

Těžký průběh ADPKD u rodičů asociuje s hypertenzí u dětí

Demoulin N, Regemorter E, Dahan K, et al. Severe parenteral phenotype associates with hypertension in children with ADPKD.

Pediatr Nephrol 2023;10. doi: 10.1007/s00467-022-05870-1. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: děti – hypertenze – polycystóza ledvin – rizikové faktory

U pacientů s autozomálně dominantními polycystickými ledvinami (ADPKD) se hypertenze vyskytuje v 50–70 % případů nemocných již ve fázi, kdy mají ještě normální nebo jen hraničně sníženou renální funkci, nejčastěji ve věku okolo 30 let. Expanze cyst vede k intrarenální ischemii, aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a ke vzniku a udržování hypertenze u pacientů s ADPKD. Zvětšování cyst je u nemocných s ADPKD spojeno s aktivací cirkulujícího i intrarenálního systému renin-angiotenzin-aldosteron. Angiotenzin přispívá nejen k hypertenzi, ale i k proliferaci a expanzi cyst, zvyšuje sympatickou nervovou aktivitu, aktivitu endotelinu, oxidační stres a renální fibrózu. Hypertenze koreluje u ADPKD s velikostí ledvin, proteinurií, kardiovaskulárními komplikacemi a s progresí do terminálního selhání ledvin.

V této retrospektivní studii v Bruselu byly sledovány děti ve věku 5–18 let v období let 2006–2020. Celkem studie zahrnuje sledování 55 dětí s ADPKD ze 42 rodin s tímto onemocněním. Průměrný věk dětí na počátku sledování byl $9,9 \pm 2,2$ roku, 45 % tvořili chlapci. Všichni pacienti měli pozitivní rodinnou anamnézu a minimálně jednu cystu na ultrazvukovém snímku ledvin.

U dětí byla provedena mutační analýza genu *PKD1/**PKD2*, sledovaly se komplikace ADPKD jako nefrolitiáza, makroskopická hematurie, infekce močových cest, proteinurie. Odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) byla stanovena dle Schwartzovy rovnice, rozměry ledvin byly měřeny ultrasonograficky. Zvětšení ledvin bylo adjustováno na výšku pacienta, jako zvětšení byla hodnocena délka ledviny přesahující 97,5. percentil. Dále byl prováděn 24hodinový monitoring krevního tlaku (ABPM), kdy jako hypertenze byl hodnocen systolický/diastolický krevní tlak nad 95. percentilem.

Těžký průběh choroby u rodičů byl definován selháním ledvin ve věku před 55. rokem v rodinné anamnéze, velký-

mi polycystickými ledvinami (1C–1E dle Mayo klasifikace) a/nebo rychlým poklesem eGFR dle Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) o více než 5 ml/min/1,73 m²/1 rok.

ADPKD byla diagnostikována u dětí v průměrném věku $6,0 \pm 4,8$ roku nejčastěji v rámci screeningu v rodině (51 %), v pěti případech byly cysty zjištěny již během těhotenství. Ve 40 % případů byli pacienti vyšetřováni pro různé komplikace ADPKD, pro hypertenzi, bolesti břicha, hematurii, infekce močových cest; eGFR převyšovala u všech dětí 90 ml/min/1,73 m², u tří dětí byla přítomna proteinurie (poměr protein/kreatinin [PCR] > 0,2 g/g). U 32 dětí byly zjištěny mutace genu *PKD1*, které vedou ke kratšímu polycystinu 1, u 12 dětí záměnné mutace *PKD1*, u žádného pacienta nebyla nalezena mutace v genu *PKD2* a u zbytku dětí nebyly nalezeny kauzální mutace v genech *PKD*. Ostatní geny, které mohou způsobovat polycystózu ledvin, nebyly analyzovány.

Devět dětí (16 %) mělo diagnostikovanou arteriální hypertenzi, osm z nich zahájilo antihypertenzní terapii v průměrném věku $8,3 \pm 4,5$ roku. Noční pokles alespoň o 10 % nebyl přítomen při ABPM u 67 % dětí. Čtyřicet procent dětí mělo zvětšenou jednu ledvinu, 17 % dětí mělo zvětšené obě ledviny. Těžký fenotyp ADPKD mělo 54 % (27/50) rodičů, u 17 rodičů došlo k selhání ledvin před 55. rokem života. Hypertenze u dětí s ADPKD byla asociována s oboustrannou nefromegalií ($p < 0,001$) a nepříznivým fenotypem u rodičů, především s jejich velikostí ledviny (dle Mayo klasifikace 1C–1E) ($p = 0,01$). Nebyla zjištěna korelace hypertenze s typem mutace *PKD1* ($p = 0,66$).

Hypertenze se vyskytovala u 16 % dětí s ADPKD. Častěji se hypertenze vyskytovala u dětí s ADPKD s většími ledvinami a u dětí, jejichž rodiče měli závažný průběh ADPKD. Tyto děti jednoznačně profitují ze screeningu ADPKD a ze včasného zahájení antihypertenzní léčby.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Hypertenze je asociována s přítomností mutace v genu PKD1, s mužským pohlavím, sníženým průtokem krve ledvinou, proteinurií a se zvýšeným objemem ledvin a jeho dalším růstem v průběhu času. U pacientů ve studii HALT-PKD koreloval objem ledvin korigovaný na výšku pozitivně s albuminurií a negativně s odhadovanou glomerulární filtrací. Větší objem ledvin měli muži a osoby s větším tělesným povrchem.

Hypertenze je u ADPKD asociována nejen se zvýšeným objemem ledvin, ale také s hypertrofií levé komory. Vzestup indexu hmotnosti levé komory se objevuje u dětí s ADPKD ještě dříve, než lze zachytit vyšší hodnoty krevního tlaku ve srovnání se stejně starými kontrolními osobami. Existuje těsná korelace mezi závažností hypertenze, hypertrofií levé komory srdeční, poklesem glomerulární filtrace a progresivním zvětšováním renálních cyst. Vzestupu indexu hmotnosti levé komory lze předejít léčbou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Velmi časná léčba dětských pacientů s ADPKD by tedy mohla alespoň teoreticky předejít vývoji některých orgánových komplikací a následně i progresi chronické renální insuficience.

Přínos inhibice systému renin-angiotenzin ke zpomalení progresu chronické renální insuficience je u ADPKD zatím stále nejistý. Ve velké studii HALT1 bylo randomizováno 1 018 hypertenzních pacientů s ADPKD stratifikovaných podle EGFR (více než 60 ml/min/1,73 m² a 25–60 ml/min/1,73 m²) k léčbě kombinací inhibitoru ACE a antagonisty receptorů AT₁ pro angiotenzin II nebo k monoterapii inhibitorem ACE na dvou úrovních kontroly krevního tlaku se čtyř- až osmiletou dobou sledování. Ve studii byl testován vliv blokády systému RAAS a striktní kontroly krevního tlaku (TK) (do 110/70 mm Hg) na progresi cyst a renální insuficience u pacientů s ADPKD. U striktní kontroly TK se zvětšil objem polycystických ledvin o 38 %, u běžné kontroly TK o 44 % (p = 0,006) po pěti letech, vliv na zpomalení poklesu eGFR však prokázán nebyl. U striktní kontroly TK došlo k významnému zmenšení objemu levé komory a k poklesu mikroalbuminurie. Ze striktní kontroly TK nejvíce profitovali muži ve věku do 30 let s velkými

polycystickými ledvinami, častěji si však pacienti v této skupině stěžovali na vertigo. Kombinace inhibitoru ACE a sartanu byla bezpečná i u pacientů s ADPKD s nízkou glomerulární filtrací (25–60 ml/min/1,73 m²).

Hypertenze se vyskytuje asi u 20 % dětí s ADPKD, zatímco v běžné dětské populaci do 4 %.³ U dětí by měly být prováděny nefrologické kontroly od raného věku, pravidelně by měl být prováděn 24hodinový ABPM. Již u dětských pacientů je často možné pozorovat krevní tlak převyšující 95. percentil věkové skupiny. Krevní tlak koreluje pozitivně s velikostí ledvin a počtem cyst. U části dětských pacientů také již v dětském věku byla zjištěna glomerulární hyperfiltrace, která byla spojena dlouhodobě s časnějším poklesem renální funkce. Již během dětství dochází ke zvyšování počtu cyst a nárůstu prevalence hypertenze.³ Inhibitory ACE jsou první volbou léčby vysokého krevního tlaku už u dětských pacientů s ADPKD.

V této menší retrospektivní studii analyzující údaje v průběhu 15 let sledování byli vyšetřováni a molekulárně geneticky analyzováni i rodiče dětí s ADPKD. Hypertenze byla diagnostikována při ABPM u 16 % dětí. Byl definován horší průběh onemocnění u rodičů a následně byl zjištěn častěji vyšší krevní tlak u dětí, jejichž rodiče měli těžší průběh onemocnění. Dále byla zjištěna i korelace vyššího krevního tlaku u dětí se zvětšenými ledvinami s cystami. ABPM je nyní doporučován u všech dětí z rodin s ADPKD, nejčastěji od tří let. Pokud není zjištěna hypertenze, doporučuje se opakovat ABPM každé dva roky.

Časná diagnóza ADPKD umožňuje včasné zjištění hypertenze a mikroalbuminurie již v dětství a následně umožňuje jejich včasnou léčbu. Presymptomatická molekulárně genetická diagnostika genů PKD závisí v České republice u dětí ve věku do 18 let na rozhodnutí rodičů. Na druhou stranu je diagnostika choroby, i když s pozdním nástupem, v dětství bez možnosti kurativní léčby pro celou rodinu stresující.

Závěrem této studie je zjištění hypertenze u 16 % dětí s ADPKD. Děti s většími ledvinami a děti, jejichž rodiče mají těžší průběh onemocnění, budou nejvíce profitovat z časného screeningu onemocnění a z každoročního ABPM.

LITERATURA

- Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2255–2266.
- Massella L, Mekahli D, Paripovic D, et al. Prevalence of hypertension in children with early-stage ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:874–883.
- Seeman T, Jansky P, Fencel F, et al. Increasing prevalence of hypertension during long-term follow-up in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021;36:3717–3723.