

Polycystické obličky v detskom veku – široké spektrum prekrývajúcich sa ochorení

RNDr. Lucia Oravcová, PhD., RNDr. Katarína Skalická, PhD., MUDr. Gabriela Hrčková, prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.

Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb, Bratislava

Závažné formy polycystických obličiek so skorým nástupom v detskom veku predstavujú rozsiahlu skupinu ochorení s prekrývajúcim sa klinickým prejavom. Charakteristickým znakom sú zväčšené obličky so zníženou funkciou, ktoré môžu byť v prenatálnom období výsledkom Potterovej sekvencie. Etiológia tohto prejavu je však geneticky veľmi heterogénna a môže byť spôsobená poruchou širokej skupiny génov. Najčastejšou príčinou sú mutácie v géne *PKHD1*, ktoré vedú k vzniku autozómovo recesívnej formy polycystických obličiek (ARPKD). Takmer v rovnakom počte prípadov je klinický obraz prudkej formy polycystických obličiek s nástupom v detskom veku výsledkom porúch génov *PKD1* alebo *PKD2* asociovaných so vznikom autozómovo dominantnej formy ochorenia (ADPKD). Tieto mutácie často vznikajú *de novo* alebo môžu ovplyvniť obe alely a viesť k recesívnemu modelu dedičnosti. Poruchy génu *DZIP1L* sú pomerne novou príčinou tzv. *ARPKD-like fenotypu*. Včasnú a jednoznačnú diagnostiku týchto ochorení potvrdí genetické vyšetrenie. Súčasné možnosti sekvenovania novej generácie umožňujú simultánnu analýzu celej skupiny génov a predstavujú kľúčovú úlohu v rýchlej diagnostike týchto ochorení. Identifikácia kauzálneho génu je esenciálnym nástrojom na určenie správnej diagnózy a rodičovské poradenstvo.

Kľúčové slová: ARPKD, *PKHD1*, *DZIP1L*, ADPKD, ciliopatie, *HNFIβ/TCF2*, nefronoftíza.

Polycystic kidneys in childhood – a wide range of overlapping diseases

Severe forms of early-onset polycystic kidneys in children represent a large group of diseases with overlapping clinical manifestations. A characteristic feature is enlarged kidneys with reduced function, which may be the result in Potter's sequence in the prenatal period. However, the etiology of this manifestation is genetically very heterogeneous and can be caused by a disorder of a wide range of genes. The most common are *PKHD1* mutations that lead to an autosomal recessive form of polycystic kidney (ARPKD). In almost the same number of cases the clinical manifestation of a severe form of polycystic kidney with onset in childhood is the result of *PKD1* or *PKD2* mutations associated with an autosomal dominant disease form (ADPKD). These mutations often arise *de novo* or can affect both alleles and lead to a recessive model of inheritance. Mutations in *DZIP1L* are a relatively new cause of the so-called ARPKD-like phenotype. Early and unambiguous diagnosis of these diseases will be confirmed by genetic testing. The current possibilities of next-generation sequencing allow simultaneous analysis of whole group of genes and represent a key role in the rapid diagnosis of these diseases. Causal gene identification is an essential tool for determining the correct diagnosis and parental counseling.

Key words: ARPKD, *PKHD1*, *DZIP1L*, ADPKD, ciliopathies, *HNFIβ/TCF2*, nephronophthisis.

Úvod

Polycystické ochorenie obličiek (PKD) je klinicky a geneticky heterogénna skupina ochorení, ktorých prejavy sa značne líšia. V niektorých prípadoch začínajú už v prenatálnom vývine,

inokedy je ochorenie klinicky mierne aj počas dospelosti. Rozlišujeme autozómovo dominantné (ADPKD) aj autozómovo recesívne (ARPKD) typy dedičnosti. Okrem týchto dvoch foriem je cystické ochorenie obličiek častým prejavom aj iných

syndrémových ciliopatií. Vysoký podiel pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek (ESRD) predstavujú práve pacienti s PKD a ciliopatiami. Okrem fibrocystických renálnych zmien sú časté aj extrarenálne prejavy ochorenia (1).



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY:

RNDr. Lucia Oravcová, PhD., lucia.oravcova10@gmail.com

Detská klinika LF UK a NÚDCH, Limbová 1, 833 40 Bratislava

Cit. zkr: Urol. praxi 2020; 21(4): 160–165

Článok prijat redakci: 25. 6. 2020

Článok prijat k publikaci: 30. 6. 2020

Medzi hereditárne cystické ochorenia obličiek patria autozómovo dominantné polycystické ochorenie obličiek (ADPKD), autozómovo recesívne polycystické ochorenie obličiek (ARPKD), nefronoftíza (NPHP), medulárne cystické ochorenie obličiek (ADTKD) a glomerulocystické obličkové ochorenie. Do tejto skupiny patria aj zriedkavé ciliopatie a iné genetické syndrómy, pri ktorých sú okrem obličiek ovplyvnené aj iné tkanivá.

Na identifikáciu genetickej príčiny cystických ochorení obličiek u detí je potrebné dôsledné klinické vyšetrenie. Presná diagnóza je nevyhnutná pre klinický manažment pacienta, ako aj genetické poradenstvo. Podporným aspektom klasifikácie ochorenia sú informácie o rodinnej anamnéze, morfológii obličiek, lokalizácii cyst a klinickom fenotype.

Morfológia obličiek je v diagnostike cystických ochorení kľúčová. Vzhľadom na rozdielnú expresiu ochorení a množstvo extrarenálnych prejavov zohrávajú dôležitú úlohu v diagnostike a sledovaní progresie zobrazovacie metódy, ako je ultrasonografia, CT a magnetická rezonancia. Cielená analýza génomov pacientov uľahčila genetickú diagnostiku ochorení a napomáha predchádzať nesprávnym diagnózam. Sekvenovanie novej generácie umožňuje lekárom a výskumným pracovníkom lepšie interpretovať identifikované varianty, pričom sekvenovanie panelov vybraných génov patrí v súčasnosti k najvhodnejším prístupom v diagnostike cystických a polycystických ochorení obličiek.

Autozómovo recesívne polycystické ochorenie obličiek (ARPKD)

ARPKD sa vyskytuje u približne 1 z 20 000 živo narodených detí. Vzhľadom na autozómovo recesívny typ dedičnosti je riziko výskytu ochorenia 25 %, pričom muži aj ženy sú postihnutí rovnako. U väčšiny detí sa ARPKD identifikuje už *in utero* alebo pri narodení. Postihnutí jedinici vykazujú Potterov fenotyp charakteristický skupinou znakov spojených s nedostatkom pľudovej vody a zlyhaním obličiek plodu, s masívnou zväčšenými obličkami a pľúcnou hypopláziou. Približne 30–50 % postihnutých novorodencov zomrie krátko po narodení na poruchy dýchania v dôsledku pľúcnej hypoplázie a tlaku hrudníka z extrémne zväčšených obličiek (2).

Ultrazvukové vyšetrenie často odhalí zväčšené hyperechoické obličky so zachovaným

reniformným tvarom, zlou kortikomedulárnou diferenciáciou a viacerými drobnými cystami v distálnych tubuloch a zberných kanálikoch. Arteriálna hypertenzia sa vyvíja už počas prvých mesiacov života a postihuje až 80 % detí s ARPKD. Na predchádzanie ďalšiemu poškodeniu obličiek v dôsledku hypertenzie je potrebné dôkladné monitorovanie krvného tlaku (3).

Pacienti s ARPKD vykazujú od embryonálneho veku fibrózu pečene a biliárnu hyperpláziu. S pribúdajúcim vekom pacienta vedú často hepatobiliárne zmeny k závažným klinickým problémom spojeným s portálnou hypertenziou a jej komplikáciami, ako je hypersplenizmu či ezofágálna varixy (4). ARPKD je jednou z dvoch hlavných indikácií pre kombinovanú transplantáciu obličiek a pečene (CLKT) v pediatrickej populácii. O CLKT u detí nie je dostatočné množstvo údajov a polemizuje sa o jej benefitoch, preto je potrebný individuálny prístup a správne načasovanie.

Zatiaľ čo prevažná časť pacientov s ARPKD vykazuje konzistentnú progresiu ochorenia, jednotliví pacienti môžu mať atypické fenotypy ako predominantné fenotypy pečene alebo obličiek. Preto sa v niektorých prípadoch izolovanej vrodenej hepatálnej fibrózy (Caroliho ochorenie) preukázalo, že kauzálnym génom je *PKHD1*. Štúdie tohto génu na myšiacich modeloch preukázali, že fenotyp pečene je silnejší ako postihnutie obličiek (5).

ARPKD spôsobená mutáciami v géne *PKHD1*

Gén *PKHD1* má dĺžku takmer 0,5 Mb. Najdlhší transkript obsahuje 67 exónov a kóduje integrálny membránový proteín fibrocystín/polyduktín (4074 aminokyselín), ktorý obsahuje signálny peptid na konci svojej rozsiahlej, vysoko glykozylovanej extracelulárnej domény, transmembránový segment a krátky cytoplazmatický C-terminálny koniec obsahujúci potenciálne fosforylačné miesta proteínkinázy A. Na zacielenie ciliárnej membrány slúži motív 18 zvyškov na cytoplazmatickom konci (6). Fibrocystín je zapojený do procesov bunkovej adhézie a proliferácie a predpokladá sa, že pôsobí ako membránový väzbový receptor. Rovnako ako polycystín-1 a polycystín-2 je lokalizovaný v primárnom cíliu a bazálnom teliesku.

Gén *PKHD1* sa vyznačuje značnou alelickou heterogenitou a veľkým počtom mutácií rôznych typov. Genotypovo-fenotypové kore-

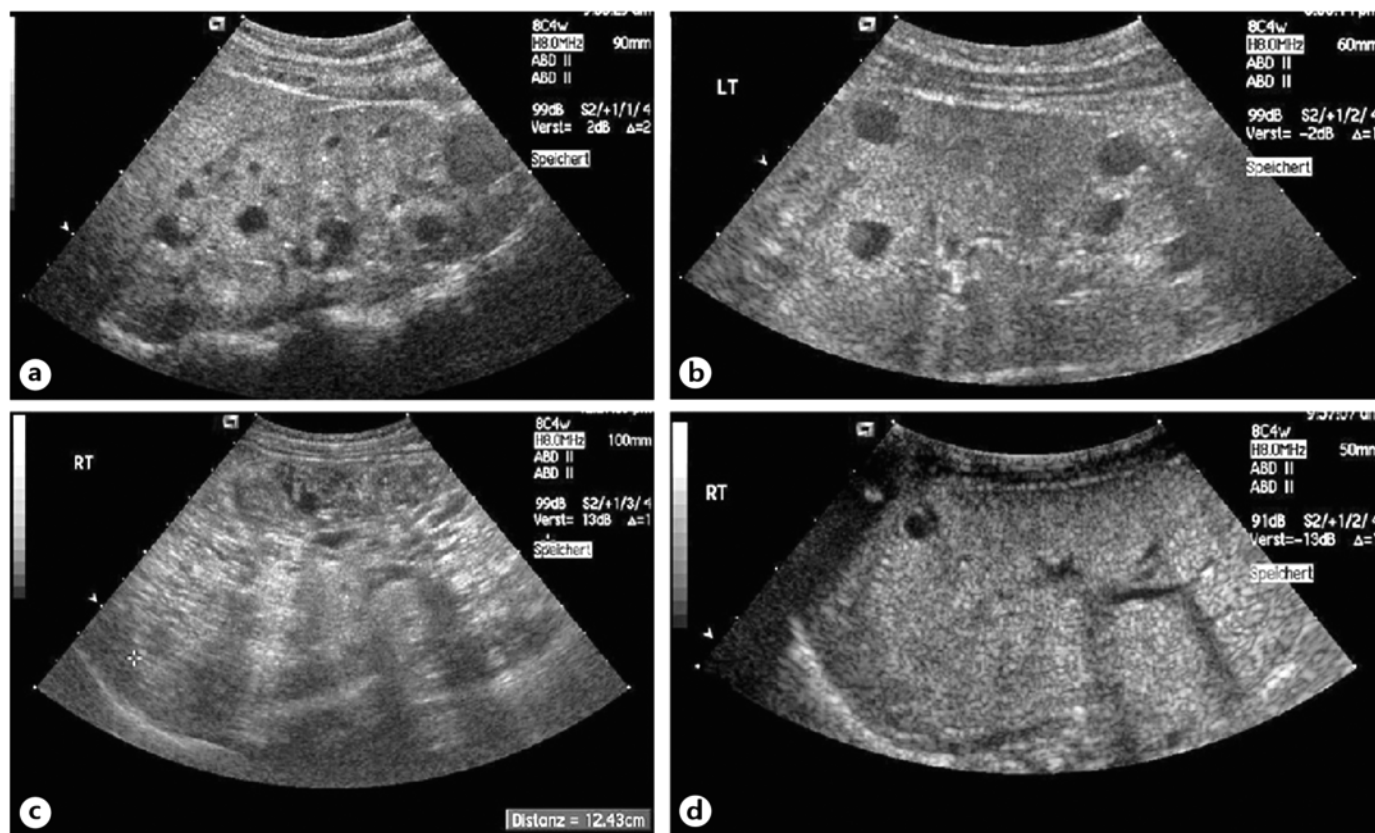
lácie naznačujú, že pacienti s dvoma skrátenými mutáciami v géne *PKHD1* majú závažné prejavy ochorenia a vykazujú peri – alebo neonatálnu úmrtnosť. Pacienti s najmenej jednou geneticou mutáciou na úrovni substitúcie, tzv. missense mutáciou, majú miernejšie prejavy a s väčšou pravdepodobnosťou prežijú novorodenecké obdobie. Predpokladá sa však, že niektoré missense zmeny ovplyvňujú kritické miesta proteínu a môžu klinicky pôsobiť ako závažné skrátené mutácie. Klinický prejav ochorenia spôsobený dvomi missense mutáciami a skrátenými mutáciami je takmer identický a nevykazuje významné rozdiely v symptomalológii (3).

Pre normálny vývoj a funkciu obličiek je potrebné kritické množstvo príslušného kompletného proteínu. Nedávne štúdie naznačili, že existuje viac alternatívnych zostrihových transkriptov a pri definovaní fenotypu pacienta hrajú významnú úlohu komplexné transkripčné profily. Pokrok v sekvenovaní novej generácie (NGS) umožnil reklasifikáciu pacientov primárne klinicky diagnostikovaných ako ARPKD. Čoraz viac je zrejme, že klinické znaky pri ARPKD môžu byť spôsobené poruchami v ďalších génoch, čo poukazuje na genetickú heterogenitu tohto ochorenia. NGS zefektívnilo predtým náročný skríningový proces a umožňuje simultánnu analýzu všetkých potenciálnych génov v rámci jednej analýzy pri relatívne nízkych nákladoch (5).

ARPKD spôsobené mutáciami v géne *DZIP1L*

Nedávno boli opísané mutácie v géne *DZIP1L* u pacientov so stredne závažným klinickým priebehom ARPKD. Gén *DZIP1L* kóduje ciliárny TZ proteín (DZIP1L, DAZ interacting protein 1-like), ktorý je spolu s ostatnými PKD proteínmi lokalizovaný v centrioloch a distálnom konci bazálneho telieska. DZIP1L interaguje so SEPT2 (septín2), kľúčovým ciliárnym TZ proteínom, ktorý sa podieľa na udržiavaní periciliárnej difúznej bariéry. Pri skúmaní narušenia tejto bariéry sa preukázalo, že translokácia ciliárnej membrány oboch ADPKD proteínov (polycystín 1 a polycystín 2) je oslabená v *DZIP1L* mutovaných bunkách, čo dokazuje významnú úlohu tohto génu pri regulácii integrity TZ. Gén *DZIP1L* má dĺžku 53 kb a kóduje proteín zložený zo 767 aminokyselín. Mutácie v géne *DZIP1L* sú zriedkavejšie ako varianty v géne *PKHD1*, pravdepodobne pre rozdielnú veľkosť oboch génov.

Obr. 1. Typický sonografický obraz ADPKD u 10-mesačného dievčaťa (a) a 11-ročného chlapca (b); ADPKD s obrazom ARPKD u trojročného chlapca so zväčšenými echogénnymi obličkami a cystami malej veľkosti (c); trojtýždňové dieťa s oligohydramniómom, arteriálnou hypertenziou a malými cystami v masívne zväčšených obličkách s celkovým objemom 100 ml (normálny objem < 40 ml) (d); fenotyp matky je podobný ADPKD, no v tejto rodine bola identifikovaná zárodočná mutácia v géne *HNF1β* (podľa Bergmann, 2019)



Klinické prejavy u doteraz opísaných pacientov s *DZIP1L* mutáciami boli mierne. Zatiaľ čo sa klinická manifestácia u všetkých pacientov zistila prenátálne alebo počas skorého detstva, žiadna z nich nevedla k perinátalnemu úmrtiu. Typ alebo lokalizácia mutácie neurčuje závažnosť klinického priebehu ochorenia. Pacienti, ktorí nesú missense mutácie na oboch rodičovských alelách, vykazujú porovnateľný fenotyp ako pacienti s dvoma skrátenými *DZIP1L* alelami. Doposiaľ sa neanalyzoval dostatočný počet embryonálne latentných pacientov (5).

Autozómovo dominantné polycystické ochorenie obličiek s obrazom ARPKD

Klinická manifestácia ARPKD sa prekrýva s inými typmi ochorení s prejavom polycystických obličiek, čo sťažuje stanovenie diagnózy. Najnovšia štúdia prekrývajúcich sa fenokópií s manifestáciou v detskom veku odhalila, že celkový počet detských pacientov s autozómovo dominantným typom polycystických obličiek (ADPKD) s včasným nástupom ochorenia je porovnateľný s počtom prípadov ARPKD u detí.

Kedže ADPKD sa obvykle prejavuje v neskoršom veku a s menej závažným obrazom ako ARPKD, vo väčšine prípadov sa tento typ ochorenia u detí vylúči na základe klinického obrazu. Jednoznačná diagnóza sa častokrát určí až genetickým vyšetrením pri diferenciálnej diagnostike polycystických obličiek a iných typov renálnych ciliopatií. Včasná manifestácia ADPKD je najdôležitejším znakom v diferenciálnej diagnostike ARPKD a mnoho pacientov s údajne ARPKD je nositeľom mutácií najmä v géne *PKD1* (7).

Väčšina mutácií spôsobujúcich ADPKD je lokalizovaná v géne *PKD1* kódujúcom proteín polycystín-1, pričom 15–20 % prípadov je spôsobených mutáciami génu *PKD2* (polycystín-2). Predpokladá sa, že prevažná väčšina mutácií v týchto dvoch génoch predstavuje tzv. skrátenú mutáciu (70 vs. 80 %). Skrining mutácií v géne *PKD1* komplikuje prítomnosť 6 pseudogénov susediacich s *PKD1* lokusom. Avšak celogenómové sekvenovanie prístupom NGS umožňuje sekvenovanie aj takýchto lokusov. NGS predstavuje pre genetický skrining ADPKD v súčasnosti zlatý štandard. Okrem uvedených génov by analýzy mali zahŕňať aj gény *GANAB*

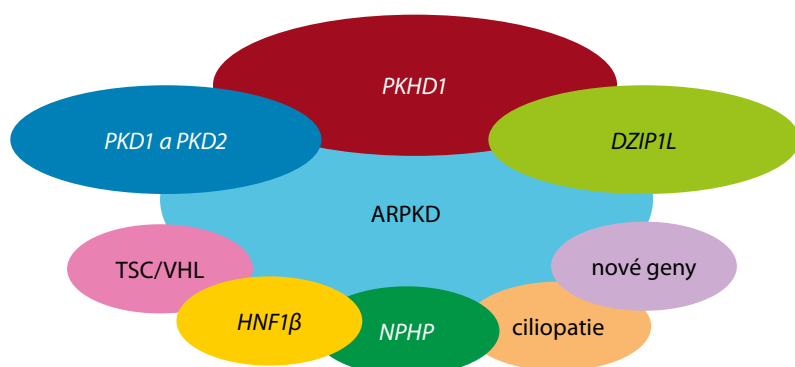
alebo *HNF1β*, ktorých mutácie sú asociované s fenotypom ADPKD (8).

Klinický priebeh ochorenia v príbuzenstve je zvyčajne rovnaký, no v niektorých prípadoch je prítomná vysoká fenotypová variabilita. Najmä v rodinách, v ktorých dieťa vykazuje skorú manifestáciu ADPKD, sa skorý nástup ochorenia vyskytuje aj u ďalších postihnutých detí. Predpokladá sa, že fenotyp modifikujú stochastické, epigenetické a environmentálne faktory. Znížená dávka proteínov asociovaných s ochorením („dosage-sensitive network“) naruša bunkovú integritu a môže viesť k závažnému klinickému priebehu (9).

Ultrazvuk obličiek by sa mal realizovať u rodičov každého dieťaťa s cystickým ochorením obličiek neznámeho pôvodu (obrázok 1). Je však potrebné zdôrazniť, že rodinná anamnéza je často negatívna najmä preto, že značná časť mutácií v génoch ADPKD (približne 15–20 %) vzniká *de novo*, čo má na tieto rodiny zásadný vplyv. Ďalšou príčinou nejasného rodokmeňa je recesívny typ dedičnosti neúplne penetrantných hypomorfnych mutácií v génoch *PKD1* a *PKD2*.

Aj keď dochádza k prekrývaniu fenotypov medzi ARPKD a ADPKD, s každým ochorením

Obr. 2. ARPKD môže mať podobný fenotyp ako iné ochorenia asociované s rôznymi ďalšími génmi; hlavný mutovaný gén je PKHD1, no fenotyp nie je geneticky homogénny; do úvahy je potrebné brať množstvo ďalších recesívnych a dominantných génov; najdôležitejšie sú dominantné a recesívne mutácie v génoch PKD1 a PKD2 prevažne u pacientov s ADPKD s nástupom v dospelosti; nedávne štúdie preukázali, že mutácie v géne DZIP1L spôsobujú fenotyp podobný ARPKD; ďalšie sú mutácie v géne HNF1 β , nové gény pre ARPKD a gény, ktoré zvyčajne spôsobujú iné cystické ochorenia obličiek a ciliopatie (pozri text) (Bergmann, 2019)



sa spája množstvo komplikácií, ktoré treba pri správnom klinickom manažmente ochorenia brať do úvahy. U pacientov s ADPKD zriedkavo dôjde k hepatobiliárnym komplikáciám, napr. vrodená hepatálna fibróza. Na druhej strane sa u pacientov s ARPKD takmer s určitou istotou tieto komplikácie vyvinú. U pacientov s ADPKD je potrebné zvážiť kardiiovaskulárne komorbidity, najmä intracerebrálne aneurizmy (ICA), ktoré sa pri ARPKD zvyčajne nevyskytujú. Vo všeobecnosti sa skrining ICA neodporúča, no je vhodné poznať pozitívnu rizikovú rodinnú anamnézu (10). Ruptúra aneurizmy je u detí a mladých dospelých pomerne zriedkavá, takže skrining zvyčajne nie je do 20. roku života potrebný (5).

Tuberózna skleróza s obrazom ARPKD

Pacienti so závažnou mutáciou na chromozóme 16p, ktorá zahŕňa dva susediace gény PKD1 a TSC2, vykazujú zvyčajne skorý a závažný fenotyp prekrývajúci sa s ARPKD. Gén TSC2 je hlavným génom tuberóznej sklerózy (TSC), autozómovo dominantného ochorenia so širokým spektrom orgánového postihnutia, s incidenciou 1 : 6 000. Častými znakmi ochorenia sú epilepsia a charakteristické kožné prejavy. Môžu sa vyvinúť nádory najmä v obličkách, srdci a mozgu. Cystické ochorenie obličiek sa vyskytuje u 50 % pacientov a angiomyolipómy u 80 % pacientov. Obličkové prejavy sú hlavnou príčinou úmrtí u dospelých pacientov (11).

Prekrývanie klinických prejavov PKD a TSC je možné vysvetliť ich blízkym fyziologickým vzťahom. TSC2 proteín tuberín transportuje polycystín-1 k plazmatickej membráne, čo je

hlavné miesto jeho subcelulárnej lokalizácie (12). Polycystín-1 a tumor supresorový komplex TSC1/TSC2 spoločne potláčajú aktivitu mTOR, čo vedie k zastaveniu G1 – bunkového cyklu apoptózou.

Ochorenie asociované s HNF1 β s obrazom ARPKD

ARPKD a ADPKD majú viaceré fenokópie (obrázok 2). Pri diferenciálnej diagnostike je potrebné brať do úvahy HNF1 β s autozómovo dominantnými mutáciami v géne HNF1 β /TCF2. Predpokladá sa, že mutácie v géne HNF1 β sú hlavnou príčinou prenatálne diagnostikovaných bilaterálnych hyperechogénnych obličiek (13). Zatiaľ čo v drvivej väčšine prípadov sú prenatálne obličky normálnej veľkosti často s bilaterálnymi kortikálnymi cystami a normálnym objemom plodovej vody, niektorí pacienti môžu vykazovať Potterovu sekvenciu s oligo-/anhydramniom a enormne zväčšené polycystické obličky (> +3 SD), čo je podobné ako pri ARPKD (14). HNF1 β je hlavným regulátorom množstva génov asociovaných s cystickými obličkovými ochoreniami, zahŕňajúc PKHD1 a PKD2, čo vysvetľuje podobnosť prejavov medzi pacientmi s mutáciami v géne HNF1 β a ochoreniami ARPKD/ADPKD.

Pri ARPKD sú pečeňové enzýmy na rozdiel od ochorení asociovaných s HNF1 β v referenčnom rozmedzí, s výnimkou parametrov cholestázy, ktoré môžu byť zvýšené. Štúdie preukázali, že niektorí pacienti s ARPKD nad 40 rokov môžu mať mierne zvýšené riziko vzniku nádorov pečene, najmä cholangiokarcinómu (15).

Okrem toho môžu mutácie v HNF1 β viesť k širokému spektru ďalších fenotypov. Toto

ochorenie sa často označuje ako syndróm „obličkovej cysty a cukrovky“ (16). Medzi ďalšie znaky patria abnormality genitálneho traktu, endokrinná/exokrinná nedostatočnosť, hypomagneziémia a zvýšenie pečeňových enzýmov (zvýšené transaminázy, čo je pre typické PKD veľmi zriedkavé). HNF1 β sa dedí autozómovo dominantne s 50 % rizikom postihnutia potomkov. Mutácie v géne HNF1 β majú vysokú variabilitu v rámci penetrancie a expresivity, ako aj vysokú frekvenciu spontánnych mutácií, ktoré je potrebné brať do úvahy pri hodnotení rodinnej anamnézy pacienta. Takmer u 50 % pacientov vznikajú mutácie *de novo* (t. j. majú negatívnu rodinnú anamnézu). Taktiež 50 % pacientov je nositeľom rozsiahlej delécie veľkej 1,4 Mb, ktorá zahŕňa gén HNF1 β a niekoľko ďalších génov na 17q12. U pacientov s rozsiahlou prestavbou genómu na 17q12 sa vyskytujú kognitívne poruchy, kŕče a iné neurovývojové poruchy (napr. schizofrénia a poruchy autistického spektra) (17). Na rozdiel od pacientov s bodovou mutáciou v géne HNF1 β sa u jedincov s touto mikrodélciou nepozoruje závažný priebeh ochorenia.

Nefronoftíza s obrazom ARPKD

Nefronoftíza (NPHP) zahŕňa heterogénny súbor autozómovo recesívnych cystických ochorení obličiek charakterizovaných tubulointersticiálnymi cystami a obličkami malej alebo normálnej veľkosti. V niektorých prípadoch môžu mať títo pacienti zväčšené obličky podobne ako pri ARPKD alebo dokonca znaky Potterovej sekvencie. Charakterizácia NPHP proteínov priniesla významné poznatky o základných mechanizmoch cytogenézy a iných ochoreniach asociovaných s ciliami (18). Mutácie v géne NPHP sú významnou príčinou renálneho zlyhania u pacientov mladších ako 25 rokov. Najbežnejšia je juvenilná forma NPHP, ktorá sa vyznačuje poruchou koncentrácie moču, renálnou anémiou, polyúriou a polydipsiou. Mutácie génu NPHP1, najmä veľká delécia, ktorá zahŕňa celý gén, tvoria asi 20–40 % všetkých prípadov juvenilnej NPHP. U pacientov s rozvinutým pokročilým chronickým ochorením obličiek vznikajú cysty zvyčajne v kortikomedulárnom spojení. Arteriálna hypertenzia je klinicky významná až v neskorom štádiu ochorenia. V histologickom obraze je charakteristická signifikantná tubulointersticiálna fibróza, ako aj dezintegrácia a zhrubnutie bazálnej membrány. Podobne ako pri mnohých cystických ochore-

niach obličiek a pri ciliopatiách sú gény *NPHP* zväčša pleiotropné a môžu viesť k mnohým extrarenálnym prejavom. Medulárne cystické ochorenie obličiek sa často nazýva „autozómovo dominantným bratom“ *NPHP* a je spôsobené prevažne mutáciami v génoch *MUC1* a *UMOD*. Zvyčajne má neskorší nástup konečného štádia ochorenia obličiek ako recesívne formy (19).

Mutácie v iných ciliárnych génoch s obrazom ARPKD

V zriedkavých prípadoch, najmä prenatálne a počas raného detstva, sa môže PKD podobáť na mutácie v génoch, ktoré spôsobujú iné, zvyčajne komplexnejšie ciliopatie (napr. Bardet-Biedlov, Joubertovej alebo Meckelov syndróm). Typickými klinickými znakmi Meckelovho (MKS) a Joubertovej syndrómov (JBTS) sú neurologické prejavy. Oba syndrómy spôsobujú závažné vývojové poruchy so skorým nástupom a okrem CNS a obličiek ovplyvňujú viaceré iné orgány. Väčšina pacientov s MKS zomiera *in utero* alebo krátko po narodení. Znak „molárnych zubov“ sú výsledkom malformácie stredného a zadného mozgu a sú typické pre JBTS (20). Bardet-Biedlov syndróm (BBS) je charakterizovaný obezitou, hypogonadizmom, degeneráciou sietnice, polydaktýliou, mentálnou retardáciou a malformáciami obličiek. Častá je strata sluchu či metabolické poruchy. Ochorenie obličiek je hlavnou príčinou morbiditu a mortality pri BBS a je fenotypovo heterogénne, obličky sú podobne ako pri PKD zväčšené a hyperechogénne. Je známych viac ako 20 *BBS* génov. Mutácie v géne *ALMS1* pri Alstromovom syndróme sa fenotypovo prekrývajú s BBS. Pacienti s Alstromovým syndrómom majú zvyčajne normálnu inteligenciu a nevyvíja sa u nich polydaktýlia, no majú oveľa závažnejšiu senzorineurálnu stratu sluchu a diabetes mellitus 2. typu. Okrem toho u týchto pacientov často dochádza k závažným kardiálnym, pľúcny a hepatálnym komplikáciám (5).

Genetické testovanie

V minulosti sa stratégie genetického testovania zakladali na časovo náročných a nákladných jednogénových testoch. Pokroky v NGS umožňujú simultánnu analýzu všetkých génov v jednom teste pri relatívne nízkych nákladoch. Pri geneticky heterogénnych poruchách so širokým fenotypovým spektrom, ako je cystické ochorenie obličiek, je testovanie jedného génu v súčasnosti výnimkou. Cílené testovanie panelov génov sa

považuje za najúčinnější diagnostický prístup. Bez ohľadu na primárnu stratégiu analýzy PKD by mal mať testovací prístup schopnosť detegovať variácie počtu kópií – CNV (napr. delécie v géne *HNF1B* tvoria približne 50 % všetkých mutácií), a pokryť komplexné genómové oblasti (gén *PKD1*). Hlavnou limitáciou sú finančné náklady, ktoré síce klesajú, no sú stále pomerne vysoké. To je dôvod, prečo sa genetika na diagnostiku ochorení obličiek u detí v mnohých krajinách stále nevyužíva. Napriek tomu sa všeobecne odporúča indikovať genetické testovanie v každej rodine s výskytom bilaterálneho cystického ochorenia obličiek so skorým nástupom a interdisciplinárny prístup pri genetickom poradenstve. Genetické testovanie môže:

- viesť k skoršej genetickej diagnostike a tým zabrániť zbytočným invazívnym výkonom ako biopsia obličiek alebo pečene u pacientov s hyperechogénnymi obličkami;
- stanoviť definitívnu diagnózu, ktorá je pre pacientov a ich rodiny užitočná z psychologického hľadiska;
- poukázať na renálne a extrarenálne komorbidity s neskoršou manifestáciou, čo je významné z hľadiska včasnej detekcie a monitorovania ochorenia;
- odhaliť možné komplikácie v budúcnosti, čo umožňuje cílený skrining a lepšiu prevenciu;
- poskytnúť cílené genetické poradenstvo a informácie o riziku pre ďalších potomkov a príbuzenstvo.

Genetická diagnostika má význam aj pre personalizovaný zdravotnícky manažment. Pri rozhodovaní o zaradení pacientov do klinických skúšok a pre stratifikáciu liečby má mimoriadny význam aj špecifický genotyp pacienta. Napríklad u jedincov s hypomorfnými alelami *PKD1/PKD2* je pravdepodobné, že budú mať pomalšiu progresiu ochorenia a nevyvinie sa konečné štádium renálneho zlyhania. V takýchto prípadoch prínos z klinických skúšok nových liečebných modalít nevyváži potenciálne riziko (5).

Záver

Autozómovo recesívne polycystické ochorenie obličiek (ARPKD) je hepatorenálne fibrocystické ochorenie charakterizované zväčšenými obličkami s progresívnou stratou renálnej funkcie a vrodenu fibrózou pečene, ktorá u niektorých pacientov vedie k portálnej hypertenzii.

Kauzálné mutácie v géne *PKHD1* sú primárnou príčinou ARPKD. Ochorenie však nie je geneticky homogénne, za aké sa donedávna považovalo, a mutácie v niekoľkých ďalších génoch môžu viesť k fenotypovej podobnosti s ARPKD. V mnohých prípadoch je rodinná anamnéza negatívna, a to pri recesívnych aj pri dominantných formách ochorenia. Vysvetlením je vznik *de novo* mutácií alebo recesívna dedičnosť variantov v génoch *PKD1* a *PKD2* asociovaných s autozómovo dominantnou formou ochorenia. Ďalším nedávno opísaným génom asociovaným s ARPKD fenotypom je gén *DZIP1L*.

V ostatnom čase sa dosiahol výrazný pokrok v poznaní polycystických ochorení obličiek. Vzhľadom na značnú heterogenitu, prevalenciu fenokópií a celkovú podobnosť medzi jednotlivými cystickými nefropatiami a ciliopatiami je možné uvažovať až o stovkách kauzálnych génov. S cieľom analyzovať všetky potenciálne gény sa využívajú techniky NGS. Dôležité je identifikovať delécie/duplikácie vzhľadom na ich 5 % výskyt v rámci mutačného spektra génov. Znalosť genotypu má zásadný význam pre nastavenie vhodnej liečby, ako aj pre selekciu pacientov do klinických štúdií. Exaktná genetická diagnostika zlepšuje klinický manažment pacienta a monitorovanie potenciálnych komplikácií s využitím multidisciplinárneho prístupu. Napriek tomu, že v súčasnosti neexistujú lieky na niektoré prejavy cystických ochorení, včasná diagnóza môže rodinám pomôcť lepšie zvládnuť a vysporiadať sa s dedičným ochorením.

Zoznam skratiek

- ARPKD – autosomal recessive polycystic kidney disease (autozómovo recesívne polycystické ochorenie obličiek)
- ADPKD – autosomal dominant polycystic kidney disease (autozómovo dominantné polycystické ochorenie obličiek)
- BBS – Bardet-Biedl syndrome (Bardet-Biedlov syndróm)
- CLKT – combined liver-kidney transplantation (kombinovaná transplantácia obličiek a pečene)
- CNV – copy number variation (variácie počtu kópií)
- ESRD – end-stage renal disease (konečné štádium ochorenia obličiek)
- ICA – intracerebral aneurysm (intracerebrálne aneurizmy)
- JBTS – Joubert syndrome (Joubertovej syndróm)

MKS – Meckel syndrome (Meckelov syndróm)

NGS – next-generation sequencing (sekvenovanie novej generácie)

NPHP – nephronophthisis (nefronoftíza)

PKD – polycystic kidney disease (polycystické ochorenie obličiek)

TSC – tuberous sclerosis (tuberózna skleróza)

TZ – transition zone (tranzičná zóna)

LITERATÚRA

- Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, Bockenhauer D, et al. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *J Pediatr*. 2014; 165: 611–617.
- Kladenský J. Geneticky podmienená onemocnenie ledvín, se kterými se urolog setkává, či může setkat ve své praxi. *Urol. praxi*. 2019; 20(3): 123–128.
- Bergmann C, Senderek J, Windelen E. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int*. 2005; 829–848.
- Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003; 111: 1072–1080.
- Škodová E, Kratochvilová B. Bardet-Biedlův syndrom. *Otorinolaryng. a Foniatic*. (Prague). 2012; 61(4): 261–268.
- Follit JA, Li L, Vucica Y, Pazour GJ. The cytoplasmic tail of fibrocystin contains a ciliary targeting sequence. *J Cell Biol*. 2010; 188: 21–28.
- Olson RJ, Hopp K, Wells H. Synergistic Genetic Interactions between Pkhd1 and Pkd1 Result in an ARPKD-Like Phenotype in Murine Models. *J Am Soc Nephrol*. 2019; 30(11): 2113–2127.
- Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, et al. Mutations in ganab, encoding the glucosidase iialpha subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet*. 2016; 98: 1193–1207.
- Bergmann C. Genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease and its differential diagnoses. *Front Pediatr*. 2018; 5: 221.
- Xu HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke*. 2011; 42: 204–206.
- Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1991; 66: 792–79.
- Shillingford J, Murcia N, Larson C, Low S, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 5466–5471.
- Decramer S, Parant O, Beaufrils S, Clauin S, et al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 923–933.
- Hiesberger T, Bai Y, Shao X, McNally BT, et al. Mutation of hepatocyte nuclear factor1beta inhibits pkhd1 gene expression and produces renal cysts in mice. *J Clin Invest*. 2004; 113: 814–825.
- Telega G, Cronin D, Avner ED. New approaches to the autosomal recessive polycystic kidney disease patient with dual kidneyliver complications. *Pediatr Transplant*. 2013; 17: 328–335.
- Aamodt K, Abelev B, Abrahantes Quintana A, Adamova D, et al. Higher harmonic anisotropic flow measurements of charged particles in Pb-Pb collisions at $\sqrt{s_{NN}} = 2.76$ TeV. *Phys Rev Lett*. 2011; 107: 032301.
- Moreno-De-Luca D, Consortium S, Mulle JG, Simons Simplex Collection Genetics C, et al. Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2010; 87: 618–630.
- Hoff S, Halbritter J, Epting D, Frank V, et al. ANKS6 is a central component of a nephronophthisis module linking NEK8 to INVS and NPHP3. *Nat Genet*. 2013; 45: 951–956.
- Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management – a KDIGO consensus report. *Kidney Int*. 2015; 88: 676–683.
- Parisi MA. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009; 151C: 326–340.