

Vliv vrožených anomálií ledvin a močových cest na výslednou renální funkci

Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, Innocenti ML, Somenzi D, Trivelli A, Caridi G, Izzi C, Scolari F, Mattioli G, Allegri L, Ghiggeri GM. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Kidney Int 2009;76:528–533.

Vrozené anomálie ledvin a močového traktu jsou významnou příčinou chronických onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) u dětí a mladistvých (Miklovicova, 2005). Redukce počtu nefronů v dětském věku může navíc predisponovat ke vzniku arteriální hypertenze a chronického selhání ledvin (CHSL) v dospělosti (Moritz, 2009). Výskyt těchto vrožených defektů lze na podkladě různých registrů odhadnout na 3–6 na 1 000 živých porodů. Zatímco výskyt vrožených defektů ledvin a močového traktu prokazatelně ovlivňuje průměrnou délku života, není jejich dopad na renální přežívání znám. To je způsobeno jednak tím, že z hlediska metodologického není snadné porovnávat vrožené anomálie s různě vyjádřeným fenotypem a/nebo penetrancí, a jednak tím, že funkční dopad vrožených anomálií na ledviny se může uplatnit v poměrně dlouhém časovém odstupu, nezřídka desítek let. Jedno z používaných klasifikačních schémat vrožených vývojových vad (VVV) ledvin je založeno na tom, zda je vývojovou vadou postižena ledvina, vývodný systém ledvin či obojí. Nejistota v klinické klasifikaci VVV ledvin vedla k agregaci různých nosologických jednotek pod společnou nálepkou označenou akrony-

mem CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) (Pope, 1999).

Cílem práce bylo vyhodnotit dlouhodobé údaje do věku 30 let u 312 dětí postižených některou VVV ledvin či močového traktu. Do studie byli zařazeni pacienti dispenzárně sledovaní na dětském nefrologickém pracovišti Gaslini Children Hospital v letech 1980 až 2000, u nichž byla diagnostikována VVV spadající do kategorie CAKUT, s defektem v parenchymu ledviny zjištěným na podkladě renálního ultrazvuku či izotopového vyšetření (dimerkapto-sukcinát, DMSA). Defekty v počtu či velikosti nejméně jedné ledviny, s vyloučením familiárních případů a izolovaných anomálií močovodu typu vezikoureterálního refluxu (VUR) či zdvojeného vývodného systému byly zařazeny do následujících kategorií:

- a) solitární ledvina s přidruženými anomáliemi močového traktu či bez nich;
- b) unilaterální renální hypodysplazie s přidruženými anomáliemi močového traktu či bez nich;
- c) bilaterální renální hypodysplazie s poruchami močového traktu či bez nich;
- d) renální hypodysplazie spojená se stenózou močové trubice;
- e) podkovovitá ledvina.

U každého pacienta byly získány demografické údaje, údaje o typu VVV, údaje o době stanovení diagnózy a údaje o vzniku chronického selhání ledvin. Dále byly získány údaje o vývoji funkce ledvin (hodnoceno clearance kreatininu), přítomnosti arteriální hypertenze, proteinurie a o poskytnuté léčbě počínaje prvním rokem věku dítěte.

U většiny kategorií CAKUT byli častěji postiženi muži než ženy (v poměru 3 : 1). Diagnóza byla stanovena v neonatálním období v 56 % při značném rozptylu mezi jednotlivými kategoriemi. Některé unilaterální defekty byly diagnostikovány poměrně pozdě, např. průměrný věk stanovení diagnózy u solitární ledviny byl 15 let. Operační zákroky byly provedeny u všech jedinců se zadními uretrálními chlopněmi a u 53 % dětí se solitární ledvinou a VUR. Do věku 30 let zahájilo pravidelnou dialyzační léčbu 58 osob. Sledované období představovalo 2 474 patientských let v riziku, s každoroční incidencí 0,023 (95% interval spolehlivosti, při rozmezí 0,018–0,030). U kategorií CAKUT A, C a D (tj. solitární ledviny, bilaterální hypodysplazie a renální hypodysplazie se stenózou uretry) bylo neadjustované riziko dialyzační léčby významně vyšší než u ostatních kategorií CAKUT. Riziko dialyzační léčby se významně zvyšovalo v závislosti na dvou laboratorních veličinách, tj. na hodnotách sérového kreatininu a výši proteinurie. Dalším faktorem, který významně ovlivnil renální prognózu, byla přítomnost/absence VUR. Po úpravě Coxova modelu renálního přežívání na přítomnost VUR, na hodnoty sérového kreatininu, proteinurie a na referenční periodu (před rokem 1990 a po roce 1990) se prognóza jednotlivých kategorií CAKUT změnila. Pravděpodobnost vzniku dialyzační léčby byla nižší u kategorií F (0 případů), E (2 případy) a B (4 případy) ve srovnání s kategoriemi C (5 případů), A (21 případů) a D (26 případů).

Spolehlivé údaje o dlouhodobé prognóze většiny vrozených anomálií ledvin týkajících se počtu či velikosti ledvin chybějí. Do komentované studie byl zahrnut poměrně rozsáhlý homogení soubor pacientů, dlouhodobě sledovaný a léčený standardizovaným způsobem na stejném pracovišti. Výsledky studie dle očekávání potvrdily, že přítomnost VUR, proteinurie a zvýšené hodnoty sérového kreatininu představují nezávislé rizikové faktory pro prognózu všech kategorií CAKUT. Výsledky studie také

potvrdily známou skutečnost, že u pacientů se zadními chlopněmi v uretře je riziko dialyzační léčby vysoké. Naopak poněkud překvapivým nálezem bylo zjištění, že solitární ledvina představuje kategorii CAKUT spojenou se závažnější prognózou (proti jiným anomáliím ledvin). Uvedené výsledky je nepochybně třeba ověřit v rámci dalších studií a je třeba věnovat pozornost faktorům, kterými by bylo možno vysvětlit postupné zhoršování funkce solitární ledviny.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Hlavním přínosem komentované studie je skutečnost, že práce shrnuje výsledky analýzy dlouhodobého klinického průběhu a prognózy vybraných anomálií ledvin a močového traktu u reprezentativního souboru jedinců s VVV. To je důležité zvláště ve světle skutečnosti, že stále vyšší počet mladých jedinců s VVV ledvin a močového traktu přežívá do dospělosti. U řady z nich se mohou VVV projevit klinicky a funkčně až se značným odstupem od narození a chronické selhání ledvin může vzniknout až v dospělém věku. Značná pozornost je v posledních letech věnována vztahu mezi sníženým počtem nefronů u některých jedinců (zvláště u předčasně narozených dětí a dětí s nízkou porodní vahou) a zvýšeným rizikem progresu CKD (Chevalier, 2009). Na rozdíl od dospělé populace je většina případů chronického selhání ledvin v dětském věku způsobena vrozenými anomáliemi ledvin a močového traktu. V převážné většině případů jde o sporadické a izolované vývojové anomálie, pouze u menší části lze prokázat postižení dalších orgánů či dědičnou složku. Projevy CAKUT bývají v současné době diagnostikovány velmi často ultrazvukem již ve fetálním období.

S. Sanna-Cherchi a spol. realizovali studii, ve které 58 z 312 (19 %) jedinců dospělo do stadia chronického selhání ledvin s nutností pravidelné dialyzační léčby. Některé kategorie CAKUT byly vznikem CHSL ve vyšší míře ohroženy. Poněkud proti očekávání dospělo do stadia CHSL až 21 ze 71 (29,6 %) jedinců se solitární ledvinou při unilaterální agenezi. Průměrná doba stanovení diagnózy u této kategorie CAKUT byla 15 let a průměrná sérová koncentrace kreatininu byla 59,8 $\mu\text{mol/l}$, obojí ovšem s velkým rozptylem hodnot. Při hodnocení prognózy pacientů se solitární ledvinou se setkáváme s určitými rozpory. U pacientů s agenezí jedné ledviny léčených na Mayo Clinic v období 1960–1975 byl prokázán vývoj arteriální hypertenze u 47 %, proteinurie u 19 % a pokles glomerulární filtrace u 13 % pacientů (Argueso, 1992). Naopak, z hodnocení dalšího osudu 3 698 jedinců, kteří podstoupili nefrektomii pro dárčovství ledviny v USA v letech 2003–2007, vyplynulo, že pravděpodobnost vzniku CHSL není u dárců ledviny proti běžné populaci zvýšena (Ibrahim, 2009). Jakkoli lze spekulovat o příčinách a mechanismech, které se na těchto rozdílech uplatňují, je vysoce pravděpodobné, že prognóza skupiny pacientů s vrozenou agenezí jedné ledviny je odlišná a méně příznivá než prognóza dospělých pacientů se solitární ledvinou po nefrektomii jedné ledviny. Tento závěr by jistě měl být určitou pobídkou k tomu, aby jedincům s unilaterální agenezí ledviny byla trvale věnována zvýšená odborná péče s cílem snížit nebezpečí vzniku chronického selhání ledvin na minimum.

Výsledky a závěry studie je třeba hodnotit s vědomím, že některé kategorie VVV nebylo možno z důvodů metodologických zcela přesně vymezit. Spolehlivě odlišit hypoplazii od dysplazie ledvin by bylo možné pouze prostřednictvím histologického vyšetření. Provedení renální biopsie v malých ledvinách bylo spoje-

no se zvýšeným rizikem krvácení, a renální biopsie proto nebyla indikována. Pacienti s renální hypoplazií a dysplazií tak byli hodnoceni ve stejné kategorii (kategorie hypodysplazie), ačkoli prognóza obou nosologických jednotek se může významně lišit.

Literatura

Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET Jr, et al. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol* 1992;6:412–416.

Chevalier RL. When is one kidney not enough? *Kidney Int* 2009;76:475–477.

Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009;360:459–469.

Miklovicova D, Cornelissen M, Cransberg K, et al. Etiology and epidemiology of end-stage renal disease in Dutch children 1987–2001. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1136–1142.

Moritz KM, Singh RR, Probyn ME, Denton KM. Developmental programming of a reduced nephron endowment: more than just a baby's birth weight. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F1–F9.

Pope JC 4th, Brock JW 3rd, Adams MC, et al. How they begin and how they end: classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2018–2028.