

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin – doporučení KDIGO 2025

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) představuje nejčastější dědičné onemocnění ledvin. Na světě se vyskytuje 12,5 milionu pacientů s touto chorobou. Celkem 50 % pacientů dospěje do terminálního stadia selhání ledvin v šesté dekádě života. ADPKD je čtvrtou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Guidelines KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) pro klinickou praxi týkající se diagnostiky, sledování a léčby pacientů s ADPKD z roku 2025 jsou rozděleny do deseti kapitol. Od posledních doporučení z roku 2014 došlo k rozvoji zobrazovacích metod, genetické diagnostiky, stanovování prognostických faktorů. Dále proběhla řada randomizovaných studií s tolvaptanem, somatostatinovými analogy, s blokátory renin-angiotenzinového systému a s dalšími potenciálními léky pro ADPKD.

KLÍČOVÁ SLOVA: doporučení – genetika – hypertenze – polycystická choroba ledvin – terapie

Kapitola 1 – Nomenklatura, prevalence, diagnostika, prognóza

ADPKD zahrnuje autozomálně dominantní postižení ledvin a postižení extrarenálních orgánů, které se projevuje mnohočetnými cystami obou ledvin, s progresivním zvětšováním ledvin, často je doprovázeno hypertenzí a cystami jater. Ke zhoršování renální funkce dochází v dospělosti a selhání ledvin většinou nastává ve věku po 40. roce. Mezi nejčastější komplikace patří plnost a bolesti břicha, krvácení do cyst, epizody makroskopické hematurie, nefrolitiáza a infekce cyst. Mutace v genech *PKD1* a *PKD2* jsou zodpovědné za ADPKD u více než 90 % rodin. V posledních letech byly u 10 % rodin bez zjištěné mutace nalezeny další geny, jejichž genové produkty upravují funkční polycystiny a jsou spojeny s mírnějšími formami onemocnění. Jedná se o geny *IFT140*, *ALG5*, *ALG9*, *GANAB*, *DNAJB11*, *NEK8*. Pokud je zjištěna patogenní mutace, je v nomenklatuře doporučeno uvést ADPKD-mutovaný gen. U pacientů, kteří nebyli testováni, nemají jednoznačně patogenní variantu nebo mají mutaci v genech s nejednoznačnou patogenitou (*ALG6*, *ALG8*, *PKHD1*), je doporučeno uvádět pouze ADPKD. Polycystická játra jsou nejčastější extrarenální komplikací ADPKD. Autozomálně dominantní polycystická choroba jater je onemocnění bez cyst nebo s několika cystami ledvin způsobené nejčastěji mutacemi genů *PRKCSH* a *SEC63*. Prevalence ADPKD v populaci je 1 : 1 000, je

vyšší než prevalence 2–4/10 000 stanovovaná z databází. Cystické ledviny jsou udávány jako příčina selhání ledvin u 5 % pacientů závislých na dialýze v Evropě a v Severní Americe, v Africe a v Asii je prevalence nižší.

Ke screeningu ADPKD u dospělých pacientů v riziku je doporučován ultrazvuk. K potvrzení diagnózy ADPKD u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou je třeba nález minimálně tří cyst aspoň v jedné ledvině u pacientů ve věku 15–39 let, alespoň dvou a více cyst v každé ledvině ve věku 40–59 let a u pacientů starších 60 let nález čtyř a více cyst v každé ledvině. U pacientů s negativní rodinnou anamnézou a zvětšenými ledvinami s mnohočetnými cystami na ultrazvuku je ADPKD potvrzena. U nejednoznačných nálezů (zjištěných zobrazovacími metodami) by se mělo vždy provést molekulárněgenetické vyšetření, nejprve genů polycystické choroby ledvin (PKD) a při negativním výsledku minoritních genů. Pokud se u pacientů ve věku mezi 16–40 roky provádí magnetická rezonance (MR), mělo by k diagnóze ADPKD být přítomno minimálně deset cyst. Molekulárněgenetické vyšetření indikované klinickým genetikem je zvláště doporučováno u mladých pacientů plánujících rodinu (následně možnost preimplantační diagnostiky), u dárců ledviny, kteří jsou v riziku ADPKD, dále u pacientů s rozdílným průběhem, než je u ostatních členů rodiny, u pacientů s časným nástupem onemocnění, u pacientů s poklesem glomerulární filtrace (GF), ale s nevelkými ultra-

zvukovými změnami, u pacientů s atypickými nálezy na ultrazvuku a u pacientů s negativní rodinnou anamnézou.

Prognóza je nejhorší u pacientů s trunkačními mutacemi *PKD1*, dále s netrunkačními mutacemi *PKD1* a nejmírnější u pacientů s mutacemi *PKD2*. Prognóza je horší u mužů než u žen. K predikci poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) je doporučována Mayo klasifikace, která podle objemu polycystických ledvin (je přepočítán dle výšky pacienta) stratifikuje pacienty do pěti skupin. U každé skupiny je definován roční pokles eGFR. Ultrazvukově stanovená délka ledviny a vypočítaný objem jsou méně přesné, ale mají také prognostický význam.

Kapitola 2 – Renální manifestace

Arteriální hypertenze

V terapii se doporučuje jako první volba léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) / blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB). Kombinace s ACEI a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II již není doporučena. Cílový krevní tlak (TK) u pacientů ve věku do 49 let s chronickým onemocněním ledvin (CKD) G_{1–2} je ≤ 110/75 mm Hg při domácím monitorování TK. U pacientů starších 50 let a/nebo s CKD G_{3–5} je doporučován průměrný systolický tlak do 120 mm Hg.

Bolesti ledvin

U tupé bolesti v břiše nebo lumbální oblasti by se nejprve měla provést diferenciálnědiagnostická rozvaha. Pokud se přistoupí k invazivní intervenci, měla by se provádět v centru, kde s výkonem mají zkušenosti. Aspiraci nebo aspiraci se skleroterapií je možné zvážit v případě jedné nebo několika dominantních cyst. Dále je možné provádět blokádu *plexus coeliacus*, splanchnických nervů nebo renální denervaci. V krajním případě je možné u pacientů s velkými bolestmi a pokročilou renální insuficiencí zvážit nefrektomii.

Nefrolitiáza, hyperurikemie se léčí dle doporučení jako u pacientů bez ADPKD.

Nekomplikované infekce močových cest se léčí krátce jako u pacientů bez ADPKD nitrofurantoinem, trimetoprim-sulfametoxazolem nebo fosfomycinem. Asymptomatická bakteriurie se nepřeléčuje. Infekci horních cest močových nebo **infekci cysty** je nutné odlišit od krvácení do cysty nebo od nefrolitiázy. V případě pochybností při vyšetření výpočetní tomografií (CT) nebo MR se doporučuje pozitronová emisní tomografie (PET) / výpočetní tomografie (CT). Léčba infekce cysty by měla trvat čtyři až šest týdnů, v doporučeních jsou v první řadě lipofilní antibiotika (trimetoprim-sulfametoxazol, fluorochinolony).

Karcinomy ledvin nejsou u ADPKD častější, ale diagnostika je obtížnější.

Kapitola 3 – Terapie chronické renální insuficience, renální selhání

Je obdobná jako u ostatních pacientů s CKD. U pacientů s ADPKD může být přítomna polycytemie (hodnota he-

moglobinu [Hb] > 170 g/l), hlavně po transplantaci, podávání ACEI/ARB vede většinou k normalizaci. Nyní nejsou u ADPKD doporučovány glifloziny, je nutno vyčkat výsledků probíhajících studií. U pacientů s diabetes mellitus je doporučován metformin (eGFR > 30 ml/min/1,73 m²) a agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Nefrektomie nativních ledvin je prováděna výjimečně, v případě obrovských polycystických ledvin, rekurujících těžkých infekcí nebo krvácení, neovlivnitelné bolesti ledvin, suspektního karcinomu nebo nedostatku místa pro štěp. Preferována je laparoskopická nefrektomie v době transplantace nebo po transplantaci.

Kapitola 4 – Zpomalení progresu ADPKD

Inhibitor receptoru V₂ pro vazopresin – tolvaptan – zpomaluje růst cyst a rychlost ztráty funkce ledvin. Zahájení léčby tolvaptanem je doporučeno u dospělých pacientů (18–55 let) s eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m², kteří se nacházejí v riziku rychlé progresu onemocnění. U pacientů starších 55 let je možné také výjimečně léčbu zahájit, ale nejdříve je nutné vyloučit jiné příčiny poklesu eGFR. Pokud se provádí MR ledvin, měli by být léčeni pacienti, kteří podle Mayo klasifikace jsou ve skupině C–E. U těch představuje nárůst objemu polycystických ledvin více než 3 % ročně. U ultrazvukových (UZ) zobrazení se doporučuje k výpočtu objemu ledvin vzorec pro elipsu, podélný rozměr většinou nad 16,5 cm. Roční pokles eGFR by měl převyšovat 3 ml/min/1,73 m² při opakovaném měření během tří až pěti let. Indikaci léčby dále podporuje přítomnost časného selhání ledvin v rodinné anamnéze (do věku 55 let) a/nebo prokázaná mutace v genu *PKD1*. Dávka tolvaptanu se postupně titruje ze 45 mg ráno a 15 mg odpoledne na maximální dávku 90 mg ráno a 30 mg podávaných mezi 16.–17. hodinou. Důležité je pacienta informovat dopředu o pravděpodobné polyurii a nykturii. Jaterní testy musejí být kontrolovány jednou za měsíc po dobu prvních 18 měsíců a dále každé tři měsíce. Při zvýšení hodnot transamináz více než třikrát nad normu se tolvaptan vysazuje trvale, při menším zvýšení s následným poklesem je možné léčbu znovu zkusit. Při dobré toleranci je možné ponechat léčbu tolvaptanem i u pacientů starších 55 let a u eGFR ≤ 25 ml/min/1,73 m².

Příjem tekutin bez léčby tolvaptanem je doporučen 2–3 litry vody denně do eGFR 0,5 ml/min/1,73 m².

Další léky ke zpomalení progresu – inhibitory mTOR, somatostatin, glifloziny, agonisté glukagonu podobného peptidu 1, metformin – zatím nejsou doporučovány k ovlivnění progresu ADPKD, ze studií zatím nejsou k dispozici definitivní výsledky.

Kapitola 5 – Polycystická choroba jater

Většinou bývá problémem velký objem polycystických jater, sekreční a syntetická funkce bývá zachována. Pacientky s ADPKD by neměly dostávat antikoncepci nebo náhradní hormonální terapii s estrogény, které vedou ke zvětšení jaterní polycystózy. U pacientů s komplikacemi plynoucími

z obrovského objemu polycystických jater je možné zahájit léčbu deriváty somatostatinu. Pokud po roce nedojde k redukci růstu polycystických jater a/nebo ke zmírnění příznaků, léčba se vysazuje. Pacienti s masivní jaterní polycystózou a eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² by měli být referováni ke zvážení kombinované transplantace jater a ledvin.

Diagnostika infekce jaterních cyst vyplývá z klinických a laboratorních nálezů, ze zobrazovacích metod je doporučeno vyšetření MR nebo PET/CT. Empiricky se cílí na gramnegativní bakterie, doporučovány jsou jako první volba cefalosporiny 3. generace intravenózně, ev. s fluorchinolony. Léčba antibiotiky (ATB) by měla trvat minimálně 4 týdny. U pacientů neodpovídajících na ATB, u pacientů se sepsí, s cystami o velikosti nad 8 cm je ke zvážení perkutánní nebo chirurgická drenáž infikované cysty.

Kapitola 6 – Mozková aneuryzmata a další extrarenální projevy

Všichni dospělí pacienti s ADPKD by měli být informováni o vyšším riziku výskytu a možné ruptury mozkových aneuryzmat. Jako rizikové faktory jsou uváděny kouření a neuspokojivě kontrolovaný TK. Screening mozkových aneuryzmat magnetickou rezonanční angiografií bez gadolinia je doporučen u osob s pozitivní rodinnou anamnézou aneuryzmat, subarachnoidálního krvácení nebo náhlé smrti. Dále jsou MR kontroly doporučovány i u osob po ruptuře aneuryzmatu. Ke zvážení je MR mozku i před transplantací a u žen před těhotenstvím. U rizikových pacientů by se MR měla každých 5–10 let opakovat.

Z dalších cévních komplikací jsou zmiňována aneuryzmata kořene aorty a hrudní aorty. Pokud jsou přítomna v rodině u prvostupňových příbuzných, měl by být proveden screening echokardiograficky, ultrazvukem a ev. CT angiografií.

Kapitola 7 – Životní styl, psychosociální aspekty

Pacienti s ADPKD by měli dodržovat dietu dle Světové zdravotnické organizace a dle doporučení pro pacienty s chronickou renální insuficiencí s omezením příjmu živočišných bílkovin a soli. Při stanovování BMI by měla být odečtena odhadnutá hmotnost polycystických ledvin. Stran fyzické aktivity je jako u ostatní populace doporučeno 150 minut střední aerobní aktivity týdně, dvakrát v týdnu posilování. Pacienti s velkými cystami by se měli vyhnout kontaktním sportům. Stran kofeinu je doporučeno vyhnout se nadměrnému množství (není blíže uvedeno). U alkoholu je doporučeno do dvou skleniček denně u mužů a do jedné skleničky u žen. Pacienti by měli mít možnost konzultace s klinickým genetikem, psychologem a být informováni o patientských organizacích.

Kapitola 8 – Reprodukce, těhotenství

Antikoncepce s estrogény může zhoršovat polycystickou chorobu jater. Vliv progesteronu na polycystózu není znám. Nejvíce doporučovanou hormonální terapií u žen s polycystickou chorobou jater je intrauterinní tělíško,

s minimálním ovlivněním systémových koncentrací hormonů. Před plánovaným těhotenstvím by měli pacienti probrat s klinickým genetikem riziko pro potomky a možnosti preimplantační/prenatální diagnostiky. ACEI/ARB a tolvaptan by měly být vysazeny před plánovaným těhotenstvím. Pacientky s ADPKD mají vyšší riziko preeklampsie a předčasného porodu, měly by být kontrolovány à 1 měsíc. Od 12. do 36. týdne by měly užívat anopyrin. V případě asymptomatické bakteriurie by jako ostatní těhotné měly být přeléčeny ATB. Krevní tlak je doporučen do hodnoty 130/85 mm Hg. Normální fetální ultrazvuk nevyklučuje rozvoj ADPKD. Po šestinedělí a po šesti měsících by pacientky měly být nefrologicky zkontrolovány.

Kapitola 9 – Pediatrie a ADPKD

Časné formy ADPKD jsou velmi vzácné. Jedna cysta ledvin na UZ v dětství u dětí s pozitivní rodinnou anamnézou je velmi suspektní z ADPKD, na druhou stranu UZ bez cyst v dětství ADPKD nevyklučuje. Molekulárněgenetická diagnostika ADPKD by měla být diskutována s klinickým genetikem hlavně u časných forem onemocnění, u dětí s cystami a negativní rodinnou anamnézou. Presymptomatická diagnostika u dětí by měla být prováděna až po diskusi s rodiči a pediatrem. U dětí starších pěti let by měl být jednou ročně na kontrole měřen krevní tlak; 24hodinové měření TK se doporučuje u dětí starších pěti let s časným nástupem onemocnění a u dětí s TK nad 75. percentilem. U dětí s hypertenzí by mělo být provedeno echokardiografické vyšetření. Cílový krevní tlak by měl být pod 50. percentilem pro danou věkovou kategorii. Lékem volby jsou ACEI. U noční enurézy by neměla být použita analoga vazopresinu. Tolvaptan u dětí s ADPKD není doporučen. Rodiče by měli dohlížet na zdravý životní styl, pitný režim, omezení solení a pohyb.

Kapitola 10 – Management pacientů s ADPKD

Pacienti z rodin s ADPKD by měli být sledováni jednou ročně dětským nefrologem, poté přecházejí na dospělého nefrologii. Zde by se měly zvážet prognostické faktory jednotlivého pacienta a vedle standardní léčby i možnost léčby ovlivňující průběh onemocnění. Důležitá je včasná léčba možných komplikací ADPKD. Pacientům bychom měli umožnit účast v registrech a klinických studiích. Zdůrazněn je význam patientských organizací.

Závěrem je řečeno, že se jedná o první doporučení KDIGO u genetické choroby, která postihuje miliony pacientů na světě. Doporučení vznikla po rozsáhlých diskusích kliniků, vědců, ale i pacientů z celého světa.

LITERATURA

Torres VE, Anh C, Barten TRM, et al. KDIGO 2025 clinical practice guidelines for the evaluation, management, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: executive summary. *Kidney Int* 2025;107:234–254.