

Kombinace genotypu a délky polycystické ledviny vztažené na výšku z ultrazvuku predikuje rychlou progresi autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin

Chen EWC, Chong J, Valluru MK, et al. Combining genotype with height-adjusted kidney length predicts rapid progression of ADPKD.

Nephrol Dial Transplant 2024;38:1–11.

KLÍČOVÁ SLOVA: genotyp – polycystóza – progresi – velikost ledviny

Autozomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin (ADPKD) je nejčastějším dědičným onemocněním ledvin, s prevalencí v populaci 1 : 1 000. Jedná se o čtvrtou nejčastější příčinu chronického selhání ledvin, pacienti s ADPKD tvoří 8–10 % pacientů s chronickým renálním selháním. Klinický průběh onemocnění je charakterizován velkou interfamiliární, ale i intrafamiliární variabilitou. Stanovení rizik progresi ADPKD je důležité pro jednotlivého pacienta. Dále je u pacientů s předpokládanou rychlou progresí onemocnění možné zahájení léčby ADPKD tolvaptanem.

Jednalo se o retrospektivní průřezovou studii u 618 pacientů s ADPKD, kteří byli v letech 2010–2021 sledováni v nemocnici v Sheffieldu. Průměrná doba sledování činila 11,11 roku a 123 pacientů (19,9 %) dospělo během sledování do selhání ledvin. Muži tvořili 50 %, ženy 50 %, průměrný věk stanovení diagnózy dosahoval 37,16 ± 19,59 roku. Pozitivní rodinnou anamnézu stran ADPKD mělo 73 % pacientů. Diagnóza ADPKD byla stanovena na podkladě ultrazvukových kritérií dle Peie a Ravina, v případech negativní rodinné anamnézy bylo vyžadováno minimálně deset cyst na ultrazvuku ledvin. Dále byly analyzovány vstupní hodnoty kreatininu, kyseliny močové, renální funkce z rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), hypertenze a komplikace onemocnění jako hypertenze, makroskopická hematurie, infekce cyst, nefrolitiáza. Odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) > 60 ml/min/1,73 m² mělo vstupně 61 % pacientů.

Mutační analýza genů *PKD1* a *PKD2* byla provedena u 549 (89 %) pacientů. U pacientů s negativním výsledkem bylo doplněno celogenomové sekvenování. Mutace byly rozděleny na truncační (T) mutace genu *PKD1* (vedou-

cí ke kratšímu proteinu), na netruncační mutace genu *PKD1* (NT), mutace *PKD2*, varianty nejasného významu (VUS), nezjištěné mutace (NMD) a komplexní změny genů (CGI). Délka polycystických ledvin změřená ultrazvukem byla spočtena jako průměr délky pravé a levé ledviny, dále převedena z výšky pacienta na jeden metr výšky. Pokles eGFR dle CKD-EPI nižší než 2,5 ml/min/1,73 m²/rok byl definován jako pomalá progresi ADPKD, vyšší než 2,5 ml/min/1,73 m²/rok jako rychlá progresi onemocnění a vyšší než 5 ml/min/1,73 m²/rok jako velmi rychlá progresi ADPKD.

Asymptomatických bylo 37 % pacientů, u nichž byla stanovena diagnóza při screeningu v rodině s ADPKD, nejčastějšími symptomy byly bolest v lumbální oblasti nebo břicho (40 %). Hypertenze byla přítomna u 65 % pacientů, u 21,3 % pacientů mladších 20 let. U mužů se ADPKD prezentovalo později než u žen (47 let vs. 42 let), ale měli již nižší eGFR (63,9 ml/min/1,73 m² vs. 83,7 ml/min/1,73 m²). U mužů byla častější hypertenze a hyperurikemie. U žen byly častější problémy s bolestmi a plností břicha jako iniciační manifestace, dále u nich byly častější močové infekce.

Mutace *PKD1* byla nalezena u 52 % pacientů (T varianty – 59 %, NT varianty – 41 %), u 19 % pacientů byly zjištěny mutace v genu *PKD2*. VUS byly přítomny u 38 pacientů, u 7 pacientů byly nalezeny mozaiky nebo mutace ve více genech. Žádné patogenní varianty nebyly zjištěny u 17 % pacientů. Mutace *PKD1* byly spojeny s časnějším věkem stanovení diagnózy (27,94 roku vs. 35,76 roku). Nejnižší byla eGFR v páté dekádě u pacientů s genotypem *PKD1*-T (40,94 ml/min/1,73 m²) ve srovnání s pacienty s genotypem

PKD1-NT a PKD2 (57,86 a 61,35 ml/min/1,73 m²). Pacienti s genotypem PKD1-T měli nejrychlejší pokles eGFR – 4,6 ml/min/1,73 m²/rok – ve srovnání s ostatními mutacemi. Pacienti s genotypem PKD1-NT a pacienti s PKD2 měli obdobný pokles eGFR – 2,2 a 2,1 ml/min/1,73 m²/rok.

Lineární regresí byla zjištěna signifikantně pozitivní korelace mezi délkou ledviny a věkem vzhledem k potvrzené mutaci. Pacienti s genotypem PKD1-T, PKD1-NT, PKD2 měli vstupně významně větší ledviny než pacienti, u nichž mutace nebyla zjištěna (8,9, 8,2 a 8,3 cm/m vs. 7 cm/m). U pacientů s pomalou progresí ADPKD byla délka ledvin v průměru 8,95 ± 2,19 cm/m, u pacientů s rychlou progresí 9,85 ± 1,77 cm/m a u pacientů s velmi rychlou progresí 10,68 ± 2,4 cm/m. Kombinace mutace a délky ledviny vyka-

zuje 88% pozitivní prediktivní hodnotu a 89% specifitu pro rychlý pokles eGFR, což je významně vyšší než při hodnocení jednotlivých parametrů.

Závěrem této analýzy bylo zjištění, že genotyp PKD1-T měl nejsilnější vliv na pravděpodobnost poklesu renální funkce. Při multivariantské regresní analýze byly jako nezávislé prediktory rychlé progresí ADPKD stanoveny genotyp PKD1-T a rozměr polycystických ledvin dle ultrazvuku nad 9,5 cm/m. Kombinace obou faktorů zvyšuje významně pozitivní prediktivní hodnotu rychlé progresí ADPKD u pacientů starších 40 let. Pozitivní prediktivní hodnota dosažení selhání ledvin do 60 let byla 100 % a negativní prediktivní hodnota 42 %. Pacienti bez detekované jednoznačné mutace měli pomalou progresí ADPKD.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

ADPKD je onemocnění s velkou variabilitou klinického průběhu mezi rodinami, ale i v rámci jedné rodiny. Stanovení prognostických faktorů je velmi důležité pro individuálního pacienta. Dále u pacientů s předpokládanou rychlou progresí ADPKD vždy zvažujeme možnost léčby tolvaptanem.

Pacienti s ADPKD s mutacemi v genu PKD1 dosahují selhání ledvin v průměru v 58 letech, pacienti s mutacemi v genu PKD2 v 79 letech. Ze studie GENKYST vyplynulo, že pacienty s mutacemi PKD1 je nutno rozlišit na pacienty s mutacemi vedoucími ke kratšímu polycystinu (trunkační mutace) se selháním ledvin v průměru ve věku 55,6 roku a na pacienty s netrunkačními mutacemi (nejčastěji záměna aminokyseliny) se selháním ledvin v průměru ve věku 67,9 roku. Jedno z prognostických schémat – PROPKD (Predicting Renal Outcomes in Polycystic Kidney Disease) – je založeno na zhodnocení typu mutace v genu PKD1 a základních klinických informací (pohlaví, věk diagnózy hypertenze, věk prvních komplikací, jako je makroskopická hematurie, infekce cyst, bolest v bedrech).¹

U pacientů s ADPKD narůstá objem polycystických ledvin, zatímco eGFR bývá dlouho zachována nebo jen pomalu klesá. Dochází ovšem k hyperfiltraci ve zbylých glomerulech a v určitý okamžik po vyčerpání kompenzačních mechanismů nastává relativně rychlý pokles glomerulární filtrace. Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) sledovalo 241 pacientů s ADPKD magnetickou rezonancí (MR) ledvin více než 13 let. Na podkladě velikosti polycystických ledvin dle MR v určitém věku byl predikován nárůst objemu polycystických ledvin v dalších letech (Mayo klasifikace). Jako pacienti s rychlejším předpokládaným poklesem byli definováni pacienti ve třídě 1C (nárůst 3–4,5 % objemu ročně), D (nárůst 4,5–6 % objemu ročně), E (nárůst na 6 % objemu ročně).² Objem polycystických ledvin hodnocený MR (hodnocený automaticky programem nebo výpočtem) se stal

prognostickým biomarkerem u ADPKD. Je používám v řadě klinických studií, protože MR je schopna hodnotit změny objemu polycystických ledvin již po šesti měsících. Nevýhodou v klinické praxi je nutnost hodnocení objemu polycystických ledvin MR zkušeným radiologem zaměřeným na danou problematiku, drahé hodnotící programy, náročnost vyšetření pro pacienta. Možnost použití délky polycystických ledvin hodnocené ultrazvukem jako prognostického faktoru progresí je jednodušší pro pacienta, dostupnější a levnější.

Původně byly tyto třídy Mayo klasifikace polycystických ledvin dle MR využívány v doporučeních ke stanovení progresí ADPKD před zahájením léčby tolvaptanem. MR a zejména její hodnocení není rutinním vyšetřením u ADPKD, proto v posledních doporučeních z roku 2022 je jako hlavní kritérium progresí hodnocen pokles eGFR dle CKD-EPI nad 3 ml/min/1,73 m² během posledních čtyř let sledování.³ U mladých pacientů v CKD 2 (eventuálně 1) s obrovskými polycystickými ledvinami (třída 1D, E dle Mayo klasifikace) je možné o léčbu tolvaptanem požádat i v pojišťovně v České republice.

Závěrem tohoto sledování bylo, že kombinace genotypu (mutací vedoucích ke kratšímu polycystinu) a velikosti polycystických ledvin změřené na běžně dostupném ultrazvuku (nad 9,5 cm/m) zvyšuje významně pozitivní prediktivní hodnotu rychlé progresí ADPKD u pacientů starších 40 let. Pozitivní prediktivní hodnota dosažení selhání ledvin do 60 let činila dokonce 100 % a negativní prediktivní hodnota 42 %. Tyto prediktivní hodnoty byly dokonce vyšší než při použití MR k měření objemu polycystických ledvin v rámci Mayo klasifikace. Přímá mutační analýza genů PKD1 a PKD2 za použití nových sekvenčních technik je nyní pro pacienty s ADPKD běžně dostupná, výsledek je většinou k dispozici do šesti měsíců. Pacienti s mutacemi PKD1 vedoucími ke kratšímu polycystinu by měli vždy být zvažováni jako kandidáti léčby tolvaptanem.

LITERATURA

1. Cornec-Le Gall E, Gitomer B, Chapman A, et al. Determinants of disease variability in ADPKD: insights from a cohort of 1634 PKD1 patients. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(Suppl.):766A.
2. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:479–486.
3. Müller RU, Messchendorp AL, Birn H, et al. An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:825–839.