Od retardace růstu k transplantaci ledviny

MUDr. Zuzana Konečná¹, prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.², MUDr. Dana Dostálková³

¹Dětské oddělení, Uherskohradištská nemocnice, a. s.

²Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

³Pediatrická klinika – ambulance dětské nefrologie, FN Brno

Nefronoftíza (NPHP) je dědičně podmíněné onemocnění, u kterého dochází k postupné cystické degeneraci funkčního parenchymu ledvin a jeho postupné nahrazování fibrózní tkání. Onemocnění vede k chronickému selhání ledvin. Podle průběhu je choroba rozdělována na tři typy – infantilní, juvenilní a adolescentní. Kromě renálního postižení jsou u 1/3 nemocných přítomny i extrarenální příznaky (např. polydaktylie, kolobomy, duševní opoždění, postižení jater). Diagnostika v časnějších fázích je velmi obtížná, neboť pacienti mají dlouhou dobu vývoje choroby zcela normální nálezy při vyšetření moči a může na ni upozorňovat pouze porucha koncentrační schopnosti vedoucí k polyurii a následně polydipsii. Ale ani při včasném rozpoznání diagnózy zatím nejsou k dispozici zásadní léčebná opatření pro zpomalení progresu onemocnění před zařazením do dialyzačně transplantačního programu.

Klíčová slova: nefronoftíza, cystické onemocnění ledvin, ciliopatie, chronické renální selhání.

From growth retardation to kidney transplantation

Nephronophthisis (NPHP) ranks among serious hereditary childhood kidney diseases characterized by a progressive cystic degeneration of functional renal parenchyma and its gradual replacement by a fibrous tissue. It results in a chronic kidney disease (CKD). According to its development three types of the disease can be distinguished: infantile, juvenile and adolescent. Apart from a renal impairment, one-third of patients show extrarenal symptoms (for example polydactyly, coloboma, mental retardation, hepatopathia). Diagnosis in the early stages is highly difficult as patients' urine indicates utterly normal findings in urine tests for a long period of the development of the disease and the disorder can only be indicated by concentration ability disorder leading to polyuria and consequent polydipsia. Yet so far, even in the early determination of diagnosis, there are no essential remedial measures to slow down the progression of the disease prior to inclusion in the dialysis transplant program.

Key words: nephronophthisis, cystic kidney disease, ciliopathy, chronic renal failure.

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je relativně nové pojmenování (uvedeno prvně roku 2002) používané v odborné terminologii. CKD nahradil dříve používané termíny chronické selhání ledvin a chronická renální nedostatečnost. Označení CKD začalo být preferováno především proto, že hodnotí vývoj změn glomerulární filtrace a s tím spojený rozvoj komplikací, ke kterým v průběhu CKD dochází. Etiologicky jsou u dětí nejčastější příčinou CKD vrozené anomálie ledvin/močových cest a dědičné choroby led-

vin. Některé z těchto chorob přitom mohou po relativně dlouhou dobu probíhat asymptomaticky, vč. normálního nálezu při vyšetření moči. Dokladem je i naše pozorování.

Kazuistika

Třináctiletá dívka (ročník 1998, antropometrické údaje viz obrázek 1 – růstový graf) byla odeslána do nefrologické ambulance pro záchyt zvýšených hodnoty urey (7,4 mmol/l) a kreatininu (112 mol/l) v séru, krevní obraz byl bez odchylek. Abnormální hodnoty byly zjištěny

během krevních odběrů v endokrinologické ambulanci, kam byla dívka primárně odeslána pro retardaci růstu zjištěnou při preventivní prohlídce ve 13 letech. U pacientky výškový propad pod 3. percentilem (142 cm), váha (37 kg) se drží v pásu mezi 3. a 10. percentilem. Rodinná a osobní anamnéza děvčete byla bez pozoruhodností, v rodině se nevyskytuje žádná nefropatie. V dosavadním průběhu života nebyla dívka vážněji nemocná, očkována byla podle platného očkovacího schématu, nebyla v dlouhodobém sledování pro některá jiná onemocnění a neměla

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Zuzana Konečná, konecnaz@nemuh.cz
Dětské oddělení, Uherskohradištská nemocnice, a. s.
J. E. Purkyně 365, 686 68 Uherské Hradiště

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2017; 18(3): 182–185
Článek přijat redakcí: 6. 2. 2017
Článek přijat k publikaci: 12. 4. 2017

Obr. 1. Růstový graf

žádnou trvalou farmakoterapii. Mladší sestra děvčete (ročník 2007) byla doposud podobně hodnocena jako zdravá. Zvýšené hodnoty urey (7,3 mmol/l) a kreatininu (132 mmol/l), včetně zvýšeného ASLO (724 IU/ml) byly u pacientky zaznamenány již o rok dříve, ale po přeléčení antibiotikem (pravděpodobně pro interkurentní infekci dýchacích cest) došlo k jejich normalizaci (konkrétní data nejsou již k dispozici) a další laboratorní kontrola provedena nebyla. Standardní vyšetření moči (chemicky a sediment) bylo s normálním nálezem. Při iniciálním kontaktu v nefrologické ambulanci uváděla dívka, že vypije cca 3 l tekutin za den (údaj o délce trvání polydipsie již také není k dispozici) a zejména v odpoledních hodinách se cítí unavená a musí jít spát, nykturie 1x za noc. Při fyzikálním vyšetření nebyl u děvčete zjištěn žádný abnormální nále (kromě patologické růstové křivky) a také její krevní

tlak byl normální (hodnoceno podle tabulek pro pohlaví/věk/tělesná výška), ABPM nebylo indikováno. Při následné hospitalizaci byly prokázány tyto nálezy: normochromní a normocytární anémie (hemoglobin 98 g/l, RBC $3,62 \times 10$ na 12/l, WBC $6,4 \times 10$ na 9/l, MCV 81 fL, MCH 27 pg, MCHC 332 g/l); zvýšená sérová koncentrace urey (9 mmol/l) a kreatininu (166 μ mol/l); hyperfosfatémie (1,57...1,94 mmol/l), Na 145 mmol/l, K 3,7...4,2 mmol/l, Ca 2,53 mmol/l, Cl 104 mmol/l, ASTRUP bez acidózy (pH 7,41, pO₂ 9,1 kPa, pCO₂ 5,5 kPa, bikarbonáty 25,7 mmol/l, BE +1 mmol/l), AST 0,47 μ kat/l, ALT 0,25 μ kat/l, ALP neodebráno, zvýšená hladina parathormonu v krvi (33,2 pmol/l, norma 1,6–6,9 pmol/l); snížená glomerulární filtrace (42 ml/min/1,73 m²; vyšetřeno jako kreatininová clearance s 24hod. sběrem moči); nízká osmolalita prvního ranního vzorku moči (opakovaně: 173...140...192 mosm/kg).

Chemické vyšetření moči a močového sedimentu bylo s normálním nálezem, proteinurie/24 h byla 170 mg. Na UZ ledvin popsána zvýšená echogenita parenchymu se setřelou kortiko-medulární diferenciací, bez cystických změn. Při statické scintigrafii ledvin nebyla žádná abnormita zachycena (ledviny obvyklého uložení a tvaru, stejné velikosti bilat., bez jednoznačných defektů typu jizev a jiné event. patologie v kumulaci radiofarmaka, podíl funkce levá ledvina 47% a pravá ledvina 53%). Oční vyšetření s fyziologickým nálezem. Echokardiografie provedena nebyla. K objasnění CKD byla proto provedena renální biopsie, která nález hodnotila jako chronickou tubulointersticiální nefritidu. Výsledky provedených vyšetření odpovídaly 3. stupni CKD, a byla proto zahájena odpovídající konzervativní léčba – dieta s omezeným příjmem fosforu, pouze lehká tělesná aktivita a farmakoterapie (calcium carbonicum, kys. listová, calciatriol, vitamin B6, alopurinol). Současně byla ve spolupráci s endokrinologem zahájena léčba růstovým hormonem v dávkování podle doporučení pro CKD. S přihlédnutím k tomu, že podle provedených vyšetření jsme v rámci diferenciální diagnostiky CKD pomýšeli, že u dívky by se s největší pravděpodobností mělo jednat o NPHP, byla provedena molekulárně genetická analýza. Výsledek tohoto vyšetření prokázal homozygotní mutaci genu *NPHP1* (exon 20, 5, 7). Pacientka byla pravidelně sledována v nefrologické ambulanci. V průběhu tohoto sledování byla zahájena léčba anémie (RBC $3,11 \times 10$ na 12/l, HbG 88 g/l) erythropoetinem s pozitivním efektem (RBC 3,37...3,86...3,92...4,58...5,11 $\times 10$ na 9/l, HbG 94...108...113...137...154 g/l) a vzhledem k průkazu především nočních vysokých hodnot TK (16. měsíc nefrologické dispenzarizace) při 24hod. monitorování také léčba hypertenze.

U děvčete docházelo k postupné progresi CKD, a proto byla před plánovaným zařazením do chronického dialyzačně-transplantačního programu vyšetřena na Pediatrické klinice ve FN Motol. Na tomto pracovišti byla u pacientky s odstupem necelých 2,5 roků od první návštěvy v nefrologické ambulanci zahájena peritoneální dialýza (PD). Průběh léčby PD byl komplikován rozvojem peritonitidy, ale tuto komplikaci se podařilo léčebně zvládnout aplikací antibiotik. S odstupem 11 měsíců od zahájení PD byla u dívky, které v té době bylo 16 roků provedena transplantace ledvin (Tx), použita byla kadaverózní

Tab. 1. Syndromy spojené s nefronoftózou

Název onemocnění	Dědičnost	Výskyt	Renální projev	Extrarenální projevy
Meckelův-Gruberův syndrom	AR	1:9000	Bilaterální renální cysty	Okcipitální encefalokéla, hydrocefalus, poly/syndaktylie, kongenitální jaterní fibróza
Jeuneův syndrom = asfytická torakální dysplazie	AR	1:70 000	Bilaterální renální cysty různé velikosti	Úzký hrudník, krátká žebra, zkrácení dlouhých kostí HK i DK, plicní hypoplazie, recidiv. pneumonie
Von Hippel-Lindau syndrom	AD	1:30 000–50 000	Renální cysty	Hemangioblastomy mozku a sítnice, pankreatické cysty
Branchio-oto-renální syndrom	AD	1:40 000	Renální ageneze, hypoplazie, cystická dysplazie	Preaurikulární kožní výrůstky, preaurikulární a krční píštěle
Zellwegerův syndrom	AR	1:100 000	Renální cysty různé velikosti	Hepatosplenomegalie, anomálie CNS
Bardetův-Biedlův syndrom	AR	1:100 000	Renální cysty, hypodysplazie	Poly/syndaktylie, obezita, hypogenitalismus, mentální anorexie
Joubertův syndrom	AR	1:100 000	Bilaterální cysty různé velikosti	Anomálie CNS, kongenitální jaterní fibróza, polydaktylie
Senior – Løken syndrom	AR	1:1 000 000	Nefronoftíza	Retinitis pigmentóza

ledvina. Nástup funkce transplantované ledviny byl příznivý, diuréza byla dostatečná a za necelý měsíc od transplantace došlo k normalizaci sérových koncentrací urey (5,4 mmol/l) a kreatininu (50 µmol/l). Imunosupresivní léčbu (kortikoidy, takrolimus, mykofenolát mofetil) pacientka velmi dobře tolerovala a byla později propuštěna domů, resp. do dalšího odborného sledování již na vyšším pracovišti. V době, kdy byla u dívky potvrzena diagnóza NPHP1, jsme vyšetřili její mladší sestru (ročník 2007). Toto děvče mělo normální sérové koncentrace urey, kreatininu i hodnotu kreatininové clearance (1,73 ml/s), zcela normální nález při chemickém vyšetření moče a močového sedimentu. Krevní obraz v normě, UZ urotraktu bez zachycené patologie. 24hodinový monitoring krevního tlaku hypertenzi neprokázal. Jedinou laboratorní odchylkou byla porušená koncentrační schopnost ledvin (osmolalita prvního ranního vzorku moče se pohybovala v rozmezí 280–580 mosm/kg). Bilance tekutin za 24 hodin vyrovnaná, bez nykturie. Koncentrační test po DDAVP se vzhledem k opakovanému průkazu nízkých hodnot ranních osmolalit moče neprováděl. I u této dívky byla molekulárně genetickým vyšetřením prokázána NPHP1, a proto je dosud pravidelně sledována v odborné ambulanci – nicméně její prognóza není příznivá a i zde očekáváme zařazení do dialyzačního/ transplantačního programu.

Diskuze

Nefronoftíza (NPHP) patří mezi geneticky podmíněné nefropatie s postupnou cystickou degenerací a náhradou funkčního renálního parenchymu fibrotickou tkání.

Nefronoftíza patří mezi autozomálně recesivní onemocnění, udávaná prevalence je 1:50 000 živě narozených – jedná se o nejčastější monogenní příčinu vedoucí k chronickému selhání ledvin (ESRD) v dětství.

Obr. 2. Schéma struktury ciliární buňky

Závažnost NPHP je především v tom, že i přes progresi postižení ledvinových funkcí mají nemocní dlouhou dobu zcela normální nálezy v moči. Onemocnění tak může probíhat silentně, především však není známa cesta, jak zpomalit rychlou progresi do ESRD (obvykle 2–3 roky od prvního zjištění).

Patofyziologickým podkladem NPHP je mutace genů kódující strukturální proteiny, které vytvářejí morfológickou a funkční strukturu primárních cílií. Cílija jsou drobné buněčné organely, které se nacházejí na zevní membráně buněk a jejich rozhodující funkcí je přenos molekulárních signálů mezi buňkami a intercelulárním prostředím. Základem pro vývoj cílije je bazální tělísko, z jehož distálního konce vyrůstá axonema. Axonema bičíku primárního cílije je složena z 9 dvojic mikrotubulů. Tato sestava se označuje jako 9+0. U pohyblivých cílií je přítomen ještě centrální pár, sestavu proto označujeme jako 9+2 (viz obrázek 2). Transport molekul uvnitř cílije se nazývá intraflagelární, molekuly směřující k vrcholu cílije jsou dopravovány motorickým proteinem kinesin, opačným směrem pak proteinem dynein. Dvojice mikrotubulárního skeletu pak propojují nexinové spojky a radiální paprsky.

Cílija se uplatňují v delikátních procesech, jakými je např. transport hormonů a proudění tekutiny v intersticiu, vykonávají však i funkci mechano-/osmo-/chemoreceptorů. Jsou považovány za klíčovou jednotku v řízení nitrobuněčné signální kaskády. Následkem cíliární dysfunkce proto může být letální průběh příslušné choroby již v embryonálním nebo fetálním vývoji, ale také její závažný

průběh v postnatálním období. Nefronoftíza se spolu s dalšími jednotkami (autozom. dominantní polycystické onemocnění ledvin, autozomálně recesivní polycystické onemocnění ledvin a syndromy spojené s nefronoftíзой) řadí mezi ciliopatie charakterizované cíliární dysfunkcí. Vzhledem k tomu, že jsou cílie součástí téměř všech buněk, má toto onemocnění velmi variabilní fenotyp a mutace odpovědných genů způsobuje postižení různých tkání a orgánů, predominantně však ledviny, oko, játra a mozek.

Doposud bylo identifikováno 13 NPHP genů, přitom nejčastější je mutace genu *NPHP1* (20%). U velké většiny pacientů s klinickým a laboratorním nálezem, který odpovídá NPHP, však zůstává mutace dosud neobjasněna (70%). Je to doklad široké heterogenity tohoto onemocnění. Podle nástupu CKD je NPHP rozdělována na tři typy – infantilní, juvenilní a adolescentní. U infantilní formy dochází k CKD během prvních 3 měsíců života, v klinickém obraze dominuje především neprosívání, častější je současná přítomnost situs inversus. Juvenilní forma se v počátečních stadiích manifestuje polyurií, polydipsií, anémií, mírnou proteinurií, převážně mikroskopickou hematurií a nízkou osmolalitou moče. Při těchto nálezech nutno věnovat pozornost i event. extrarenálním příznakům, které jsou přítomny u 1/3 pacientů, jako jsou růstové a duševní opoždění, obezita, poruchy sluchu, postižení jater (kongenitální jaterní fibróza), poruchy zraku (retinitis pigmentosa), polydaktylie, kolobomy. Tyto extrarenální příznaky jsou vodítkem k zařazení pacienta do některého ze syndromů s obrazem NPHP.

Adolescentní forma má podobné příznaky jako forma juvenilní s nástupem příznaků a CKD obvykle kolem 19.–20. roku života.

Diagnostika NPHP je obtížná, neboť pacienti mají dlouhou dobu normální močové nálezy i při progresi nemoci. Jednoznačný patologický nález v rámci běžných analýz krve není. Na podkladě porušené koncentrační schopnosti ledvin bývá nezhřídka u pacientů s NPHP polyurie a polydipsie, resp. i enuréza. Proto je vhodné u všech enuretiků vyšetřit osmolalitu ranní moče, která bývá u nefronoftízy výrazně snižena, a zhodnotit přesnou bilanci tekutin. Nález při ultrasonografickém vyšetření ledvin není při NPHP typický, obvykle je zvýšená pouze echogenita ledvin, často až ve stadiu chronického selhání ledvin bývají přítomny cystické změny na rozhraní kůry a dřene. Při renální biopsii lze prokázat sklerotizující tubulointersticiální nefritidu s vývojem drobných cyst v kortikomedulární oblasti. Avšak ani tyto histologické změny nemusí být pro NPHP patognomické a nebo nemusí být vůbec zachyceny. K finálnímu určení diagnózy je možné molekulárně-genetické vyšetření. I to má však své limitace, protože nemusí genetickou mutaci zachytit (70%). Včasně stanovení diagnózy NPHP je důležité k zahájení léčby nastupující renální hypertenze, doprovodných extrarenálních příznaků, anémie, iontové dysbalance a příprava pacienta do dialyzačně-transplantačního programu. Neméně důležité je i plánování rodičovství v rodinách s dítětem postiženým nefronoftíзой. Specifická léčba, která by zpomalovala progredující ztrátu ledvinné funkce, zatím neexistuje.

LITERATURA

1. Nagyová G, Krajčivoá A, Ilencíková D, et al. Ciliopatie a polycystická choroba obličiek. *Pediatrica pre prax* 2012; 13: 152–155.

2. Seeman T, Janda J, et al. Dětská nefrologie, Mladá fronta a.s., 2015: 216–218, 344–364.

3. Habbig S, Liebau MC. Ciliopathies – from rare inherited cy-

stic kidney disease to basic cellular function. *Molecular and cellular Pediatrics* – mini-review, 2015.