

Výskyt a charakteristika genetických příčin nefrolitiázy u dospělých

Anderegg MA, Olinger EG, Bargagli M, et al. Prevalence and characteristics of genetic disease in adult kidney stone formers.

Nephrol Dial Transplant 2024;39:1426–1441.

KLÍČOVÁ SLOVA: cystinurie - dědičnost - hyperkalcie - nefrolitiáza - prevalence

Nefrolitiáza se vyskytuje asi u 11 % mužů a 7 % žen v populaci. U pacientů dochází k častým recidivám nefrolitiázy, opakovaným hospitalizacím, ke zvýšené morbiditě, a tím ke snížené kvalitě života. Nefrolitiáza je často spojena s nefrokalcinózou, což je jednoznačně rizikový faktor chronické renální insuficience. Tvorba močových kamenů je ovlivněna různou měrou genetickými faktory, pozitivní rodinná anamnéza je přítomna u 30–60 % pacientů. Bylo popsáno více než 30 monogenně dědičných chorob, u kterých se vyskytuje často nefrolitiáza. Genetické příčiny nefrolitiázy byly častěji zjištěny u pacientů s časným výskytem nefrolitiázy v dětství nebo v rané dospělosti. Varianty řady genů s neúplnou penetrancí mohou zvyšovat riziko výskytu nefrolitiázy.

V této studii bylo analyzováno 787 pacientů s anamnézou nefrolitiázy a jako kontrolní soubor 114 pacientů, u kterých se nefrolitiáza nevyskytla. Pacienti byli ze švýcarského registru pacientů s nefrolitiázou v Bernu, jejich průměrný věk dosahoval 46,6 ± 14,5 roku (71 % mužů). Průměrný věk kontrolního souboru bez výskytu nefrolitiázy byl 42,4 ± 14,9 roku (54 % mužů). Pozitivní rodinná anamnéza stran nefrolitiázy byla častější ve skupině s nefrolitiázou (43,6 % versus 6,8 %). U pacientů s nefrolitiázou byla naměřena významně nižší kostní denzita v oblasti lumbální páteře. Ostatní parametry jako index tělesné hmotnosti (BMI), hypertenze, diabetes mellitus, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR), hodnoty iontů, parathormonu, hyperurikemie, ale i hodnoty odpadů ionty a kamenotvorných látek do moči se mezi oběma skupinami významně nelišily.

Po izolaci DNA byla provedena celoxomová sekvenace a následně bioinformatická analýza. Pro monogenně přenosné formy nefrolitiázy bylo nakonec analyzováno 32 genů, pouze jednoznačně patogenní nebo pravděpodobně patogenní varianty dle American College of Medical

Genetics and Genomics (ACMG) byly hodnoceny jako kauzální. Jednoznačně monogenní příčina nefrolitiázy (respektující autozomálně dominantní, recesivní nebo X-vázanou dědičnost) byla zjištěna pouze u 2,9 % (23/787) pacientů. U pacientů s genetickou příčinou nefrolitiázy se vyskytla kolika nebo jiná komplikace nefrolitiázy ve významně nižším věku (30 ± 14 let versus 36 ± 14 let, $p < 0,001$). Opakované komplikace nefrolitiázy byly také častější ve skupině nefrolitiázy se zjištěnou genetickou příčinou. Častěji se ve skupině s jednoznačnou genetickou formou nefrolitiázy vyskytovaly cystinové kameny než kalciumoxalátové kameny (64,7 % versus 1,4 %).

Nejčastější zjištěnou genetickou příčinou nefrolitiázy byla autozomálně recesivní (AR) cystinurie s mutacemi na obou alelách v genech *SLC3A1* nebo *SLC7A9*, které byly nalezeny u 13 pacientů (56 % z genetických příčin). U všech těchto pacientů bylo zjištěno zvýšené vylučování cystinu a výskyt cystinových kamenů. U pěti pacientů byla zjištěna mutace v genu *CYP24A1* (AR, mutace na obou alelách), který kóduje vitamin D 24-hydroxylázu, a tím zahajuje odbourávání vitamínu D. Tito pacienti měli hyperkalcii, hyperkalcemii, nefrokalcinózu a suprimovaný parathormon, na USG byly zjištěny u všech i polycystické ledviny. U tří pacientů byla potvrzena primární hyperoxalurie – u jednoho pacienta typu 1 (mutace *AGXT*) a u jednoho pacienta typu 2 (mutace *GRHPR*). U obou těchto pacientů již bylo onemocnění diagnostikováno a byli léčeni před touto analýzou. U jednoho pacienta byla zjištěna 3. forma hyperoxalurie (mutace *HOGA1*), první komplikace z nefrolitiázy měl pacient až v 36 letech. Vylučování oxalátů měl na horní hranici normy, výrazně se vylučování oxalátu do moči zvýšilo po dietě s omezením vápníku a sodíku. U jednoho pacienta byl zjištěn Bartterův syndrom (mutace *SLC12A1*) a u jednoho renální tubulární acidóza (mutace *ATP6B1*).

U 8,13 % (66/787) pacientů s nefrolitiázou byly zjištěny mutace alel predisponujících k rozvoji nefrolitiázy. Tyto varianty se našly i u 1,8 % jedinců kontrolního souboru. Nejčastěji (u 40 pacientů s nefrolitiázou) byly potvrzeny genetické predispozice dané mutacemi na jedné alele genů uplatňujících se v kódování renálních sodíko-fosfátových kotransportérů. U těchto pacientů byla zjištěna hyperkalciurie, změny ve vylučování fosfátů a hodnoty sérového fosforu se však u těchto pacientů nelišily od kontrolního souboru. U osmi pacientů byla zjištěna monoalelická varianta v genu *CLDN16*, který kóduje protein kladin-16. Mutace na obou alelách způsobují familiární hypomagnezemii s hyperkalciurií a nefrokalcinózou vedoucí postupně k renální insuficienci. U těchto pacientů s mutací na jedné alele byla také zjištěna hyperkalciurie a kalciumoxalátové kameny, koncentrace magnezia v séru a renální funkce

byly normální. U osmi pacientů s hyperkalciurií byla zjištěna mutace na jedné alele genu *CYP24A1* kódujícího vitamin D 24-hydroxylázu. U dalších šesti pacientů byla nalezena mutace pouze na jedné alele genu *SLC7A9* pro cystinurii. U těchto pacientů byla jen mírně zvýšena hodnota cystinu v moči a analyzované kameny obsahovaly kalcium bez cystinu. U čtyř pacientů byly nalezeny varianty v genu kódujícím vápník-senzitivní receptor (CASR), jehož bi-alelické mutace způsobují AR familiární hypokalciurickou hyperkalcemii. Laboratorní nálezy kalcia, fosfátů a parathormonu těchto pacientů nebyly jednotné, u tří byla zastoupena hyperkalciurie, u dvou hypokalciurie.

Závěrem této studie bylo, že jednoznačně monogeně dědičné choroby u dospělých pacientů s nefrolitiázou jsou vzácné, nachází se u nich však řada variant v genech na jedné alele, které k nefrolitiáze predisponují.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Nemocní s nefrolitiázou a chronickou renální insuficiencí jsou častými pacienty nefrologických ambulancí. První záchyt a terapie akutních komplikací jsou většinou urologickou záležitostí. Výskyt pacientů s nefrolitiázou v posledních letech narůstá. Dietní zvyky spolu s genetickým pozadím nejvíce přispívají ke vzniku nefrolitiázy. Pokud u těchto pacientů onemocnění často rekuruje, dochází k opakovaným urologickým intervencím, opakovaným zánětům, narůstá u nich i riziko progresse renální insuficience a následně selhání ledvin.

Ve zmíněné studii se 787 evropskými pacienty s anamnézou nefrolitiázy byly u 23 (2,9 %) pacientů zjištěny monogeně dědičné choroby. Nejčastěji byla zjištěna AR cystinurie, jejíž výskyt je asi 1 : 7 000 v populaci. Proteinové produkty obou genů transportují dohromady v proximálním tubulu ledvin jak cystin, tak i ornitin, lyzin a arginin. Nefrolitiáza se u těchto pacientů projevuje již ve věku mezi 10. a 30. rokem, často recidivuje a 70 % pacientů postupně progreduje do selhání ledvin. Kratší cDNA, umístění transportéru v proximálním tubulu ledvin a pozdní manifestace činí cystinurii přístupnou pro genovou terapii při použití nevirálních i virových vektorů.

Jako další nejčastější AR choroba byl zachycen deficit enzymu vitaminu D 24-hydroxylázy důležitého pro odbourávání vitaminu D. U obou genů byly zjištěny i mutace na jedné alele, které jejich nositele predisponovaly k častějšímu výskytu nefrolitiázy. Výskyt genetických forem nefrolitiázy 2,9 % je výrazně nižší než v jiných studiích, kde dosahuje okolo 15 %.^{1,2} Pokud ale vezmeme v úvahu i pacienty, u kterých byla v suspektních genech zjištěna mutace jen na jedné alele (8,1 %), výskyt genetické predispozice k nefrolitiáze u dospělých činí v této studii okolo 11 %. Ve zmiňovaných studiích s výskytem okolo

15–28 % byly jako pozitivní hodnoceny i mutace pouze na jedné alele, v obou studiích byl analyzován menší soubor mladších pacientů. Všichni pacienti s manifestací nefrolitiázy v mladém věku a s recidivami by jistě měli být molekulárněgeneticky vyšetřeni. Dále by pacienti s nefrokalcinózou a progredující renální insuficiencí také měli mít možnost molekulárněgenetického vyšetření panelu genů, jejichž mutace mohou být příčinou nefrolitiázy. Mírnější forma hyperoxalurie typu 3 se může projevit nefrolitiázou až v dospělosti, ve vyšším věku mají při recidivující nefrolitiáze renální insuficienci, ale k selhání ledvin u nich většinou nedochází.

*Výhodou této studie byla analýza velkého neselektovaného souboru evropských dospělých pacientů s nefrolitiázou a dostupnost menšího obdobného souboru jedinců bez nefrolitiázy. Určitou limitací studie byla nemožnost analyzovat změny hlouběji v intronech a počet kopií některých variant. Dále nebyla provedena segregace nalezených variant u dalších členů rodiny s nefrolitiázou. Množství analyzovaných genů (34) mohlo být také širší. Nebyl například analyzován gen *OXGR1*, který byl nedávno stanoven jako jeden z kandidátních genů pro nejčastější kalciumoxalátovou nefrolitiázu.³*

Závěrem této studie je tedy potvrzení zvýšeného výskytu genetických variant řady genů u dospělých pacientů s nefrolitiázou. Nejčastěji byly zjištěny varianty na jedné alele genu pro sodíko-fosfátový transportér, ale i varianty v genech pro cystinurii a 24-hydroxylázu vitaminu D. Nalezení mutací u pacientů s nefrolitiázou umožní cílenější terapeutická opatření u těchto nemocných a pokles výskytu častých recidiv nefrolitiázy, což sníží riziko progresse chronické renální insuficience. V budoucnu umožní přesná genetická diagnostika i zařazování těchto pacientů do cílených klinických studií.

LITERATURA

1. Halbritter J, Baum M, Hynes AM, et al. Fourteen monogenic genes account for 15% of nephrolithiasis/nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:543-551.
2. Daga A, Majmundar AJ, Braun DA, et al. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 2018;93:204-213.
3. Majmundar AM, Widmeier E, Heneghan JF, et al. *OXGR1* is a candidate disease gene for human calcium oxalate nephrolithiasis. *Genet Med* 2023;25:100351.