

GENETICKÉ ASPEKTY NEFROLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

MUDr. Jana Reiterová, Ph.D., prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Nefrologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Vrozená a dědičná onemocnění ledvin jsou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin dětí a významně se podílí na chronickém selhání ledvin dospělých. Mezi vrozená onemocnění ledvin patří především vývojové anomálie vývodného močového traktu, které častěji bývají již primárně spojeny s dysplazií ledvin. Další příbuzní mají také vyšší pravděpodobnost těchto anomálií, pravděpodobnost není však jednoznačně definována jako u monogenně dědičných chorob ledvin.

Nejčetnější skupinu dědičných chorob ledvin tvoří cystická onemocnění ledvin. Další významný podíl tvoří choroby kolagenu (především kolagenu IV). Pacienti s mikroskopickou glomerulární erytrocyturií, často familiárně vázanou, tvoří významnou část pacientů nefrologických ambulancí. V posledních letech je zkoumán význam genetických faktorů podílejících se na vzniku nefrotického syndromu, především fokálně segmentální glomerulosklerózy a minimálních změn, jejichž rozpoznání ovlivňuje i terapii a prognózu těchto onemocnění.

Vrozená a dědičná onemocnění ledvin provázejí a významně ovlivňují celý život těchto pacientů.

Klíčová slova: dysplazie ledvin, cystická onemocnění, kolagen IV, gen.

Med. Pro Praxi 2008; 5(11): 423–425

Vrozená a dědičná onemocnění ledvin jsou příčinou chronického selhání ledvin 10–15% dospělých a téměř 50% dětských pacientů. Na vysokém výskytu vrozených a dědičných onemocnění ledvin se uplatňuje relativně komplikovaný charakter vývoje ledvin. Dědičná onemocnění ledvin se vždy s určitou pravděpodobností přenáší na potomky, z vrozených vývojových vad se přenáší jen část na další generace.

V klinické praxi se prohlubující znalosti o genetickém podkladu onemocnění promítají do rozšiřujících se možností diagnostiky, zejména presymptomatického skríninku jedinců s dědičnými chorobami ledvin, včetně prenatalní diagnostiky. Využití metod molekulární genetiky pro diagnostické účely s sebou přináší i nové etické otázky, týkající se především užitečnosti průkazu určité patologické genetické vlohy pro nositele v situaci, kdy klinický dopad podobného diagnostického zjištění nemusí být zcela jednoznačný. V oblasti léčebné umožnily rozvíjející se poznatky o patogenezi dědičných onemocnění ledvin nalézt léčebné postupy eliminující dopady vadné funkce genu (např. enzymatická léčba nahrazující u Fabryho choroby chybějící enzym alfa-galaktosidázu aplikací rekombinantního enzymu). U mnoha dalších chorob jsou zkoumány možnosti uplatnění genové terapie.

Vrozené vývojové vady (VVV) – malformace ledvin a močového traktu

Z nefrologického hlediska je důležité, že malformace urogenitálního traktu mohou vést k chronické renální insuficienci a renálnímu selhání. Vývojové anomálie močovodu, močového měchýře a močové trubice mohou být často již primárně spojeny s renální dysplazií. Při vývoji ledvin se uplatňuje exprese řady transkripčních faktorů, růstových faktorů a adhezních molekul. Např. skupina vývojových Pax-genů se

uplatňuje jak ve vývoji vývodného močového traktu, tak ve vývoji ledvin.

VVV ledvin se mohou projevit abnormální velikostí (zvětšené či malé ledviny), nerovnou konturou či cystickými změnami, případně chyběním ledvin(y) či poruchou umístění.

U dysplazie ledvin jde o abnormální vývoj ledvinného parenchymu s vývojem abnormálních struktur (včetně primitivních kanálků obklopených pojivem, dále s přítomností chrupavčitých struktur) a vznikem řady nespecifických malformací preglomerulárního či fetálního typu a omezeným větvením sběrných kanálků s cystickými dilatacemi a primitivními tubuly.

Dysplazie obvykle postihuje celou ledvinu, avšak může být též pouze segmentální. Aplazie je závažnou formou dysplazie s extrémně malou ledvinou. Renální multicystická dysplazie je závažná forma cystické dysplazie ledvin vyznačující se přítomností zvětšené ledviny, vyplněné mnohočetnými cystickými útvary.

Jednostrannou agenezi ledviny lze pozorovat s frekvencí výskytu zhruba jeden případ na čtyři tisíce. Zbylá ledvina je obvykle hypertrofická. Bilaterální ageneze ledvin je neslučitelná se životem. V případě nízké polohy obou ledvin může dojít k jejich spojení na úrovni dolního pólu, přičemž moč je odváděn na dvěma močovody. Mezi možné klinické projevy patří symptomatologie vezikoureterálního refluxu, obstrukce či litiazý.

Obstrukce pyelo-ureterálního spojení (PUS) je jednou z nejčastějších příčin obstrukční uropatie u dětí. Přidružené abnormality jsou běžným nálezem (objevují se až u 50% případů). Klinicky se postižení u starších dětí nejčastěji projevuje nálezem nádorové masy v dutině břišní nebo bolestí v bedrech, hematurií vznikající po malém traumatu či močovou infekcí.

Další časté VVV vznikají na dalších úrovních urogenitálního traktu (močovodu, močového měchýře, močové trubice). Zdvojení močovodu (ureter duplex) a pánvičky je běžnou anomálií, vyskytující se zhruba s frekvencí 1:150 porodů. U většiny pacientů je duplikace močovodů asymptomatickou a klinicky nezávažnou záležitostí. Přidružené komplikace jako ektopické vyústění močovodů a ureterokéla (cystická dilatace terminálních segmentů močovodu) vedou ke vzniku klinických projevů již v dětství. Izolovaná dilatace močovodu (megaureter) může vznikat v důsledku obstrukce – ať již na úrovni samotného močovodu (např. konkrement, retroperitoneální fibróza) či močového měchýře (např. neurogenní měchýř), či bez přítomnosti obstrukce (často způsobené adynamickým úsekem dolní části močovodu). Mnoho případů megaureteru spojeného s obstrukcí se klinicky projevuje v dětství příznaky závažné močové infekce.

Vezikoureterální reflux (VUR) a následně event. refluxová nefropatie (RN) je příčinou až 10% všech případů chronického selhání ledvin (CHSL) u dospělých a až 50% případů CHSL u dětí. V některých případech se VUR vyskytuje jako familiární dědičné onemocnění. U sedmi evropských rodin s mnoha generacemi postiženými VUR byla zmapován genový lokus zodpovědný za tuto VVV do oblasti chromozomu 1 (1p13) (3). Jako ostatní VVV i VUR je častěji spojen s dalším vývojovými anomáliemi urogenitálního traktu a dysplazií ledvin. U pacientů s dysplazií ledvin se pak samozřejmě častěji vyskytuje postižení ledvin, vedoucí k CHSL (i např. přes chirurgické řešení VUR).

U primárního VUR dochází k regurgitaci moči z důvodu vrozené poruchy vezikoureterálního přechodu. K jizvení ledvin dochází velmi záhy (již v kojeneckém období nebo i prenatalně, zejména u chlapců). U některých nemocných se může vyvinout sekundární fokální segmentální glomerulo-

skleróza (FSGS) glomerulů s nefrotickým syndromem. Nejčastějším klinickým projevem VUR a RN je akutní pyelonefritida. VUR se v předškolním období vyskytuje asi u jedné třetiny dětí, které jsou vyšetřovány pro infekce horních močových cest. Objevení se proteinurie nebo hypertenze je nepřiznáním prognostickým znamením. Pro diagnostiku VUR je nejspolehlivější mikční cystoureterografie. Pro posouzení přítomnosti RN je nezbytné zobrazit typické morfologické změny na ledvinách izotopovým vyšetřením ledvin (s DMSA). V některých nefrologických centrech se vyšetřují rutinně i sourozenci dětí s VUR a rovněž děti rodičů s VUR. Riziko pro sourozence pacientů s VUR se udává mezi 30–40 % (7). Předmětem diskuzí a polemik je volba léčby chirurgické (antirefluxní plastická operace především u těžkých forem VUR). Při nízkých stupních VUR (I.–III. stupně) je však jednoznačně preferován konzervativní postup.

Cystická onemocnění ledvin

Další významnou skupinu dědičných onemocnění ledvin tvoří cystická onemocnění ledvin (tabulka 1). Polycystická choroba ledvin autozomálně dominantního typu (PCHLAD) je nejčastější dědičné onemocnění ledvin vyskytující se v populaci s frekvencí 1:500–1:1 000 živě narozených dětí (5). Polycystická choroba ledvin autozomálně recesivního typu (PCHLAR) je dědičné onemocnění vyznačující se cystickým postižením ledvin a kongenitální jaterní fibrózou s ektazií žlučových cest. V patogenezi PCHLAR se významně uplatňuje zástava dalšího vyžívání v procesu diferenciace ledvin a v procesu biliární tubulo-epiteliální diferenciace. Incidence PCHLAR se odhaduje na 1:20 000 živých porodů. Většina klinických projevů se odhalí in utero či při narození (5).

Cystami ledvin se dále může manifestovat v dětství nebo v adolescenci juvenilní nefronftóza (NPH), v dospělosti dřeňová cystická choroba ledvin (MCKD). Tyto dvě choroby se liší typem dědičného přenosu (autozomálně recesivní – AR přenos u NPH, autozomálně dominantní – AD u MCKD) a věkem nástupu

onemocnění (dětský věk u NPH, dospělost u MCKD), a především jsou vázány na rozdílné geny.

Prevalence NPH1 je v USA odhadována na 1:40 000. NPH1 gen kóduje protein označovaný jako nefrocystin. NPH je příčinou CHSL u dětí a adolescentů zhruba v 6–15 % případů. Klinická symptomatologie se objevuje kolem čtvrtého roku věku. Obvykle se projevuje polyurie a polydypsie. U většiny pacientů s renální nedostatečností se vyvíjejí výrazné ztráty soli. Asi v 10–15 % případů bývá u juvenilní formy přítomna retinitis pigmentosa podmíněná tapetoretinální degenerací (Senior-Lokenův syndrom), která se projevuje nystagmem a časnou slepotou. V současnosti je dostupná nepřímá diagnostika onemocnění, pokud je již k dispozici DNA od dříve postiženého dítěte. Dále lze provést přímou diagnostiku nejčastější rozsáhlé delece v oblasti NPH1 lokusu, kterou lze uskutečnit i v rámci prenatální diagnostiky. U dětí s NPH ve stadiu chronické renální nedostatečnosti lze US (či lépe CT) prokázat cystické změny v oblasti přechodu kůry a dřeně v ledvinách o normální či zmenšené velikosti. Specifická léčba není známa.

U dospělých byly popsány desítky rodin s MCKD. Zatím jsou známy dva lokusy způsobující toto onemocnění. Gen v oblasti 1. chromozomu odpovědný za MCKD 1. typu zatím nebyl jednoznačně zjištěn. Mutace v UMOD genu na 16. chromozomu jsou pravděpodobně zodpovědné za MCKD 2. typu. Hypertenze a hyperurikémie jsou časté. Kortikomedulární cysty se nacházejí asi u 40 % pacientů většinou ve zmenšených ledvinách (na rozdíl od PCHLAD). K selhání ledvin dochází nejčastěji ve 4.–5. dekádě života. Možná je pouze kontrola hypertenze, léčba hyperurikémie, dostatečný přísun tekutin a sodíku.

Cysty ledvin se mohou vyskytovat i v rámci systémových onemocnění tzv. fakomatóz (tuberózní sklerózy – TS, von Hippel Lindauovy choroby – VHL). Výskyt TS se odhaduje na jeden případ na deset tisíc obyvatel. TS je AD onemocnění s multiorgánovým postižením vyznačujícím se přítomností tumorózních útvarů charakteru hamartomů. Genovým podkladem onemocnění jsou mutace genu TSC1 nebo

genu TSC2. K nejčastějším klinickým příznakům patří postižení centrálního nervového systému a kůže. Přibližně 80 % postižených osob má křeče a 50 % mentální retardaci. Nejčastější kožní afekce zahrnují angiofibromy obličeje, hypomelanotické makuly a fibromy nehtu. V dětském věku je především nutné myslet na možné rابدomyomy a následné srdeční arytmie. U žen s dechovými obtížemi je nutné vyloučit lymfangiomyomatózu. Postižení ledvin v rámci TS je běžné. K hlavním projevům patří angiomyolipomy, cysty a maligní tumory ledvin. V rodinách se zjištěnou mutací v TSC1 nebo TSC2 genu, lze provést diagnostiku dalších suspektních postižených členů přímou detekcí mutace. Neexistuje kauzální terapie. Ledvinné angiomyolipomy jsou benigní léze a obvykle nevyžadují léčbu. V případě přítomnosti karcinomu ledvin u TS, které bývají často oboustranné, je vhodné přednostně indikovat výkony šetřící ledviny.

VHL je multisystémové neoplastické onemocnění s AD dědičností, které se vyznačuje karcinomem ledvin, tumory očí, mozku, míchy, nadledvin a pankreatu. Prevalence VHL se pohybuje mezi 1:30–50 000. VHL lze rozdělit do dvou hlavních podtypů, které se liší typem mutace. U typu I jsou mutace spojeny s řadou orgánových projevů, z nichž nejdůležitější jsou angiomy sítnice, hemangioblastomy páteře a mozečku, cysty v pankreatu a ledvinách a karcinom ledvin. Není přítomen feochromocytom. U VHL typu II se kromě uvedených orgánových projevů vyskytuje i feochromocytom. Chirurgická léčba je jedinou léčebnou metodou pro řešení karcinomu ledvin u pacientů s VHL.

Onemocnění kolagenu IV

Další skupinu dědičných chorob ledvin tvoří choroby kolagenu IV, mezi které řadíme především Alportův syndrom (AS) a syndrom tenkých bazálních membrán. AS je generalizovaná, vrozená porucha bazálních membrán (BM).

Prevalence AS se odhaduje na 1:5 000 živě narozených dětí. Na podkladě molekulární genetiky byly odlišeny 2 formy AS s přenosem přes X chromozom (AS-X – 80 % případů) podmíněná mutací genu v lokusu COL4A5 (1) a forma s AR typem přenosu podmíněná mutací genu v lokusu COL4A3 či COL4A4 (AS-AR – 15 % případů) (6). U malého procenta případů AS se předpokládá AD forma přenosu, tzv. AS-AD. Klinický průběh AS lze velmi schematicky rozdělit na pět období:

1. hematurie do věku 5 let (možná přechodně makroskopická hematurie v průběhu infekcí),
2. poruchy sluchu, které nastupují od věku zhruba 10 let,
3. vývoj arteriální hypertenze a proteinurie od věku zhruba 15 let,
4. progres chronické renální insuficience,
5. CHSL po 25. roce věku.

Tabulka 1. Dědičné choroby manifestující se mnohočetnými renálními cystami

Onemocnění	Dědičnost	Chromozom
PCHLAD (gen PKD1)	AD	16p13.3
PCHLAD (gen PKD2)	AD	4q21-q23
PCHLAR (gen PKHD1)	AR	6p12-p12.1
Medulární cystická choroba ledvin	(gen MCKD1)	AD
	(gen MCKD2)	AD
Nefronftóza	(gen NPHP1)	AR
	(gen NPHP2)	AR
	(gen NPHP3)	AR
	(gen NPHP4)	AR
Von Hippel-Lindauova choroba (gen VHL)	AD	3p25-3p26
Tuberózní skleróza (gen TSC1)	AD	9q34
Tuberózní skleróza (gen TSC2)	AD	16p13.3

Proteinurie se vyvíjí v pozdějších fázích nemoci u mužů s AS-X a u mužů i u žen s AS-AR a vede často ke vzniku nefrotického syndromu. Prakticky u všech mužů s AS-X se vyvíjí CHSL. Vývoj onemocnění u postižených žen bývá obvykle mírnější. Hluchota postihuje velkou část pacientů s AS; odhaduje se, že se vyskytuje přibližně u 55 % mužů a 45 % žen s AS. V rámci vyšetřovacího programu je vhodné provést vyšetření kůže po odběru vzorku kožní biopsií. V případě, že exprese proteinu je u suspektního mužského jedince zřetelně negativní lze považovat diagnózu AS-X za prokázanou. Diagnózu lze rovněž potvrdit nebo vyloučit provedením renální biopsie (RB). V elektronové mikroskopii (EM) je nejčastěji prokazatelnou změnou ztenčení BM, při pokročilejších fázích nemoci může být v některých úsecích prokazatelný rozštěp a rozšíření BM. Metody molekulární genetiky umožňují v současné době relativně přesnou diagnostiku u AS-X, obtížněji lze tyto metody použít i u AS-AR. Přesto přímá detekce mutací všech AS je velmi náročná, protože se jedná o velmi rozsáhlé geny. V současné době lze pacientům s AS poskytnout pouze symptomatickou léčbu a ve stadiu CHSL metody náhrady funkce ledvin.

Izolovaná glomerulární hematurie může vzniknout jako familiární či sporadické onemocnění vyznačující se nálezem ztenčené BM glomerulů při RB. V případě, že je postiženo několik členů rodiny, bývá onemocnění označováno jako „benigní familiální hematurie“, v případě, že jde o sporadickou formu, bývá označováno jako „syndrom tenkých membrán“. Genetický přenos se děje AD formou. Asi u čtvrtiny případů byla nalezena mutace v jedné alele COL4A3 nebo COL4A4. Mikroskopická hematurie bývá odhalena už v dětství a přetrvává celoživotně. Dlouhodobá prognóza onemocnění je obvykle velmi příznivá.

Další onemocnění kolagenu (kolagenu III) je vzácný nehet-česka syndrom (nail-patella syndrome – NPS). Jedná se o AD onemocnění vyznačující se společným výskytem dysplazie nehtů a kostních abnormalit (především absencí či hypoplazií česek). Postižení ledvin s klinicky zřetelnými projevy se vyskytuje u méně než poloviny nemocných s NPS. Nefropatie má obvykle benigní průběh; u méně než 5 % pacientů dochází k rozvoji chronické renální nedostatečnosti. Při EM vyšetření BM glomerulů lze pozorovat typické změny na BM glomerulů – nahromadění svazků fibril kolagenu III.

Dědičné formy nefrotického syndromu

Dalším ze syndromů, které se v posledních letech stále častěji zkoumají z genetického hlediska je nefrotický syndrom (NS) vzniklý na podkladě minimálních změn glomerulů nebo fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS). Výskyt familiárního NS lze odhadnout přibližně na 3–5 %. Typ dědičnosti bývá autozomálně dominantní (AD) nebo autozomálně recesivní (AR), histologický nálezy má převážně charakter FSGS a je většinou rezistentní na terapii kortikoidy. Většina případů geneticky vázaného NS se projeví v dětském věku nebo adolescenci. Vrozený defekt ovlivňuje funkci podocytů v bazální membráně glomerulů. Nyní rozeznáváme 7 genů, jejichž mutace může vést ke vzniku NS, tři nejdůležitější z nich, které hrají výjimečnou roli i při vzniku NS dospělých pacientů, jsou NPHS2 gen, ACTN4 gen a gen kódující kalciový kanál TRPC6 (transient receptor potential channel). Proteiny kódované geny NPHS2 – podocin (2) a genem ACTN4 – alfa aktinin 4 významně ovlivňují funkci podocytů. TRPC6 kanál ovlivňuje vstup kalciových iontů do buněk. Mutace NPHS2 genu způsobují NS AR typu rezistentní na terapii kortikosteroidy (i na terapii alkylačními látkami). Mutace NSPH2 genu byla nalezena u 20–30 % pacientů s kortiko-rezistentním NS sporadického výskytu. Tito pacienti mají minimální riziko rekurence FSGS po transplantaci. Imunosupresivní terapie by měla být u těchto pacientů co nejvíce omezena. AD forma FSGS se liší od AR formy pozdějším nástupem (v dospělosti). Zatím byly popsány pouze jednotlivé mutace v ACTN4 genu (4). Další gen zodpovědný za AD formu FSGS byl nalezen na chromozomu 11q21, kódující vápníkový kanál

TRPC6. Mutace v tomto genu popsané v několika rodinách (8) vedou k vyššímu toku kalciových iontů do buněk, což vede k ovlivnění objemu buněk, imunologické odpovědi, migrace buněk a proliferace.

Dále existují samozřejmě genetické příčiny minerálových abnormalit způsobené tabulárními defekty, genetické příčiny urologických onemocnění (dědičné formy urolitiázy) a další vzácná enzymatická onemocnění, které také mohou vést k selhání ledvin. Vrozené a dědičné onemocnění provázejí jedince prakticky celý život, poznamenávají mnoho dalších rodinných příslušníků, mají často svou specifiku psychologickou. Nelze rovněž opomenout specifickou sociální problematiku a významný dopad ekonomický. Při zjištění pozitivní rodinné anamnézy ohledně dědičných chorob ledvin nebo abnormalit v močovém sedimentu (eventuálně při zjištění již zhoršené funkce ledvin) by měl praktický lékař odeslat pacienty k dovyšetření a dispenzarizaci do nefrologických porad. Zde potom dojde k upřesnění stadia postižení, jsou zavedena často dlouhodobá preventivní a léčebná opatření. Důležitou součástí nefrologické dispenzarizace je pak diskuze o prognóze onemocnění a o rizicích pro další potomky.

*Článek podporován grantem IGA NR/9523-3
a VZ MSMT 0021620806.*

MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
Nefrologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, Praha 2
e-mail: jreiterova@seznam.cz

Literatura

1. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science* 1990; 248: 1224–1227.
2. Bertelli R, Ginevri F, Caridi G. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1314–1321.
3. Feather SA, Malcolm S, Woolf AS, et al. Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous, with a locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1420–1425.
4. Kaplan MJ, Kim SH, North KN, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Genet* 2000; 24: 251–256.
5. Merta M, Reiterová J, Štekrová J. Polycystická choroba ledvin. *Interní Med* 2007; 6: 283–287.
6. Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, Antignac C, Gubler MC, et al. Identification of mutations in the alpha 3 (IV) and alpha 4 (IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat Genet* 1994; 8: 77–82.
7. Van den Abbeele AD, Treves ST, Lebowitz R, et al. Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patients with known reflux: radionuclide cystography. *Pediatrics* 1987; 79: 147–153.
8. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005; 17: 1801–1804.