

Autozomálně dominantní polycystická nemoc ledvin z pohledu urologa

MUDr. Pavel Navrátil, FEBU^{1,2,3}, MUDr. Jiří Špaček^{1,3}, MUDr. Michal Balík^{1,3},
doc. MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.^{1,2,3}, MUDr. Pavel Navrátil, CSc.^{1,2,3}

¹Urologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Mezioborové transplantační centrum Hradec Králové

³Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

⁴Chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin je geneticky podmíněné onemocnění, které u asi poloviny pacientů vede k chronickému renálnímu selhání. Jedná se o multisystémové onemocnění s predominancí postižení ledvin a výrazně zhoršující zdravotní stav nemocného. Kauzální terapie není známa. Mezi renální komplikace patří infekce močových cest, nefrolitiáza, hematurie, krvácení do cyst a další. Léčba ve fázi chronického renálního selhání zahrnuje náhradu funkce ledvin – hemodialýzu/peritoneální dialýzu a transplantaci ledviny. Kontroverzní otázkou je indikace, načasování a technika nefrektomie nativních polycystických ledvin. Vždy je třeba postupovat individuálně, žádný jednoznačný konsensus není. Rutinně se provádět nedoporučuje. Má také své chirurgické aspekty a implikace. K jejímu provedení se doporučují symptomatické ledviny, asymptomatické při potřebě získání místa k transplantaci ledviny a ledviny, kde je podezření na tumor. V tomto přehledu vyzdvihujeme důležité aspekty tohoto onemocnění v urologii.

Klíčová slova: autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin, ADPKD, nativní nefrektomie.

Autosomal dominant polycystic kidney disease from urological point of view

Autosomal dominant polycystic kidney disease is a genetic disease that leads to chronic renal failure in about half of patients. It is a multisystem disease with a predominance of kidney affection and significantly worsening the patient's health. Causal therapy is not known. Renal complications include urinary tract infections, nephrolithiasis, hematuria, cyst bleeding and others. Treatment in chronic renal failure includes renal replacement therapy - hemodialysis/peritoneal dialysis and kidney transplantation. Indication, timing and technique of nephrectomy of native polycystic kidneys remains controversial. It is necessary to proceed individually, there is no clear consensus. It is not recommended to perform nephrectomy routinely. It also has its surgical aspects and implications. Native nephrectomy is recommended in symptomatic kidneys, in asymptomatic kidneys when it is necessary to obtain a place for kidney transplantation and in kidneys where a tumor is suspected. This review focuses on important aspects of ADPKD for urologists.

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD, native nephrectomy.

Úvod

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease – ADPKD) je nejčastější dědičné onemocnění ledvin vyskytující se v populaci s incidencí 1:400–1:1 000 a celo-

světově postihující až 15 milionů lidí. V Evropě je okolo 800 000 pacientů s ADPKD (1). U poloviny z těchto pacientů dochází v šesté dekádě života k selhání ledvin, což má mnoho ekonomických a sociálních důsledků. Pacienti s ADPKD představují 8–10 % dialyzované po-

pulace v Evropě a je také čtvrtou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin u dospělých pacientů. Jedná se o geneticky heterogenní onemocnění způsobené mutacemi v genu PKD1 (na 16. chromozomu) nebo v genu PKD2 (na 4. chromozomu), vzácně



MUDr. Pavel Navrátil, FEBU
Urologická klinika FN Hradec Králové
pavel.navratil2@fnhk.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(1):21-27

Článek přijat redakcí: 2. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 10. 2. 2023

i v jiných (2). Typickým nálezem je nález zvětšených ledvin prostoupených cystami. Senzitivní neinvazivní diagnostickou metodou je ultrazukové vyšetření ledvin. Již ve stadiu normálních renálních funkcí je přítomna arteriální hypertenze až u 70 % pacientů. Mezi další renální komplikace patří infekce močových cest, nefrolitiáza, hematurie, krvácení do cyst a další. ADPKD je systémové onemocnění s častými extrarenálními projevy. Nejčastěji se jedná o cysty v jiných orgánech (játra, pankreas, semenné vajíčky). Nejzávažnější komplikací je ruptura mozkového aneurysmatu vedoucí k subarachnoidálnímu krvácení. Kauzální terapie není známa. V současné době je věnována pozornost různým terapeutickým možnostem, jak zamezit růstu cyst, progresi onemocnění a možnostem léčby komplikací. Léčba ve fázi chronického renálního selhání zahrnuje náhradu funkce ledvin – hemodialýzu/peritoneální dialýzu a transplantaci ledviny. Kontroverzní otázkou je indikace, načasování a technika nefrektomie nativních (vlastních) polycystických ledvin. Ta s rozvojem medicíny a operačních technik již není tolik zatížená morbiditou a mortalitou jako v minulosti. Realizuje se u symptomatických pacientů s rekurentními obtížemi (bolesti, krvácení, infekce, urolitiáza, respirační insuficience, gastrointestinální obtíže), případně u asymptomatických pacientů pro získání dostatečného prostoru pro štěp nebo při podezření na tumor, ale jasná doporučení neexistují.

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin

Dědičnost je typicky autozomálně dominantního (AD) typu. Malá část případů může vzniknout v důsledku nově vzniklých (spontánních) mutací, jejichž frekvence výskytu se odhaduje na $6,9 \times 10^{-5}$ –5. 78 % nemocných nese mutaci genu PKD1 (krátké raménko 16. chromozomu), 14 % mutaci genu PKD2 (dlouhé raménko 4. chromozomu). U minoritní části pacientů zjišťujeme mutaci v GANAB genu, který kóduje alfa podjednotku glukosidázy II, nebo v DNAJB11 genu (2, 3).

Gen PKD1 je mnohem rozsáhlejší a jeho struktura komplikovanější, než je tomu u PKD2 genu. Geny PKD1 a PKD2 kódují genové produkty polycystiny (1 a 2). Oba polycystiny,

membránové glykoproteiny, se liší nejen tvarem a velikostí (polycystin 1 je zřetelně větší a složitější genový produkt než polycystin 2), ale také funkčně (Tab. 1). Klíčovým objevem je skutečnost, že oba polycystiny vzájemně interagují C terminálním koncem lokalizovaným v intracelulární oblasti (4). Fenotypické změny vznikají v důsledku mutací na úrovni PKD1 či PKD2 genů (vzácně obou). Charakter, rozsah i klinické projevy těchto změn jsou velmi blízké (ať se jedná o PKD1 či PKD2 gen), hlavní rozdíl spočívá ve skutečnosti, že k vývoji uvedených změn dochází u nemocných s PKD1 genem přibližně o 15–20 let dříve než u nemocných s PKD2 genem (k selhání ledvin dochází u pacientů s mutacemi v PKD1 genu v průměru v 54 letech a s mutacemi v PKD2 genu v 74 letech) (2). Značný rozdíl v individuálním průběhu onemocnění mezi rodinami i v rámci jedné rodiny naznačuje, že kromě PKD genotypu (PKD1 versus PKD2), typu a lokalizace mutací se na vývoji onemocnění uplatňují další vlivy genetické i negenetické povahy.

Pro úplnost nutno uvést také autozomálně recesivní polycystickou chorobu led-

vin – ARPKD – která je podstatně vzácnější vrozenou vadou (incidence 1 : 20 000–40 000) a je způsobena genovou mutací na 6. chromozomu. Projevuje se rychlým rozvojem renální insuficience v poporodním období. U dětí s touto chorobou se v brzkém věku vyskytuje hypoplazie plic, oligohydramnion nebo fibróza jater s rozvojem portální hypertenze (5). Diferenciální diagnostika polycystických chorob ledvin je uvedena v tabulce 2.

Z buněčných a animálních modelů vyplývá, že cysty se začínají vyvíjet při snížené expresi funkčního polycystinu. Cysty v časném stadiu vývoje vznikají dilatací části nefronu (neporušených tubulů i sběrných kanálků). Zpočátku se cysty plní glomerulární filtrací, později ztrácejí napojení na nefron a další růst cyst je způsoben sekrecí tekutiny hyperplastickou epiteliální výstelkou cyst. Zásadní roli v sekreci tekutiny do cyst hraje stimulovaná sekrece cyklickým adenosin monofosfátem (cAMP) a snížení koncentrace kalcia, které je možné ovlivnit terapeuticky. Jak cysty rostou, komprimují renální parenchym, který je poškozen ischemií. Výsledkem je progresivní dysfunkce ledvin (6).

Tab. 1. Geny a genové produkty u ADPKD

Geny	PKD1	PKD2
Lokalizace	16p13.3	4q21-q23
Genové produkty	polycystin 1	polycystin 2
Velikost	462 kDa	110 kDa
Proteinová část	4 303 aminokyselin	968 aminokyselin
Struktura (vybrané charakteristiky)	N – terminálový konec (extracelulární)	N – terminálový konec (intracelulární)
	11 transmembránových domén	6 transmembránových domén
	C – terminálový konec (intracelulární)	C – terminálový konec (intracelulární)
Funkce	receptor	iontový kanál regulující intracelulární hladiny Ca^{2+}
	interakce buňka-buňka	
	regulace polycystinu 2	
Expresce na celulóvní úrovni	v epiteliálních buňkách, v hladké svalovině, kardiálních myocytech aj.	
Expresce na subcelulóvní úrovni	v pevných spojkách, desmozomech, ciliích aj.	primárně v endoplazmatickém retikulu, dále v ciliích aj.
Dědičnost	AD	AD
Fenotyp	závažnější než u PKD2	mírnější než u PKD1

Tab. 2. Diferenciální diagnostika cystických lézí ledvin

Prosté cysty	V populaci běžné, nejsou dědičné, nevedou k CHRI, většinou unilaterální a ne mnohočetné
Oboustranná hydronefróza	Vrozená nebo získaná obstrukce ureterů, může být až palpovatelná s poruchou funkce ledvin, ale dobře odlišitelná od cyst při UZ vyšetření
ARPKD	Incidence 1 : 20 000, dědičnost AR, klinické projevy již prenatálně nebo v dětském věku
Tuberózní skleróza	Incidence 1 : 10 000–1 : 20 000, dědičnost AD, mnohočetné tumory – v ledvinách imitující cystické onemocnění, další projevy – záchvaty, mentální retardace, adenoma sebaceum
Syndrom von Hippel-Lindau	Incidence 1 : 36 000, dědičnost AD, nádory CNS, ledvin, nadledvin, pankreatu; cysty ledvin
Cysty získané při urémii	Vznikají v terénu chronické nefropatie, nejsou dědičné, nepostihují jiné orgány

Makroskopicky jsou tyto ledviny obvykle významně zvětšené, jejich povrch pokrývájí cysty různých velikostí (Obr. 1, 2). Některé jsou vyplněny jantarovou tekutinou, jiné jsou prokrvácené, zhnisané nebo kalcifikované. Mikroskopicky jsou cysty tvořeny jednou vrstvou buněk. V renálním parenchymu lze nalézt peritubulární fibrózu nebo známky sekundární infekce. Počet glomerulů může být redukován, některé z nich mohou být hyalinizovány. Renální arterioly jsou často ztlustšené.

Toto onemocnění se může projevit hlavně bolestmi břicha (kde si i sami pacienti někdy hmatají rezistence), bolestmi v boku, případně renální kolikou, mikro- nebo makrohaturií, infekcemi močových cest až urosepsí, arteriální hypertenzí a renální insuficiencí. Pacienti mo-

Obr. 1. Nefrektomovaná pravá polycystická ledvina, váha 4 760 g (zdroj: archiv autora)



Obr. 2. Stejná ledvina na předoperačním zobrazení MRI (zdroj: archiv autora)



hou ale k lékaři prvně přijít se symptomy, které jsou způsobeny cystami v jiných orgánech jako játra, pankreas, slezina, nadvarle. Kompletní přehled je uvedený v tabulce 3, renální a extra-renální manifestace podrobně viz níže.

Diagnostika

Diagnostika se nejčastěji provádí při rutinním hodnocení asymptomatického pacienta s pozitivní rodinnou anamnézou ADPKD, při vyšetřování nově vzniklé hypertenze, jako náhodný nález během zobrazovacích vyšetření prováděných pro nesouvisející důvody a během vyšetřování symptomů specifických pro ADPKD. Potvrzení diagnózy je především zobrazovacími metodami (UZ, CT, MRI). Genetické vyšetření je vyhrazeno pro atypické nebo nejasné případy. (Pozn.: V případě nálezů mutace mohou páry využít služeb centra asistované reprodukce a podstoupit umělé oplodnění s preimplantačním vyšetřením embryí. V případě spontánního těhotenství je riziko přenosu nemoci na potomky až 50%. Preimplantační vyšetření umožňuje vybrat takové embryo, které vlohu nenese. Tomuto umělému oplodnění musí ale předcházet genetické vyšetření a záchyt mutace zodpovědné za ADPKD. V ČR je genetické vyšetření hrazeno z veřejného zdravotního pojištění, odebírá se 1 zkumavka periferní krve a vyšetření trvá 3–4 měsíce.)

U pacientů s rodinnou anamnézou ADPKD s normální funkcí ledvin obvykle ke confirmaci/vyloučení nemoci dostačuje ultrazvukové vyšetření. Při nejednoznačnosti nebo k dalšímu hodnocení (krvácení, litiáza, komplexní cysty) se doplňuje buď CT, nebo MRI. U pacientů bez rodinné anamnézy ADPKD nejsou jasná kritéria pro diagnostiku na UZ, ale většinou se jako suspektní nález bere přítomnost 10 a více cyst (≥ 5 mm) v každé ledvině, zejména

pokud jsou ledviny zvětšené nebo nacházíme cysty i v játrech (7). Celkový objem ledvin na zobrazovacích vyšetřeních lze brát i jako biomarker – negativně koreluje s glomerulární filtrací (8).

Terapie

Kauzální terapie neexistuje. Až do stadia 3 chronického selhání ledvin (CKD) se doporučuje příjem tekutin okolo 3–4 litrů vody denně, aby průměrná osmolalita moči klesla k 250 mOsm/kg a utlumila se tak sekrece vasopresinu. V současné době je také dostupný inhibitor receptoru V2 pro vazopresin tolvaptan (Jinarc®), který zpomaluje růst cyst a rychlost ztráty funkce ledvin, má však svá indikační kritéria (9). Dále se doporučuje striktní kontrola krevního tlaku od dětství (a eventuální nasazení antihypertenzní terapie), stejně tak jako dodržování zdravého životního stylu s pravidelnou aerobní aktivitou, omezením příjmu soli a lehkým omezením příjmu bílkovin. Při sportu se však vyhnout situacím, kde může dojít k traumatu břicha.

Hlavní léčba je symptomatická – analgetika ke zvládnutí bolesti, antibiotika při infektech, studována je možnost selektivní embolizace renální arterie při krvácení. Dialýza nebo transplantace ledviny jsou na místě u pacientů ve stadiu chronického renálního selhání. Chirurgické intervence jsou indikovány u symptomatických pacientů, při nutnosti získání místa pro transplantovanou ledvinu nebo při podezření na tumor.

Renální manifestace

Hematurie a krvácení do cyst

Často lze identifikovat vyvolávající událost, jako je infekce močových cest nebo fyzická aktivita. Makrohaturie je spojena

Tab. 3. Manifestace ADPKD

Renální manifestace	Extra-renální manifestace	
Cysty ledvin	Gastrointestinální	Cysty jater
Arteriální hypertenze		Cysty pankreatu
Hematurie		Divertikulóza
Akutní nebo chronická bolest	Kardiovaskulární	Chlopňové vady
Infekty močových cest		Intrakraniální aneuryzmata
Nefrolitiáza		Torakoabdominální aneuryzmata
Nefromegalie	Další systémy	Cysty ovarií
Renální selhání		Arachnoidální cysty
		Pineální cysty
		Cysty sleziny

s rychlejší progresí onemocnění. Při prasknutí cysty může dojít k hematurii krvácením do vývodného systému s bolestmi v boku a až renální kolikou při postupu koagul. Některé cysty nekomunikují s vývodným systémem, proto je typickým projevem bolest, nikoli hematurie. Hematurie způsobená rupturou cysty obvykle odezní do dvou až sedmi dnů konzervativní terapie, která zahrnuje klid na lůžku, hydrataci, analgetika, případně anti-hypertenziva. Retroperitoneálním krvácením může být i život ohrožující. Při hemodynamicky závažném krvácení nebo anemizaci může být nutná arteriální embolizace nebo akutní nefrektomie. Dlouhotrvající nebo rekurentní hematurie, zejména u mužů nad 50 let, zvyšuje možnost nesouvisejícího problému jako benigní hyperplazie prostaty, nádor ledviny, močového měchýře, prostaty nebo IgA nefropatie.

Infekce močových cest

Přibližně 30 až 50 % pacientů s ADPKD bude mít během života infekci močových cest. Infekce cyst s nutností hospitalizace se vyskytuje méně často, přibližně u 9 % pacientů (10). Infikovaná cysta a akutní pyelonefritida jsou nejčastějšími infekty ledvin, mohou ale nastat komplikace jako perinefritický absces nebo urosepsy. I afunkční polycystické ledviny ve stadiu CHRI mohou být zdrojem infekce a pouze antibiotiky se infekt v cystách nikdy zcela neeradikuje. Po transplantaci ledviny (imunosuprimovaní pacient!) je třeba věnovat zvláštní pozornost nativním ledvinám a polycystickým játrům u pacientů s horečkou, elevací zánětlivých parametrů, bolestmi nebo sepsí. Stejně jako v běžné populaci jsou infekce močových cest typicky způsobeny gramnegativními střevními bakteriemi, které přestupují ascendentně z močového měchýře, vliv může mít i veziko-ureterální reflux, nefrolitiáza nebo instrumentace v močových cestách (11). Tradiční zobrazovací vyšetření (UZ, CT, MRI) jsou většinou v hodnocení nespecifické, infekčně změněné cysty se většinou jeví podobně jako ty prokrvácené. ¹⁸F-FDG-PET/CT však tyto cysty identifikovat může, toto vyšetření lze využít při rozlišení, která z ledvin je zdrojem infekce, případně zda origo není v cystě v játrech.

Nefrolitiáza

Prevalence nefrolitiázy je až desetkrát vyšší než u ostatní populace (až u 20 % pacientů s ADPKD, respektive dle recentní metaanalýzy 3–59 % (12)), častěji je litiáza zastoupena uráty. Ke tvorbě konkrementů přispívají mechanicky cysty a dilatované tubuly, dalším faktorem mohou být metabolické poruchy jako snížená koncentrace citrátů v moči, méně často hyperurikosurie a hyperkalciurie. Konkrementy mohou vyvolat obstrukci močových cest, být faktorem přispívajícím ke vzniku infekce a způsobovat hematurii a bolest. Přítomnost mnohočetných cyst může znesnadňovat diagnostiku i léčbu, nicméně v poslední době se v léčbě nefrolitiázy i u nemocných s ADPKD stále častěji používají minimálně invazivní urologické techniky.

Bolesti břicha a bolesti v boku

Ke zvětšení ledvin v důsledku zvětšení a růstu cyst v ledvinách dochází s přibývajícím věkem. Bolesti popisuje přibližně 60 % pacientů s ADPKD (13). Výrazné zvětšení ledvin může vést k útlaku lokálních struktur s možnou kompresí vena cava inferior či gastrointestinálními obtížemi a respirační insuficiencí. U některých nemocných se mohou objevit epizody akutní bolestivosti, nejčastěji podmíněné rupturou cysty a/či krvácením do cysty, nefrolitiázou či infekcí, vzácněji tumorem (14). Z hlediska léčebného lze některé tyto příčiny odstranit příslušnými terapeutickými intervencemi. Chronická bolest je obecně způsobena zvětšenými polycystickými ledvinami, které způsobují roztažení kapsuly nebo trakci renálního pediklu. Mechanická bolest se také může objevit při bederní lordóze. Chronické tupé bolesti vyžadují jistě psychoterapii nebo analgetickou léčbu, ale je také nutno zvážit dekompresi cyst aspirací cyst a jejich sklerotizací, chirurgickou otevřenou či laparoskopickou dekompresi až nefrektomií.

Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze je častým nálezem u pacientů s ADPKD, vyskytuje se u 50 až 70 % případů ještě před významným snížením glomerulární filtrace s průměrnou manifestací kolem 30. roku věku (15). Patofyziologicky hraje pravděpodobně roli zvýšená aktivita renin-angiotenzin-aldosteronového systému

v důsledku fokální ischemie při růstu cyst. Je indikována důsledná a pravidelná kontrola krevního tlaku, především u mladších pacientů. Počáteční antihypertenzní lék by měl být ACE inhibitor, v případě nesnášenlivosti pak sartan. U pacientů se zhoršením renálních funkcí se užívá blokátor kalciových kanálů, eventuálně diuretikum.

Chronické selhání ledvin

Odhaduje se, že ve věku do 40 let potřebuje chronickou dialyzační léčbu méně než 2 % nemocných, ve věku do 50 let asi 20–25 % nemocných, ve věku do 60 let 35–45 % nemocných a ve věku 70–75 let asi 50–75 % nemocných. K negativním rizikovým faktorům patří mladší věk v době stanovení diagnózy, mužské pohlaví, genotyp PKD1, epizody makroskopické hematurie, arteriální hypertenze, proteinurie, značná velikost a rostoucí velikost ledvin (16).

Před poklesem glomerulární filtrace se objevuje porucha koncentrační schopnosti ledvin, dále porucha acidifikační schopnosti ledvin a také pokles průtoku krve ledvinami, produkce erythropoetinu naopak zůstává relativně dlouho zachována. Léčebná opatření ve fázi chronické renální insuficience nevybočují z rámce doporučených postupů u jiných chronických nefropatií. Ve fázi chronického selhání ledvin se přežívání nemocných, léčených různými metodami náhrady funkce ledvin, ani komplikace významně neodlišují od nemocných s jinými nefropatiemi. U nemocných v chronickém dialyzačním léčení bývá poněkud déle než u jiných nemocných zachována reziduální diuréza a erythropoéza, na druhou stranu se mohou častěji objevit některé komplikace vázané na přítomnost zvětšených cystických ledvin či extrarenálních projevů nemoci. Zvětšené cystické orgány vyvolávají zvýšený nitrobřišní tlak a mohou být relativní kontraindikací k zavedení peritoneální dialýzy.

Dlouhodobé přežívání štěpů je v kohortě pacientů s ADPKD delší než u pacientů transplantovaných s jinou primární diagnózou, protože díky genetické patofyziologii nehrozí riziko rekurence původní příčiny selhání ledvin (ale četnost epizod akutních rejekcí a jiných příčin selhání štěpu jsou podobné) (17).

Karcinom ledviny

Renální karcinom je vzácnou komplikací ADPKD. Ve srovnání s běžnou populací se nevyskytuje se zvýšenou frekvencí. Pacienti však častěji mívají horečky (32 % oproti 7 % u pacientů bez ADPKD) a nádory jsou častěji při prezentaci bilaterální (12 % versus 1–5 %), multicentrické (28 % versus 6 %) a se sarkomatozními rysy (33 % versus 1–5 %). Obtížnější je také jejich diagnostika zobrazovacími metodami (18).

Další

Mezi jiné než výše jmenované patří dále porucha koncentrační funkce ledvin, proteinurie, anémie.

Extrarenální manifestace

Na onemocnění je nutno pohlížet jako na systémové onemocnění s predominancí postižení ledvin. Není výjimečné postižení jiných tkání a orgánů, z nichž mnohé jsou v souladu s generalizovanou poruchou diferenciace epiteliálních buněk a/nebo funkcí extracelulární matrix.

Jaterní cysty

Ačkoli většina pacientů zůstává asymptomatická se zachovanou funkcí jater, u některých se mohou objevit bolesti (které mohou vyžadovat dekompresi cyst, pokud jsou trvalé a závažné) a/nebo infekce cyst (19). Výjimečně je nutná i transplantace jater nebo v kombinaci ledvina + játra. Velikost jater je také zásadní faktor ovlivňující kvalitu života (20).

Aneuryzmata aorty/aortální disekce

Dle údajů je relativní riziko aneurysmatu aorty u ADPKD 4.18 a aortální disekce 9.08 vzhledem k všeobecné populaci (21).

Aneuryzmata mozku

Ruptura aneurysmatu mozku, která má za následek subarachnoidální nebo intracerebrální krvácení, je nejzávažnější komplikací ADPKD. Aneuryzma se vyskytuje přibližně u 5 až 20 % pacientů (22). Vyšší riziko mají pacienti s pozitivní rodinnou anamnézou aneurysmat. Ruptury se nejčastěji vyskytují u větších aneurysmat a u pacientů se špatně kontrolovanou hypertenzí.

Další

Vzácněji mohou být cystami postiženy slinivka břišní a slezina. Je rovněž popsán vyšší výskyt střevních divertiklů, tříselných a pupkových kýl. U 25 až 30 % pacientů s ADPKD lze echokardiograficky prokázat chlopenní abnormity (zvláště prolaps mitrální chlopně a aortální regurgitaci podmíněnou především dilatací kořene aorty a anulu). Cystickou degenerací mohou být rovněž u mužů postiženy semenné vaky (16).

Nativní nefrektomie

Obecná doporučení nebo shoda ohledně indikací pro nativní nefrektomii (NN) u pacientů s ADPKD neexistují. Většina studií ale uvádí jejich rozřazení do tří širších kategorií (23):

1. **Abdominální symptomy** – typicky důsledkem komprese lokálních struktur a prasknutí nebo krvácení cysty, které vystavují pacienta opakujícím se infekcím močových cest, život ohrožující urosepsi a krvácením. Symptomy ve formě chronické bolesti mohou také být důsledkem distenze ledvinové kapsuly. V neposlední řadě se může jednat o důvody gastrointestinální a respirační.
2. **Anatomické důvody** – pokud výrazně zvětšené ledviny zasahují do pánve, může být NN nevyhnutelná k získání místa pro následnou transplantaci.
3. **Podezřelé cystické léze** – tyto léze z obavy z tumoru představují nejmenší, ale důležitou skupinu pacientů.

Další otázka ohledně NN zahrnuje její načasování – dle toho lze dělit pretransplantační nefrektomii (uni- nebo bilaterální), konkomitantní, posttransplantační a tzv. sandwichovou techniku (unilaterální nefrektomie před transplantací, kontralaterální po). Srovnání všech metod je uvedené v tabulce 4.

Tab. 4. Srovnání různých metod načasování NN

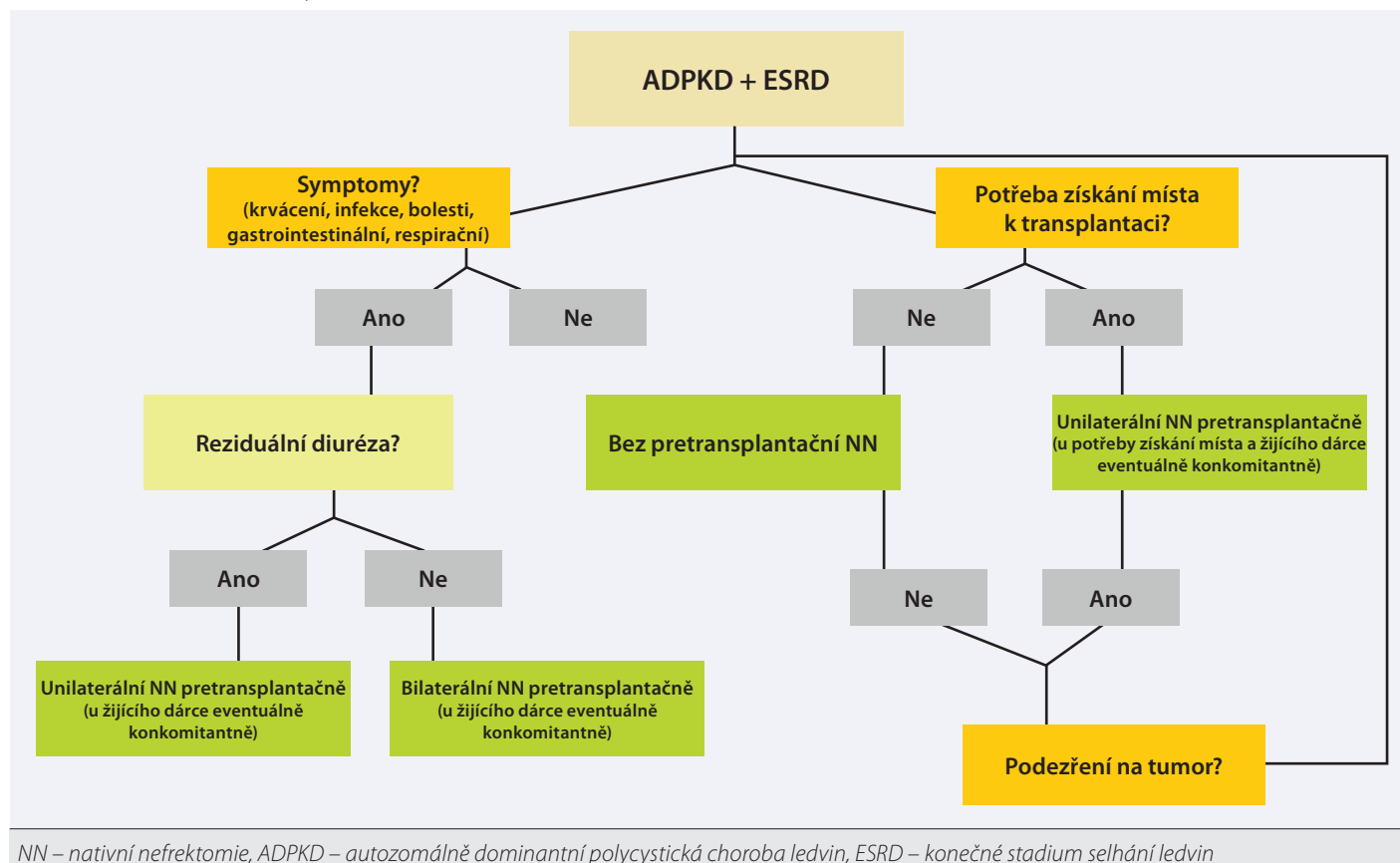
	Výhody	Nevýhody
Pretransplantační	Redukce rizika infekce, odstranění mechanické překážky, vytvoření místa pro graft	Riziko nutnosti podání transfuze a potenciální senzitivizace pacienta, riziko anurie a nutnosti dialýzy
Konkomitantní	Pouze 1 operace, u preemptivních není anurie a nutnost dialýzy	Delší výkon, vyšší riziko nutnosti podání transfuze
Posttransplantační	Prezervace reziduální diurézy, nemusí být nutná dialýza	Vyšší riziko infekcí při imunosupresi, riziko mechanické komprese graftu
Sandwichová technika	Pretransplantačně zmírnění symptomů a příprava k transplantaci, posttransplantačně definitivní řešení	Nutnost 3 operací

Starší práce uváděly závažná až nepřijatelná procenta morbidit i mortalit u otevřených výkonů ve srovnání s nynějšími (Bennett et al. u 38 % pacientů závažné komplikace a 3 % úmrtnost, Mendelssohn et al. 12 % morbiditu a 5 % úmrtnost (24, 25)). Se zdokonalením otevřených operačních postupů a technik se ale rizika výrazně zmenšila. Pokud to bude technicky možné, lze v budoucnu toto riziko dále snížit minimálně invazivními přístupy – rukou asistovanými výkony a laparoskopickými operacemi (26).

Retrospektivní povaha a variabilní design těchto dostupných studií činí vyvozování závěrů poměrně náročné. Každá studie byla vytvořena na základě zkušeností jednotlivých autorů a jejich center a parametrů, které se rozhodli zkoumat. Podle současné literatury se v symptomatických případech jeví provedení pretransplantační uni- nebo bilaterální NN jako vhodné ke zmírnění symptomů, které narušují každodenní život pacientů. Případná doba pacientů na dialýze však negativně ovlivňuje přežití štěpů i pacientů, proto je důležité provést transplantaci ledviny co nejdříve, je tu také riziko nutnosti podání krevní transfuze a potenciální imunizace pacienta před samotnou transplantací. V případě transplantace od žijícího dárce by konkomitantní postup byl výhodou. Pokud je hlavní indikací NN získání prostoru pro štěp, pak různé studie vyzdvihují bezpečnost konkomitantní uni- nebo bilaterální NN. Tento postup také umožňuje preemptivní transplantaci. Další parametr, který je nutné vzít v úvahu, je spokojenost pacientů – ta byla také vyšší u těch, kteří podstoupili konkomitantní transplantaci.

Na druhou stranu existuje mnoho autorů, kteří se snaží vyhnout jakýmkoli pretransplantačním nebo konkomitantním výkonům, argumentují nízkým procentem jejich pacientů, kteří NN potřebují (kolem

Obr. 3. Rozhodovací schéma o provedení NN



NN – nativní nefrektomie, ADPKD – autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin, ESRD – konečné stadium selhání ledvin

20% (27); pozn. v našem centru ale 59%) většina komplikací, které vedly k NN, se objeví po transplantaci.

Výběr vhodné chirurgické techniky je také věc kontroverze, přičemž laparoskopický a rukou asistovaný přístup postupně získává na popularitě, může být ale obtížný u masivně zvětšených ledvin.

Na obrázku 3 je předložen zjednodušený algoritmus k rozhodnutí o načasování NN. V tomto rozhodovacím procesu je nutno po-

mýšlet na důležitost reziduální diurézy, potřebu dialýzy, délku operačního času, míru komplikací i potenciální budoucí komplikace při ponechání kontralaterální ledviny.

Závěr

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin je geneticky podmíněné onemocnění, se kterým se urolog může setkat v jeho různých fázích, od zcela asymptomatických pacientů až po pacienty s chronickým

renálním selháním po transplantaci ledviny. Jedná se o multisystémové onemocnění s pre-dominancí postižení ledvin a výrazně zhoršující zdravotní stav nemocného. Vždy je potřeba postupovat individuálně a výhodou je dobrá mezioborová spolupráce urolog, transplantační chirurg, nefrolog.

Tento výstup vznikl v rámci programu

Cooperatio, vědní oblasti SURG.

Práce nebyla podpořena žádným grantem.

LITERATURA

- Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int.* 2000;58(3):pp. 925-943. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00250.x.
- Hateboer N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet.* 1999;353(9147):103-107. doi: 10.1016/S0140-6736(98)03495-3.
- Besse W, et al. ALG9 Mutation Carriers Develop Kidney and Liver Cysts. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;30(11): 2091-2102. doi: 10.1681/ASN.2019030298.
- Gallagher AR, Germino GG, Somlo S. Molecular Advances in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010;17(2):118-130. doi: 10.1053/j.ackd.2010.01.002.
- Guay-Woodford LM, 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(3):611-617. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.015.
- Reiterová J. Terapeutické možnosti u polycystické choroby ledvin. *Postgraduální Nefrol.* 2014;12(3):32-35.

- Pei Y, et al. Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20(1):205-212. doi: 10.1681/ASN.2008050507.
- Jo WR, Kim SH, Kim KW, et al. Correlations between Renal Function and the Total Kidney Volume Measured on Imaging for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2017;95. Elsevier Ireland Ltd; 2017. doi:10.1016/j.ejrad.2017.07.023
- Reiterová J. Tolvaptan v léčbě autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin – současný stav. *Postgraduální Nefrol.* 2019;14(4):3-6.
- Sallée M, et al. Cyst Infections in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;4(7):1183-1189. doi: 10.2215/CJN.01870309.
- Lantinga MA, Casteleijn NF, Geudens A, et al. Management of renal cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(1):144-150. doi:10.1093/ndt/gfv452.
- Kalatharan V, Grewal G, Nash DM, et al. Stone Prevalence in

- Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Kidney Heal Dis.* 2020;7. doi:10.1177/2054358120934628.
- Hogan MC, Norby SM. Evaluation and Management of Pain in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010;17(3): e1-e16. doi: 10.1053/j.ackd.2010.01.005.
- Natale P, Hannan E, Sautenet B, et al. Patient-reported outcome measures for pain in autosomal dominant polycystic kidney disease: A systematic review. *PLoS One.* 2021;16(5):e0252479. doi:10.1371/journal.pone.0252479
- Eccer T, Schrier RW. Hypertension in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease: Early Occurrence and Unique Aspects. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001;12(1):194-200. doi: 10.1681/ASN.V121194.
- Merta M, Reiterová J, Štekrová J. Polycystická choroba ledvin. *Interní med.* 2007;9(6):283-287.
- Bhutani G, et al. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors in Kidney Transplant Recipients with Polycystic Kid-

ney Disease. *Kidney* 360. 2021;2(2):312-324, 2021, doi: 10.34067/kid.0001182019.

18. Keith DS, Torres VE, King BF, et al. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994;4(9):1661-1669. doi: 10.1681/ASN.V491661.

19. Chauvwau D, Fakhouri F, Grünfeld JP. Liver Involvement in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000;11(9):1767-1775. doi: 10.1681/ASN.V1191767.

20. Neijenhuis MK, Kievit W, Perrone RD, et al. The effect of disease severity markers on quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):1-10. doi:10.1186/s12882-017-0578-6

21. Nunes R, Gouveia E Melo R, Almeida AG, et al. Does autosomal dominant polycystic kidney disease increase the risk of

aortic aneurysm or dissection: a point of view based on a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2022;35(6):1585-1593. doi:10.1007/s40620-022-01309-w

22. Perrone RS, Malek AM, Watnick T. Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease, *Nat. Rev. Nephrol.* 2015;11(10):589-598. doi: 10.1038/nrneph.2015.128.

23. Dengu F, Azhar B, Pate S, Hakim N. Bilateral nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease and timing of kidney transplant: A review of the technical advances in surgical management of autosomal dominant polycystic disease. *Exp. Clin. Transplant.* 2015;13(3):209-213. doi: 10.6002/ect.2015.0104.

24. Bennett AH, Stewart W, Lazarus JM. Bilateral nephrectomy in patients with polycystic renal disease. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1973;137(5):819-20. [Online]. Available from: [http://www.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4583527)

[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4583527](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4583527).

25. Mendelssohn DC, Harding ME, Cardella CJ, et al. Management of end-stage autosomal dominant polycystic kidney disease with hemodialysis and transplantation. *Clin. Nephrol.* 1988;30(6):315-9. [Online]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3072137>.

26. Guo P, Xu W, Li H, et al. Laparoscopic Nephrectomy versus Open Nephrectomy for Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129317, doi: 10.1371/journal.pone.0129317.

27. Fuller TF, Brennan TV, Feng S, et al. End stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy relative to kidney transplantation. *J. Urol.* 2005;174(6):2284-8. doi: 10.1097/01.ju.0000181208.06507.aa.