

Je onemocnění ledvin v dětském věku rizikem pro budoucnost?

Calderon-Margalit R, Golan E, Twig G, et al. History of Childhood Kidney Disease and Risk of Adult End-Stage Renal Disease.

N Engl J Med 2018;378:428–438.

Míra závažnosti dlouhodobého rizika onemocnění ledvin proběhlého v dětském věku, které však neprogredovalo do stadia chronického selhání ledvin (CHSL), není známa. Časná identifikace osob se zvýšeným rizikem vývoje CHSL je základním předpokladem pro realizaci takových preventivních a intervenčních opatření, která by snížila incidenci chronického onemocnění ledvin (CKD) a jeho progresi do CHSL. K nejčastějším typům postižení ledvin a močového traktu v dětství patří především vrozené anomálie ledvin a močového traktu, označované termínem CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract; odhad incidence: 0,4–4,0 případu na 1 000 porodů), a nemoci glomerulů (odhad incidence: 0,1–2,0 případu na 100 000 dětí ročně).^{1,2} Ačkoliv většina těchto postižení má příznivou prognózu, nelze vyloučit, že část z nich může mít za následek vývoj CKD v pozdějším období. Pouze ojedinělé práce, věnované především problematice CAKUT, byly zaměřeny na zjištění dlouhodobých dopadů postižení ledvin diagnostikovaného v dětském věku na dospělost.

Cílem komentované práce bylo vyhodnotit riziko vzniku CHSL v souboru adolescentů, u kterých byla přítomna normální funkce ledvin a prodělali v dětském věku epizodu onemocnění ledvin. Práce byla vedena jako celonárodní populační studie zaměřená na analýzu dat z historické kohorty více než 1,5 milionu izraelských adolescentů (61,75 % mužů, 38,25 % žen), kteří byli vyšetřeni před nástupem na povinnou vojenskou službu v období 1967–1997 v návaznosti na izraelský registr CHSL. U potenciálních rekrutů židovského původu bylo vstupní vyšetření provedeno v průměrném věku 17,7 roku (16–25 let). Z další analýzy byly vyloučeny osoby trpící specifickými chorobami, jež je predisponují pro vývoj CHSL: diabetes mellitus, systémový lupus, vaskulitidy, onkologická onemocnění, hypertenze, či CKD jiného původu. Onemocnění ledvin v dětství zahrnovala vrozené anomálie ledvin a močového traktu, pyelonefritidu (PN) a glomerulární onemocnění. Mezi vrozené anomálie ledvin a močového traktu patřily např. aplazie ledviny, unilate-

rální renální hypodysplazie, renální ektopie, podkovovitá ledvina, hydroureter, stenóza ureteropelvickeho spojení a další vrozené malformace, přítomné celkem u 3 198 osob; z toho počtu byl u 1 465 jedinců proveden operační zákrok různého typu (např. nefrektomie, pyeloplastika, ureterostomie). Anamnéza prodělané pyelonefritidy, doložená průběhem jedné epizody či rekurujícími epizodami pyelonefritidy, s přítomností i bez přítomnosti anatomických malformací a/či jizevnatých změn prokazatelných zobrazovacími metodami, byla prokázána celkově u 7 231 jedinců. Do studie bylo zahrnuto dále 8 611 jedinců s průkazem prodělaného glomerulárního onemocnění (v dokumentaci vedené jako glomerulonefritida či nefrotický syndrom). U 445 jedinců (2,4 %) byl zjištěn více než jeden typ postižení. Všechny osoby zařazené do primární analýzy byly nejméně jeden rok bez příznaků pyelonefritidy či glomerulárního onemocnění, měly v adolescentním věku normální funkci ledvin a netrpěly arteriální hypertenzí. Pro výpočet odhadu pravděpodobnosti vzniku CHSL v návaznosti na anamnestický údaj prodělaného onemocnění ledvin v dětském věku byl použit Coxův model proporcionálních rizik. V průběhu třicetileté periody sledování došlo ke vzniku CHSL u 2 490 z celkového počtu 1 521 501 osob. Jedinci trpící CHSL s epizodou postižení ledvin v dětství měli v porovnání s jedinci bez epizody postižení ledvin v dětství nižší věk při vývoji CHSL (průměrný [\pm směrodatná odchylka, SD] věk 41,6 \pm 10,0 roku vs. 48,6 \pm 10 let, $p < 0,001$). Z celkového počtu jedinců s anamnézou postižení ledvin v dětství se CHSL vyvinulo u 140 osob (incidence 23,5/100 000 pacientoroků), zatímco incidence vývoje CHSL u jedinců bez anamnézy onemocnění ledvin byla 5,15/100 000 pacientoroků. Anamnestický údaj o průběhu epizody onemocnění ledvin v dětském věku byl spojen s nárůstem poměru rizik (HR) pro vznik CHSL na 4,19 (při 95% intervalu spolehlivosti [CI] 3,52–4,99). Jednotlivé diagnózy onemocnění ledvin v dětském věku byly při multivariantní analýze spojeny s obdobným nárůstem poměru rizik pro vznik CHSL: u vrozených anomálií led-

vin HR 5,19 (95% CI 3,41–7,9), u pyelonefritidy HR 4,03 (95% CI 3,16–5,14), u glomerulárních onemocnění HR 3,85 (95% CI 2,77–5,36). Nemocní s prodělaným onemocněním ledvin měli také vyšší riziko úmrtí (3,9 %) v průběhu sledování než jedinci, kteří tuto anamnézu neměli (3,1 %).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie je jednou z mála prací zaměřených na studium důsledků onemocnění ledvin prodělaného v dětském věku pro vývoj CHSL v dospělosti. Výsledky studie naznačují, jak závažné a dlouhodobé dopady má tato anamnéza na následný rozvoj CKD a na zvýšenou incidenci CHSL. Při hodnocení silných a slabých stránek studie autoři vyzdvihují především použití rozsáhlé národní zdravotnické databáze rekrutující výsledky vyšetření prováděných v návaznosti na standardizované a detailně propracované protokoly, dlouhou dobu sledování a také použití obsáhlé databáze CHSL. Naopak nepochybnou limitací práce je její retrospektivní povaha neumožňující získat přesné údaje o klinickém průběhu, urologických intervencích, histopatologických údajích vztahujících se k onemocnění ledvin v dětství a dále zřejmá nerovnováha zastoupení obou pohlaví (vysoká reprezentativnost z pohledu mužského pohlaví, menší reprezentativnost z hlediska ženského pohlaví) a konečně relativně nízká informovanost o klinických okolnostech vztahujících se k vývoji CHSL (např. přítomnost či absence diabetes mellitus). Zatímco některé údaje získané ve studii, jež se týkají především výskytu jednotlivých typů postižení ledvin v dětství, lze porovnat s údaji v obdobných publikovaných studiích, jsou údaje o průběhu jednotlivých typů nefropatií a o jejich progresi do CHSL omezené a úvahy o mechanismu jejich progresi do CHSL spíše spekulativní. Prevalence CAKUT v komentované studii (0,2 %) je v souladu s údaji o jejich prevalenci v jiných studiích. CAKUT jsou hlavní příčinou CKD v dětském věku a odpovídají za přibližně 2,2 % příčin CHSL v dospělosti. Údaje o vývoji renálních funkcí u pacientů s CAKUT, u kterých se v dospělosti vyvine CHSL, nejsou známy. Riziko vývoje CHSL u jedinců s epizodou pyelonefritidy v dětství bylo (podobně jako u CAKUT a glo-

merulárních onemocnění) přibližně čtyřnásobně zvýšené proti osobám bez anamnézy pyelonefritidy; u pacientů s epizodou PN v dětství se následný vývoj CKD nejčastěji dává do souvislosti s postinfekčními jizevnatými změnami a s vývojem změn v rámci vezikoureterálního refluxu.^{3,4} Některá pozorování naznačují, že prognóza pyelonefritidy je při současné přítomnosti CAKUT významně zhoršená. U pacientů s anamnézou glomerulárního onemocnění v dětství se na zvýšeném riziku vývoje CHSL v dospělosti může podílet vyšší výskyt arteriální hypertenze.

Výsledky studie naznačují, že i mírné morfologické abnormality či poškození ledvin v dětství mohou zvýšit riziko vývoje CKD v dospělosti. Nejpravděpodobnějším mechanismem je ztráta určitého množství fungujících nefronů, což vede k hyperfiltraci reziduálních nefronů s jejich následným přetížením a rychlejší sklerotizací, a tím k zvýšení rizika vývoje CKD.^{5,6} Závěry této studie jsou překvapivé a představují do určité míry pilotní projekt vyžadující ověření a rozšíření na dalších souborech, které by reflektovaly také jiné etnické/národnostní složení a rovnoměrnější zastoupení obou pohlaví. Pokud by se závěry komentované studie potvrdily, pak by bylo nutné vnímat historii postižení ledvin a močového traktu v dětství jako možný rizikový faktor pro vývoj CKD/CHSL v dospělosti s dalšími důsledky vztahujícími se k osvětové činnosti, dispenzární péči, preventivním opatřením a případně i k takovým specifickým otázkám, jako je vhodnost dárcovství ledviny od živého dárce s touto anamnézou.⁷ Rozhodně by tato studie měla být určitým varováním pro nás nefrology i praktické lékaře, aby se děti s anamnézou onemocnění ledvin neztratily z dispenzární péče po dovršení 18 let a byly dále sledovány i přesto, že v té době mají normální renální parametry.

LITERATURA

1. Postoev VA, Grjibovski AM, Kovalenko AA, et al. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract: a Murmansk County Birth Registry study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016;106:185–193.
2. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:414–430.
3. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr* 2014;168:893–900.
4. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med* 2011;365:239–250.
5. Hoy WE, Bertram JF, Denton RD, et al. Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:258–265.
6. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:898–910.
7. Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease: focus on childhood. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:327–331.