



Nowa klasyfikacja dla autosomalnie dominujących śródmieższowych chorób nerek wg KDIGO

Kinga Musiał

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. Danuta Zwolińska

Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management—A KDIGO consensus report

Kai-Uwe Eckardt¹, Seth L. Alper², Corinne Antignac^{3,4}, Anthony J. Bleyer⁵, Dominique Chauveau⁶, Karin Dahan⁷, Constantinos Deltas⁸, Andrew Hosking⁹, Stanislav Kmoch¹⁰, Luca Rampoldi¹¹, Michael Wiesener¹, Matthias T. Wolf¹² and Olivier Devuyst¹³

¹Department of Nephrology and Hypertension, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany; ²Divisions of Nephrology and Molecular and Vascular Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ³INSERM U1163, Laboratory of Hereditary Kidney Diseases, Paris, France; ⁴Paris Descartes University, Imagine Institute, Paris, France; ⁵Section on Nephrology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, USA; ⁶Département de Néphrologie et Transplantation d'organes, CHU Rangueil, Toulouse, France; ⁷Centre de Génétique Humaine, Institut de Pathologie et de Génétique, Gosselies, Belgium; ⁸Department of Biological Sciences, Molecular Medicine Research Center and Laboratory of Molecular and Medical Genetics, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus; ⁹UKD Foundation, New York, New York, USA; ¹⁰Institute for Inherited Metabolic Disorders, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic; ¹¹Molecular Genetics of Renal Disorders Unit, Division of Genetics and Cell Biology, Dulbecco Telethon Institute c/o IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; ¹²Division of Pediatric Nephrology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA and ¹³Institute of Physiology, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Klasyfikacja autosomalnie dominującej śródmiąższowej choroby nerek (ADTKD)

► ma na celu:

- ujednolicenie terminologii
- zaproponowanie kryteriów diagnostycznych
- ułatwienie postawienia rozpoznania
- lepsze poznanie przyczyn włóknienia miąższu nerek w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Klasyfikacja autosomalnie dominującej śródmieższowej choroby nerek (ADTKD):

- ▶ uwzględnia lokalizację mutacji w genach kodujących:
 - ▶ uromodulinę (**UMOD**)
 - ▶ czynnik jądrowy hepatocytów 1 beta (**HNF1 β**)
 - ▶ reninę (**REN**)
 - ▶ mucynę-1 (**MUC1**)

Table 1 | New gene-based classification and terminology of different types of ADTKD

Causal Gene	Proposed terminology	Previously used terminology
<i>UMOD</i>	ADTKD- <i>UMOD</i>	UKD (Uromodulin Kidney Disease) ^a UAKD (Uromodulin-Associated Kidney Disease) FJHN (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy) MCKD2 (Medullary Cystic Kidney Disease type 2)
<i>MUC1</i>	ADTKD- <i>MUC1</i>	MKD (Mucin-1 Kidney Disease) ^a MCKD1 (Medullary Cystic Kidney Disease type 1)
<i>REN</i>	ADTKD- <i>REN</i>	FJHN2 (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy type 2)
<i>HNF1B</i>	ADTKD- <i>HNF1B</i>	MODY5 (Maturity-Onset Diabetes mellitus of the Young type 5) RCAD (Renal Cyst and Diabetes Syndrome)
Not known; i.e., not otherwise specified (either not tested or genetic test without definitive result)	ADTKD— <i>NOS</i>	

Abbreviations: ADTKD, Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease; HNF1B, hepatocyte nuclear factor 1β; MUC1, mucin-1; NOS, not otherwise specified; REN, renin; UMOD, uromodulin.

Ogólna charakterystyka ADTKD:

- ▶ Obciążony wywiad rodzinny:
 - ▶ Choroba jest zazwyczaj obecna u kilku członków rodziny
 - ▶ Nie zawsze dochodzi do klinicznej manifestacji
 - zróżnicowane tempo progresji choroby
 - zgon przed ujawnieniem się choroby
 - ▶ Występują mutacje *de novo* (najczęstsze w przypadku HNF1 β)
 - ▶ Penetracja jest bliska 100% u długo żyjących pacjentów

Zróżnicowane tempo obniżania się wartości eGFR:

► Mutacje w obrębie UMOD:

- schyłkowa niewydolność nerek między 20. a 80. r.ż.
- większość pacjentów rozpoczyna dializoterapię między 30. a 50. r.ż.
- pacjenci z dną moczanową – początek dializoterapii między 3. a 51. r.ż.

► Mutacje w obrębie HNF1 β

- pierwsze objawy nerkowe w okresie prenatalnym lub w dzieciństwie
- początek dializoterapii między 7. a 48. r.ż.

Ogólna charakterystyka ADTKD:

► niespecyficzne zmiany w moczu:

- osad zazwyczaj nieaktywny
- rzadko policzalna erytrocyturia
- białkomocz nieobecny lub śladowy

Ogólna charakterystyka ADTKD:

► Niespecyficzny obraz nerek w USG

- początkowo normalne wymiary nerek
- zmniejszające się wraz z postępem choroby
- torbiele różnej wielkości i o zmiennej lokalizacji
- stwierdzane w zaawansowanych stadiach PChN
- brak wpływu na pogarszanie funkcji nerek
- **częstość występowania torbieli nie jest większa niż w przypadku chorób prowadzących do PChN na tle innych zmian niż torbiele**

Kryteria kliniczne ADTKD

Dane z wywiadu obraz kliniczny

sposób dziedziczenia AD

postępujące pogarszanie
się funkcji nerek

moczenie nocne u dzieci
wskutek utraty zdolności
zagęszczania moczu

Wyniki badań

nieaktywny osad moczu

brak lub miernego stopnia
albuminuria/białkomocz

prawidłowe lub
zmniejszone wymiary
nerek w USG

„Kryteria wykluczenia”

brak ciężkiego
nadciśnienia tętniczego
we wczesnych stadiach
choroby

brak polekowego
toksycznego uszkodzenia
mięszu nerek

Kryteria histopatologiczne ADTKD

- ▶ Niespecyficzny obraz histopatologiczny
 - ▶ **włóknienie śródmiąższu**
 - ▶ zanik cewek nerkowych
 - ▶ pogrubienie błony podstawnej cewek
 - ▶ poszerzenie światła cewek (mikrotorbiele)
- ▶ IF: brak obecności immunoglobulin i składowych dopełniacza

ADTKD – UMOD

- ▶ **hiperurykemia**
- ▶ **dna moczanowa**
- ▶ sporadycznie torbiele nerek (zazwyczaj poza rdzeniem)
- ▶ brak manifestacji klinicznej w dzieciństwie (wyjątek: dna moczanowa)
- ▶ lokalizacja: ramię wstępujące pętli Henlego
- ▶ UMOD odpowiada za integralność ramienia wstępującego pętli Henlego
- ▶ 16p12.3
- ▶ w rodzinach z ADTKD-UMOD opisano ponad 40 patogennych wariantów mutacji w egzonach 3,4,5 i 7

ADTKD – UMOD

- ▶ nieprawidłowa UMOD odkłada się w *reticulum* endoplazmatycznym komórek – nasilenie apoptozy – wzrost przepuszczalności ramienia wstępującego dla wody
- ▶ obniżone wydalenie uromoduliny z moczem
- ▶ natriureza – stymulacja reabsorpcji kwasu moczowego – hiperurykemia
- ▶ obniżone frakcyjne wydalenie kwasu moczowego

ADTKD – MUC1

- ▶ brak manifestacji klinicznej w dzieciństwie
- ▶ sporadycznie torbiele nerek (zazwyczaj poza rdzeniem)
- ▶ brak danych dotyczących nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych
- ▶ lokalizacja: cewki dystalne
- ▶ kumulacja MUC1-fs w obrębie cytoplazmy komórek cewek dystalnych – wzmożona apoptoza

ADTKD – MUC1

- ▶ 1q22
- ▶ insercja cytozyny w sekwencji powtarzających się tandemów (VNTR – variable number tandem repeat)
- ▶ 20-125 powtórzeń w regionie 1,5 – 7,5kb, gdzie >80% stanowią guanina i cytozyna
- ▶ lokalizacja insercji jest stała dla danej rodziny
- ▶ nie obserwowano mutacji *de novo*
- ▶ testy genetyczne na obecność mutacji w MUC1 nie są ogólnie dostępne
- ▶ W przypadku dawstwa rodzinnego należy przeprowadzić badanie genetyczne u potencjalnego dawcy

ADTKD – REN

- ▶ łagodne niedociśnienie
- ▶ zwiększone ryzyko ostrego uszkodzenia nerek wskutek hipowolemii
- ▶ **anemia w dzieciństwie**, nieproporcjonalna do stadium zaawansowania PChN
- ▶ częsta manifestacja kliniczna w dzieciństwie
- ▶ hiperurykemia, hiperkalemia
- ▶ zmniejszone wydalenie uromoduliny z moczem
- ▶ zmniejszenie ekspresji reniny w komórkach aparatu przykłębuszkowego

ADTKD – REN

- ▶ 1q32.1
- ▶ wszystkie 4 mutacje dotyczą egzonu 1
- ▶ gen koduje preproreninę - prorenina – renina
- ▶ apoptoza komórek produkujących reninę na skutek kumulacji jej nieprawidłowej postaci wewnątrz komórek
- ▶ mechanizm włóknienia nie jest znany

ADTKD –

HNF1 β

- ▶ **czynnik transkrypcyjny regulujący geny obecne w nerkach, trzustce i wątrobie**
- ▶ **HNF1 β reguluje gen dla UMOD**
- ▶ reguluje również szereg genów odpowiedzialnych za torbielowatość nerek
- ▶ mechanizm włóknienia nie jest znany

ADTKD –

HNF1 β

- ▶ **manifestacje pozanerkowe**
- ▶ **MODY 5**
- ▶ pojedyncze obustronne torbiele w nerkach
- ▶ nieprawidłowości w obrębie narządów płciowych
- ▶ zanik trzustki
- ▶ hipomagnezemia, hipokalemia
- ▶ **nieprawidłowe testy wątrobowe**

Kryteria podejrzenia rozpoznania ADTKD

Wywiad rodzinny wskazujący na **dziedziczenie AD**

nieobecny

obecny

spełnione kryteria kliniczne

spełnione kryteria kliniczne

**spełnione kryteria
histopatologiczne**

**manifestacje
pozanerkowe typowe dla
mutacji HNF1 β**

**hiperurykemia lub
dna moczanowa
w wywiadzie**

Kryteria rozpoznania ADTKD

dziedziczenie AD
w wywiadzie

spełnione kryteria
kliniczne

spełnione kryteria
histopatologiczne

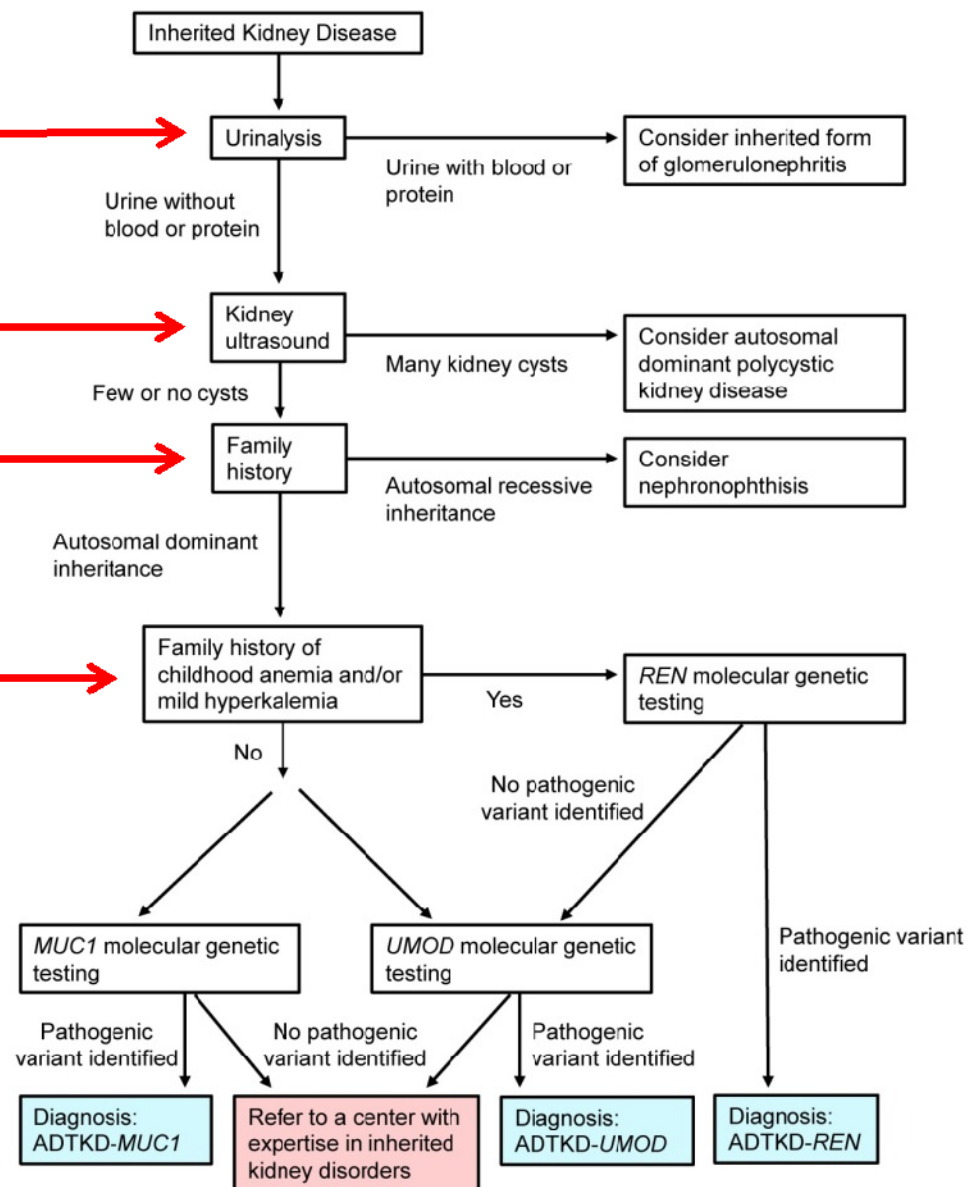
obecność
mutacji
w 1 z 4
genów:

UMOD

MUC1

REN

HNF1 β



Leczenie

- ▶ kontrola czynników rozwoju i progresji PChN:
- ▶ nadciśnienia tętniczego
- ▶ cukrzycy
- ▶ otyłości
- ▶ palenia tytoniu
- ▶ wczesna opieka pediatryczna u dzieci z mutacjami HNF1 β i REN

Leczenie

- ▶ **nefroprotekcja** – brak dowodów na skuteczność
- ▶ **losartan** u pacjentów z hiperurykemią
- ▶ **allopurinol** (ADTKD-UMOD)
- ▶ **adekwatna podaż płynów**
- ▶ **ograniczenie soli w diecie może nasilić :**
 - ▶ hiperurykemię (ADTKD-UMOD)
 - ▶ odwodnienie (ADTKD-REN)
- ▶ **diuretyki** – **ostrożnie** (mogą nasilać hiperurykemię i potęgować odwodnienie)

Leczenie

- ▶ unikać NLPZ (**ADTKD-REN !**)
- ▶ **ESA** u pacjentów z ADTKD-REN
- ▶ choroba nie nawraca w przeszczepionej nerce
- ▶ **ADTKD-HNF1 β** – jednoczasowa Tx nerki i trzustki

Podsumowanie

- ▶ Klasyfikacja ADTKD porządkuje dotychczasowe dane kliniczne, kojarząc je z nowo odkrytymi mutacjami w obrębie genów dla uromoduliny, mucyny-1, reniny i czynnika jądrowego hepatocytów
- ▶ Nowe kryteria powinny ułatwić diagnostykę ADTKD, jednocześnie promując szeroką dostępność badań genetycznych w rzadkich zespołach chorób