

Doença Policística Renal (Hereditária): Diagnóstico Genético e Aconselhamento

Autoria: Sociedade Brasileira de Genética Médica

Elaboração Final: 20 de novembro de 2012

Participantes: Whittle M, Simões R

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada nas bases de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (*MeSH terms*) agrupadas nas seguintes sintaxes: *adult dominant polycystic kidney disease; adult recessive polycystic kidney disease; PKD mutation; PKDH1 mutation; renal cystic disease; polycystin; renal ultrasonography; renal transplantation; fibrocystin; congenital hepatic fibrosis; biliary dysgenesis; liver cystic disease; end-stage renal disease; linkage analysis.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Apresentar as principais informações científicas, associadas à experiência clínica adquirida, relacionadas ao diagnóstico e ao aconselhamento genético da doença policística renal (hereditária).

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Doença policística renal hereditária é definida como composto de doença de rim policístico autossômico recessivo (ARPKD) e doença de rim policístico autossômico dominante (ADPKD). Essas duas doenças precisam ser distinguidas de outras afecções hereditárias ou não-hereditárias que apresentem cistos renais. Doença policística renal hereditária é importante porque é relativamente comum. ADPKD é uma das doenças monogênicas mais comuns, com incidência de 1 em 700 indivíduos e que responde por 5% dos pacientes com necessidade de hemodiálise ou transplante renal¹(B). A ARPKD é mais rara, com incidência de 1 em 20.000 indivíduos²(B).

1. NO CONTEXTO PRÉ E NEONATAL, O EXAME ULTRASSONOGRÁFICO É SUFICIENTE PARA CONFIRMAR O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ARPKD EM UM PACIENTE?

Anormalidades ultrassonográficas renais são detectáveis a partir da 20ª semana de gestação, em ARPKD, ou talvez a partir da 13ª semana de gestação quando o diagnóstico ficou estabelecido anteriormente em um irmão afetado. Contudo, isso se aplica a 40% dos afetados, que possuem uma versão mais grave da doença. Nesse subgrupo, a ultrassonografia revela rins com aumento em tamanho e hiperecogenicidade bilateral, com ou sem cistos, associado oligoâmnio²(B).

Antes de focar nessa nefropatia, anomalias do trato renal (displasia cística obstrutiva e rim displásico multicístico) devem ser excluídas. Outras nefropatias hereditárias (por exemplo, Bardet-Biedl) que apresentam esse quadro são associadas com outras anomalias que as distinguem³(C). O diagnóstico diferencial mais importante é uma apresentação precoce de ADPKD. Por esse motivo, é essencial fazer ultrassonografia renal nos dois pais do paciente nesse momento, para diagnosticar essa doença. Uma gestante com feto afetado com ADPKD, usualmente, tem volume de líquido amniótico normal. Os pacientes nesse subgrupo (40%) irão desenvolver a sequência de Potter e falecer de insuficiência respiratória logo após o nascimento. Os demais 60% de afetados com ARPKD mais branda não demonstram sinais ultrassonográficos conclusivos e os pacientes podem sobreviver por mais que três décadas.

Recomendação

O exame ultrassonográfico é o primeiro a ser aplicado em fetos e neonatos com suspeita de ARPKD. Além disso, rins com tamanho aumentado e hiperecogenicidade são achados comuns em exame de ultrassonografia de rotina nesse contexto. É essencial, subsequentemente, levantar o histórico familiar do paciente. Na ausência de outras malformações, o diagnóstico principal permanece sendo ARPKD ou ADPKD.

2. NO CONTEXTO PRÉ E NEONATAL, SE O RESULTADO DO EXAME ULTRASSONOGRÁFICO FOR INCONCLUSIVO, O EXAME ANATOMOPATOLÓGICO PERMITE CHEGAR A UMA CONCLUSÃO DEFINITIVA?

Exames anatomopatológicos realizados durante necropsia em pacientes afetados com nefropatia grave (o subgrupo de 40%) confirmam o diagnóstico de ARPKD⁴(C)⁵(D). Há dilatação e hiperplasia do túbulo coletor, que pode aparecer cístico, sem envolvimento do néfron.

Disgenesia biliar invariavelmente faz parte de ARPKD⁶(B)⁵(D). Os ductos biliares intra-hepáticos dilatam e aumentam em número, com o subsequente desenvolvimento de fibrose periportal. Esse quadro, denominado de fibrose hepática congênita, é indispensável para fazer o diagnóstico de ARPKD, embora não seja patognomônico. Hipertensão portal é uma seqüela comum, cuja evidência pode ser obtida por meio de ultrassonografia.

Nos pacientes afetados com ARPKD mais branda (o subgrupo de 60%), a evolução clínica é variável, e os sinais de hipertensão portal podem prevalecer. A biopsia hepática deve, portanto, ser considerada nesses casos^{7,8}(C).

Recomendação

É imprescindível tentar estabelecer o diag-

nóstico por meio do exame anatomopatológico quando a ultrassonografia não for informativa, permitindo, assim, o aconselhamento genético.

3. NO CONTEXTO DE UM ADULTO JOVEM, O EXAME ULTRASSONOGRÁFICO É SUFICIENTE PARA CONFIRMAR O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ARPKD EM UM PACIENTE?

Os pacientes afetados com ARPKD que sobrevivem até a e ao longo da adolescência tendem a desenvolver, primariamente, comprometimento hepático e biliar, com menor envolvimento renal. Hepatoesplenomegalia, hipertensão portal e doença de Caroli, na presença de hipertensão sistêmica e insuficiência renal, permitem confirmar o diagnóstico⁹(C). Os rins podem ter tamanho reduzido nesses casos¹⁰(C).

Recomendação

Os sinais listados permitem estabelecer o diagnóstico. Ao persistirem inconsistências entre os sinais clínicos, o exame anatomopatológico por meio de biopsia hepática deve ser realizado.

4. NO CONTEXTO DE UM ADULTO, SE O RESULTADO DO EXAME ULTRASSONOGRÁFICO FOR INCONCLUSIVO, O EXAME MOLECULAR PERMITE CHEGAR A UMA CONCLUSÃO DEFINITIVA?

Os exames moleculares podem ser diretos, por exemplo, o sequenciamento do gene PKHD1, ou indiretos, utilizando a análise de ligação genética¹¹(C). Essa última análise depende da possibilidade de análise de um número mínimo de familiares sabidamente afetados e não afetados dentro de uma família, o que nem sempre é factível. Exames genéticos moleculares diretos não conseguem detectar todas as mutações causadoras de ARPKD, sendo que a taxa de detecção fica em torno de 80%, ou

menos, quando a doença for mais branda^{12,13}(C). Ocasionalmente, o paciente pode herdar duas mutações de baixa penetrância (hipomórficas) nas suas duas cópias do gene PKD1 (ou PKD2), apresentando, assim, um fenótipo muito semelhante à ARPKD neonatal, o que torna o exame molecular mais necessário¹⁴(C).

Recomendação

Apesar de suas limitações, testes moleculares podem ser realizados nessa situação para tentar confirmar o diagnóstico e documentar ao menos uma das mutações causadoras da doença. O tipo e a posição das mutações no gene PKHD1 proporcionam informações sobre o prognóstico da doença¹⁵(C).

5. QUAL É O PAPEL DOS TESTES MOLECULARES NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM UM CASAL OU EM UMA FAMÍLIA TRANSMITINDO ARPKD?

Os testes moleculares são os únicos capazes de fornecer informações preditivas sobre ARPKD em indivíduos antes que os sinais clínicos e os sintomas se desenvolvam. Em algumas famílias a doença apresenta uma progressão diferente entre irmãos afetados e o teste molecular pode definir se um irmão com sinais leves é afetado ou não^{8,15}(C). Na medida em que uma porcentagem alta de indivíduos afetados com ARPKD sobrevive até a e ao longo da adolescência, os testes moleculares permitem identificá-los previamente ao início dos sintomas. Nesses indivíduos, a verificação de hipertensão e dos efeitos de hipertensão portal possibilita seu tratamento, prolongando a vida¹⁶(C).

Recomendação

O aconselhamento pré-teste é necessário para explicar as implicações dos resultados que serão obtidos dos testes, e para esclarecer as limitações inerentes ao método. Após reflexão adequada os familiares realizam os testes e o

aconselhamento pós-teste continua. Um casal transmitindo ARPKD que deseja evitar que futuros filhos sejam afetados precisa realizar esses testes, prevendo sua aplicação em estudos pré-natais ou pré-implantação⁷(C). A análise direta do gene PKHD1 deve ser realizada nos dois pais de um paciente afetado, quando não há material desse indivíduo.

6. O EXAME ULTRASSONOGRÁFICO PERMITE CONFIRMAR O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ADPKD EM UM PACIENTE?

Há critérios consensualizados que permitem estabelecer o diagnóstico em pacientes com suspeita de ADPKD. A maior dificuldade é fazer o diagnóstico em pacientes com idade inferior a 30 anos e sem histórico familiar da doença, uma vez que a formação dos cistos renais depende da idade do paciente e que a doença pode ser causada por mutação nova em até 15% de casos¹⁷(C).

Em pacientes com suspeita de ADPKD, a presença de cistos renais pela ultrassonografia permite estabelecer o diagnóstico, dependendo da idade^{18,19}(B):

- Pacientes entre 15 e 29 anos com três ou mais cistos uni ou bilaterais (sensibilidade de 0,695, especificidade de 1; valor preditivo positivo de 1 e valor preditivo negativo de 0,780) com razão de verossimilhança de 3,27;
- Pacientes entre 40 e 59 anos com dois ou mais cistos uni ou bilaterais (sensibilidade de 1; especificidade de 0,978, valor preditivo positivo de 0,972 e valor preditivo negativo de 1);
- Pacientes com idade igual ou superior a 60 anos com quatro ou mais cistos em cada rim (sensibilidade de 1 e especificidade de 1).

Os critérios são diferentes onde o objetivo é excluir potenciais doadores de rim em casos de transplante, conforme descrito a seguir.

Recomendação

Recomenda-se o estudo pela ultrassonografia como a primeira investigação em todos pacientes com suspeita de ADPKD, para tentar estabelecer o diagnóstico conforme os critérios listados.

7. ○ EXAME DE IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ACRESCENTA INFORMAÇÃO AO EXAME ULTRASSONOGRÁFICO PARA APERFEIÇOAR O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ADPKD EM UM PACIENTE?

Quando o resultado da ultrassonografia for inconclusivo, a ressonância magnética, sendo mais sensível, pode fornecer informações adicionais. Contudo, ressonância magnética detecta também pequenos cistos simples (sem consequência), cujo número e tamanho aumentam com a idade, e seu papel nesse contexto não foi formalmente avaliado²⁰(C).

Recomendação

A ressonância magnética não deve ser usada como primeira opção de exame de imagem para estabelecer o diagnóstico de ADPKD.

8. ○ QUAIS RESULTADOS DE EXAMES DE IMAGEM ULTRASSONOGRAFIA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA INDICAM O SUBSEQUENTE USO DE TESTES MOLECULARES PARA INDICAÇÃO DA ADPKD?

Indivíduos com menos que 30 anos e com risco de serem afetados com ADPKD, que possuam menos de 3 cistos renais à ultrassonografia, podem ser portadores de um gene mutado. Além disso, até 15% de indivíduos afetados não possuem

histórico familiar da doença, apresentando ou não exames anormais de imagem¹⁷(C). Mutações no gene PKD1 causam uma doença mais grave com desenvolvimento de insuficiência renal mais precocemente, e com menor sobrevivência do que mutações no gene PKD2 (idade mediana de 53 anos para PKD1 *versus* 69,1 para PKD2, *versus* 78 anos para os controles)²¹(B). Contudo, os exames moleculares são capazes de identificar em torno de 85% de todas as mutações causadoras da doença (nos dois genes PKD1 [85% dos casos] e PKD2 [15% dos casos]) e vários dos variantes moleculares encontrados ainda serão difíceis de classificar como sendo patogênicos ou não^{22,23}(B)²⁴(C).

Recomendação

Testes moleculares devem ser aplicados em indivíduos com menos de 30 anos e com risco de serem afetados com ADPKD, que possuam menos de 3 cistos renais à ultrassonografia. Esses testes também devem ser considerados em pacientes sem histórico familiar da doença com resultados de imagem atípicos, ou com doença renal leve, ou com sinais extrarrenais atípicos de ADPKD, uma vez que outras doenças hereditárias podem apresentar fenótipos semelhantes, tal como doença de fígado policístico autossômica dominante, bem como outras doenças adquiridas²⁵(C)²⁶(D).

9. ○ QUAIS SÃO AS VANTAGENS E DESVANTAGENS DAS ABORDAGENS INDIRETAS (ANÁLISE DE LIGAÇÃO GENÉTICA) VERSUS DIRETAS NOS TESTES MOLECULARES PARA ADPKD?

A análise de ligação genética (utilizando marcadores polimórficos dentro de e/ou próximos aos genes, e que definem haplótipos) complementa os testes diretos (o sequenciamento dos genes é o mais direto)²⁴(C). A análise haplotípica é rápida, simples e de baixo custo, porém ela depende da possibilidade de análise de um número mínimo de familiares sabidamente afetados e não afetados

dentro de uma família, o que nem sempre é possível. Mesmo assim, ocasionalmente, os marcadores não são suficientemente informativos em algumas famílias. Estudos diretos podem ser feitos em um único paciente, porém são onerosos, demorados e caros e nem sempre fornecem informações definitivas²⁶(D). Poucos centros estão aptos a realizar os estudos diretos completos.

Recomendação

O uso dos vários testes deve ser decidido considerando o consultante e a família em questão. Um heredograma correto é imprescindível e a disponibilidade dos familiares para participar do aconselhamento e dos exames é crucial para realização da análise haplotípica.

10. QUAL É O PAPEL DOS TESTES MOLECULARES NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM UM CASAL OU EM UMA FAMÍLIA TRANSMITINDO ADPKD?

Os testes moleculares são os únicos capazes de fornecer informações preditivas sobre ADPKD em indivíduos antes que os sinais clínicos e os sintomas se desenvolvam. Em algumas famílias a doença apresenta uma evolução diferente entre irmãos afetados e os testes moleculares podem definir se um irmão com sinais diferentes é afetado ou não²⁷(B)²⁸(C). O tipo e a posição das mutações nos genes traz informação sobre o prognóstico da doença²⁸⁻³⁰(C). As características da evolução clínica da doença na família permitem prever qual dos genes PKD1 ou PKD2 é provavelmente patogênico³¹(C). Rearranjos gênicos compõem em torno de 4% das lesões moleculares, o que, junto com a ocorrência de mosaicismos, dificulta a análise molecular³²(B)³³(C).

Recomendação

O aconselhamento pré-teste é necessário para esclarecer as implicações dos resultados que serão

obtidos e para enumerar as limitações inerentes. Após reflexão adequada, os familiares realizam os testes e o aconselhamento pós-teste continua. Um casal transmitindo ADPKD que deseja evitar que futuros filhos sejam afetados precisa realizar esses testes, prevendo sua aplicação em estudos pré-natais ou pré-implantação³⁴(C). Os testes também devem ser considerados em famílias que transmitem doença de rins policísticos com manifestação precoce, ou para fornecer um prognóstico quando não há outro membro da família para comparar³⁵(D).

É importante frisar nessas diretrizes que as tecnologias moleculares evoluem rapidamente e constantemente, alterando assim, sua sensibilidade, facilidade de execução e, portanto, seu custo-benefício.

11. UM PARENTE PRÓXIMO DE UM PACIENTE AFETADO COM ADPKD, CLINICAMENTE NORMAL E CANDIDATO A DOADOR DE RIM DEVE REALIZAR EXAME MOLECULAR NO CONTEXTO PRÉ-TRANSPLANTE?

Para doadores com idade inferior a 30 anos, exames de imagem não são adequados para excluir a presença da doença, e o mesmo se aplica se esses exames forem inconclusivos; nesses casos, exames moleculares são indicados¹⁹(B). Se o doador fizer parte de uma família bem estudada em relação à ADPKD, estudos de ligação genética provavelmente serão suficientes para concluir se ele possui PKD1 ou PKD2 mutado. Caso contrário, estudos diretos serão necessários, com as ressalvas já enumeradas.

Recomendação

Exames moleculares são necessários para doadores com idade inferior a 30 anos nesse contexto¹⁹(B). Se não há cistos renais e o doador for afetado, é provável que mutações no gene PKD2 sejam responsáveis pela doença.

REFERÊNCIAS

1. 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;6:630-9.
2. Zerres K, Mücher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schöneborn S, Heikkilä P, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet* 1998;76:137-44.
3. Chaumoitre K, Brun M, Cassart M, Maugey-Laulom B, Eurin D, Didier F, et al. Differential diagnosis of fetal hyperechogenic cystic kidneys unrelated to renal tract anomalies: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:911-7.
4. Blythe H, Ockenden B. Polycystic disease of the kidneys and liver presenting in childhood. *J Med Genet* 1971 8:257-84.
5. Lonergan GJ, Rice RR, Suarez ES. Autosomal recessive polycystic kidney disease: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2000;20:837-55.
6. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003;111:1072-80.
7. Zerres K, Senderek J, Rudnik-Schöneborn S, Eggermann T, Kunze J, Mononen T, et al. New options for prenatal diagnosis in autosomal recessive polycystic kidney disease by mutation analysis of the PKHD1 gene. *Clin Genet* 2004;66:53-7.
8. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Küpper F, Middeldorf I, Schneider F, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005;67:829-48.
9. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine* 2006;85:1-21.
10. Blickman JG, Bramson RT, Herrin JT. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term sonographic findings in patients surviving the neonatal period. *Am J Roentgenol*. 1995;5:1247-50.
11. Consugar MB, Anderson SA, Rossetti S, Pankratz VS, Ward CJ, Torra R, et al. Haplotype analysis improves molecular diagnostics of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:77-87.
12. Rossetti S, Torra R, Coto E, Consugar M, Kubly V, Málaga S et al. A complete mutation screen of PKHD1 in autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD) pedigrees. *Kidney Int* 2003;64:391-403.
13. Sharp AM, Messiaen LM, Page G, Antignac C, Gubler MC, Onuchic LF, et al. Comprehensive genomic analysis of PKHD1 mutations in ARPKD cohorts. *J Med Genet* 2005;42:336-49.

14. Vujic M, Heyer CM, Ars E, Hopp K, Markoff A, Örndal C, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles mimic the renal manifestations of ARPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1097–102.
15. Furu L, Onuchic LF, Gharavi A, Hou X, Esquivel EL, Nagasawa Y et al. Milder presentation of recessive polycystic kidney disease requires presence of amino acid substitution mutations. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2004-14.
16. Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 1997;11:302-6.
17. Reed B, McFann K, Kimberling WJ, Pei Y, Gabow PA, Christopher K, et al. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:1042-50.
18. Nicolau C, Torra, R, Badenas C, Vilana R, Bianchi L, Gilabert R, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology* 1999;21:273-6.
19. 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.
20. Nascimento AB, Mitchell DG, Zhang XM, Kamishima T, Parker L, Holland GA. Rapid MR imaging detection of renal cysts: age-based standards. *Radiology* 2001;221:628-32.
21. Hateboer N, van Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Sagggar-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.
22. Garcia-Gonzalez MA, Jones JG, Allen SK, Palatucci CM, Batish SD, Seltzer WK, et al. Evaluating the clinical utility of a molecular genetic test for polycystic kidney disease. *Mol Genet Metab* 2007;92:160-7.
23. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2143-60.
24. 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.
25. Pei Y. Diagnostic approach in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1108–14.
26. Hoevenaren IA, Wester R, Schrier RW, McFann K, Doctor RB, Drenth JP, et al. Polycystic liver: clinical characteristics of patients with isolated polycystic liver disease compared with patients with polycystic liver and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Liver Int*. 2008;28:264-70.

27. Rossetti S, Burton S, Strmecki L, Pond GR, San Millán JL, Zerres K, et al. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1230-7.
28. Paterson AD, Magistroni R, He N, Wang K, Johnson A, Fain PR, et al. Progressive loss of renal function is an age-dependent heritable trait in type 1 autosomal dominant polycystic kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:755-62.
29. Hateboer N, Veldhuisen B, Peters D, Breuning MH, San-Millán N JL, Bogdanova N, et al. Location of mutations within the PKD2 gene influences clinical outcome. *Kidney International* 2000;57:1444-51.
30. Magistroni R, He N, Wang K, Andrew R, Johnson A, Gabow P et al. Genotype-renal function correlation in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1164-74.
31. Barua M, Cil O, Paterson AD, Wang K, He N, -E, et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1833-8.
32. Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, Rossetti S, Kubly VJ, Walker DL et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int.* 2008;74:1468-79.
33. Connor A, Lunt PW, Dolling C, Patel Y, Meredith AL, Gardner A, Hamilton NK et al. Mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease revealed by genetic testing to enable living related renal transplantation. *American Journal of Transplantation* 2008;8:232-7.
34. De Rycke M, Georgiou I, Sermon K, Lissens W, Henderix P, Joris H et al. PGD for autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *Molecular Human Reproduction* 2004;11:65-71.
35. Harris PC, Rossetti S. Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol* 2010;6:197-206.