deste gene é muito complexa porque a região contida entre os éxons 1 e 33 apresentam duplicação intracromossômica de 6 pseudogenes (*PKD1 P1-P6*), localizados entre 13 e 16 Mb. Estes pseudogenes se expressam em proteínas de menor tamanhos não funcionais.<sup>34</sup>

A proteína PC-1, com cerca de 460 kDa, é uma proteína transmembrana de grandes dimensões (4303 aminoácidos).<sup>31</sup> A PC-1 possui a estrutura de um receptor ou molécula de adesão e é composta por uma porção extracelular N-terminal (extremidade amina, 3074 aminoácidos) e uma região C-terminal intracelular (extremidade carboxílica, 197 aminoácidos). A porção C-terminal da PC-1 interage com a PC-2, formando um complexo, localizado nos cílios primários das células tubulares renais. Atualmente, acredita-se que a função desse complexo é a de promover o papel da PC-1 em regular a função da PC-2, isto é, a PC-1 influencia a intensificação da entrada de cálcio através da PC-2.<sup>35</sup> Estudo sugere também que o complexo de policistinas nos cílios primários de células tubulares renais serve como um mecanosensor para o fluxo de urina, e que a interrupção desta função pode resultar na proliferação celular aberrante e cistogênese.<sup>36</sup>

Até o momento, não há associação descrita entre a proliferação celular aberrante e oncogênese em portadores da DRPAD. A hiperplasia epitelial papilar e adenomas são frequentemente detectados na DRPAD.<sup>37,38,39</sup> Eles são considerados como lesões precursoras neoplásicas com potencial clínico maligno.<sup>39</sup> O angiomiolipoma e o Carcinoma de células renais (CCR), por sua vez, são tumores raros em indivíduos com DRPAD.<sup>40</sup> O papel da DRPAD como fator de risco para o CCR ainda está em discussão.<sup>40,41</sup> Embora o gene *PKD1*, na síndrome de genes contíguos, tenha sido relacionado à múltiplos angiomiolipomas em rins com alterações policísticas, as alterações genéticas associadas ao CCR e DRPAD têm permanecido desconhecidas.<sup>42</sup>

### O gene *PKD2* e a Policistina 2

O segundo gene, *PKD2*, está localizado no braço longo do cromossomo 4 na região 21 e é responsá-

vel pela doença em cerca de 10% a 15% dos casos.<sup>26,27</sup> No entanto, dois estudos de base populacional realizados em Toronto, Canadá e em Rochester, EUA, relataram maiores prevalências para *PKD2*, de 26% e de 36%, respectivamente.<sup>43,44</sup> Dado que o gene *PKD2* é mais leve e pode ter sido subdetectado antes da era do rastreamento ultrassonográfico, a sua prevalência é provavelmente maior do que o estimado anteriormente. Pacientes com mutação no gene *PKD2* iniciam a diálise mais tarde (média de idade de 74 anos) em relação ao gene *PKD1* (50 anos, aproximadamente).<sup>30</sup>

O gene *PKD2* contém 68kb, possui 15 éxons que codifica um RNAm de 5,4kb, traduzido na proteína PC-2.<sup>45</sup> A PC-2 (com cerca de 110 kDa) é uma proteína de membrana (968 aminoácidos, com 6 domínios transmembranares) que funciona como um canal de cálcio não específico da família dos TRP (*transient receptor potencial*), com elevada permeabilidade ao cálcio.<sup>45,46</sup>

### O gene *PKD3* e a Policistina 3

Embora o gene *PKD3* ainda não esteja totalmente descrito, sabe-se que ele está localizado no braço longo do cromossomo 10 na região 24 e codifica a proteína PC-3, com 805 aminoácidos, que ainda não tem sua função totalmente esclarecida. Não há, até o momento, descrição dos valores da quantidade de nucleotídeos e éxons, mas sabe-se que a PC-3 apresenta uma similaridade de 71% em relação à PC-1, e de 50% em relação à PC-2.<sup>47</sup>

A existência de um terceiro gene começou a ser investigada a partir de estudos de ligação familiar que não encontraram a tal ligação com os dois genes já conhecidos, *PKD1* e *PKD2*.<sup>28</sup> Corroborando esses dados, estudos recentes de base populacional realizado no Canadá e nos Estados Unidos fizeram análise de ligação genética em famílias com DRPAD e observaram que aproximadamente 1% delas não estava ligada a nenhum dos dois loci conhecidos, o que sugere a influência/atividade de um terceiro gene.<sup>43,44</sup>

### Aspectos epidemiológicos da DRPAD

Estima-se que cerca de 12,5 milhões de pessoas possuam rins policísticos, independente de gênero, idade ou etnia.<sup>48</sup> A taxa de incidência anual da DRC estágio 5 causada pela DRPAD é de 8,7 e 6,9 casos por milhão de habitantes (1998-2001) e de 7,8 e 6,0 por milhão de habitantes (1998-1999), para ho-

mens e mulheres, respectivamente.<sup>16,49</sup> Em relação à prevalência, até o momento existe apenas um estudo realizado no sul do Brasil que reportou a prevalência da DRPAD para a região noroeste do estado do Paraná, de 9,1 casos por 100.000 habitantes (ou 1:10.912).<sup>6</sup>

A DRPAD é a terceira causa mais comum para a DRC estágio 5 e afeta entre 5% e 13,4% dos pacientes em hemodiálise na Europa e Estados Unidos e cerca de 3% em orientais.<sup>11,50-53</sup> No Brasil, a frequência varia de 3% a 10,3% entre os doentes em tratamento dialítico (**Tabela 1**).<sup>10,14,54-56</sup>

## Considerações Finais

Cada vez mais a DRPAD tem chamado a atenção de grupos de pesquisas nacionais e internacionais, provavelmente devido ainda não existir a possibilidade de cura para a doença. A busca de mutações em ambos os genes *PKD1* e *PKD2* por meio de técnicas de biologia molecular pode contribuir para a elucidação dos mecanismos atuantes na cistogênese e para o aconselhamento genético em indivíduos pré-dispostos à formação de rins policísticos. O conhecimento acerca da epidemiologia da DRPAD para as diferentes regiões e etnias, bem como a observação do fenótipo expresso da doença em termos de manifestações clínicas também podem auxiliar os profissionais da saúde no estabelecimento do diagnóstico.

## Referências

1. Balcells RT, Criach EA. Diagnóstico molecular de la poliquistosis renal autosômica dominante. *Nefrologia*. 2011; 31:35-43.
2. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Ann Rev Med*. 2009; 60:321-37.
3. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis*. 1983; 2:630-9.
4. Bastos AP, Onuchic LF. Molecular and cellular pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Braz J Med Biol Res*. 2011; 44:606-17.
5. Alves EF, Tsuneto LT, Borelli SD, Cadidé RC, de Freitas RA, Gravena AAF, *et al*. Características sociodemográficas e aspectos clínicos de pacientes com doença renal policística do adulto submetidos a hemodiálise. *Sci Med*. 2013; 23:156-62.
6. Alves EF, Tsuneto LT, Pelloso SM, Torres PRA, Otto GLG, Silva AA, *et al*. Doença renal policística autossômica dominante em pacientes em hemodiálise no sul do Brasil. *J Bras Nefrol*. 2014; 36:18-25.
7. Milutinovic J, Fialkow P, Agodoa L, Phillips LA, Rudd TG, Sutherland S. Clinical manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease in patients older than 50 years. *Am J Kidney Dis*. 1990; 15:237-43.
8. Demetriou K, Tziakouri C, Anninou K, Eleftheriou A, Koptides M, Nicolaou A, *et al*. Autosomal dominant polycystic kidney disease-type 2. Ultrasound, genetic and clinical correlations. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15:205-11.
9. Romão EA, Moysés Neto M, Teixeira SR, Muglia VF, Vieira-Neto OM, Dantas M. Renal and extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Braz J Med Biol Res*. 2006; 39:533-8.

**Tabela 1:** Distribuição das frequências de DRPAD entre os doentes em tratamento dialítico no Brasil.

Frequência da DRPAD	Modalidade dialítica	Ano*	Cidade e Estado	Autor
3,0%	NE**	1994	São Paulo (SP)	Sesso, Anção e Madeira <sup>54</sup>
3,3%	Hemodiálise e diálise peritoneal	2008	Cascavel (PR)	Peres <i>et al.</i> <sup>10</sup>
6,6%	NE**	2002	Campinas (SP)	Bittencourt <sup>55</sup>
7,5%	Hemodiálise	2008	Porto Alegre (RS)	Nunes <i>et al.</i> <sup>14</sup>
7,6%	Hemodiálise	2003	Porto Alegre (RS)	Nunes <i>et al.</i> <sup>56</sup>
10,3%	Hemodiálise	2013	Maringá (PR)	Alves <i>et al.</i> <sup>5</sup>

\* Ano de publicação do estudo.

\*\* NE, Não Especificado.

10. Peres LAB, Ann HK, Camargo MTA, Rohde NRS, Uscocovich VFM, Quevedo E, *et al.* Doença renal policística autossômica dominante. Estudo retrospectivo de 132 casos. *Rev Med Res* 2008; 10:54-7.
11. Corradi V, Gastaldon F, Virzì GM, de Cal M, Soni S, Chionh C, *et al.* Clinical pattern of adult polycystic kidney disease in a northeastern region of Italy. *Clin Nephrol* 2009; 72:259-67.
12. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med* 1993; 329: 332-42.
13. Torra R, Nicolau C, Badenas C, Navarro S, Pérez L, Estivill X, *et al.* Ultrasonographic study of pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 1997; 47:19-22.
14. Nunes AC, Milani V, Porsch DB, Rossato LB, Mattos CB, Roisenberg I, *et al.* Frequency and clinical profile of patients with polycystic kidney disease in southern Brazil. *Ren Fail* 2008; 30:169-73.
15. 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.
16. Irazabal MV, Torres VE. Poliquistosis renal autossômica dominante. *Nefrologia* 2011; 2:38-51.
17. Scheff RT, Zuckerman G, Harter H, Delmez J, Koehler R. Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. *Ann Int Med* 1980; 92:202-4.
18. McCune TR, Nylander WA, Van Buren DH, Richie RE, MacDonell RC Jr, Johnson HK, *et al.* Colonic screening prior to renal transplantation and its impact on posttransplant colonic complications. *Clin Transplant* 1992; 6:91-6.
19. Lederman ED, McCoy G, Conti DJ, Lee EC. Diverticulitis and polycystic kidney disease. *Am Surg* 2000; 66:200-3.
20. Gómez PF, García-Cosmes P, Becerra LG, Romo JM. Clinical analysis of a population with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia* 2010; 30:87-94.
21. Milani V, Mattos C, Porsch D, Rossato L, Barros E, Nunes A. Doença renal policística do adulto: uma atualização. *Rev HCPA* 2007; 27:26-9.
22. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, *et al.* Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:205-12.
23. Pei Y, Watnick T. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17:140-52.
24. Mohd Jas R, Vasudevan R, Ismail P, Gafor AHA, Moin S, Eshkoo SA. Amplification of real-time high resolution melting analysis PCR method for polycystic kidney disease (PKD) gene mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Afr J Biotechnol* 2012; 11:6750-7.
25. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, Nicholls RD, Jarman AP, Higgs DR, *et al.* A Highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature* 1985; 317:542-4.
26. Kimberling WJ, Kumar S, Gabow PA, Kenyon JB, Connolly CJ, Somlo S. Autosomal dominant polycystic kidney disease: localization of the second gene to 4q13-q23. *Genomics* 1993; 18:467-72.
27. Peters DJ, Spruit L, Saris JJ, Ravine D, Sandkuijl LA, Fossdal R, *et al.* Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Genet* 1993; 5:359-62.
28. Daoust MC, Reynolds DM, Bichet DG, Somlo S. Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics* 1995; 25:733-6.
29. 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 Nephrol* 2010; 11:23.
30. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggar-malik AK, San Millan JL, *et al.* Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999; 353:103-7.
31. Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, San Millán JL, *et al.* The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995; 10:151-60.
32. The international polycystic kidney disease consortium. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. *Cell* 1995; 81:289-98.
33. Pei Y, He N, Wang K, Kasenda M, Paterson AD, Chan G, *et al.* A spectrum of mutations in the polycystic kidney disease-2 (PKD2) gene from eight Canadian kindreds. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1853-60.
34. Loftus BJ, Kim UJ, Sneddon VP, Kalush F, Brandon R, Fuhrmann J, *et al.* Genome duplications and other features in 12 Mbp of DNA sequence from human chromosome 16p and 16q. *Genomics* 1999; 60:295-308.
35. Cebotaru V, Cebotaru L, Kim H, Chiaravalli M, Boletta A, Qian F, *et al.* Polycystin-1 negatively regulates polycystin-2 expression via the aggresome/autophagosome pathway. *J Biol Chem* 2014; 289:6404-14.
36. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005; 67:1234-47.
37. Keith DS, Torres VE, King BF, Zincki H, Farrow GM. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1661-9.
38. Hajj P, Ferlicot S, Massoud W, Awad A, Hammoudi Y, Charpentier B, *et al.* Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology* 2009; 74:631-4.
39. Bernstein J, Evan AP, Gardner KD Jr. Epithelial hyperplasia in human polycystic kidney diseases. Its role in pathogenesis and risk of neoplasia. *Am J Pathol* 1987; 129: 92-101.
40. Konosu-Fukaya S, Nakamura Y, Fujishima F, Kasajima A, Takahashi Y, Joh K, *et al.* Bilateral papillary renal cell carcinoma and angiomyolipoma in the patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: case report of two cases and literature review. *Pol J Pathol.* 2013; 64:303-7.
41. Jilg CA, Drendel V, Bacher J, Pisarski P, Neeff H, O Drognitz, *et al.* Autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence of renal neoplasias in surgical kidney specimens. *Nephron Clin Pract.* 2013; 123:13-21.
42. Martignoni G, Bonetti F, Pea M, Tardanico R, Brunelli M, Eble JN. Renal disease in adults with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:198-205.
43. Rossetti S, Adeva M, Kubly V, Consugar MB, Torres VE, Harris PC. An Olmsted County population-based study indicates that PKD2 is more common than previously described. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:365A.
44. Barua M, Cil O, Paterson AD, Wang K, He N, Dicks E, *et al.* Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1833-8.

45. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, *et al.* PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272:1339-42.
46. Stayner C, Zhou J. Polycystin channels and kidney disease. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:543-6.
47. Chen XZ, Vassilev PM, Basora N, Peng JB, Nomura H, Segal Y, *et al.* Polycystin-L is a calcium-regulated cation channel permeable to calcium ions. *Nature* 1999; 401:383-6.
48. Polycystic kidney disease foundation. Disponível em: <http://www.pkdcure.org> [consultado: 05de março de 2014].
49. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, *et al.* Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1824-33.
50. Torra R, Vela E, Clèries M, Darnell A, Comité del Registro de Enfermos Renales de Cataluña. Características de los pacientes com poliquistosis renal autosômica dominante em tratamiento renal sustitutivo en Cataluña. Período 1984-1994. *Nefrologia* 1996; 16:242-8.
51. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Tamakoshi A, Yoshiyuki O, Sakai H, *et al.* Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron* 1998; 80:421-7.
52. Hwang Y, Ahn C, Hwang DY, Lee EJ, Eo HS, Chae HJ, *et al.* Clinical characteristics of end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease in Koreans. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:392A.
53. Bleyer AJ, Hart TC. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2622.
54. Sesso R, Anção MS, Madeira AS. Aspectos epidemiológicos do tratamento dialítico na grande São Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 1994; 40:10-4.
55. Bittencourt ZZLC. Epidemiologia da doença renal policística em pacientes renais crônicos no município de Campinas. *Serv Soc & Saúd* 2002; 1:121-52.
56. Nunes A, Roisenberg I, Picolli E, Weber R, Satler F, Grasselli F, *et al.* Adult polycystic kidney disease in patients on haemodialysis in the south of Brazil. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:2686.