

AUTOSOMÁLNĚ DOMINANTNÍ POLYCYSTÓZA LEDVIN U PLODU SE ZDÁNĹIVĚ NEGATIVNÍ RODINNOU ANAMNÉZOU – KAZUISTIKA

Jeřov M.¹, Prsilov Š.²

¹stav patologie, Lkařsk fakulta Masarykovy Univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

²Oddlen lkařsk genetiky, Fakultní nemocnice, Brno

Souhrn

Prezentujeme neobvykl ppad polycystických ledvin u plodu. V graviditě 21. týdne byl zjiřten vrazn oligohydramnion a zvřšen hyperechogenní ledviny plodu. Těhotenství bylo ukončeno z genetick indikace a byla provedena fetální autopsie. Nález na ledvinách plodu byl hodnocen jako glomerulocystická choroba a patologem bylo vysloveno podezření na autosomálně dominantn polycystickou chorobu (ADPKD). Ař poté proveden řeten v rodině potvrdilo výskyt autosomálně dominantn polycystick choroby ledvin jak u matky plodu, kter neměla klinick pznaky, tak u několika dalřich členů rodiny ve více generacích. Diskutovány jsou mořn mechanismy vedoucí k prenataln manifestaci ADPKD a prognóza těchto pacientů.

Klov slova: autosomálně dominantn ddin polycystick choroba ledvin – polycystick ledviny – ADPKD – gen PKD1 – prenataln diagnostika – fetální autopsie

Summary

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in the Fetus with Seemingly Negative Family History. A Case Report

An unusual case of fetal polycystic kidney disease is reported. Oligohydramnios and enlarged hyperechogenic kidneys were found at 21 weeks. The pregnancy was terminated and fetal autopsy performed. The histopathological pattern of fetal kidneys was consistent with glomerulocystic disease and this raised suspicion of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Initially, the family history seemed to be negative for ADPKD. The mother's diagnosis was established only after the abortion of the affected fetus. She had no symptoms of renal disease. Multigenerational involvement was revealed on the mother's side. Mechanisms leading to prenatal ADPKD and prognosis of the pediatric patients are discussed.

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease – polycystic kidney disease – ADPKD – gene PKD1 – prenatal diagnosis – fetal autopsy

es.-slov. Patol., 46, 2010, No. 3, p. 68–71

Autosomln dominantn polycystick choroba ledvin (ADPKD) patr svou incidenc 1 : 1000 k nejastjřm monogenn podmnnm chorobm v populaci vbec. V ČR je tmto onemocnnm postiřeno minimln 10 000 osob (8). U 85 % rodin je polycystick choroba způsobena mutovanm genem PKD1 lokalizovanm na 16. chromozomu. Gen PKD 2 je mapován na chromozom 4 a podminuje chorobu u zbývajících 15 % postiřench rodin. Jedná se o mrnjř fenotyp s pozdjř manifestací cyst ledvin i hypertenze a delřm peřivnm. Penetrance patologického genu je 100%, ale míra postiřen je mezi jednotlivými postiřenmi odliřn, a to i v rámci jedné rodiny. Neomutace odpovd za mne neř 10 % přpad.

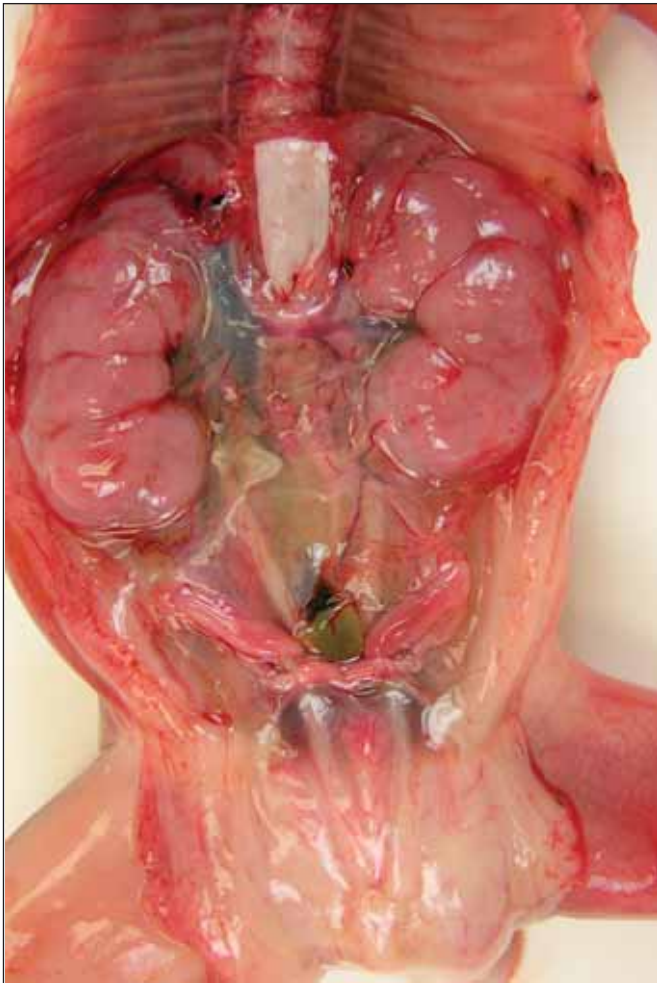
ADPKD zahrnuje multiorgnov postiřen ledvin, jater a dalřich nitrobřnch orgánů cystami a postiřen kardiovaskulárního aparátu vývojovými abnormalitami. Diagnostickm kritériem je výskyt dvou a více cyst v obou ledvinách. Pznaky onemocnění se objevují obvykle mezi 30.–50. rokem řivota, odtud synonymum polycystóza ledvin dospělých. ADPKD míře postihnout i novorozence a byla opakovan diagnostikována prenataln. V kazuistice popisujeme přpad manifestn ADPKD u plodu se zdnliv negativn rodinnou anamnézou. Chceme podtrhnout význam pečlivého autoptickho vřeten malformovaného plodu, kter míře být genetikovi cennm vodítkem p indikaci dalřich vřeten a přspt k lepřmu poznání ddin choroby v rodině.

KLINICK UDAJE

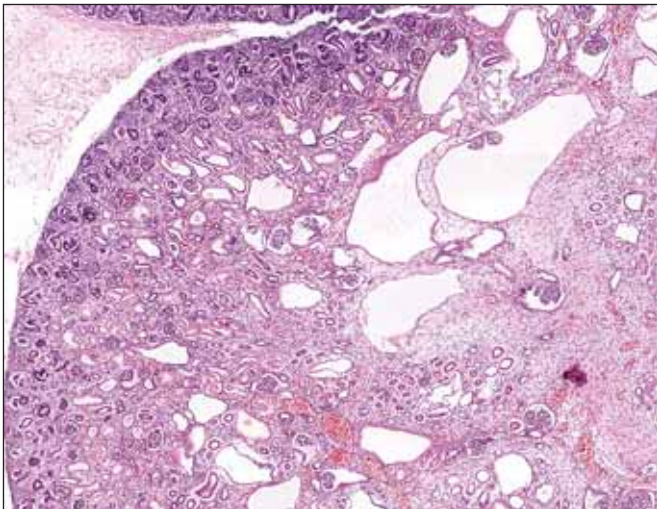
Jednalo se o prvn graviditu zdrav 22let ženy. Na fakultní pracoviřt byla odeslána ve 20. t.g. pro pozitivn výsledek biochemického screeningu – zvřšen riziko m. Down u plodu. Př UZ vřeten byly u plodu patrn zvřšen hyperechogenní ledviny. Př kontrolním vřeten ve 21. t.g bylo shledáno zhorřen nálezu na ledvinách a vrazn oligohydramnion. Karyotyp plodu byl normln 46 XX. Genetick vřeten veden formou pohovoru neprokázalo genetickou zteř v rodech partnerů. Bylo vysloveno podezření na infantilní polycystickou chorobu ledvin s autosomálně recesivn ddicnost. Po seznámení s nepřznivou prognózou pro dalř vývoj plodu se partnerů rozhodli pro uml peruřen těhotenství z genetick indikace.

MATERAL A METODY

Bylo provedeno standardn autoptick vřeten, kter zahrnovalo mřen biometrických parametrů ke zhodnocení gestačního str, zevn ohledání a pitvu nefixovaného plodu a placenty. U plodu řenskho pohlaví o hmotnosti 380 g byla zjiřtna oboustrann symetrick nefromegalie (obr. 1). Hmot-



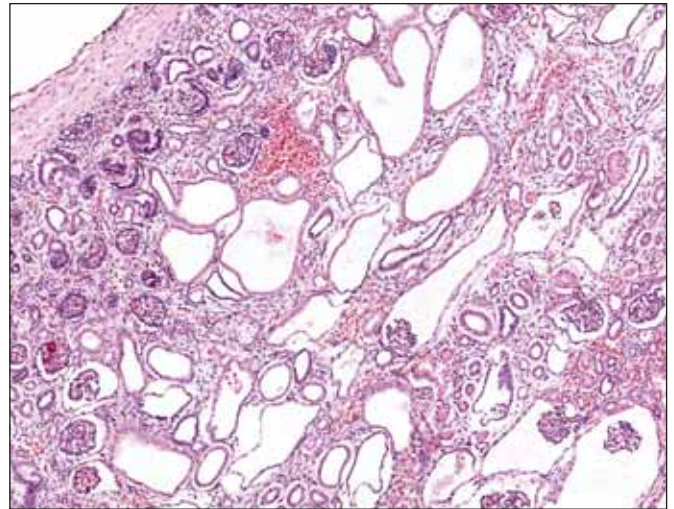
Obr. 1. Oboustranná symetrická nefromegalie u pitvaného plodu 21. t.g.



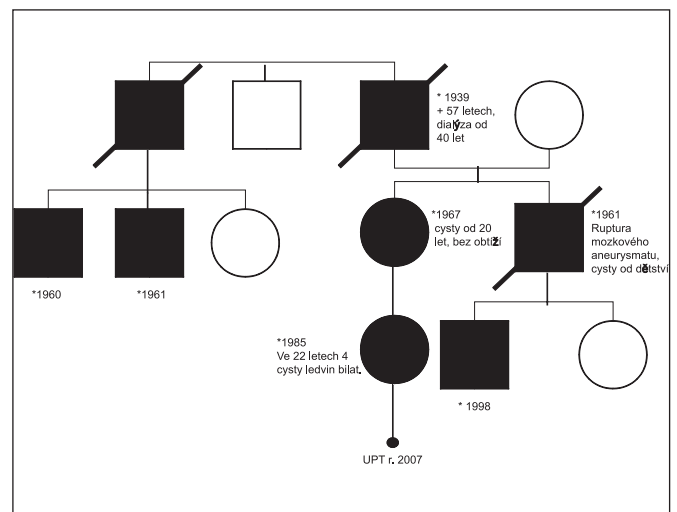
Obr. 3. Cysty v kůře ledviny, detail (HE, 200krát)

nost obou ledvin 9,2 g byla dvojnásobkem normy pro dané gestační stáří. Na řezu ledvinou nebyly pouhým okem patrné cysty. Materiál pro histologické vyšetření byl fixován 10% formolem a zpracován obvyklou histologickou technikou se zalitím tkáně do parafinu. Řezy byly barveny hematoxylinem-eosinem.

Vazebná analýza DNA plodu a dalších 4 členů rodiny byla provedena v Laboratoři molekulární diagnostiky Ústavu bio-



Obr. 2. Fetální ledvina s četnými cystami, včetně rozměrných cyst glomerulárních, přehled (HE, 100krát)



Obr. 4. Rodokmen rodiny

logie a lékařské genetiky VFN a 1. LFUK v Praze. Pět příbuzných osob bylo vyšetřeno na stejném pracovišti již dříve, ale vazebná analýza nebyla tehdy v rodině plně informativní. Využity byly mikrosatelitní markery CW2, CW4 pro gen PKD1 a AICA1, JSTG3 pro gen PKD2. Mikrosatelitní marker CW4 se ukázal vhodný pro prenatalní vyšetření v dalším těhotenství.

VÝSLEDKY

Histologické vyšetření

V obou ledvinách byly přítomny četné cysticky dilatované glomeruly a tubuly bez typické radiální orientace. Nápadný byl vysoký počet glomerulárních cyst (obr. 2, 3). Játra i ostatní orgány byly v normě. Nález byl uzavřen jako glomerulocystická choroba ledvin. Zároveň bylo patologem vysloveno podezření na autosomálně dominantně polycystózu ledvin a bylo doporučeno další šetření v rodině.

Genetické vyšetření

V mezidobí provedené ultrazvukové vyšetření ledvin a močových cest u těhotné ukázalo vícečetné cysty obou ledvin. Při konzultaci s výsledky fetální autopsie bylo zjiště-

no, že v rodě těhotné se u několika členů rodiny vyskytla polycystická choroba ledvin s autosomálně dominantním přenosem. Byl sestaven rodokmen (obr. 4). Polycystózu měla matka plodu i její matka, obě byly bez příznaků. Sama těhotná byla dle dodatečného sdělení sledována na dětské nefrologii, pak přestala na kontroly docházet. Analýzou DNA bylo prokázáno, že plod a ostatní členové rodu jsou s vysokou pravděpodobností nositelem mutované alely genu PKD1, který je odpovědný za polycystické onemocnění ledvin v rodině.

Klinický a genetický nález v další graviditě

Žena znovu otěhotněla o dva roky později. Ve 23. t.g bylo dokončeno prenatální vyšetření, které potvrdilo ADPKD i u druhého dítěte. UZ nález na ledvinách tohoto plodu i množství plodové vody bylo normální. Rodiče se rozhodli v těhotenství pokračovat a v termínu byl porozen eutrofický chlapec. Po porodu podstoupil ortopedickou operaci pro oboustranný pes equinovarus congenitus. Při prvním vyšetření v nefrologické poradně ve věku 6 měsíců byly u chlapce nalezeny na pravé ledvině čtyři cysty. Matka dítěte dochází na pravidelné kontroly s neměnným nálezem oboustranných cyst ledvin, normálním krevním tlakem i parametry renálních funkcí.

DISKUSE

První práce popisující ADPKD u plodu byla publikována v r. 1971 (3). S rozšířením UZ screeningu vrozených vývojových vad uveřejněných případů přibývá. Ledviny jsou hyperechogenní a zvětšené, množství plodové vody bývá normální, méně často snížené. Korové cysty jsou vzácné (5, 6). UZ nález je nespecifický a neumožňuje spolehlivě odlišit patologické stavy s odlišnou genezí i prognózou.

U ADPKD se tvoří cysty ze všech úseků nefronu i sběracích kanálků. V případech diagnostikovaných v perinatálním období histologicky dominuje postižení glomerulů a tvorba glomerulárních cyst (9). Tento obraz se zdánlivě neshoduje s nálezem u dospělých. Je však pravděpodobné, že glomerulární cysty jsou hojně zastoupeny i mezi makrocystami v ledvinách dospělých, při daných rozměrech cyst je však obtížné tyto jako glomerulární identifikovat (1).

Dosud nebylo objasněno, proč se v některých rodinách manifestuje ADPKD již v raném dětství nebo dokonce prenatálně. Všechny známé případy jsou mutací genu PKD1 (4). Mezi rizikovými faktory jsou udávány nově vzniklá mutace u rodiče, přenos choroby od matky a přenos z matky na dceru (6). Obecně uznávaným rizikovým faktorem je postižení sourozence (4,6). Mezi sourozenci časný průběh polycystózy koreluje ve vysokém procentu, naopak míra postižení rodiče a jeho dítěte se neshoduje. Situace, kdy je ADPKD rozpoznána nejprve u potomka a teprve poté u jeho rodiče, nastává dle literárních údajů až v 60 % případů (5, 6, 9). Prostá anticipace, tj. časnější začátek klinických příznaků v každé další generaci, není v těchto rodinách přesvědčivá. Pro genomický imprinting svědčí signifikantně častější přenos od matky zaznamenaný v několika souborech (6, 12, 13). Vydeme-li z teorie dvou zásahů (two hits hypothesis), je první mutace genu PKD1 přítomna v zárodečných buňkách a druhá mutace postihne gen výlučně v buňkách cílových. Na vysokém výskytu druhé mutace in utero se mohou podílet určité geny zděděné od nepostiženého rodiče (4, 11). Tomu odpovídá pozorování, že při výskytu časné polycystózy u dítěte je riziko stejného postižení pro každého dalšího potomka 25% (13).

Starší kazuistická sdělení se shodují na vysoké novoro-

zenecké úmrtnosti postižených (4). Klíčová práce z roku 1998, která shrnuje prognózu 83 postižených z dříve publikovaných kazuistik, uvádí, že 43 % pacientů nepřežilo první rok života (10). Většina novorozenců zemřela časně po porodu za příznaků respirační insuficience při hypoplazii plic a sekvenci Potterové. V dnešní době je prognóza pacientů s prenatálně nebo časně po porodu diagnostikovanou polycystózou (very early-onset disease) hodnocena, alespoň pro období dětství a adolescence, jako příznivá (4). Novorozenecká úmrtí jsou dnes neobvyklá zřejmě díky pokroku v technice umělé plicní ventilace novorozenců. Nutno zdůraznit, že případy s nejméně příznivými znaky, tj. významným oligohydramniem, jsou indikovány k umělému přerušení těhotenství. V postnatálním období, běžně již v kojeneckém věku, se v ledvinách objevují typické větší cysty (5). Běžné je asymetrické nebo jednostranné postižení. Extrarenální manifestace je v dětství raritní (4). Většina sledovaných pediatrických pacientů zůstává dlouhodobě bez příznaků, nicméně každé páté dítě má hypertenzi, a to i při dobrých renálních funkcích (4, 11). Při cíleném vyšetření byla u 54 % pacientů diagnostikována hyperlipidémie (12). Méně často přivede malé dítě k vyšetření infekce močových cest, bolesti či hmatná rezistence v bříšku, hematurie či polakisurie. Chronická renální insuficience byla ve sledovaných souborech relativně vzácná (4, 12), jen ojedinělí pacienti vyžadovali v dětství transplantaci ledvin (6).

Vrozené cystické choroby ledvin jsou i ve specializované fetopatologické praxi zastoupeny poměrně řídko. Mezi 332 plody velikosti 12. až 24. gestačního týdne, které byly na našem pracovišti vyšetřeny v letech 2007–2009 po indukovaném abortu pro vrozenou vývojovou vadu, byla indikace cystická vada ledvin uvedena v 9 případech, tj. 2,7 %. V diferenciální diagnostice pomýšlíme nejčastěji na cystickou dysplazii, pro obdobný makroskopický nález s autosomálně recesivní polycystickou chorobou ledvin (ARPKD). Pro cystickou dysplazii je typická dezorganizace renálního parenchymu s nadbytkem mezenchymálních tkání a heterologních okřsků (chrupavka, silné nervové svazky) a primitivní tubuly. Cysty ve fetální ledvině mají velikost několika mm, jsou dobře patrné pouhým okem. Při neúplné či intermitentní obstrukci močových cest může být dysplazie jen ložisková, se subkapsulárními cystami, nefromegalie pak nebývá výrazná. Ve výrazně zvětšených ledvinách s ARPKD nacházíme protáhlé cysty orientované dlouhou osou kolmo k pouzdru ledviny. Cysty jsou odvozeny ze sběracích kanálků; glomerulární cysty nejsou přítomny. V játrech je charakteristická proliferace a dilatace žlučovýchodů v portálních polích, u fétu diskretní a obtížně hodnotitelná (9). V klasifikaci cystických chorob ledvin je samostatná jednotka glomerulocystická choroba ledvin (GCD) vyhrazena pro cystické ledviny s četnými glomerulárními cystami. Vymezení je poměrně vágní (1, 2). Většinou je diagnostikována u novorozence či v raném dětském věku. GCD se z velké části překrývá s ADPKD plodu a novorozence (familial GCD of young infants in ADPKD phenotype) (1, 2, 8). GCD se však vyskytuje mimo kontext ADPKD, a to sporadicky i familiárně. Histologicky jsou tyto kategorie neodlišitelné, důležitá je rodinná anamnéza (1). V diagnostické rozvaze je zásadou věnovat pozornost celkovému pitevnímu nálezu. Nález cystických ledvin v kontextu vícečetných vývojových vad otevírá prostor pro nesmírně širokou syndromologickou diagnostiku (2). Úzká mezioborová spolupráce fetopatologa, klinického genetika a gynekologa či pediatra je v takových případech nezbytná. V běžné praxi jsme se setkali např. s AR dědičným Meckel-Gruberovým syndromem (cystická renální dysplazie, postaxiální polydaktylie, encefalokéla) a AR dědičnou reno-cysto-pankreatickou dysplazií (cystická renální dysplazie, polycystóza jater a pankreatu).

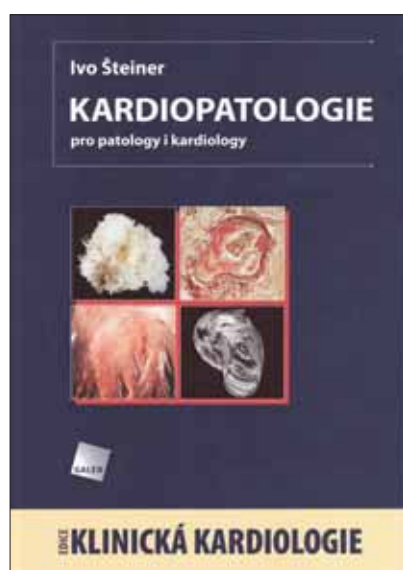
ZÁVĚR

Autosomálně dominantní polycystická choroba ledvin je vrozené onemocnění s velmi variabilním klinickým průběhem; jedním z extrémů je závažné poškození plodu a novorozence. Nejtěžší případy jsou komplikovány oligohydramniem a sekvencí Potterové. Příčiny intrafamiliární anticipace nebyly dosud spolehlivě objasněny a jsou pravděpodobně heterogenní. V histologickém obraze je nápadná převaha glomerulárních cyst. V diagnostice je nápomocná rodinná anamnéza, avšak ani negativní rodinná anamnéza ADPKD nevylučuje, protože u rodiče probíhá choroba nezářka asymptomaticky. Odběr rodinné anamnézy může komplikovat i popírání choroby nebo nedostatečná znalost rizika onemocnění pro potomky, což pravděpodobně sehrálo roli v naší kauzistice. Prenatální vyšetření je v ČR dostupné, ale dosud velmi málo žádané. Při odhalení polycystózy v presymptomatickém stadiu lze přitom včasnou léčbou ovlivnit její průběh a komplikace, což se jeví zvláště důležité u dětských pacientů (15). Polycystóza na podkladě ADPKD je u potraceného plodu neobvyklá, nicméně při stále dokonalejšímu UZ screeningu není vyloučeno, že se v oboru fetopatologie budeme s „adultní“ polycystózou setkávat častěji.

LITERATURA

1. **Bernstein, J.:** Glomerulocystic kidney disease-nosological considerations. *Pediatr. Nephrol.*, 7, 1993, s. 464–470.
2. **Bisceglia, M., Galliani, C.A., Senger, C. et al.:** Renal cystic diseases. A review. *Adv. Anat. Pathol.*, 13, 2006, s. 26–56.
3. **Blyth, H., Ockenden, B.G.:** Polycystic disease of kidneys and liver presenting in childhood. *J. Med. Genet.*, 8, 1971, s. 257–284.
4. **Boyer, O., Gagnadoux, M.-F., Charbit, M. et al.:** Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. *Pediatr. Nephrol.*, 22, 2007, s. 380–388.
5. **Brun, M., Maugey-Laulom, B., Eurin, D. et al.:** Prenatal sonographic patterns in autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicenter study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 24, 2004, s. 55–61.
6. **Fick, G.M., Johnson, A. M., Strain, J. D. et al.:** Characteristic of very early onset autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 3, 1993, s. 1863–1870.
7. **Kapras, J., Štekrová, J., Židovská, J. et al.:** Autosomálně dominantně dědičná polycystická choroba ledvin. *Čas. Lék. čes.*, 134, 1995, s. 521–523.
8. **Kapras, J., Štekrová, J., Židovská, J. et al.:** Problémy DNA diagnostiky v rodinách s autosomálně dominantně dědičnou polycystickou chorobou ledvin. *Vnitřní Lék.*, 39, 1993, s. 942–945.
9. **Keeling, J.:** *Fetal and Neonatal Pathology*, 3rd ed., London: Springer-Verlag, 2001, s.535-538.
10. **MacDermot, K. D., Saggarr-Mallik, A.K., Economides, D. L. et al.:** Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1) presenting in utero and prognosis for very early onset disease. *J. Med. Genet.*, 35, 1998, s. 13–16.
11. **Shamshirsaz, A., Bekheirnia, R. M., Kamgar, M. et al.:** Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: progression and outcome. *Kidney International*, 68, 2005, s. 2218–2224.
12. **Tee, J. B., Accot, P. D., McLellan H. et al.:** Phenotypic heterogeneity in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease at first presentation: a single-center, 20-year review. *Am. J. Kidney Dis.* 43, 2004, s. 296–303.
13. **Zerres, K., Rudnik-Schoneborn, S., Deget, F.:** Childhood onset autosomal dominant polycystic kidney disease in sibs: clinical picture and recurrence risk. *J. Med. Genet.*, 30, 1993, s. 583–586.
14. **Židovská, J., Merta, M., Kapras, J.:** Postoje členů rodin s polycystickou chorobou ledvin k onemocnění a presymptomatickým testům. *Čas. Lék. čes.*, 133, 1994, s. 184–187.

MUDr. Marta Ježová
Ústav patologie Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
tel.: 532 23 3083
e-mail: mjezova@fnbrno.cz



Šteiner I.:

KARDIOPATOLOGIE pro patology i kardiology

Galén, 2010, 125 stran, prodejní cena 700 Kč

V patologii není mnoho původních monografií z pera českých autorů. Představená publikace je výsledkem systematické a vytrvalé práce našeho předního kardiopatologa, který se svému oblíbenému tématu věnuje téměř 50 let. Po osobním vyznání autora a normologickém úvodu následují kapitoly o ischemické chorobě, projevech systémové a plicní hypertenze na srdci, dále patologii jednotlivých vrstev srdeční stěny, chlopňových vadách a nádorech. Přínosné jsou stati o změnách na srdci ve stáří, náhlé srdeční smrti a disekci aorty. Přes poměrně útlý rozsah je příručka velmi obsažná a dokonale zpracovává jednotlivá témata. Napsaná je krásnou češtinou, dobře srozumitelný text je doplněn bohatou fotodokumentací a několika názornými schémata. Není opomenuta podnětná, epikriticky zpracovaná klinicko-patologická korelace. Příjemným obohacením kapitol jsou historické exkurzy, ve kterých se setkáme také s několika našimi učiteli (např. Rokitský, Purkyně, Hlava). Text i obrázky jsou kvalitně

vytištěné na dobrém papíru, grafické vypravení publikace je příkladné. Kniha se nepochybně stane věrným průvodcem patologů nejen při nekropsích, ale mnoho užitečného v ní naleznou také zainteresovaní klinikové.

J. Betlach