

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin způsobená mutacemi *PKD2* – prevalence, klinický průběh, spektrum mutací a prognóza

Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Harris PC, et al.

PKD2-related autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, clinical presentation, mutation spectrum, and prognosis. Am J Kidney Dis 2017.

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je nejčastější dědičné onemocnění ledvin. Prevalence ADPKD činí podle posledních západoevropských studií 2,9–3,3/10 000. Pacienti s mutacemi v genu *PKD2* tvoří 15–20 % pacientů, při sledování pacientů s mírnějším průběhem onemocnění ADPKD tvoří pacienti s mutacemi v genu *PKD2* až 30 procent. Jedná se většinou o mírnější formu onemocnění ADPKD, kdy k selhání ledvin dochází často až po 70. roce věku. Této studii se zúčastnilo 22 nefrologických center ze západní Francie. Pacienti byli vybíráni mezi roky 2010–2016. Pacienti s pozitivní rodinnou anamnézou stran ADPKD museli splňovat ultrazvuková kritéria počtu cyst vzhledem k věku dle studie autorů Pei a spol. z roku 2009, pokud se jednalo o pacienty s negativní rodinnou anamnézou, museli mít minimálně deset cyst v obou ledvinách. Byla provedena mutační analýza genů *PKD1* a *PKD2* klasickým Sangerovým sekvenováním a hledání velkých delecí pomocí sond MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification).¹

Mutace *PKD2* byla identifikována celkem u 293 pacientů z 203 rodokmenů z celkového počtu 1 006 rodokmenů; *PKD2* pozitivní rodokmeny tedy tvořily 20,2 %. Celkově bylo nalezeno 83 různých mutací *PKD2* rozmístěných po celém genu, 87,7 % tvořily mutace vedoucí ke kratšímu polycystinu 2. Záměnné mutace tvořily tedy necelých 13 %.

Diagnóza ADPKD byla u souboru nemocných s mutacemi v genu *PKD2* stanovena v průměru ve 42 letech (medián 9–84,5 roku). Nejčastěji byla polycystóza ledvin zjištěna náhodně při ultrazvukovém vyšetření břicha (32,5 % pacientů), u 24,3 % v rámci screeningu v rodině, u 22,3 % pro urologické komplikace a v 10,6 % případů při vyšetřování sekundarity arteriální hypertenze. Hypertenze byla přítomna u 75,4 % pacientů s mutacemi v genu *PKD2* v prů-

měru ve 49 letech. Pravděpodobnost výskytu hypertenze u pacientů starších 70 let převyšovala 90 %. U 60 % pacientů s mutacemi v genu *PKD2* se během života vyskytly urologické komplikace (bolesti v bedrech, makroskopická hematurie, infekce nebo krvácení do cyst, nefrolitiáza).

Průměrný věk, kdy došlo k selhání ledvin, byl 77,8 roku, nelišil se podle pohlaví. Avšak odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) byla u mužů s mutacemi v genu *PKD2* nižší než u žen ve srovnatelné věkové skupině. Pravděpodobnost selhání ledvin v 60 letech byla pouze 9,8 %, v 65 letech 18,5 %. Mutace *PKD2* vedoucí ke kratšímu proteinu byly asociovány s nižší odhadovanou glomerulární filtrací pro danou věkovou skupinu ve srovnání se záměnnými mutacemi. Průběh onemocnění určitě ovlivňují i další genetické faktory. U pacientů se stejnou mutací *PKD2* byla velká variabilita eGFR (pouze 7,1% vliv mutace na variabilitu eGFR). V rámci rodin se stejnou mutací *PKD2* byl vliv mutace na variabilitu eGFR 34,1 %.

Pouze 18 pacientů ze souboru nemocných s mutacemi v genu *PKD2* dospělo do stadia konečného selhání ledvin před 60. rokem života. Polovina z těchto pacientů s mutacemi v genu *PKD2*, u kterých došlo k selhání ledvin ve věku mezi 50. a 60. rokem, měla další onemocnění ovlivňující renální funkce (nejčastěji maligní nebo neléčenou hypertenzi, vlivy chemoterapie, dále minimální změny od dětství, transplantace plic).

Závěrem autoři konstatují, že ADPKD způsobená mutacemi genu *PKD2* má jednoznačně mírnější průběh. Rozhodně se ale nejedná o asymptomatické postižení ledvin, protože i tito pacienti mají často bolesti v bedrech a další urologické komplikace, častý je i výskyt arteriální hypertenze. Při rychlejší progresi tohoto onemocnění je nutné vždy zvažovat další současné postižení ledvin.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin představuje nejčastější dědičné onemocnění ledvin. Dříve udávaná prevalence 1 : 500 až 1 : 1 000 je podle posledních populačních studií ve Velké Británii a Německu nižší – 1 : 2 500 až 1 : 3 000,^{2,3} což zařadilo ADPKD ke vzácným dědičným onemocněním.

Osmdesát procent případů ADPKD je způsobeno mutacemi genu PKD1. U tohoto genu je klinický průběh závislý na typu mutace. Takzvané truncating mutace genu PKD1 vedoucí ke kratšímu polycystinu 1 jsou spojeny s nejčasnějším selháním ledvin (věkový průměr 55,6 roku). Ostatní mutace genu PKD1 jsou spojeny s mírnějším průběhem onemocnění (průměrný věk selhání ledvin 67,9 roku). Průměrný věk selhání ledvin u pacientů s mutacemi genů PKD2, kteří tvoří 15–20 % pacientů s ADPKD, je 79,7 roku. Asi u 7 % pacientů s jednoznačnou ADPKD i s pozitivní rodinnou anamnézou nebyla ani v genu PKD1, ani v genu PKD2 zjištěna mutace. U části těchto pacientů byla nedávno zjištěna mutace v genu GANAB, což je gen kódující alfa podjednotku glukosidázy II.⁴ Co se týče renálního postižení, je fenotyp mírnější, bývá ale přítomna těžká jaterní polycystóza.

V této studii byl klinicky a molekulárně geneticky charakterizován zatím největší počet pacientů s mutacemi genů PKD2 s konkrétní mutací PKD2. I v této skupině pacientů ze západní Francie tvořili pacienti s mutacemi genu PKD2 20 %. Odhadovaná prevalence mutace PKD2 v Evropě je asi 1,64/10 000, což je třikrát více, než kolik pacientů je sledováno v nefrologických ambulancích.

U řady pacientů má onemocnění ADPKD způsobené mutacemi PKD2 mírnou formu a diagnóza je stanovena většinou až po 40. roce života. Ale jak vyplývá z této studie, i pacienti s mutacemi genů PKD2 mají mnohdy komplikace onemocnění, velmi často bolesti v bedrech, ale i další urologické komplikace jako nefrolitiázu, makroskopickou hematurii, infekce

cyst. Hypertenze se také u pacientů s mutacemi genů PKD2 vyskytuje významně častěji než v běžné populaci, u více než 90 % pacientů starších 70 let. I u mutací PKD2 záleží klinický průběh na typu mutace. I v této studii bylo potvrzeno, že mutace PKD2 vedoucí ke kratšímu proteinu byly spojeny s nižší odhadovanou glomerulární filtrací vzhledem k věku než záměnné mutace. Záměnné mutace však tvořily pouze 12,3 % všech mutací PKD2.

Navíc ADPKD je onemocnění s velkou klinickou variabilitou, a to i mezi pacienty se stejnou mutací i dokonce v rámci jedné rodiny. V našem souboru z České republiky jsme dokonce analyzovali dva pacienty trpící ADPKD s mutací PKD2, u kterých došlo k selhání ledvin před 30. rokem života. U jednoho byla následně zjištěna i mutace PKD1, kterou zdědil od již zemřelé matky, u níž se cysty našly až během pitvy. U druhého pacienta byla od adolescence přítomna těžká arteriální hypertenze, která nebyla léčena.

Nyní je často diskutována indikace podávání tolvaptanu u ADPKD. Důležité je zjištění této studie, že pokud u pacientů s mutací PKD2 dojde k selhání ledvin před 60. rokem života, je v 50 % přítomno jiné renální onemocnění nebo další onemocnění negativně ovlivňující průběh jakéhokoliv onemocnění ledvin. V současné době by pacienti s mutací genu PKD2 jen zcela výjimečně splňovali současná kritéria renální funkce vzhledem k věku, aby mohla být v západní Evropě zvažována terapie tolvaptanem, například z této kohorty 293 pacientů je to pouze 25 pacientů.

Závěrem tedy lze říci, že pacienti s mutacemi PKD2 mají jednoznačně mírnější průběh ADPKD. Průběh však rozhodně není asymptomatický a měli by být určité také sledováni v nefrologických ambulancích již od zjištění diagnózy. Pokud mají pacienti s mutacemi PKD2 horší/klesající renální funkce už v mladém věku, je rozhodně nutno pátrat po dalších příčinách.

LITERATURA

1. Audrezet MP, Cornec-Le Gall E, Chen JM, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Hum Mutat* 2012;33:1239–1250.
2. Neumann HP, Jilg C, Bacher J, et al. Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1472–1478.
3. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, et al. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant* 2016 Jun 19. pii: gfw240. [Epub ahead of print]
4. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIa Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet* 2016;98:1193–1207.
5. Pei Z, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:205–212.