

Klinický průběh a prognóza atypické formy autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin způsobené mutacemi genu *IFT140*

Zagorec N. Clinical spectrum and prognosis of atypical autosomal dominant polycystic kidney disease caused by monoallelic pathogenic variants of *IFT140*.

Am J Kidney Dis 2025;85:465–476.

KLÍČOVÁ SLOVA: ADPKD – gen *IFT140* – progrese – renální funkce

Průběh autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin (ADPKD) je velmi variabilní, od forem, které končí selháním ledvin ve věku okolo 50. roku, po formy, kdy během života i přes přítomnost velkých cystických ledvin k jejich selhání nedojde. U 75 % rodin je ADPKD způsobena mutací genu *PKD1* na krátkých raménkách 16. chromozomu (16p13.3). Mutace genu *PKD2* na dlouhých raménkách 4. chromozomu (4q21–q23) jsou odpovědné za onemocnění asi u 18 % rodin. Dále bylo popsáno dalších osm genů, které se účastní glykosylace a skládání polycystinů v endoplazmatickém retikulu. Mutace v těchto genech jsou spojeny s mírnějšími formami ADPKD.

V této retrospektivní analýze se zaměřili na korelaci fenotypu s mutacemi v genu *IFT140*. Mutace pouze na jedné alele *IFT140* byly zjištěny u jednotlivých pacientů s velkými polycystickými ledvinami se zachovanou funkcí ledviny. V této studii byla provedena molekulárněgenetická analýza genu *IFT140* a následovala korelace s klinickým průběhem onemocnění u 2 797 pacientů s polycystózou ledvin ze šesti evropských center. Průměrný věk pacientů byl 56 let, 53 % tvořily ženy.

Molekulárněgeneticky bylo hledání mutací provedeno buď v rámci sekvenování nové generace (NGS), nebo ve dvou centrech byly analýzy prováděny celoexomovým sekvenováním. Dále byli vybráni pouze pacienti s mutacemi *IFT140*, které vedly ke zkrácenému proteinu (nonsense, frameshift, splice site mutace). Mutace byly nalezeny u 75 jedinců s polycystózou ledvin z 61 (2,1 %) rodin. Bylo zachyceno 41 různých mutací – 14 nonsense mutací, 7 střihových mutací, 14 inzercí nebo delecí vedoucích k posunu čtecího rámce. U šesti pacientů byly zjištěny

rozsáhlé delece genu *IFT140*. Nejčastěji byla identifikována střihová varianta (c.2399+1G>T), která byla nalezena u devíti rodin.

Diagnóza polycystické choroby ledvin byla stanovena v průměru v 56 letech (1–86 let). Pozitivní rodinná anamnéza stran cystického onemocnění ledvin byla zjištěna u 16 (26,2 %) probandů. Nejčastěji byly cysty ledvin zjištěny náhodně při ultrazvukovém vyšetření ledvin (51,5 % případů). Další záchyt byl proveden v rámci screeningu při vyšetřování členů rodiny pro pozitivní rodinnou anamnézu cyst ledvin (30,9 %). U 14,7 % byly na ultrazvuku zjištěny cysty ledvin při vyšetřování bolestí břicha.

Renální funkce mělo 45 % pacientů zcela normální, u 27 % pacientů bylo doloženo mírné snížení funkce ledvin (CKDG2), 15 % bylo ve stadiu CKDG3a, 11 % v CKDG3b a 1,3 % v CKDG4. V podskupině pacientů starších 60 let bylo 25 % pacientů v CKDG3a, 25 % v CKDG3b a 6,3 % v CKDG4. K selhání ledvin došlo pouze u jednoho pacienta současně s diabetes mellitus 2. typu a srdečním selháním v 69 letech. Muži s mutacemi *IFT140* měli významně nižší odhadovanou glomerulární filtraci než ženy ($p < 0,001$). Arteriální hypertenze byla přítomna u 50,7 % pacientů, průměrný věk diagnózy arteriální hypertenze byl 59 let.

Stran ultrazvukového nálezu byly u pacientů přítomny mnohočetné cysty v obou ledvinách, často exofyticky (vně ledviny) bez výrazného útlaku renálního parenchymu, často o velikosti v průměru okolo 10 cm a více. Při hodnocení magnetickou rezonancí byly cysty u 90 % případů řazeny do skupiny Mayo třídy 2A. Průměrný objem polycystické ledviny dosahoval 688 ml. Cysty jater byly nalezeny pouze u deseti (13 %) jedinců. Magnetická rezonance (MR)

mozku byla provedena jen u osmi pacientů a u tří byla diagnostikována mozková aneurysmata.

Dále byly varianty genu *IFT140* vedoucí ke zkrácenému proteinu analyzovány u kontrolního souboru 1 579 osob z evropské genomové databáze metodou celogenomového sekvenování. Osoby s náhodně nalezenou mutací *PKD1,2* byly z analýzy vyloučeny. Zjištěná prevalence monoalelických variant genu *IFT140* byla 19,76 (95% interval spolehlivosti [CI] 18,8–20,7) na 10 000 osob. Další kontrolní soubor tvořilo 65 534 osob z evropského registru vzácných chorob, kde změny v genu *IFT140* byly potvrzeny u 180 osob, prevalence byla 27,89 (95% CI 13,8–31,9). Při analýze pouze osob s uvedenou diagnózou cystického onemocnění ledvin byly patogenní varianty genu *IFT140* zjištěny

u 2,63 %. Prevalence cystického postižení ledvin způsobené monoalelickými mutacemi genu *IFT140* roste výrazně s věkem, mutace byly zjištěny u 51,9 % osob s cystickým postižením ledvin, kterým bylo více než 60 let.

Závěrem této retrospektivní studie je, že pacienti se zánikovými mutacemi *IFT140* na jedné alele genu rozvinou atypickou formu polycystózy ve středním věku, cysty nemusejí být detekovány u mladších pacientů. Většinou se jedná o menší počet velkých cyst rostoucích nad povrch ledviny, což významně zvětšuje velikost ledvin. Jejich prognóza co do vývoje renální funkce je výborná a pravděpodobnost selhání ledvin ve vyšším věku je minimální. Závisí především na komorbiditách, které nesouvisí s cystickým postižením ledvin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Gen IFT140 se nachází na 16. chromozomu (16p13.3) přibližně 0,5 Mb distálně od genu PKD1. Gen IFT140 kóduje IFT140 – protein, který je v cílích tubulárních buněk ledvin zodpovědný za retrográdní transport proteinů z vrcholu cílů do jejich báze. Mutace na obou alelách tohoto genu byly již dříve popsány u pacientů s těžkou ciliopatií, která se projevovala skeletálními malformacemi s krátkými žebry, nefronoftézou a očním postižením. Byly popsány i formy pouze s těžkým očním postižením s Leberovou kongenitální amaurozou nebo s progredujícím postižením sítnice (retinitis pigmentosa). Žádné postižení očí nebylo uváděno v tomto sledovaném souboru s jednou mutací IFT140.

V jedné studii byl zmiňován vztah mezi monoalelickými mutacemi IFT140 a dilatační kardiomyopatií.¹ V této analýze nebyl na echokardiografii zachycen žádný případ dilatační kardiomyopatie.

Mutace pouze na jedné alele genu IFT140 byly poprvé popsány u 66 osob s velkými polycystickými ledvinami se zachovanou funkcí ledvin v roce 2022.² Ztrátová varianta genu IFT140 byla zjištěna u 2,1 % osob s cystami ledvin a mutace v genu IFT140 jsou považovány za třetí nejčastější příčinu autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin u dospělých, po mutacích genů PKD1 a PKD2.

Ve studii byly sledovány jako kauzální varianty vedoucí k polycystóze ledvin pouze mutace vedoucí ke kratšímu výslednému proteinu. Zatím bylo identifikováno 160 různých mutací genu IFT140 vedoucích ke kratšímu proteinu. Dále je v ClinVar databázi mutací uvedeno i 18 záměnných mutací. Záměnné (missense) mutace nebyly v této studii považovány za kauzální mutace. Určení patogenity záměn aminokyselin by vyžadovalo segregaci těchto změn ve velkých rodokmenech nebo funkční studie s proteiny.

Ve studii ze Spojených států amerických bylo provedeno celogenomové sekvenování u pacientů vedených v elektronické databázi pod diagnózou autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin. Pokud byla nalezena ztrátová mutace v genu IFT140, cysty byly zjištěny pouze u 2,5 % osob.³ To by ovšem znamenalo velmi nízkou penetranci onemocnění. Ultrazvuk ledvin však nebyl systematicky proveden u všech pacientů z databáze, většině pacientů bylo méně než 50 let. V této studii 52 % osob starších 60 let s mutací IFT140 mělo na ultrazvuku ledvin zjištěnou mnohočetnou polycystózu ledvin.

Klinický průběh onemocnění ADPKD-IFT140 je mírný, cysty na ledvinách jsou sice velké, ale rostou hlavně vně ledviny a nedochází k významnému útlaku funkčního renálního parenchymu. Výskyt jednotlivých, nekomplikovaných cyst jater je minimální. Riziko renálního selhání je mizivé, přesto by tito pacienti měli být sledováni pravidelně v nefrologických ambulancích, protože ve věku nad 60 let mají až v polovině případů střední renální insuficienci. Na druhou stranu molekulárněgenetické vyšetření mutací IFT140 není doporučováno presymptomaticky, ale až při výskytu cyst. Preimplantační diagnostika je u takto mírného renálního postižení s neúplnou penetrancí také velmi nejasná, ale definitivní rozhodnutí je samozřejmě na pacientovi. Pacienti s ADPKD u nás mají problematické životní pojištění a rozhodně bude nutné odlišit pacienty s mutacemi v genech jiných než PKD, kteří mají výrazně mírnější průběh onemocnění. Léčba tolvaptanem není u formy onemocnění ADPKD-IFT140 doporučována.

Závěrem lze tedy říci, že pacienti s monoalelickými mutacemi IFT140, vedoucími ke kratšímu proteinu, pravděpodobně vyvinou během života atypickou formu polycystózy ledvin s velmi dobrou renální prognózou.

LITERATURA

1. Lanktree MB, Haghighi A, Guiard E, et al. Prevalence estimates of polycystic kidney and liver disease by population sequencing. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2593–2600.
2. Senum SR, Li YSM, Benson KA, et al. Monoallelic IFT140 pathogenic variants are an important cause of the autosomal dominant polycystic kidney-spectrum phenotype. *Am J Hum Genet* 2022;109:136–156.
3. Chang AR, Moore BS, Luo JZ, et al. Exome sequencing of a clinical population for autosomal dominant polycystic kidney disease. *JAMA* 2022;328: 2412–2421.