

Avances en el tratamiento de las enfermedades renales hereditarias

R. Torra

Enfermedades Renales Hereditarias. Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona

Nefrologia Sup Ext 2011;2(5):71-6

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11076

RESUMEN

Las enfermedades renales hereditarias son todas ellas minoritarias, excepto la poliquistosis renal autosómica dominante. Para la gran mayoría de ellas no existe un tratamiento específico, pero gracias al esfuerzo de los investigadores, la administración y la industria farmacéutica, empieza a haber tratamientos y se vislumbra la posibilidad de curar o paliar muchas de ellas. En esta actualización revisamos tres de estas enfermedades. En la poliquistosis renal autosómica dominante se están estudiando el tolvaptan y los análogos de la somatostatina, con resultados preliminares esperanzadores. Los estudios con inhibidores de mTOR en esta enfermedad no han dado resultados favorables. En la enfermedad de Fabry está bien establecida la eficacia y seguridad del tratamiento de reemplazamiento enzimático y, recientemente, se ha demostrado esto en un grupo amplio de mujeres, de niños y de pacientes con afectación renal. Por otra parte, se investigan moléculas inhibidoras de sustrato en esta enfermedad. El síndrome hemolítico-urémico atípico es una enfermedad muy poco frecuente, para la cual existe un tratamiento nuevo: el anticuerpo monoclonal eculizumab, que frena la cascada del complemento, revirtiendo los efectos devastadores de la enfermedad. Son esperanzadoras las innovaciones terapéuticas acontecidas en los últimos años y esperamos que en la próxima década haya tratamiento para varias de las enfermedades renales hereditarias.

Palabras clave: Tratamiento. Poliquistosis renal autosómica dominante. Fabry. SHUa. Síndrome hemolítico urémico atípico. Enfermedades renales hereditarias.

Advances in treating hereditary kidney diseases

ABSTRACT

Hereditary kidney diseases are all orphan disorders but autosomal dominant polycystic kidney disease. For the vast majority of them there is no specific treatment but thanks to the efforts of researchers, the administration and the pharmaceutical industry there are already some treatments and the perspective to cure or alleviate many of these diseases. In this update we review 3 diseases. In autosomal dominant polycystic kidney disease, tolvaptan and somatostatin analogs, among others, are being studied with encouraging preliminary results. Studies with mTOR inhibitors in this disease have not shown good results. In Fabry's disease efficacy and safety of enzyme replacement therapy are well established and this has recently been proven in a large group of women, children and patients with renal impairment. On the other hand substrate inhibitors molecules are investigated in this disease. Atypical hemolytic uremic syndrome is a rare disease for which there is a new treatment: eculizumab, a monoclonal antibody that blocks the complement cascade, reversing the devastating effects of the disease. Promising therapeutic innovations have been developed in recent years and, hopefully, in the next decade some of the inherited kidney diseases will have a specific treatment.

Keywords: Treatment. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Fabry. aHUS. Atypical hemolytic uremic syndrome. Hereditary kidney diseases.

INTRODUCCIÓN

Los progresos realizados en el estudio de las enfermedades renales hereditarias, durante las dos últimas décadas, han permitido avanzar de forma relevante en el conocimiento de las bases genéticas de las mismas, lo que ha redundado en nota-

Correspondencia: Roser Torra
Enfermedades Renales Hereditarias.
Servicio de Nefrología.
Fundació Puigvert. Cartagena, 340-350. 08025 Barcelona.
rtorra@fundacio-puigvert.es

bles avances en el diagnóstico. El siglo XXI debería ser, por lo que refiere a estas patologías, el marco idóneo para alcanzar el tratamiento de la mayoría de ellas. El buen conocimiento genético y celular que ya se posee, junto con el hecho de que actualmente se dispone de una cantidad enorme de moléculas para testar, propicia la búsqueda de tratamientos para estas enfermedades. Para alguna de ellas, cuyo defecto es bien conocido y les *falta* una proteína, ésta puede administrarse de forma «relativamente» fácil. Éste es el caso de la enfermedad de Fabry y de la cistinosis. No obstante, para la mayoría de enfermedades renales hereditarias el defecto no es tan obvio y deben conocerse muy bien las alteraciones celulares que acontecen, con el fin de hallar dianas terapéuticas apropiadas. De las tres enfermedades contempladas en esta pequeña revisión, la poliquistosis renal autosómica dominante sería un ejemplo de este último hecho; existen multitud de moléculas que están siendo testadas, pues actúan sobre una de las múltiples vías alteradas en la célula poliquística. Por otra parte, tanto la enfermedad de Fabry como el síndrome hemolítico-urémico atípico (SHUa) tienen tratamientos más específicos. Para la enfermedad de Fabry la especificidad es total, pues se administra la enzima de la cual el paciente es deficitario: la alfa galactosidasa. Para el SHUa el tratamiento de la enfermedad no es tan exclusivo, pero sí es específico al actuar de forma directa sobre la cascada del complemento, de manera que neutraliza la enfermedad de forma altamente efectiva.

POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Su prevalencia estimada es de un caso de cada 800 personas. Los pacientes con PQRAD constituyen, aproximadamente, un 8% de la población en diálisis o trasplante. Se caracteriza por la progresiva aparición de quistes renales que suelen conducir a la insuficiencia renal terminal¹. Los genes causantes de la PQRAD son: *PKD1* y *PKD2*. Mutaciones en el gen *PKD1* dan lugar al 85% de los casos de PQRAD, mientras que mutaciones en el gen *PKD2* dan lugar al 15% restante. La gravedad de la enfermedad es superior en los casos causados por mutaciones en *PKD1*, siendo la edad media de inicio de diálisis 54,3 años para *PKD1* y de 74 para *PKD2*². Actualmente, no tiene un tratamiento específico, pero en los últimos años se han hecho grandes progresos en el conocimiento del proceso de quistogénesis y en la comprensión de la patogenia de la enfermedad. Existen claras evidencias que apoyan un papel preponderante de la proliferación de las células epiteliales, de la secreción de fluido transepitelial, así como del remodelado de la matriz extracelular. Estas alteraciones son las dianas terapéuticas a las que van dirigidos los tratamientos en estudio³.

El lento deterioro de la función renal en la PQRAD, así como la probable ineficacia del tratamiento en fases de insuficiencia renal avanzada, han hecho necesario validar una medida objetiva de progresión de la enfermedad. El NIH ha auspiciado un amplio estudio multicéntrico norteamericano con este fin: CRISP (*Consortium for Radiologic Imaging Studies of PKD*)⁴. El resultado más relevante ha sido la evidencia de que la resonancia magnética (RM) es la mejor técnica para estimar los cambios de volumen quístico y renal en esta enfermedad, en caso de períodos de seguimiento cortos. Se ha visto que la tasa de «crecimiento» renal permanece constante para un paciente determinado; que, a una edad determinada, progresa más rápido el paciente con unos riñones de mayor volumen y que un volumen renal superior a 750 ml es un factor de mal pronóstico para la progresión de la enfermedad. En la actualidad, la mayoría de ensayos clínicos en marcha tienen el volumen renal como *endpoint* primario, pero, de momento, la *Food and Drug Administration* (FDA) no acepta este parámetro como medida de eficacia.

Tolvaptan

Los receptores V2 (de la vasopresina) están situados en la membrana basolateral de las células principales de la parte final del túbulo distal y a lo largo del túbulo colector. Estos receptores están unidos a una proteína G que estimula la producción de AMPc.

El efecto de la vasopresina, a través de los receptores V2, sobre los niveles de AMPc de las células epiteliales provenientes de túbulos colectores, junto con el efecto quistogénico del AMPc, han propiciado la idea de tratar modelos poliquísticos animales con antagonistas de los receptores V2 de la vasopresina. El tolvaptan es un antagonista del receptor de la vasopresina, que ha demostrado resultados prometedores en modelos murinos en cuanto a la disminución de volumen renal⁵. Al no haber receptores V2 en el hígado, no se objetivó ninguna mejoría de la patología quística hepática. En la actualidad, se está llevando a cabo el ensayo clínico TEMPO III/IV (*Tolvaptan Efficacy and safety in Management of Polycystic kidney disease and its Outcomes*). Se trata de comprobar el efecto sobre el volumen renal, medido por RM, a los tres años de tratamiento, con una escalada de dosis de 60 a 120 mg de tolvaptan. Se prevé la finalización del mismo a principios del 2012. Torres, et al. presentaron en la ASN de 2010 los resultados del estudio TEMPO2/4 (Torres VE, et al. *TEMPO 2/4 Update: Changes in ADPKD Total Kidney Volume and eGFR with 3 Years of Tolvaptan and after Withdrawal*, P01822, ASN, Denver, CO 2010). Se trata de un estudio abierto, aleatorizado, con escalada de dosis que monitoriza la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia (volumen y función renal). Los autores concluyen que el tolvaptan enlentece el crecimiento renal en la PQRAD, pero que si se detiene la ad-

ministración se recupera el ritmo de crecimiento previo. La tasa de filtrado glomerular (TFG) permanece estable e hipotetizan que un tratamiento precoz debe conllevar un mayor beneficio. Hay que esperar a la finalización del ensayo TEMPO3/4 para admitir definitivamente que el tolvaptan ejerce un efecto beneficioso en la PQRAD.

Análogos de la somatostatina

La somatostatina es un péptido cíclico de 14 aminoácidos secretado por las células D de los islotes pancreáticos, del tracto gastrointestinal, del sistema nervioso y de la glándula tiroides. La evidencia de que la somatostatina disminuye el AMPc junto a la observación de la disminución del tamaño renal de un paciente poliquístico con un adenoma de hipófisis que recibía somatostatina sugirió su posible utilidad en la PQRAD⁶. A diferencia de los antagonistas de la vasopresina, los análogos de la somatostatina tienen acción sobre la poliquistosis hepática.

En un estudio realizado por Caroli, et al. en 12 pacientes se demostró una clara eficacia del tratamiento con octreotide en la reducción del volumen hepático⁷. Resultados parecidos obtuvieron Van Keimpema, et al. al tratar a pacientes con poliquistosis hepática o PQRAD con lantreotide⁸. Ambos estudios fueron de corta duración y con un número reducido de pacientes, mientras que el estudio de la Clínica Mayo liderado por Hogan, muestra, tras dos años de tratamiento con octreotide, que la reducción del volumen hepático y renal es muy superior durante el primer año y se mantiene durante el segundo⁹ (Hogan M, et al. *Somatostatin Analog Therapy for Severe Polycystic Liver Disease: Results after Two Years*, P01823, ASN, Denver, CO, 2010). Asimismo, la acción sobre el hígado es superior a la que ejerce sobre el riñón.

Inhibidores de mTOR

Debido a la evidencia de la activación de mTOR en las células poliquísticas, los inhibidores de esta molécula se han convertido en una atractiva opción terapéutica para la PQRAD. Tanto el sirolimus como el everolimus inhiben el crecimiento y la proliferación celular, a la vez que potencian la apoptosis, inhibiendo la cascada de señales mediada por mTOR. Estos fármacos, utilizados inicialmente en la prevención del rechazo, se están introduciendo en el tratamiento de algunas glomerulonefritis, tumores, uveítis refractaria y como recubrimiento de *stents* para evitar la restenosis coronaria. Se demostró la efectividad de los inhibidores de mTOR para reducir el volumen renal en modelos murinos de poliquistosis^{10,11}. También se demostró una reducción de volumen renal de los riñones propios en pacientes poliquísticos trasplantados tratados con sirolimus. Al igual que ocu-

re con los análogos de la somatostatina, los inhibidores de mTOR actúan también sobre el hígado. En agosto del 2010 se publicaron los dos ensayos más importantes sobre inhibidores de mTOR y PQRAD^{12,13}. Previamente, se habían publicado estudios con pocos pacientes y de escaso tiempo de seguimiento con resultados favorables, pero estos ensayos más amplios mostraron una falta de eficacia en la PQRAD y una morbilidad notable por parte de estos fármacos. Por lo tanto, los expertos en PQRAD consideran actualmente que estos fármacos en su presente formulación o en monoterapia no son útiles para esta enfermedad¹⁴.

El mejor conocimiento de la PQRAD permite proponer nuevos fármacos que pueden mejorar el curso natural de la enfermedad. De todas maneras, además de la efectividad por probar de los mismos, quedan muchas preguntas por contestar: ¿se debería tratar sólo a aquellos individuos que tengan signos de crecimiento renal rápido?, ¿deberán ser tratamientos para toda la vida o, quizás, un tratamiento corto puede proteger durante largo tiempo del crecimiento y de la proliferación quística?, ¿a qué edad o en qué fase de la enfermedad debería iniciarse el tratamiento?, ¿cuál será la combinación de medicamentos adecuada para tratar las manifestaciones sistémica de la enfermedad?, ¿es asumible la toxicidad de algunos fármacos en individuos jóvenes tratados indefinidamente?

Todas estas preguntas deben ser respondidas antes de que empecemos a tratar a pacientes con PQRAD. Por lo tanto, la perspectiva de tratamiento, para una enfermedad renal tan devastadora como la PQRAD es alentadora, pero hay que ser cautos y no iniciar tratamientos con fármacos cuya efectividad, indicación y seguridad no han sido probadas para esta enfermedad en concreto.

ENFERMEDAD DE FABRY

La enfermedad de Fabry consiste en un error innato del metabolismo producido por mutaciones del gen de la alfa-galactosidasa, situado en el brazo largo del cromosoma X. Se hereda de forma ligada al sexo, por lo que los hombres se ven, en general, mucho más afectados que las mujeres, aunque éstas presentan los mismos síntomas que los hombres, pero a una edad algo más avanzada. El déficit de enzima produce acumulación de glucoesfingolípidos (globotriaosilceramida; GB-3) en los lisosomas, lo que afecta a diferentes tejidos, entre ellos el riñón.

En los hombres hemiciótos, la forma clásica de la enfermedad aparece generalmente cuando el déficit enzimático es severo, con manifestaciones clínicas desde la infancia, que incluyen acroparestesias, episodios de dolor neuropático agudo en las manos y en los pies, angioqueratomas, hipohidrosis o

anhidrosis, intolerancia al calor, al frío y al ejercicio, opacidades corneales, acúfenos, pérdida auditiva y síntomas gastrointestinales. Hacia la tercera década de la vida suele ser patente la afectación de otros órganos, principalmente corazón, sistema nervioso central y riñón. La afectación cardíaca incluye trastornos de la conducción, arritmias, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), disfunción valvular, angina, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Las complicaciones cerebrovasculares abarcan un gran abanico de eventos isquémicos, aunque también pueden aparecer accidentes hemorrágicos. La proteinuria y la insuficiencia renal progresiva son las características dominantes de la afectación renal¹⁵. El análisis histológico demuestra la presencia de cuerpos intracelulares densos, redondeados, de diferente tamaño y estructura laminar (figuras de mielina), en la microscopia electrónica. La microscopia óptica muestra células espumosas y, en fases avanzadas, esclerosis progresiva.

Otras manifestaciones de la enfermedad dependen del lugar de depósito del GB-3: cutáneas: angioqueratomas; cardíacas: HVI y cardiopatía isquémica; neurológicas: neuropatía autonómica, enfermedad cerebrovascular y crisis de dolor lancinante precipitadas por el ejercicio o por los cambios de temperatura.

Desde 2001, existe tratamiento de reemplazamiento enzimático (TRE) para esta enfermedad, mediante la administración de agalsidasa alfa o beta de forma intravenosa, cada dos semanas. El tratamiento precoz evita las complicaciones de la enfermedad, al impedir el depósito de GB-3 en los tejidos.

La efectividad del TRE, en subgrupos concretos de pacientes, ha sido el objeto de estudios recientes. Whybra, et al. presentan un estudio de cuatro años de duración, en el que evalúan la eficacia y tolerancia del TRE, en 36 mujeres¹⁶. Las pacientes fueron tratadas con agalsidasa alfa. Como principal parámetro, para medir la eficacia del tratamiento, utilizaron el *Mainz Severity Score Index*. Con dicho índice demostraron que la gravedad de la enfermedad disminuye al año de tratamiento y continúa haciéndolo durante los tres años posteriores. El índice de dolor disminuyó, así como la HVI. La función renal se mantuvo estable durante el estudio, aunque la mayoría de pacientes tenían una función renal normal al inicio del estudio. Las mujeres que mostraban hiperfiltración al inicio del estudio mostraron normalización del filtrado glomerular. A pesar de que en el estudio se muestra una disminución de la proteinuria, no es muy valorable dado que no se tuvo en cuenta la administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI). Schiffmann, et al. estudian el efecto del TRE (agalsidasa alfa) durante cuatro años, en niños afectados de enfermedad de Fabry¹⁷. Se trata del estudio más amplio realizado en niños. Se observó una disminución de los niveles de GB-3 en plasma y orina, así

como la reducción del dolor. Éste es el síntoma más destacable en los niños, pues la afectación orgánica no suele estar aún presente. También observan persistencia de normalidad en ecocardiograma y evaluación renal, así como una leve mejoría en el test del sudor. Concluyen diciendo que es un tratamiento muy bien tolerado y que debería evitar la afectación de órganos diana, cuando se empieza en la infancia.

West, et al. presentan los resultados sobre la función renal en la extensión del ensayo clínico con agalsidasa alfa¹⁸. El deterioro de la TFG descendió de $7 \pm 32,9$ a $2,9 \pm 8,7$ ml/min/año, en pacientes tratados, si no tenemos en cuenta los pacientes hiperfiltradores, en los que hubo una mayor disminución de la TFG, pero se interpreta como hecho positivo. Los pacientes con una TFG baja progresaron. No hubo resultados significativos en cuanto a la proteinuria. Estos dos últimos hechos refuerzan la idea de que el tratamiento debe realizarse de la forma más precoz posible.

West, et al., en el Congreso de la ASN 2010, presentaron los resultados de un gran ensayo, en el que se comparaban agalsidasa alfa y agalsidasa beta, en 188 pacientes canadienses, y los resultados mostraron una efectividad comparable y una mayor inmunogenicidad por parte de agalsidasa beta (West MC, et al. *A Randomized Controlled Trial of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: The Canadian Fabry Disease Initiative at Year Three*. P0117, ASN, Denver, CO, 2010).

Como innovación terapéutica, Marshall, et al. han publicado recientemente el uso en modelos animales de un inhibidor de sustrato: eliglustat¹⁹. Con este fármaco reducen el GB-3 visceral en ratones. Demuestran un efecto potenciado cuando es administrado sinérgicamente con la TRE. Los autores sugieren la hipótesis de que podría ser un buen fármaco combinado con TRE, en hombres, o, por sí solo, en mujeres. No creen que vaya a ser útil en monoterapia en hombres. El hecho de poderse administrar como pequeñas moléculas debe permitir el paso de la barrera hematoencefálica.

En general, el TRE demuestra una elevada eficacia y un perfil de seguridad excelente, para ser administrado en pacientes con enfermedad de Fabry. Queda claro que es imperativo el inicio del tratamiento de la forma más precoz posible, con el fin de evitar el daño orgánico.

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO ATÍPICO

El síndrome hemolítico-urémico (SHU) es una anemia hemolítica microangiopática que afecta sobre todo al riñón. El daño endotelial en la microvasculatura glomerular parece ser el primer suceso en la patogenia del SHU. Este daño dispara una cascada de eventos que resultan en la formación de mi-

crotonomas de plaquetas y fibrina, que ocluyen las arteriolas y los capilares renales. La generación de esquistocitos (fragmentos celulares), debido a la rotura de los eritrocitos que atraviesan esta microvasculatura parcialmente ocluida, es característica del SHU²⁰.

En la mayoría de los pacientes, el síndrome se asocia con gastroenteritis por *E. coli*. El 5-10% restante no tiene relación con infecciones, es de peor evolución y parece que la contribución de factores genéticos es fundamental. En estos casos, la mayoría de los pacientes presentan recurrencias y más de un 50% desarrollan una insuficiencia renal terminal (IRT). Esta forma atípica de SHU (SHUa) tiene una incidencia de, aproximadamente, dos casos por millón de habitantes y año. Diversos estudios han establecido que, aproximadamente, un 40-60% de los pacientes con SHUa son portadores de mutaciones puntuales en genes del complemento y que estas mutaciones causan una alteración en la vía alternativa del complemento²¹. La incidencia de la enfermedad, en los portadores de mutaciones en alguno de los genes del complemento, es aproximadamente del 50%. Entre los pacientes con SHUa hay un grupo (un 5-10% del total dependiendo de las cohortes), sin mutaciones en factor H o en otros genes del complemento, que presenta autoanticuerpos antifactor H con consecuencias similares a las de las mutaciones en factor H. En un 30-40% de pacientes con SHUa se desconoce la causa.

La infusión de plasma o la plasmaféresis son las estrategias terapéuticas empleadas habitualmente tras la aparición de un primer episodio de SHUa y han permitido disminuir la mortalidad de un 50 a un 25%.

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína del complemento C5, evitando su activación y que el complemento proceda por la vía lítica dañando las superficies celulares. Eculizumab está aprobado para el tratamiento de la hemoglobulinuria paroxística nocturna. Legendre, et al. presentaron, en el congreso de la ASN de 2010, resultados de tratamiento con eculizumab en SHUa (Legendre CM, et al. *Safety & Efficacy of Eculizumab in aHUS Patients on Chronic Plasma Therapy: Interim Analysis of a Phase II Trial*, PO1274, ASN, Denver, CO, 2010). Se hicieron públicos los resultados del *interim analysis* del estudio fase II de eculizumab en 17 niños con SHUa. Los resultados son muy alentadores, pues demostraron que el 87% alcanza el *endpoint* primario (reducción de la microangiopatía trombótica), la TFG mejora o se mantiene estable y la tolerancia es perfecta. Debe finalizar este ensayo, para poder llegar a obtener la indicación de eculizumab para el SHUa.

Para concluir, el mensaje es claramente esperanzador: empecemos a vislumbrar tratamientos para varias enfermedades

renales hereditarias. El esfuerzo de los investigadores, las autoridades sanitarias y los laboratorios farmacéuticos, para destinar esfuerzo y recursos a las enfermedades minoritarias, ha de permitir llegar a disponer, algún día, de tratamiento para la mayoría de ellas.

Finalmente, nuestra especialidad debería congratularse ante los resultados mencionados en este artículo, por hallarse ante un fantástico ejemplo de traslación de la investigación básica a ensayos clínicos y a tratamientos ya efectivos para algunas de las enfermedades renales hereditarias.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359(14):1477-85
2. Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggat-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(9147):103-7.
3. Torra R. New therapeutic prospects in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia* 2008;28(3):257-62
4. Chapman AB. Approaches to testing new treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease: insights from the CRISP and HALT-PKD studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4):1197-204.
5. Torres VE. Role of vasopressin antagonists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4):1212-8.
6. Ruggenti P, Remuzzi A, Ondei P, Fasolini G, Antiga L, Enelordache B, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(1):206-16.
7. Caroli A, Antiga L, Cafaro M, Fasolini G, Remuzzi A, Remuzzi G, et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(5):783-9.
8. Van KL, Nevens F, Vanslebrouck R, Van Oijen MG. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009;137(5):1661-8
9. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(6):1052-61.
10. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(3):598-604.
11. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(1):46-51.

12. Serra AL, Poster D, Kistler AD. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363(9):820-9.
13. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nurnberger J, Wanner C, Sommerer C, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363(9):830-40.
14. Torres VE, Boletta A, Chapman A, Gattone V, Pei Y, Qian Q, et al. Prospects for mTOR inhibitor use in patients with polycystic kidney disease and hamartomatous diseases. *Clin JAm Soc Nephrol* 2010;5(7):1312-29.
15. Fervenza FC, Torra R, Lager DJ. Fabry disease: an underrecognized cause of proteinuria. *Kidney Int* 2008;73(10):1193-9
16. Whybra C, Miebach E, Mengel E. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med* 2009;11(6):441-9.
17. Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, Johnson K, Castaneda V. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr* 2010;156(5):832-7.
18. West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1132-9.
19. Marshall J, Ashe KM, Bangari D. Substrate reduction augments the efficacy of enzyme therapy in a mouse model of Fabry disease. *PLoS One* 2010 5(11):e15033.
20. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1035-50.
21. Rodríguez de CS. aHUS: a disorder with many risk factors. *Blood* 2010;115(2):158-60.