

odpovědný za onemocnění asi u 14% rodin. K selhání ledvin dochází při nosičství mutace genu *PKD1* v průměru ve věku 58,1 roku a u nositelů mutace *PKD2* ve věku 79,9 roku. Bylo popsáno více než 2 000 mutací v těchto genech. U genu *PKD1* závisí klinický průběh i na typu mutace, záměnné mutace jsou spojeny s lepší prognózou než mutace vedoucí ke krátkému polycystinu. Obecně až 30% pacientů se záměnnými mutacemi genu *PKD1* a *PKD2* nemusí být ještě ve věku 80 let dialyzováno. V posledních letech byly u 10% rodin bez zjištěných mutací v *PKD* genech nalezeny další tři geny (*GANAB*, *DNAJB11*, *ALG9*), jejichž mutace jsou spojeny s polycystózou ledvin. Ledviny bývají spíše menší, klinický průběh je mírnější, často nekončí renálním selháním. Bývá přítomna těžší jaterní polycystóza.

U pacientů trpících ADPKD se až do stadia 3 chronického selhání ledvin (do glomerulární filtrace 1 ml/s) doporučuje příjem tekutin okolo 3–4 litrů vody denně. Cílem je průměrná osmolalita moči 250 mOsm/kg, aby došlo k poklesu sekrece vazopresinu, který se váže na cysty ledvin a zvyšuje sekreci tekutin do cyst. Je to jistě také dobrá prevence vzniku nefrolitiázy, jejíž výskyt je u ADPKD zvýšen. Na prvním místě je jistě striktní kontrola krevního tlaku od dětství. Ve stadiu CKD 1–2 (eGFR nad 60 ml/min/1,73 m²) je doporučený krevní tlak do 110/70 mm Hg. V první řadě podáváme inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), po nich následují sartany. Kombinace ACEI a sartanů je u pacientů s ADPKD i ve stadiu CKD 3 a 4 bezpečná, jak prokázala studie HALT (4). Striktní kontrola krevního tlaku vedla ke zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin a snížení kardiovaskulárního rizika. Inhibitor receptoru V2 pro vazopresin tolvaptan zpomaluje růst cyst a rychlost ztráty funkce ledvin. Tolvaptan snižuje cAMP vázanou sekreci tekutin do cyst. V největší studii s tolvaptanem TEMPO 3:4 došlo u 1 500 pacientů během tříletého sledování k významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin (2,8% při léčbě tolvaptanem versus 5,5% při podávání placeba) a ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace (-2,72 ml/min/1,73 m²/rok versus -3,7 ml/min/1,73 m²/rok) (5). Léčba tolvaptanem výrazně zmírnila bolesti v bocích a bedrech – původně jimi trpělo 50% pacientů, po zavedení léčby pak bolesti přetrvávaly u 10% nemocných. Částečně to

bylo způsobeno sníženým výskytem infekcí cyst, makroskopické hematurie a nefrolitiázy u pacientů léčených tolvaptanem. Následné analýzy dospívají k závěru, že tolvaptan v průměru oddaluje dobu konečného selhání ledvin o 6,5 roku a dobu přežití prodlužuje o 2,6 roku. Od podzimu 2019 je tolvaptan k dispozici k léčbě pacientů s ADPKD i v České republice. V současné době jsou k léčbě přípravkem tolvaptanem indikováni pacienti s ADPKD starší 18 let (do 55 let) ve stadiu CKD3 (eGFR dle CDK EPI 0,5–1 ml/s) a s dokumentovaným poklesem eGFR -3 ml/min/1,73 m²/1 rok během 4 let. Podélný rozměr ledvin hodnocený ultrazvukem by měl přesahovat 16,5 cm.

Výskyt **tuberózní sklerózy (TS)** se odhaduje na 1:10 000 obyvatel. TS je autozomálně dominantní onemocnění s multiorgánovým postižením vyznačujícím se přítomností tumorózních útvarů charakteru hamartomů. Spontánní mutace se vyskytují s vysokou frekvencí a zodpovídají za 70% případů TS. TS je geneticky heterogenní onemocnění, genovým podkladem jsou mutace genu *TSC1* v oblasti chromozomu 9q34, druhý gen pro TS (*TSC2* gen) je lokalizován na 16. chromozomu v blízkosti genu *PKD1*. Delece postihující jak *TSC2*, tak *PKD1* gen byly prokázány u pacientů s těžkým cystickým postižením ledvin. Postižení ledvin v rámci TS je běžné. K hlavním projevům patří angiomyolipomy, cysty (3–5%) a maligní tumory ledvin (1–3%). Pokud je přítomna polycystóza ledvin, manifestuje se často již v dětském věku a vede časně k selhání ledvin. Angiomyolipomy jsou hlavními představiteli hamartomů u TS, obvykle jsou mnohočetné a bilaterální. Nachází se až u 80% pacientů po 10. roce věku. Klinicky se mohou projevit především krvácením (makroskopická hematurie, krvácení do nádoru či retroperitoneální krvácení) a příznaky podmíněné tlakem nádoru (bolestivost v bederní krajině či břišní oblasti, arteriální hypertenze, renální insuficience). Dále postupně nahrazují funkční tkáň ledvin a dochází k rozvoji renální insuficience. Ledvinné angiomyolipomy jsou benigní léze a obvykle nevyžadují léčbu. Velikost angiomyolipomů, obvykle velikost nad 4 cm, ohrožuje pacienty mohutným retroperitoneálním krvácením. Nyní je u těchto pacientů možná léčba everolimem, imunosupresivem, které významně zmenšuje velikost angiomyolipomů (studie EXIST-II).

Cysty ledvin i parapelvické se mohou vyskytovat i u **Von Hippelovy-Lindauovy choroby (VHL)**, což je multisystémové neoplastické onemocnění s autozomálně dominantní dědičností, které se projevuje karcinomem ledvin vyvíjejícího se v cystách, tumory očí, mozku, míchy, nadledvin a pankreatu. Prevalence VHL se pohybuje mezi 1:30–50 000. *VHL* gen (3 exony) se nalézá na krátkém raménku chromozomu 3 (3p25–26). Mutace genu pro VHL byly prokázány jak u pacientů s VHL, tak i u pacientů se sporadickým výskytem karcinomu ledvin (karcinom ze světlých buněk), což naznačuje význam tohoto genu v patogenezi karcinomu ledvin. VHL je způsobena inaktivací tumor-supresorového *VHL* genu. Metodou volby jsou chirurgické zákroky prováděné se snahou šetřit ledvinou tkáň. Nyní vypadá nadějně pro pacienty s VHL perorální preparát belzutifan, inhibitor HIF-2 alfa (hypoxia inducible factor).

U dětí může být výskyt cyst i u vzácných dědičných chorob, jako je **autozomálně recesivní polycystická choroba ledvin (ARPKD) a nefronoftíza (NPH)**. Výskyt ARPKD se odhaduje v České republice na 1:20 000 živě narozených dětí. Gen zodpovědný za ARPKD *PKHD1* je lokalizován na 6. chromozomu a kóduje membránový protein polyduktin (nazývaný také fibrocystin), který je tvořen 4 074 aminokyselinami. Nejzávažnější případy postižení plodů se vyznačují zvětšenými ledvinami se zvýšenou echogenitou a přítomností oligohydramnia v důsledku narušeného vylučování moči.

ARPKD může naznačit nález při ultrazvukovém vyšetření plodu po 20. týdnu těhotenství. Sonograficky lze u postižených novorozenců prokázat symetricky zvětšené, difúzně echogenní ledviny, se špatným odlišením od okolních orgánů a neostrým ohraničením kůry, dřene a ledvinového sinu. Na podkladě ultrazvukového obrazu však nelze jednoznačně rozlišit ARPKD a ADPKD. U pacientů, u kterých se ARPKD manifestuje až během dětství, bývá progresse renální insuficience pomalejší. Parapelvické cysty se mohou vyskytnout zcela výjimečně, jako součást těžkého polycystického postižení ledvin. Dlouhodobé přežití lze prodloužit účinnou léčbou systémové a portální hypertenze a náhradou funkce ledvin. NPH je geneticky heterogenní onemocnění