

# Cysty ledvin a chronická renální insuficience u pacientů s autozomálně dominantním Alportovým syndromem

Bada-Bosch T, Sevillano AM, Sanchez-Calvin MT, et al. Cystic phenotype and chronic kidney disease in autosomal dominant Alport syndrome.

*Nephrol Dial Transplant* 2024;39:1288–1298.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** Alportův syndrom - cysty - dědičnost - progresse - renální insuficience

Alportův syndrom (AS) je dědičná glomerulopatie, která se projevuje mikroskopickou hematurií a proteinurií. K selhání funkce ledvin dochází u mladých pacientů, nejčastěji ve třetí dekádě života. Je způsobena mutacemi v genech *COL4A3*, *COL4A4* s autozomálně recesivním nebo dominantním přenosem nebo mutacemi v genu *COL4A5* s X-vázaným přenosem. Průběh autozomálně dominantního AS (ADAS) je velmi variabilní, od zcela benigního průběhu až po progresivní formy se selháním ledvin.

Jednalo se o retrospektivní studii z Nefrologického centra v Madridu. Bylo analyzováno 79 pacientů s mikroskopickou hematurií glomerulární etiologie, kteří byli sledováni v letech 1985 až 2021 v nefrologické ambulanci. Následně 52 pacientů souhlasilo s genetickou analýzou a sledováním. U 15 pacientů nebyly nalezeny molekulárně geneticky žádné abnormality v genech *COL4*, u tří pacientů byly zjištěny varianty nejasného významu v genech *COL4A3/A4* a u tří pacientů byly nalezeny mutace v genu *COL4A5*. Dále bylo u všech pacientů analyzováno 101 genů, jejichž mutace se uplatňují v polycystóze ledvin, fokálně segmentální glomeruloskleróze a dalších vzácnějších onemocněních ledvin. V těchto genech nebyly nalezeny žádné kauzální mutace.

Jednatřicet pacientů (průměrný věk  $50 \pm 12$  let, 15 mužů, 16 žen) s jednou mutací v genu *COL4A3* (14 pacientů) nebo *COL4A4* (16 pacientů) bylo klinicky a laboratorně sledováno a vyšetřeno ultrazvukem (UZ). U jednoho pacienta byly nalezeny změny v obou genech. Průměrná doba sledování činila  $10,2 \pm 10,7$  roku. Všichni pacienti podstoupili audiometrické a oční vyšetření. Proteinurie a renální funkce (dle CKD-EPI [Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration]) byly stanovovány à šest měsíců. U pěti pacientů byla provedena renální biopsie. Všichni pacien-

ti měli vstupně mikroskopickou hematurii, u 19 % byly v anamnéze epizody makroskopické hematurie. Vstupní odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) dosahovala  $67 \pm 31$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, proteinurie 0,32 g/24 h, 14 pacientů bylo léčeno pro hypertenzi. U 12 % pacientů byla zaznamenána porucha sluchu a u 3 % abnormality na sítnici. Pětačtyřicet procent mělo pozitivní rodinnou anamnézu stran onemocnění ledvin a příbuzné s pokročilou renální insuficiencí/selháním ledvin. Cílem studie bylo zjištění prevalence multicystické degenerace ledvin u pacientů s ADAS a stanovení rizikových faktorů u pacientů s ADAS a renální insuficiencí (eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pacientů s eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bylo 11. Jako kontrolní skupina bylo analyzováno 30 pacientů s IgA nefropatií s obdobnou renální funkcí a věkem jako pacienti s ADAS.

Polycystóza ledvin byla zjištěna UZ vyšetřením u 16 (52 %) pacientů. Průměrný počet cyst činil  $12,7 \pm 5,5$ . U 77 % (24) pacientů byly ledviny normální velikosti, u šesti pacientů byly zmenšené. Pacienti s cystami ledvin byli starší než pacienti s ADAS bez cyst ( $65,9 \pm 8,7$  roku versus  $52,8 \pm 11$  let,  $p = 0,001$ ), měli vyšší proteinurii (0,98 g/24 h versus 0,29 g/24 h,  $p = 0,08$ ). Roční pokles eGFR byl u pacientů s cystami významně rychlejší ( $-1,8$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> versus  $-0,06$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p = 0,009$ ). Polycystóza ledvin byla významně častější u pacientů s eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> než u pacientů s vyšší eGFR (91 % versus 13 %,  $p = 0,001$ ). Polycystóza ledvin byla zjištěna pouze u 10 % pacientů s IgA nefropatií, ale u 52 % pacientů s ADAS ( $p = 0,001$ ).

Závěrem této studie bylo zjištěno, že četné cysty nejčastěji normálně velkých nebo zmenšených ledvin jsou často nalezeny u pacientů s ADAS a jejich výskyt je spojen s horší renální prognózou ADAS. U pacientů s ADAS a cys-

tami ledvin byly zaznamenány významně vyšší proteinurie a významně rychlejší pokles glomerulární filtrace během

sledování. U pacientů s ADAS a cystami ledviny nebyly zjištěny jiné mutace než v genech COL4.

### KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Autozomálně dominantní Alportův syndrom (ADAS), dříve známý pod pojmem benigní familiární hematurie, je jedním z nejčastějších dědičných onemocnění ledvin a postihuje asi 1 % populace. Diagnóza benigní familiární hematurie a tenkých bazálních membrán by již neměla být používána.

V nedávné studii bylo zjištěno, že jedna třetina dědičných monogenních nefropatií je spojena s mutacemi v genech COL4. Necelých 80 % případů tvoří X-vázané formy AS (XLAS) způsobené mutacemi v genu COL4A5, 5 % případů tvoří autozomálně recesivní formy (ARAS) způsobené mutacemi v genech COL4A3 a COL4A4. Nejhorší prognózu mají rozsáhlé delece a nonsense mutace genu COL4A5, kdy dochází k selhání ledvin do 25 let. Pacienti s ADAS mají také mutace v genech COL4A3 a COL4A4, k selhání ledvin dochází většinou později než u XLAS a ARAS. Fenotypy jsou různorodé, od zcela benigních, kdy pacienti mají celý život jen mikroskopickou hematurii, až po pacienty, u kterých se rozvíjí proteinurie, renální insuficience a v některých případech dochází i k selhání ledvin. Horší prognóza u pacientů trpících ADAS byla popsána u pacientů s proteinurií, fokálně segmentální glomerulosklerózou (FSGS) v renální biopsii a u pacientů s poruchou sluchu.

Tato menší retrospektivní studie ukázala, že více než polovina pacientů s ADAS má polycystózu ledvin. Výskyt polycystózy u ADAS byl spojen s horší renální prognózou. Cysty ledvin byly již dříve u jednotlivých pacientů s Alportovým syndromem popsány, u těchto pacientů nebyly nalezeny mutace v genech PKD zodpovědných za autozomálně dominantní polycystickou chorobu ledvin (ADPKD).<sup>1</sup> V této studii byly dokonce vyloučeny mutace v dalších 101 genech. Pokud jde o pacienty s XLAS

s mutacemi v genu COL4A5, byly mnohočetné cysty ledvin popsány u 40 % z nich.<sup>2</sup>

U pacientů s ADPKD se vyskytují často epizody makroskopické hematurie. Dlouhodobě se vyskytující mikroskopická hematurie u pacientů s ADPKD by měla vést k dovyšetření výpočetní tomografií (CT) a cystoskopií, protože může být přítomna z důvodu tumoru nebo nefrolitiázy. Pokud u pacientů s polycystózou nejsou zvětšené polycystické ledviny a pacienti mají dlouhodobě mikroskopickou hematurii a pozitivní rodinnou anamnézu suspektní z autozomálně dominantního přenosu, měli bychom vždy vyšetřit i širší panel nefrologických genů zahrnující i geny COL4. U pacientů s mutacemi COL4 nejsou na rozdíl od ADPKD přítomny cysty v játrech ani v dalších orgánech.

Patogenetický mechanismus častějšího vzniku cyst u pacientů s mutacemi COL4 není zcela jasný. Mutace v genu COL4 může být spojena s poruchou funkce nebo sníženým obsahem některé izoformy kolagenu IV v glomerulární nebo tubulární bazální membráně, a tím vést ke snadnějšímu vzniku cyst. Tato hypotéza byla podpořena i výskytem glomerulocystické choroby ledvin i cystické dilatace Bowmanova pouzdra a tubulů u animálních modelů s mutacemi v genech COL4.<sup>3</sup> Těžší mutace genů COL4 spojené s výskytem cyst byly spojeny i s horší renální prognózou. V této malé studii však nebylo možné korelovat typ mutace v genech COL4A3/A4 a vývoj cyst.

Závěrem této studie je jednoznačně častější výskyt polycystózy nezvětšených ledvin u pacientů s ADAS. Výskyt cyst u těchto pacientů představuje negativní prognostický faktor. Na druhou stranu u všech pacientů s cystami ledvin a glomerulární mikroskopickou hematurii bychom měli na ADAS pomyslet a měli bychom indikovat analýzu panelu genů zahrnující geny COL4.

#### LITERATURA

1. Gulati A, Sevillano AM, Praga M, et al. Collagen IV gene mutations in adults with bilateral renal cysts nad CKD. *Kidney Int Rep* 2020;5:103–108.
2. Savige J, Mack H, Thomas R, et al. Alport syndrome with kidney cysts in still Alport syndrome. *Kidney Int Rep* 2022;7:339–342.
3. Hood JC, Dowling J, Bertram JF, et al. Correlation of histopathological features and renal impairment in autosomal dominant Alport syndrome in Bull terriers. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1897–1908.