

POLYCYSTICKÁ CHOROBA LEDVIN

prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.¹, MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.¹, Ing. Jitka Štekrová²

¹Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

²Ústav biologie a lékařské genetiky, Praha

Polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu (PCHLAD) je nejčastější dědičné onemocnění ledvin s frekvencí výskytu až 1:500. Jedná se o geneticky heterogenní onemocnění způsobené mutacemi v genu PKD1 (na 16. chromozomu) nebo v genu PKD2 (na 4. chromozomu). K selhání ledvin dochází u pacientů s mutacemi v PKD1 genu v průměru v 54 letech a s mutacemi v PKD2 genu v 74 letech. Typickým nálezem je nález zvětšených ledvin prostoupených cystami. Senzitivní neinvazivní diagnostickou metodou je ultrazvuk ledvin. Již ve stadiu normálních renálních funkcí je přítomna hypertenze až u 70 % pacientů. Mezi další renální komplikace patří infekce močových cest, nefrolitiáza, hematurie, krvácení do cyst. PCHLAD je systémové onemocnění s častými extrarenálními projevy onemocnění. Nejčastěji se jedná o cysty v jiných orgánech (játra, event. pankreas, slezina). Nejzávažnější komplikací je ruptura z mozkového aneurysmatu vedoucí k subarachnoidálnímu krvácení. V současné době je věnována pozornost různým terapeutickým možnostem, jak zamezit růstu cyst a progresi onemocnění.

Dalším dědičným cystickým onemocněním je polycystické onemocnění ledvin autosomálně recesivního typu (PCHLAR) vyznačující se cystickým postižením ledvin a často jaterní fibrózou s portální hypertenzí. Za onemocnění jsou zodpovědné mutace v PKDH1 genu (na 6. chromozomu). U novorozenců s PCHLAR jsou většinou ledviny zvětšené s neostrým ohraničením kůry a dřeně. Jedná se o autosomálně recesivní onemocnění, ultrazvuk rodičů je bez nálezu cyst. K selhání ledvin dochází většinou již v dětském věku.

Klíčová slova: polycystická choroba ledvin, gen, dědičnost, polycystin.

POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

Autosomal dominant polycystic kidney disease is the most frequent hereditary renal disease with frequency 1:500. The disease is genetically heterogenous and is caused by mutations in PKD1 gene (on chromosome 16) or in PKD2 gene (on chromosome 4). 54 is the mean age of renal failure for PKD1 patients and 74 years is the mean age of renal failure for PKD2 patients. The diagnosis is based on ultrasound with finding of enlarged kidney filled with cysts. 70% of patients with normal renal function suffer from hypertension. Infection of urinary tract or cysts, nephrolithiasis, hematuria or hemorrhage into cyst are common renal complication of the disease. This systemic disease has multiple extrarenal complications. The cysts in other organs as in liver, pancreas and spleen are frequently present. The rupture of cerebral aneurysm is the most severe complication. Different therapeutic interventions have been tested recently.

Autosomal recessive polycystic kidney disease is the second commonest cystic hereditary disease. Patients usually suffer from renal failure during childhood and later from portal hypertension due to liver fibrosis. The disease is caused by mutations in PKDH1 gene (on chromosome 6). The ultrasound findings of parents are normal because of autosomal recessive type of the disease.

Key words: polycystic kidney disease, gene, hereditary, polycystin.

Interní Med. 2007; 9 (6): 283–287

Polycystická choroba ledvin

Názvem polycystická choroba ledvin se označuje vrozené a dědičné onemocnění ledvin vyznačující se přítomností mnohočetných cyst v ledvinách; rozlišují se dvě základní varianty: polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního (AD) typu a polycystická choroba ledvin autosomálně recesivního (AR) typu.

Polycystická choroba ledvin AD typu (PCHLAD) (MIM 601313)

Výskyt

PCHLAD je nejčastější dědičné onemocnění ledvin vyskytující se v populaci s frekvencí 1:400–1:1 000 živě narozených dětí.

Genetika, PKD geny, polycystiny

Dědičnost je typicky AD typu. Malá část případů může vzniknout v důsledku nově vzniklých (spontánních) mutací, jejichž frekvence výskytu se odhaduje na $6,9 \times 10^{-5}$. PCHLAD je způsobena mutací PKD1 genu na krátkých raménkách 16. chromozomu (asi

u 85 % nemocných) či mutací PKD2 genu na dlouhých raménkách 4. chromozomu (asi u 15 % nemocných). Gen PKD1 je mnohem rozsáhlejší a jeho struktura komplikovanější, než je tomu u PKD2 genu. Geny PKD1 a PKD2 kódují genové produkty polycystiny (1 a 2). Oba polycystiny, membránové glykoproteiny, se

liší nejen tvarem a velikostí (polycystin 1 je zřetelně větší a složitější genový produkt než polycystin 2), ale také funkčně (tabulka 1). Klíčovým objevem je skutečnost, že oba polycystiny vzájemně interagují C terminálovým koncem lokalizovaným v intracelulární oblasti. Fenotypické změny vznikají v důsledku

Tabulka 1. Geny a genové produkty u PCHLAD

geny	PKD1	PKD2
• lokalizace	• 16p13.3	• 4q21-q23
genové produkty	polycystin 1	polycystin 2
• velikost	• 462 kDa	• 110 kDa
• proteinová část	• 4303 aminokyselin	• 968 aminokyselin
• struktura (vybrané charakteristiky)	• N – terminálový konec (extracelulární) • 11 transmembránových domén • C – terminálový konec (intracelulární)	• N – terminálový konec (intracelulární) • 6 transmembránových domén • C – terminálový konec (intracelulární)
• funkce	• receptor • interakce buňka-buňka, buňka-matrix • regulace polycystinu 2	• iontový kanál regulující intracelulární hladiny Ca^{2+}
• exprese na celulární úrovni	• v epitelálních buňkách, v hladké svalovině cév, kardiálních myocytech aj.	
• exprese na subcelulární úrovni	• v pevných spojích, desmozomech, ciliích aj.	• primárně v endoplazmatickém retikulu, dále v ciliích aj.
dědičnost	AD	AD
fenotyp	závažnější než u PKD2	mírnější než u PKD1

Obrázek 1. Patologicko-anatomický obraz ledviny u PCHLAD, přítomny mnohočetné cysty v parenchymu ledviny



mutací na úrovni PKD1 či PKD2 genů (vzácně obou). Charakter, rozsah i klinické projevy těchto změn jsou velmi blízké (ať se jedná o PKD1 či PKD2 gen), hlavní rozdíl spočívá ve skutečnosti, že k vývoji uvedených změn dochází u nemocných s PKD1 genem přibližně o 15–20 let dříve než u nemocných s PKD2 genem. Značný rozdíl v individuálním průběhu onemocnění mezi rodinami i v rámci jedné rodiny naznačuje, že kromě PKD genotypu (PKD1 versus PKD2), typu a lokalizace mutací se na vývoji onemocnění uplatňují další vlivy genetické i negenetické povahy.

Etiologie a patogeneze

Cysty v časném stadiu vývoje vznikají dilatací ktereoliv části nefronu, především však ze sběrných kanálků (obrázek 1). Zpočátku se cysty plní glomerulární filtrací (GF), později ztrácejí napojení na nefron a další růst cyst je způsoben sekrecí tekutiny hyperplastickou epitelální výstelkou cyst. Důležitým momentem cystogeneze je přesmyk resorpční funkce epitelu na

sekreční schopnost buněk. Z dalších strukturálních změn je patrná porucha složení extracelulární matrix.

Mimořádnou pozornost vzbudila v posledních letech přítomnost polycystinů v ciliálních strukturách nefronu (zvl. tubulech) a možný podíl těchto struktur na vývoji cyst. Změny polohy těchto bičkatých struktur (ať již mechanicky či v závislosti na změně toku tekutiny) vedou k vzestupu nitrobuňkové koncentrace vápníku. Funkčně komplex polycystin-1/polycystin-2 v ciliích patrně působí jako senzor toku tekutiny a udržuje buňku v diferencovaném stavu.

Na buněčné úrovni dochází u PKD genotypu k řadě postupných a vzájemně provázaných změn, jejichž nejpodstatnější charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 2 (13).

Diagnostika

Ke stanovení diagnózy PCHLAD může dojít při vyšetření indikovaném pro některé typické projevy nemoci (arteriální hypertenze, hematurie). Poměrně často je však onemocnění odhaleno náhodně (např. zjištění cyst v ledvinách při US vyšetření nitrobrříšních orgánů) či ve fázi pokročilé chronické renální insuficience (CHRI). Další možností je, že onemocnění je prokázáno v rámci cíleného skříninkového vyšetření zaměřeného na průkaz/vyloučení PCHLAD u osob ve zvýšeném riziku (výskyt PCHLAD v rodině) (12).

Klinická diagnostika

Při stanovení diagnózy PCHLAD mohou napomoci údaje anamnestické (pozitivní rodinná anamnéza ve smyslu výskytu PCHLAD v užším či širším příbuzenstvu, v osobní anamnéze údaje o arteriální hypertenzi či makroskopické hematurii), fyzikální vyšetření (zjištění zvětšených polycystických ledvin v pokročilé fázi onemocnění), laboratorní vyšetření (průkaz CHRI či CHSL) a zobrazovací metody. Ultrazvuk (US) jako neinvazivní, spolehlivá technika je metodou volby v diagnóze PCHLAD (obrázek 2). PCHLAD vázaná na mutaci PKD1 genu může být touto metodou s jistotou stanovena nebo vyloučena po 30. roce věku, u jedinců mladších 30 let je popisována 93% senzitivita US vyšetření. US mohou

být prokázány cysty o velikosti od 1 cm v průměru, u menších cyst je spolehlivější vyšetření počítačovou tomografií (CT), event. vyšetření magnetickou rezonancí (MRI).

Molekulární diagnostika, prenatální diagnostika

Základní genetickou diagnostikou zůstává vazebná analýza využívající vysoce polymorfních mikrosatelitních markerů typu cytozin-adenin (CA) repetitivních sekvencí. Tato diagnostika umožňuje stanovení vazby onemocnění na gen PKD1 nebo PKD2. Limitujícím faktorem je především (potřebná) velikost vyšetřovaných rodin (nutnost přítomnosti nejméně 2 členů rodiny s potvrzenou diagnózou PCHLAD). Přímá diagnostika (detekce mutací) se provádí v rámci výzkumných projektů, přičemž snazší a dostupnější se jeví diagnostika (průkaz/vyloučení) PKD2 genu. Molekulární diagnostika se stále častěji používá především v případech zvažovaného dárcovství ledviny v rodinách s výskytem PCHLAD.

Prenatální diagnostika za použití vazebné analýzy se provádí u PCHLAD v České republice pouze ve výjimečných případech, a to pokud se v rodině s rizikem polycystózy provádí prenatální diagnostika z jiných důvodů, a dále v rodinách, které by při pozitivním nálezu žádaly přerušování těhotenství (většinou rodiny s velmi těžkým klinickým průběhem). Zcela recentně byla použita technika in vitro fertilizace s preimplantační manipulací, umožňující dosáhnout vývoje zdravého plodu od rodiče s přítomností PCHLAD (4).

Diferenciální diagnostika PCHLAD

Rozpoznání PCHLAD a odlišení od jiných cystických onemocnění ledvin vyžaduje odhalit dědičný charakter onemocnění (rodinná anamnéza), zhodnotit cystický charakter ledvinového postižení a posoudit výskyt extrarenálních projevů nemoci. Náročnější může být rozpoznání PCHLAD v počáteční fázi vývoje onemocnění při obrazu ojedinělých cyst v ledvinách. Z chorob, které nejsou geneticky vázané, je obvykle třeba vyloučit především prosté cysty a cystickou chorobu ledvin získanou u urémie, dále je třeba vyloučit i některé dědičné onemocnění ledvin – především tuberózní sklerózu a PCHLAR (tabulka 3).

Tabulka 2. Nejvýznamnější charakteristické změny na buněčné úrovni uplatňující se v patogenezi cyst u PCHLAD

Typická změna	Účast patogenetických procesů a signálních cest
de-diferenciace	- porucha funkce cilií - porucha zachování homeostázy kalcia - účasti Wnt signální cesty
porucha polarity buněk	
zvýšený výskyt adhezí buňka-matrix a buňka-buňka	
vysoký výskyt buněčného dělení a apoptózy	zvýšená aktivita signální cesty Ras-MAPK/ERK
sekretorický fenotyp	působení cAMP na CFTR
narušená koncentrační schopnost	akumulace cAMP
CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	
cAMP: cyklický adenosinmonofosfát	
MAPK/ERK: mitogen-activated protein kinase/extracellularly regulated kinase	

Obrázek 2. US obraz ledviny u PCHLAD, patrná přítomnost četných anechogenních útvarů – cyst v parenchymu ledviny



Tabulka 3. Diferenciální diagnostika polycystické choroby ledvin

Choroba	Prosté cysty	Cystická choroba ledvin získaná v urémii	PCHLAD	PCHLAR	Tuberózní skleróza
výskyt	běžně	běžně při CHRI a CHSL	1:400–1 000	1:20 000	1:20 000
dědičnost	ne	ne	AD	AR	AD
klinické projevy – věk	střední a vyšší věk	nezávisle na věku	střední a vyšší věk	dětský věk (i prenatalně)	od dětského věku počínaje
cysty	ojedinělé/ mnohočetné	ojedinělé/ mnohočetné	mnohočetné	mnohočetné	mnohočetné
další nálezy v ledvinách	ne	cysty vznikají v terénu chronické nefropatie	ne	ne	angiomyolipomy, karcinom
postižení dalších orgánů	ne	obvykle ne (závisí na typu nefropatie)	četné (cysty jater, mozková aneuryzmata)	kongenitální jaterní fibróza	četné (kůže, mozek, oči, srdce)
vývoj CHSL	ne	ano	často ano	často ano	často ano

Tabulka 4. Klinické projevy a léčba u PCHLAD

Klinický projev	Výskyt	Charakteristika	Léčba
arteriální hypertenze	> 50 % nemocných, často před ↓ GF	• v patogenezi aktivace RAAS • významný RF	ACEI v iniciační fázi
infekce močových cest	u 30–50 % nemocných	• komplikovaná infekce • obtížná diagnostika	• dostatečná délka léčby • lipofilní antibiotika (fluorochinolony) • v prevenci omezení invazivních vyšetření
nefrolitiáza	až u 20 % nemocných	častěji urátová nefrolitiáza	obtížnější terén pro urologické zákroky
hematurie	u většiny nemocných	• epizody makroskopické hematurie (RF) • často ruptury cyst, možné další příčiny	v případě ruptury cyst psychoterapie, symptomatická léčba (analgetika)
zvětšení ledvin	u velké části nemocných v pokročilé fázi nemoci	• tupé bolesti tlakového charakteru při nefromegalii • akutní bolest – jiné příčiny (ruptura cyst, infekce aj.)	• psychoterapie • punkce • resekce • nefrektomie (před transplantací)
chronické selhání ledvin	> 50 % nemocných	• vzniká dříve u PKD 1 vs. PKD2 genotypu	použitelné všechny léčebné metody nahrazení funkce ledvin (hemodialýza, peritoneální dialýza, transplantace)
jaterní cysty	až u 83 % nemocných (MRI), výskyt roste s věkem	• funkce zachována • volumové obtíže časté • vzácně infekce či obstrukce žlučovýchodů	• psychoterapie • vzácně punkce cyst či resekce • v případě infekce antibiotika
mozková aneuryzmata	u 4–10 % nemocných	nebezpečí ruptury (SAK)	aktivní intervence u větších či symptomatických aneuryzmat skrínik u vybraných rizikových skupin (MRI)

RAAS: systém renin-angiotenzin-aldosteron, GF: glomerulární filtrace, ACEI: inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu,

RF: rizikový faktor pro progresi PCHLAD, MRI: magnetická rezonance

Klinické projevy a jejich léčba

Ke klinickým projevům PCHLAD patří projevy renální a extrarenální (tabulka 4). Většina klinických projevů se v souladu s postupným růstem a množstvím počtu cyst objevuje v dospělém věku.

Renální projevy

Arteriální hypertenze (AH)

AH je časným projevem PCHLAD, vyskytuje se v 50 až 70 % případů před výraznějším poklesem GF. Postižení mladí jedinci mají vyšší hodnoty krevního tlaku při měření ambulantním 24hodinovým měřičem krevního tlaku a vyšší hodnoty indexu hmoty levé komory dle echokardiografie než věkově srovnatelní zdraví jedinci (11). Předpokládá se, že zvětšování cyst vede k ischemizaci určitých oblastí ledviny a k aktivaci juxtaglomerulárního aparátu s následným zvýšením syntézy reninu; podíl retence sodíku a účast dalších vasoaktivních systémů v patogenezi AH jsou méně zřejmé. Léčba hypertenze inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) vede k poklesu krevního tlaku, poklesu rezistence cév v ledvinách s následným

zvýšeným průtokem plazmy ledvinami. Je nepochybné, že důslednou kontrolou AH lze u nemocných s PCHLAD zabránit vzniku hypertrofie levé komory a ovlivnit proteinurii, ne zcela průkazný je účinek na zpomalení progresu onemocnění (7).

U pacientů s PCHLAD probíhá studie HALT-PKD zaměřená na studium vlivu tzv. duální blokády systému renin – angiotenzin – aldosteron (ACEI + blokátor receptoru pro angiotenzin II). V současné době se přinejmenším pro iniciační léčbu AH doporučuje volit ACEI s cílem dosáhnout dlouhodobé uspokojivé kontroly arteriálního krevního tlaku (< 120/80 mmHg).

Infekce močových cest (IMC)

Asi u 30–50 % pacientů s PCHLAD se v průběhu života objeví jedna či více epizod IMC. Častěji jsou postiženy ženy. Nejčastějším patogenem jsou gramnegativní enterobakterie. Infekce často mívá podobu tzv. komplikované infekce, kladoucí zvýšené nároky na úspěšnou léčbu, což je dáno jak příznivým terénem pro přetrvávání bakterií v terénu cystických ledvin, tak i zhoršeným průnikem většiny antibiotik do takto změněné ledvinové tkáně. V případě přítomnosti infekce

v ledvinách může být obtížné odlišit infekci v cystě od akutní pyelonefritidy. Kultivační nálezy u infekce cyst bývají často negativní (cysty často nejsou ve spojení s vývodným systémem). U infekce cyst nalézáme obraz tzv. atypických či komplikovaných cyst při vyšetření US či CT. Z hlediska prevence IMC je třeba zdůraznit nutnost omezení invazivních vyšetření (cystoskopie) a z hlediska léčby je vhodnost volit taková antibiotika, u kterých lze předpokládat průnik stěnou cyst (lipofilní antibiotika, např. fluorochinolony). S ohledem na skutečnost, že v případě infekce v cystických ledvinách je přínos zobrazovacích i dalších pomocných metod omezený, je třeba o to více se spolehnout na klinické vyšetření. Doba léčby by měla být dostatečná s ohledem na komplikovaný charakter infekce.

Nefrolitiáza

Incidence nefrolitiázy je až desetkrát vyšší než u ostatní populace (až u 20 % pacientů s PCHLAD), častěji je litiáza zastoupena uráty. K tvorbě koncrementů přispívají mechanicky cysty a dilatované tubuly, dalším faktorem mohou být metabolické poruchy jako snížená koncentrace citrátů v moči, méně

často hyperurikosurie a hyperkalciurie. Konkrementy mohou vyvolat obstrukci močových cest, být faktorem přispívajícím ke vzniku infekce a způsobovat hematurii a bolest. Přítomnost mnohočetných cyst může znesnadňovat diagnostiku i léčbu, nicméně v poslední době se v léčbě nefrolitiázy i u nemocných s PCHLAD stále častěji používají minimálně invazivní urologické techniky.

Hematurie a krvácení do cyst

Hematurie, nezřídka makroskopická, může být vedoucím či iniciálním příznakem PCHLAD. Objevuje v průběhu nemoci až u 35–50 % nemocných, nezřídka opakovaně, zvláště v terénu zvětšených cyst. Vyvolávajícími faktory mohou být infekce či mechanické trauma. Dojde-li ke krvácení do cysty, která komunikuje s vývodným močovým systémem, projeví se hematurií, pokud komunikace je omezena, projeví se krvácením především bolestivostí v bederní oblasti. U většiny nemocných hematurie a/či bolestivost spojená s krvácením do cysty odezní spontánně v průběhu několika dnů. Výjimečně příznaky přetrvávají déle a vyžadují symptomatickou léčbu. Z diferenciálně diagnostického hlediska je v případě makroskopické hematurie nutno zvažovat i jiné možné příčiny, jakými jsou nefrolitiáza, IMC či tumor.

Zvětšení ledvin a bolestivost

Ke zvětšení ledvin v důsledku zvětšení a růstu cyst v ledvinách dochází s přibývajícím věkem. Výrazné zvětšení ledvin může vést k útlaku lokálních struktur s možnou kompresí vena cava inferior či zažívacími obtížemi. U některých nemocných se mohou objevit epizody akutní bolestivosti, nejčastěji podmíněné rupturou cysty a/či krvácením do cysty, nefrolitiázou či infekcí, vzácněji tumorem. Z hlediska léčebného lze některé tyto příčiny odstranit příslušnými terapeutickými intervencemi (např. antibiotickou léčbou v případě infekce). Chronické tupé bolesti způsobené nefromegalií vyžadují především psychoterapii. V mezním případě je třeba zvážit dekompresi cyst aspirací cyst a jejich sklerotizací, chirurgickou či laparoskopickou dekompresi.

Porucha koncentrační schopnosti ledvin

Porucha koncentrační schopnosti ledvin předchází vývoji chronické renální insuficience ledvin a lze ji prokázat již u dětí. Centrální příčinu lze vyloučit (hladiny cirkulujícího vazopresinu jsou zvýšené), podstata poruchy však dosud známa není.

Karcinom ledvin

Frekvence výskytu karcinomu ledvin není u PCHLAD zvýšená proti běžné populaci; častěji však bývají karcinomy provázeny febriliemi a vykytují se bilaterálně.

Chronické selhání ledvin

Odhaduje se, že ve věku do 40 let potřebuje chronickou dialyzační léčbu méně než 2 % nemocných, ve věku do 50 let asi 20–25 % nemocných, ve věku do 60 let 35–45 % nemocných a ve věku 70–75 let asi 50–75 % nemocných. K negativním rizikovým faktorům patří:

- mladší věk v době stanovení diagnózy
- mužské pohlaví
- genotyp PKD1 (u nemocných s PKD1 medián vzniku CHSL 54 let, versus 74 let u PKD2 genotypu)
- epizody makroskopické hematurie
- AH
- proteinurie
- značná velikost a rostoucí velikost ledvin.

Před poklesem GF se objevuje porucha koncentrační schopnosti ledvin, dále porucha acidifikační schopnosti ledvin a také pokles průtoku krve ledvinami, produkce erytropoetinu naopak zůstává relativně dlouho zachována. Léčebná opatření ve fázi CHRI nevybočují z rámce doporučených postupů u jiných chronických nefropatií. Ve fázi CHSL se přežívání nemocných, léčených různými metodami náhrady funkce ledvin, ani komplikace významně neodlišují od nemocných s jinými nefropatiemi. U nemocných v chronickém dialyzačním léčení bývá poněkud déle než u jiných nemocných zachována reziduální diuréza a erytropoéza, na druhou stranu se mohou častěji objevit některé komplikace vázané na přítomnost zvětšených cystických ledvin (ruptura cysty a krvácení do cyst, infekce apod.) či extrarenálních projevů nemoci. Zvětšené cystické orgány vyvolávající zvýšený nitrobřišní tlak (a vznik hernií) mohou být relativní kontraindikací k zavedení peritoneální dialýzy. Transplantační léčba je u nemocných s PCHLAD přinejmenším srovnatelně úspěšná jako u dalších onemocnění ledvin. V individuálních případech se může ukázat jako nezbytné před uskutečněním transplantace ledvinového štěpu odstranit jednu (vzácně obě) ledvinu; systematické preventivní odstranění ledvin však není indikováno.

Extrarenální projevy onemocnění

U PCHLAD je základním projevem přítomnost cyst v ledvinách, avšak v řadě případů lze nalézt cysty v dalších orgánech a/či abnormality v pojivových tkáních různých orgánů.

Jaterní cysty

Incidence jaterních cyst u PCHLAD se zvyšuje s věkem, z hodnoty okolo 10 % ve věku do 30 let na 70 % kolem 70. roku života. Nověji byl prokázán výskyt jaterních cyst ve věku 15–46 až u 83 % nemocných s PCHLAD vyšetřených magnetickou rezonancí (1). Intrahepatální cysty pocházejí z biliárních mik-

rohamartomů, periferní cysty ze žlučových vývodů. Vyskytují se častěji u nemocných v CHRI, rozsáhlejší postižení bývá u žen. Většina pacientů je asymptomatických. Jaterní funkce zůstávají dlouhodobě zachovány. U některých pacientů se však objevují tlak a bolest v břiše, vyžadující dekompresi cysty. Cysty mohou být komplikovány rozvojem infekce, rupturou, krvácením, portální hypertenzí a jejími komplikacemi. Diagnóza je stanovována především za pomoci US a CT vyšetření. Vzácnou komplikací je venózní nebo biliární obstrukce, cholangiokarcinom. Výjimečně cysty vyžadují perkutánní drenáž, byly provedeny i částečné resekce jater a transplantace jater i kombinované transplantace jater a ledvin s různým efektem.

V některých případech lze zachytit rodiny s polycystózou jater, bez současného cystického postižení ledvin. Může se jednat o tzv. **polycystickou chorobu jater AD typu (MIM 174050)**, jejíž genetický podklad je odlišný od PCHLAD, avšak klinické příznaky jaterní cystózy jsou obdobné (5).

Aneuryzma mozkových tepen

Ruptura mozkového aneuryzmatu, vedoucí k subarachnoidálnímu krvácení (SAK), je nejzávažnější extrarenální komplikací PCHLAD. Incidence mozkových aneurysmat se pohybuje od 4 do 10 %, přičemž stoupá s věkem. Nejvyšší riziko SAK je u osob s PCHLAD a rodinnou anamnézou mozkových aneurysmat a/nebo intrakraniálního krvácení (až 20 %). K ruptuře aneurysmat dochází nejčastěji po 40. roce věku a u pacientů se špatně kontrolovanou hypertenzí. Obvykle je postižena arteria cerebri media, avšak u 1/3 pacientů bývají mozková aneurysmata mnohočetná. Nejběžnějším příznakem SAK je akutní bolest hlavy. MRI je metodou volby při skríninku aneurysmat. Rutinní skrínink je doporučen u vysoce rizikových pacientů (přítomnost SAK či mozkových aneurysmat u členů rodiny, epizoda SAK v anamnéze, neuspokojivě kontrolovaná AH, neurologická symptomatologie, zaměstnání se závažnými důsledky vzniku SAK) (9). U drobných aneurysmat při relativně nízkém riziku ruptury je třeba zvážit konzervativní přístup (sledování MRI) či preventivní zákrok (klipování aneurysmat či intravaskulární embolizace krčku aneurysmatu). U aneurysmat větších (než 1 cm) je obvykle doporučováno chirurgické řešení.

Další extrarenální projevy

Vzácněji mohou být cystami postiženy slinivka břišní a slezina. Je rovněž popsán vyšší výskyt střevních divertiklů, tříselných a pupečních kýl. U 25 až 30 % pacientů s PCHLAD lze echokardiograficky prokázat chlopenní abnormality (zvl. prolaps mitrální chlopně a aortální regurgitaci podmíněnou především dilatací kořene aorty a anulu). Cystickou degenerací mohou být rovněž u mužů postiženy semenné vajíčky.

Nové léčebné možnosti PCHLAD

V současné době je věnována pozornost různým možnostem, jak zamezit růstu cyst a progresi PCHLAD. Nejslibnějším směrem se jeví snaha o blokádu vazopresinu, jehož cystogenní působení se uskutečňuje prostřednictvím účinku vazopresinu na adenyllyl cyklázu. Útlum růstu cyst bylo možno dokumentovat jak na experimentálních animálních modelech, tak v rámci pilotních klinických testů (10). Další experimentální (animální) studie jsou zaměřeny na útlum cystogeneze na různé úrovni – za použití antiproliferativních látek (např. rapamycinu), látek inhibujících tyrozin-kinázy receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) apod.

Polycystická choroba ledvin AR typu (PCHLAR) (MIM 263200)

PCHLAR je dědičné onemocnění AR typu vyzačující se cystickým postižením ledvin a jaterním postižením projevujícím se cystami, fibrózou a portální hypertenzí.

Výskyt

Incidence se odhaduje na 1:20 000 živých porodů.

Genetika, gen, polyductin/fibrocystin

Dědičnost je AR typu. V roce 2002 byl zmapován gen zodpovědný za toto onemocnění – tzv. PKDH1 gen (polycystic and hepatic kidney disease) lokalizovaný na 6. chromozom (6p21.1–p22). Jedná se o rozsáhlý gen složený ze 67 exonů. Bylo detekováno několik set mutací, z nichž téměř polovina mutací vede ke kratšímu proteinovému produktu. PKDH1 gen kóduje membránový protein polyductin (nazývaný také fibrocystin), který je tvořen 4074 aminokyselinami. Z hlediska vztahu genotyp/genotyp je zřejmé, že přítomnost 2 inaktivujících (truncating) mutací u plodu je spojena s letálním průběhem v perinatálním stadiu, zatímco přežití je spojeno s přítomností alespoň jedné missense mutace (3). Některé druhy missense mutací jsou spojeny se závažnějším průběhem onemocnění. Podobně jako u PCHLAD je pozorována značná intra-familiární variabilita (2).

Etiologie a patogeneze

V patogenезi se uplatňují následující procesy: postižení všech buněk 2 zárodečnými mutacemi, poškození senzorického ciliárního mechanismu a následné poškození epiteliálních tubulárních struktur, které zůstávají nezralé a dilatované, a konečně fibrogenní reakce (8).

PCHLAR vzniká typicky in utero a cystické postižení ledvin nasedá na normální vývojovou sekvenci. Tubulární abnormality zahrnují primární větvení

dilatace sběrných kanálků (obrázek 3). Biliární léze vznikají na podkladě poruchy remodelace duktálního plátu in utero. Následkem této poruchy přetrvávají primitivní biliární vývody a vyvíjí se portální fibróza. K poruchám v remodelaci duktálního plátu se přidruží abnormality ve větvení portální žíly. Výsledný histologický nálezn se označuje jako vrozená jaterní (kongenitální hepatální) fibróza.

Diagnostika

Pro diagnózu PCHLAR svědčí typická rodinná anamnéza, časný výskyt klinických projevů a typická kombinace renálního a extrarenálního postižení.

Diagnózu PCHLAR může naznačit nálezn při US vyšetření plodu: zvětšení ledvin, oligohydramnion a snížené množství moči v močovém měchýři. U postižených novorozenců lze prokázat symetricky zvětšené, difuzně echogenní ledviny, se špatným odlišením od okolních orgánů a neostrým ohraničením kůry, dřene a ledvinového sinu. Sběrné kanálky jsou paprskovitě rozšířeny (obraz mikrocyst). Výraznější dilatace intrahepatálních žlučovodů může být projevem přidruženého Caroliho syndromu. S věkem u starších dětí progreduje portální fibróza.

V rodinách se zvýšeným rizikem (na podkladě pozitivní rodinné anamnézy) lze díky absenci genetické heterogenity, při znalosti genového lokusu pro PCHLAR, použít DNA diagnostiku (včetně prenatální diagnostiky). K molekulární diagnostice se využívá nepřímých metod za použití mikrosatelitních markerů, nověji též přímá diagnostika (14).

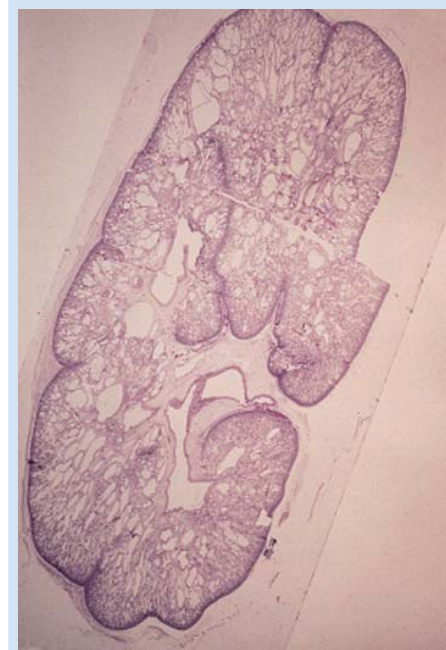
V diferenciální diagnostice je třeba vyloučit především PCHLAD, jejíž některé formy mohou být velmi blízké PCHLAR.

Klinické projevy

Spektrum klinických projevů PCHLAR je pestré a závisí na věku, v němž se klinické projevy objeví (16). Nejzávažnější případy postižení plodů se vyznačují zvětšenými ledvinami a přítomností oligohydramnionu v důsledku narušeného vylučování moči. U plodů se vyvíjí fenotyp Potterové, s plicní hypoplazií (která je častou příčinou úmrtí), charakteristickým vzhledem tváře a deformitami páteře a končetin. U kojenců, kteří přežijí perinatální období, se vyvíjí AH, selhání ledvin a portální hypertenze. U pacientů s PCHLAR jsou přítomny poruchy koncentrační a diuretické schopnosti ledvin, často se objevuje hyponatrémie.

V prvních 6 měsících života může u kojenců dojít k přechodnému vzestupu GF, podmíněnému ukončením vývoje ledvin. Následně dochází k postupnému poklesu renálních funkcí a přechodu do stadia CHSL v pubertálním období či při dosažení dospělosti. Se zdokonalováním metod náhrady funkce ledvin se délka přežívání prodlužuje a u mnoha pacientů v klinickém obrazu dominují komplikace jaterní.

Obrázek 3. Patologicko-anatomický obraz ledviny u PCHLAR. Patrná cystická dilatace sběrných kanálků



Portální hypertenze představuje často u starších dětí a dospívajících hlavní klinický problém. U těchto jedinců je přítomna hepatosplenomegalie a krvácení z jícnových či žaludečních varixů, hypersplenismus s průvodní trombocytopenií, anémií a leukopenií. Cholangioitida může průběh onemocnění výrazně komplikovat a vyvolat jaterní selhání.

Perinatální mortalita se odhaduje na 30–50 %. U dětí, které přežijí první měsíc, se pětileté přežití odhaduje na 80–95 %.

Léčba

Dlouhodobé přežití lze prodloužit účinnou léčbou systémové a portální hypertenze a náhradou funkce ledvin.

U dětí, které přežijí perinatální období, je nezbytná pečlivá kontrola arteriálního krevního tlaku a další symptomatická léčba. U všech pacientů je třeba sledovat možný vývoj portální hypertenze. Léčebné zákroky zahrnují sklerotizaci varixů, vytvoření porto-kaválních či splenorenálních zkratů, případně zavedení transjugulárních intrahepatálních portosystémových shuntů (TIPS) a splenektomii. U nemocných s CHSL a výraznou portální hypertenzí může být indikována kombinovaná transplantace ledvin a jater.

*S podporou výzkumného záměru
MŠM 0021620806*

Literatura u autora

prof. MUDr. Miroslav Merta, DrSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: merta@mbox.cesnet.cz