

Pregledni članek / Review article

AVTOSOMNO RECESIVNA IN AVTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA LEDVIČNA BOLEZEN PRI OTROCIH – KRATEK PREGLED

AUTOSOMAL RECESSIVE AND AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN – A SHORT OVERVIEW

A. Gregorič

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija

IZVLEČEK

V otroškem obdobju se pri različnih boleznih pojavijo ledvične ciste, ki jih običajno razvrstimo v dve skupini: dedne cistične ledvične bolezni in druge cistične bolezni ledvic. Dedne cistične ledvične bolezni lahko na splošno razlikujemo od avtosomne recesivne policistične ledvične bolezni (ARPLB) in avtosomno dominantne policistične ledvične bolezni (ADPLB) glede na anamnezo, klinični pregled, uporabljene slikovne diagnostične metode (ultrazvok, računalniška tomografija, magnetna resonanca), laboratorijske rezultate, neledvične klinične značilnosti in glede na presejanje staršev, ki so starejši od 40 let. Možno je tudi genetsko testiranje in preimplantacijsko genetsko diagnosticiranje pri umetni oploditvi. Ledvične biopsije ne uporabljamo pogosto. Trenutno razvijajo številne poskusne terapevtske modele, ki bi lahko v bližnji prihodnosti zavrla razvoj in rast cist. V članku predstavljamo dve monogeni cistični ledvični bolezni, ARPLB in ADPLB, in njune posebne značilnosti.

Ključne besede: avtosomno recesivna policistična ledvična bolezen, avtosomno dominantna policistična ledvična bolezen, otroci, diferencialna diagnostika.

ABSTRACT

Many paediatric diseases demonstrate renal cysts and they are usually classified as inherited cystic kidney diseases and other cystic kidney diseases. Inherited cystic kidney diseases can generally be distinguished from autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) and autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) by the history, physical examination, imaging studies (ultrasound, computed tomography, magnetic resonance), laboratory tests, nonrenal clinical characteristics and screening of parents who are more than 40 years old. Genetic testing and preimplantation genetic diagnosis with in vitro fertilization are available. Renal biopsy is not often used. Currently numerous experimental therapeutic models are being developed, which in the near future could inhibit the development and growth of cysts. In this article the two monogenic cystic kidney diseases, ARPKD and ADPKD, and their specific characteristics are presented.

Key words: autosomal recessive polycystic kidney disease, autosomal dominant polycystic kidney disease, children, differential diagnosis.

UVOD

Posebna skupina ledvičnih bolezni so cistične bolezni ledvic. Eno od razdelitev prikazujemo v Tabeli 1 (1, 2). Med dednimi cističnimi ledvičnimi boleznimi zavzemata posebno mesto avtosomno recesivna policistična ledvična bolezen (ARPLB) in avtosomno dominantna policistična ledvična bolezen (ADPLB), predvsem zato, ker ju zaradi njunih značilnosti na splošno enostavno razmejimo od drugih dednih cističnih bolezni ledvic oziroma ciliopatij. Kot vemo, so ciliopatije bolezni, ki nastanejo zaradi genetskih sprememb v sestavi in delovanju primarnih migetalk (cilijev), ki so prisotne na površini skoraj vseh celic pri sesalcih (3). Do nastajanja (ledvičnih) cist pride zato, ker so zaradi ciliarne disfunkcije motene signalne poti, ki normalno prenašajo signale preko migetalk v celice. Motnje v signalnih poteh vodijo v proliferacijo celic in tvorbo cist (1).

V prispevku podrobno prikazujemo monogeniski bolezni ARPLB in ADPLB, njune genetske in epidemiološke značilnosti, klinično sliko, diagnosticiranje in zdravljenje.

AVTOSOMNO RECESIVNA POLICISTIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Genetika in epidemiologija

ARPLB (OMIM 263200) nastane zaradi mutacij v enem samem genu, PKHD1 (*Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1*), ki leži na kromosomu 6p211-p12 in kodira membransko beljakovino še neznanne funkcije fibrocistin (4). Za bolezen so značilne vretenaste razširitve distalnih tubulov in zbiralc (1–2 mm velike mikrociste, ki povzročajo izjemno povečane ledvice in lahko celo ledvično odpoved) ter razširitve (disgenezije) žolčevodov, ki so lahko vzrok fibroze jeter. Prevalenca ARPLB je približno en primer bolezni na 20.000 živorojenih otrok, ocenjujejo pa tudi, da je razmerje heterozigotov v populaciji 1:70 (5).

PKHD1 je velik, kompleksen gen, njegove mutacije pa so razporejene po celem genu. Mutacije ugot-

ovljamo s pomočjo molekularnih diagnostičnih metod, ki dajejo zanesljive rezultate pri 85 % primerov. Molekularnega testiranja (tj. neposrednega določanja mutacij ali analize »linkage«) pa ne priporočamo pri tistih bolnikih, pri katerih lahko postavimo diagnozo z anamnezo, s kliničnim pregledom, slikovnim diagnosticiranjem in (redko) z biopsijo (6). Pri ARPLB lahko opravimo tudi prenatalno genetsko diagnosticiranje. Če bolezen povzroča ena sama mutacija, je postopek molekularnega diagnosticiranja relativno enostaven. Če pa je bolezen posledica številnih različnih mutacij v enem samem genu, postane genetsko testiranje zelo zapleteno, dolgotrajno in drago (7).

Ti postopki so tudi osnova za preimplantacijsko genetsko diagnosticiranje in za umetno oploditev (3). Pred molekularnimi testiranjem se morajo v proces genetskega svetovanja, ki ni enostaven, vključiti vsi prizadeti družinski člani.

Klinične značilnosti

Osnova kliničnih znakov ARPLB so cistične razširitve distalnih tubulov in zbiralc ter disgenezija žolčevodov.

Čeprav je klinična slika bolezni dokaj spremenljiva, večino bolnikov odkrijemo že med nosečnostjo (z ultrazvočno preiskavo) ali ob rojstvu. Značilni klinični znaki so: zelo povečane ehogene ledvice, ki jih lahko tipamo, oligohidramnion, pljučna hipoplazija z dihalno stisko, ledvična odpoved, hipertenzija in Potterjev fenotip (8). Najznačilnejši znaki bolezni jeter so razširjeni žolčevodi (Carolijeva bolezen, fibroza jeter, portalna hipertenzija, varice požiralnika in holangitis) (5, 9).

Zaradi izboljšanih metod neonatalnega intenzivnega zdravljenja se je preživetje novorojenčkov z ARPLB izboljšalo, a jih še vedno 25–30 % umre (zaradi dihalne stiske). Pri približno 50 % otrok, ki preživijo obdobje novorojenčka, v prvem desetletju doživi končno ledvično odpoved. Pri preostalih 20–25 % otrok je prisotna značilna prevladujoča jetrna patologija (hepatosplenomegalija, tumorji

jeter itd.), ledvična prizadetost pa je nekoliko manj izražena (3, 10).

Diagnosticiranje

Za potrditev diagnoze ARPLB pride v poštev predvsem ultrazvočna preiskava, s katero lahko odkrijemo ciste velikosti 1–1,5 cm, računalniška tomografija, ki prikaže ciste velikosti 1–1,5 cm, in magnetnoresonančno slikanje, ki je bolj občutljiva metoda. V klinični praksi najpogosteje uporabljamo naslednja klinična merila (11):

1. Z ultrazvočno preiskavo ugotavljamo povečane ehogene ledvice s slabo kortikomedularno diferenciacijo.
2. Prisotnost enega ali več v nadaljevanju naštetih meril:
 - nobeden od staršev nima ledvičnih cist, posebno če so starejši od 40 let;
 - klinični, laboratorijski ali radiološki znaki jetrne fibroze;
 - drugi znaki bolezni jeter;
 - sorojenec, ki ima potrjeno diagnozo ARPLB;
 - krvno sorodstvo staršev.

Če bolnik izpolnjuje našeta klasična merila, ledvična oziroma jetrna biopsija nista potrebni. To velja tudi za tiste bolnike, pri katerih smo bolezen potrdili genetsko. Klinične značilnosti, ki nam lahko pomagajo pri razlikovanju ARPLB in ADPLB, prikazujemo v Tabeli 2 (2).

Zdravljenje

Najhujše prizadete novorojenčke z dihalno stisko zdravimo z umetnim predihavanjem. Občasno pride v poštev enostranska in obojestranska nefrektomija z nadomestnim zdravljenjem (dializa, presaditev ledvic), hranjenje po nazogastrični sondi in drugi dosežki sodobne pediatrične intenzivne terapije. Bolniki s hujšo obliko kronične ledvične bolezni potrebujejo zdravljenje z rastnim hormonom in eritropoetinom. Pri hipertenziji uporabljamo zaviralce angiotenzinske konvertaze ali blokatorje angioten-

zinskih receptorjev. Ob prizadetosti jeter pri portalni hipertenziji naredimo porto-sistemski obvod, holangitis (iz katerega se lahko razvije sepsa) pa zahteva zdravljenje z antibiotiki in profilaktično zdravljenje (1, 2, 8, 10, 11). Poskusi, da bi z določenimi snovmi zavrla rast cist, so v začetni fazi (3).

AVTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Genetika in epidemiologija

ADPLB (OMIM 173900; 173910) nastane zaradi mutacij v enem od dveh genov – PKD1 ali PKD2. PKD1 kodira membranski protein policistin 1, PKD2 pa policistin 2, ki predstavlja kationski kanal, ki je prepusten za kalcij. ADPLB je najpogostejša dedna ledvična bolezen pri človeku in je pri odraslih eden glavnih vzrokov za končno ledvično odpoved. Incidenca ADPLB je približno en primer bolezni na 400 živorojenih otrok (12). ADPLB se v veliki večini primerov začne v odrasli dobi, zanjo pa so značilne ciste v obeh ledvicah, ki nastanejo v vseh predelih nefrona in se postopno povečujejo, prizadeti pa so tudi nekateri drugi organi (13).

ADPLB v prvih desetletjih običajno ne povzroča simptomov, 2–5 % bolnikov z ADPLB pa zbolijo za hudo neonatalno obliko bolezni z visoko smrtnostjo, ki je enaka kot pri ARPLB. V tem primeru se ADPLB razlikuje od ARPLB samo glede na histološko in genetsko analizo (14). Približno 85 % bolnikov ima mutacije v genu PKD1 (na kromosomu 16p13.3), približno 15 % pa v genu PKD2 (na kromosomu 4q21) (15). Prizadetost zaradi bolezni je hujša pri fenotipu PKD1 kot pri fenotipu PKD2, saj končna ledvična odpoved nastopi v povprečju 20 let prej kot pri fenotipu PKD2 (16).

Molekularno genetsko diagnosticiranje (analiza »linkage« in neposredno določanje mutacij) uporabljamo tudi pri ADPLB, in sicer z več kot 90-odstotno zanesljivostjo. Res pa je, da diagnozo običajno postavimo na osnovi rezultatov slikovnih diagnostičnih metod pri otrocih in starših ter na osnovi družinske anamneze in kliničnih ugotovitev (17).

Prenatalno in preimplantacijsko genetsko diagnosticiranje ter genetsko svetovanje potekajo pri ADPLB podobno kot pri ARPBL (18).

Klinične značilnosti

ADPLB je sistemska nepredujoča bolezen, ki se običajno pojavi v tretjem ali četrtem desetletju življenja. Zanj so značilne ciste v obeh ledvicah, ki se postopno povečujejo in množijo. Poleg ledvic so prizadeti tudi drugi organi, kjer opazamo karakteristične spremembe: ciste v jetrih, trebušni slinavki, vranici in jajčnikih. Prisotne so tudi žilne anomalije, kot so cerebralne anevrizme, razširitev aorte, disekcija aorte, prolaps mitralne zaklopke. Pogoste so kile, divertikli črevesa, za bolezen pa je značilen tudi zgodnji začetek hipertenzije (13).

Znaki ledvične prizadetosti so hematurija, bolečine v ledjih (širjenje cist), okužba sečil, urolitiza, hipertenzija in ledvična odpoved. Glomerulna filtracija je pri večini bolnikov ohranjena do 30. oziroma 40. leta. Pri starosti 60 let pri približno polovici bolnikov z ADPLB že nastopi končna ledvična odpoved. (19).

Najpogostejši klinični znak zunaj ledvic so ciste v jetrih. Običajno so benigne in ne prizadenejo jetrne funkcije. Najdemo jih pri 55 % bolnikov v starostnem obdobju 15–25 let (20). Prisotnost cist v jetrih in trebušni slinavki je ena od značilnosti, ki diferencialnodiagnostično kaže, da gre za na ADPLB in ne ARPLB (2).

Pri bolnikih z ADPLB se hipertenzija razvije prej kot pri ostali populaciji in napreduje do končne ledvične odpovedi in povzroča srčno-žilne zplete (21). Ambulantno merjenje krvnega tlaka je pri precejšnjem deležu normotenzivnih mladih odraslih z ADPLB pokazalo prehipertenzijo in premajhen padec nočnega krvnega tlaka (22).

Pri bolnikih z ADPLB se v približno 8 % pojavljajo znotrajlobanjske anevrizme, ki jih je več v določenih družinah. Presejanje na prisotnost znotrajlo-

banjskih anevrizem priporočamo pri starosti 20 let in pri tistih bolnikih, ki imajo pozitivno družinsko anamnezo (20).

ADPLB bolezen, ki se običajno pojavi pri odraslih, pri 2–5 % bolnikov pa že intrauterino ali v otroštvu. Tako lahko srečujemo prizadetost različnih stopenj: od hude neonatalne prizadetosti, ki je ne moremo razlikovati od ARPLB, do ledvičnih cist pri mladostniku, ki je sicer brez simptomov in boleznih, ki je klinično nema do odrasle dobe (3, 14).

Diagnosticiranje

Tudi za razpoznavanje ADPLB uporabljamo slikovne metode: ultrazvočno preiskavo, računalniško tomografijo in magnetno resonanco. Magnetnoresonančno slikanje je najbolj natančna, a tudi najdražja slikovna metoda. Zaradi enostavne izvedbe in široke uporabnosti ter nizke cene pa ostaja v klinični praksi za diagnosticiranje ADPLB najbolj uporabljena slikovna metoda ultrazvočna preiskava. Vendar ultrazvočna preiskava in tudi druge posamezne klinične značilnosti niso dovolj za zanesljivo potrditev diagnoze ADPLB pri otrocih in mladostnikih. Pri diagnosticiranju ADPLB upoštevamo celoto kliničnih meril (anamneza, klinični status itd.), v pomoč pa so tudi merila, ki smo jih navedli pri diagnosticiranju ARPLB in v Tabeli 2. Pred 40. letom starosti ADPLB ne moremo izključiti.

Zdravljenje

Trenutno še ne poznamo specifičnega zdravljenja ADPLB in ARPLB, s katerim bi lahko zaustavili nastanjanje oziroma širjenje cist, čeprav v zadnjih časih na tem področju poteka obsežno raziskovalno delo (23). Zato je zdravljenje zaenkrat še vedno simptomatsko in zajema predvsem skrbno zdravljenje povišanega krvnega tlaka, bolniki pa se morajo izogibati nefrotoksičnih sredstev. Pri končni ledvični odpovedi prideta v poštev dializa in presaditev ledvic.

Tabela 1. Razdelitev najpogostejših cističnih bolezni ledvic (1,2).
Table 1. Classification of most common cystic kidney disease (1,2).

1. Dedne cistične bolezni ledvic
avtosomno recesivna policistična ledvična bolezen
avtosomno dominantna policistična ledvična bolezen
glomerulocistična ledvična bolezen
tuberozna skleroza
nefronoftiza
von Hippel-Lindauov sindrom
Bardet-Biedlov sindrom
Jeuneov sindrom
Meckel-Gruberjev sindrom
Orofacialni digitalni sindrom tipa 1
Zellwegerjev cerebrohepatorenalni sindrom
trisomija 9 in trisomija 13
2. Druge cistične bolezni ledvic
enostavne ciste
multicistična displastična ledvica
cistična displazija
pridobljena cistična bolezen ledvic

Zaključek

ARPLB in ADPLB sta posebni skupini dednih cističnih ledvičnih bolezni. V članku prikazujemo njune značilnosti, po katerih ju lahko relativno enostavno razlikujemo od drugih dednih ledvičnih bolezni. Navajamo tudi genetske, epidemiološke, klinične, diagnostične in terapevtske posebnosti, po katerih se razlikujejo med seboj. Pri zdravljenju ARPLB in ADPLB si lahko kmalu obetamo konkretne rezultate posameznih terapevtskih modelov, ki bi lahko odkrili način, kako zavreti rast in razvoj cist.

LITERATURA

1. Rees L, Webb NJA, Brogan PA, eds. Paediatric nephrology. 1st ed. Oxford: Oxford University Press, 2007: 185-92.
2. Dell KM, Sweeney WE, Avner ED. Polycystic kidney disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. Pediatric nephrology. Vol 1. 1st ed. Berlin: Springer, 2009: 849-87.
3. Sweeney WE, Avner ED. Diagnosis and mana-

Tabela 2: Klinične značilnosti, ki so lahko v pomoč pri razlikovanju med ARPLB in ADPLB. Nobena posamezna ugotovitev ni diagnostična (2).

Table 2. Clinical features which can help differentiate between ARPKD and ADPKD, although no single finding is diagnostic (2).

Glavne klinične značilnosti pri ARPLB in ADPLB
povečane ledvice
povišan krvni tlak (hipertenzija)
motena koncentracija urina
sterilna piurija
klinične značilnosti, ki kažejo bolj na ARPLB kot na ADPLB
začetek pri novorojenčku
končna ledvična odpoved že v otroštvu
hepatosplenomegalija
portalna hipertenzija in varice požiralnika
bakterijski holangitis
negativna družinska anamneza (starši in stari starši nimajo ledvičnih cist)
Klinične značilnosti, ki kažejo bolj na ADPLB kot na ARPLB
pozitivna družinska anamneza (starši, tete in strici, stari > 40 let, in/ali stari starši imajo ledvične ciste)
ciste zunaj ledvic (jetra, trebušna slinavka)
anevrizme v možganih
prizadetost samo ene ledvice
hematurija
okužbe sečil

- gement of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 675-92.
4. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002; 30: 259-69.
 5. Zerres K, Mucher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schoneborn S, Heikkilä P et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience and fetal morphology. *Am J Med Genet* 1998; 76: 137-44.
 6. Harris PC, Rossetti S. Molecular diagnostic for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 197-206.
 7. Zerres L, Senderek J, Rudnik-Schoneborn S, Eggerman T, Kunze J, Mononen T et al. New options for prenatal diagnosis in autosomal recessive polycystic kidney disease by mutation

- analysis of the PKHD1 gene. *Clin Genet* 2004; 66: 53-7.
8. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003; 111: 1072-80.
 9. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB et al. Clinical and molecular characterizations defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine* 2006; 85: 1-21.
 10. Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 302-6.
 11. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Deget F, Holtkamp U, Brodehl J, Geisert J et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Acta Paediatr* 1996; 85: 437-45.
 12. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: The polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005; 67: 1234-47.
 13. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2009; 60: 321-37.
 14. Sedman A, Beli P, Manco-Johnson M, Schrier R, Warady BA, Heard ED et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood: a longitudinal study. *Kidney Int* 1987; 31: 1000-5.
 15. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, Cramer BC, McManomon PJ, Gault MH et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1085-90.
 16. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Comprehensive molecular diagnosis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2143-60.
 17. Zhao X, Paterson AD, Zahirich A, He N, Wank K, Pei Y. Molecular diagnostic in autosomal dominant polycystic kidney disease: utility and limitation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 146-52.
 18. Pei Y, Watnik T. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 140-52.
 19. Chapman AB, Schrier RW. Pathogenesis of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 1991; 11: 653-60.
 20. Rizk D, Chapman A. Treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the new horizon for children with ADPKD. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1029-36.
 21. Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1029-34.
 22. de Almeida EA, de Oliveira EI, Lopes JA, Almeida AG, Lopes MG, Prata MM. Ambulatory blood pressure measurement in young normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Rev Port Cardiol* 2007; 26: 235-43.
 23. Patel V, Chowdhury R, Igarashi P. Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 99-106.

Kontaktna oseba / Contact person:

Prof. dr. Alojz Gregorič, dr. med., višji svetnik
Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta
Slomškov trg 15
SI-2000 Maribor
e-mail: rebeka.vidovic@ukc-mb.si

Prispelo / Received: 3. 2. 2012

Sprejeto / Accepted: 9. 3. 2012