

Ranija pojava nastupa završnoga stupnja kronične bubrežne bolesti u mlađih generacija bolesnika s autosomno dominantnom policističnom bubrežnom bolesti

Marina Grbić¹, Lada Zibar^{1,2}

¹Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska / ²Odjel za dijalizu, KBC Osijek, Hrvatska
Adresa za dopisivanje Lada Zibar, E-mail: ladazibar@gmail.com

Izvorni znanstveni rad

UDK 616.61-006.3

Prispjelo: 31. listopada 2012.

Cilj istraživanja bio je ispitati pojavljuje li se završni stupanj kronične bubrežne bolesti (KBB) u oboljelih od autosomne dominantne policistične bubrežne bolesti (ADPBB) ranije u bolesnika rođenih u drugoj polovici 20. stoljeća u odnosu na rođene prije toga vremena. Podaci su prikupljeni za 70 bolesnika liječenih u Kliničkom bolničkom centru Osijek od 1992. do 2012. godine. Preuzeti su iz medicinskih zapisa ili prikupljeni anketom. U mlađih je ispitanika završni stupanj KBB-a nastupio značajno ranije u odnosu na starije (stariji=59±10, mlađi= 47±6, z=-4,226, P=<0,001). U njih je i ranije postavljena dijagnoza bolesti. Nije bilo razlika u učestalosti komplikacija bolesti između mlađih i starijih bolesnika (hematurija, nefrolitijaza, infekcije mokraćnoga sustava, nefrektomija). U parovima roditelj - dijete, u djece je završni stupanj KBB-a nastupio značajno ranije nego u roditelja. Razlog može biti u genskoj anticipaciji, ali i promjeni prehrane, odnosno većega prehrambenog proteinskog opterećenja u mlađih generacija. Ovo je prvo epidemiološko istraživanje ADPBB-a u Hrvatskoj.

Ključne riječi: Policistična bubrežna bolest, autosomno dominantna - komplikacije, epidemiologija, genetika, mortalitet; Životna dob nastupa bolesti

Uvod

Policistična bubrežna bolest (eng. *polycystic kidney disease*, PKD) jedna je od najčešćih nasljednih bolesti bubrega karakterizirana oblikovanjem i rastom cista različite veličine u kori i srži bubrega. Prema dostupnoj literaturi za sada nema epidemioloških podataka za PKD u Republici Hrvatskoj. Bolest se prema načinu nasljeđivanja dijeli na adultni oblik, koji se nasljeđuje autosomno dominantno (autosomno dominantna policistična bubrežna bolest, eng. *autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD), i rijedak infantilni oblik koji se nasljeđuje autosomno recesivno (autosomno recesivna policistična bubrežna bolest, eng. *autosomal recessive polycystic kidney disease*, ARPKD). U genetičkom pogledu, PKD je pravi primjer bolesti s varijabilnom ekspresijom (svi su nositelji gena bolesni, ali težina kliničke slike jest varijabilna). Postoje istraživanja koja su pokušala prikazati PKD kao bolest sa svojstvom anticipacije (bolest se u svakoj sljedećoj generaciji javlja ranije i u težem obliku), ali to nije dokazano (1).

ADPKD se u općoj populaciji javlja s učestalošću od

1:500, a nalazi se u 5-10 % bolesnika sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (KBB) (2). Bolest je uzrokovana mutacijama na 16. (PKD1) ili 4. (PKD2) kromosomu. Mutacije u tim genima utječu na sintezu policistina-1 i policistina-2, što dovodi do abnormalnosti u staničnoj proliferaciji, apoptozi, tubulskim bazalnim membranama i tubulskoj sekreciji, to sve zajedno utječe na nastanak bubrežnih cisti. Oko 85% slučajeva ADPKD-a uzrokovano je mutacijom u PKD1 genu, a do sada je otkriveno 270 različitih mutacija gena PKD1 i 70 različitih mutacija gena PKD2 (2). U bolesnika s mutacijom u genu PKD2 klinička je slika lakša, jer njihovi bubrezi imaju manji broj cisti. Bolesnici s mutacijom u genu PKD1 dostignu završni stupanj kronične bubrežne bolesti (eng. *end stage renal disease*, ESRD) prosječno deset godina prije bolesnika s mutacijom u PKD2 genu (3). Simptomi se javljaju najčešće nakon 30. godine života (bol, nefrolitijaza, arterijska hipertenzija, infekcije, krvarenja, ciste na jetri, rjeđe na gušterači, aneurizme cerebralnih arterija, divertikuloza debeloga crijeva, srčanožilni poremećaji), a u 50% bolesnika dolazi do završnoga bubrežnog zatajenja do 60. godine života (4,5). Najbolja se dijagnoza postavlja genskom analizom. Budući da je genska analiza skup i teško dostupan postupak, u otkrivanju nositelja najčešće se koriste podatci iz

TABLICA 1.
Dob bolesnika (N=70)
TABLE 1
Patients' age (N=70)

	Prosječna dob	Najmlađa dob	Najstarija dob
1. Rođeni do 1950. (n=33)	68±8	52	85
2. Rođeni nakon 1950. (n=37)	50±9	20	61

TABLICA 2.
Dob bolesnika prilikom dijagnoze autosomno dominantne policistične bubrežne bolesti (N=70)
TABLE 2
Patients' age at the time of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosis (N=70)

	Prosječna dob	Najmlađa dob	Najstarija dob	t	P
1. Rođeni do 1950. (n=13)	43±3	25	65	3,355	0,002
2. Rođeni nakon 1950. (n=31)	30±10	10	53		

obiteljske anamneze i potvrda dijagnoze ultrazvučnim i radiološkim pretragama. Loši prognostički čimbenici, osim genskoga nasljeđa, jesu neregulirana arterijska hipertenzija, ponavljajuće infekcije mokraćnoga sustava, rani početak azotemije, uvećani bubrezi, uvećana lijeva srčana klijetka, smanjen bubrežni krvni protok, povišen LDL kolesterol i muški spol (6,7). Liječenje se sastoji od liječenja komplikacija bolesti, a kada dođe do ESRD-a potrebno je primijeniti jedan od oblika nadomjesnoga bubrežnog liječenja (dijaliza ili bubrežno presađivanje).

S obzirom na to da je zamijećeno da oboljeli u sve ranijoj dobi imaju potrebu za nadomjesnim bubrežnim liječenjem, cilj istraživanja bio je ispitati nastupa li završni stupanj kronične bubrežne bolesti u bolesnika s nasljednom autosomno dominantnom policističnom bubrežnom bolesti koji se liječe u Kliničkom bolničkom centru Osijek rođenih nakon 1950. godine značajno ranije u odnosu na prethodne generacije. Također željelo se utvrditi razvijaju li djeca s ADPKD-om simptome bolesti u ranijoj dobi u odnosu na svoje oboljele roditelje.

Ispitanici i postupci

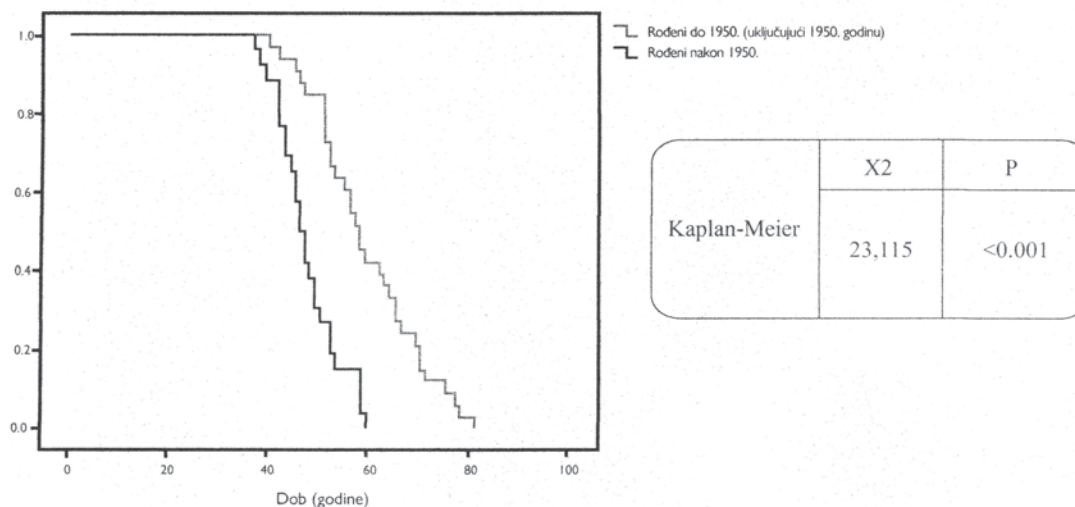
Podaci su prikupljeni za svih 70 bolesnika (29 muških) s ADPKD-om liječenih u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO) od 1992. do 2012. godine. 33 bolesnika rođeno je prije 1951. godine (stariji), a 37 poslije 1950. godine (mlađi). Podaci su preuzeti iz medicinskih zapisa ili prikupljeni anketom. Obuhvaćeno je ukupno 48 obitelji. Posebno je analizirano 12 parova roditelj - dijete (stariji - mlađi, s obzirom na godinu rođenja). Statistička analiza učinjena je pomoću SPSS 15.0 programa. Razlike među skupinama ispitane su Studentovim t-testom ili Mann-Whitneyevim testom, ovisno o normalnosti raspodjele numeričkih podataka kao i veličini skupina, a Kaplan-Meirovom analizom uspoređena je dob pojavnosti događaja između skupina. Razlike među skupinama u nominalnim obilježjima ispitane su χ^2 testom. Statistička značajnost bila je na razini $p < 0,05$.

TABLICA 3.
Dob bolesnika u trenutku nastupa završnoga stupnja kronične bubrežne bolesti (N=70)
TABLE 3
Age at the time of onset of end stage renal disease (N=70)

	Prosječna dob	Najmlađa dob	Najstarija dob	Z*	P
1. Rođeni do 1950. (n=33)	59±10	40	81	-4,226	<0,001
2. Rođeni nakon 1950. (n=26)	47±6	37	59		

*Mann-Whitneyev test

SLIKA 1.
Postotak bolesnika bez završnoga stupnja kronične bubrežne bolesti rođenih do 1950. (n=33) i onih rođenih nakon 1950. (n=26)
FIGURE 1
The percentage of patients without end stage renal disease born before and in 1950. (n = 33) and those born after 1950 (n = 26)



Rezultati

1. Dob bolesnika

Kao podatak o dobi bolesnika uzimala se njihova dob u 2012. godini ili dob bolesnika u trenutku smrti. Za sve bolesnike u obje skupine podaci su bili dostupni (Tablica 1.).

1.1. Dob bolesnika pri dijagnozi ADPKD-a

U bolesnika rođenih do 1950. godine dijagnoza ADPKD-a postavljala se u značajno kasnijoj dobi nego u skupini bolesnika rođenih nakon 1950. godine (Tablica 2.).

1.2. Dob u trenutku nastupa ESRD-a

U bolesnika rođenih nakon 1950. godine ESRD nastupa u značajno ranijoj dobi (Tablica 3., Slika 1.).

2. Komplikacije

Uspoređivana je učestalost komplikacija (nefrolitijaza, nefrektomija, arterijska hipertenzija infekcije mokraćnoga sustava, ciste na jetri i gušterači) u bolesnika obje skupine te je utvrđeno da se komplikacije bolesti javljaju s podjednakom učestalošću u starijih i mlađih bolesnika (Tablica 4.).

TABLICA 4.

Učestalost komplikacija u bolesnika s autosomno dominantnom policističnom bubrežnom bolesti rođenih do 1950. godine i nakon toga (N=70)

TABLE 4

The incidence of complications in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease born before and in 1950. and those born after 1950. (N=70)

Komplikacije	Rođeni do 1950. (n=16)	Rođeni nakon 1950. (n=33)
Nefrektomija	1	9
Uroinfekcije	5	15
Urolitijaza	1	8
Arterijska hipertenzija	14	26
Ciste na jetri	8	18
Ciste na gušterači	3	2

TABLICA 5.

Dob prilikom dijagnoze policistične bubrežne bolesti roditelja i djece u 12 parova roditelj - dijete

TABLE 5

Age at the time of polycystic kidney disease diagnosis of parents and children in 12 parent - child pairs

	Prosječna dob	Najmlađa dob	Najstarija dob	Z*	P	*Mann - Whitneyev test
Roditelji rođeni do 1950. (n=11)	41±10	25	60	-2,698	0,007	
Djeca rođena nakon 1950. (n=11)	27±10	10	47			

3. Parovi roditelj - dijete

Rasprava

Istraživanje obuhvaća i 12 parova roditelj - dijete, gdje roditelj pripada prvoj skupini bolesnika, tj. rođen je prije ili 1950. godine, a dijete pripada drugoj skupini, tj. rođeno je nakon 1950. godine.

3.1. Dob pri dijagnozi PKD-a

U roditelja je dijagnoza PKD-a postavljena u značajno kasnijoj dobi (Tablica 5.).

3.2. Dob u trenutku nastupa ESRD-a

U roditelja ESRD nastupa u značajno kasnijoj dobi u odnosu na djecu. (Tablica 6., Slika 2.)

Ovo istraživanje pokazalo je da se nastup završnoga stupnja kronične bubrežne bolesti u bolesnika s nasljednom autosomno dominantnom policističnom bubrežnom bolesti javlja u ranijoj dobi u bolesnika rođenih nakon 1950. godine u odnosu na skupinu bolesnika koji su rođeni prije toga. Slično istraživanje proveo je i Dalgarrd još 1957. godine, ali s ciljem dokazivanja da PKD nije bolest sa svojstvom varijabilne ekspresije gena, nego da je to bolest sa svojstvom anticipacije (1). Njegovo istraživanje obuhvatilo je 284 bolesnika i nije podržalo njegovu teoriju, nego je zaključak istraživanja bio da „određene obitelji imaju jednako određen tijek bolesti bez tendencije prema anticipaciji“ (1). Iako on nije dokazao svoju teoriju, prikazani su slučajevi u kojima u

TABLICA 6.

Dob u trenutku nastupa završnoga stupnja kronične bubrežne bolesti roditelja i djece u 12 parova roditelj - dijete

TABLE 6

Age at the time of end stage renal disease onset of parents and children in 12 parent -child pairs

	Prosječna dob	Najmlađa dob	Najstarija dob	Z*	P
Roditelji rođeni do 1950. (n=12)	54±7	45	66	-2,79	0,005
Djeca rođena nakon 1950. (n=8)	44±4	38	50		

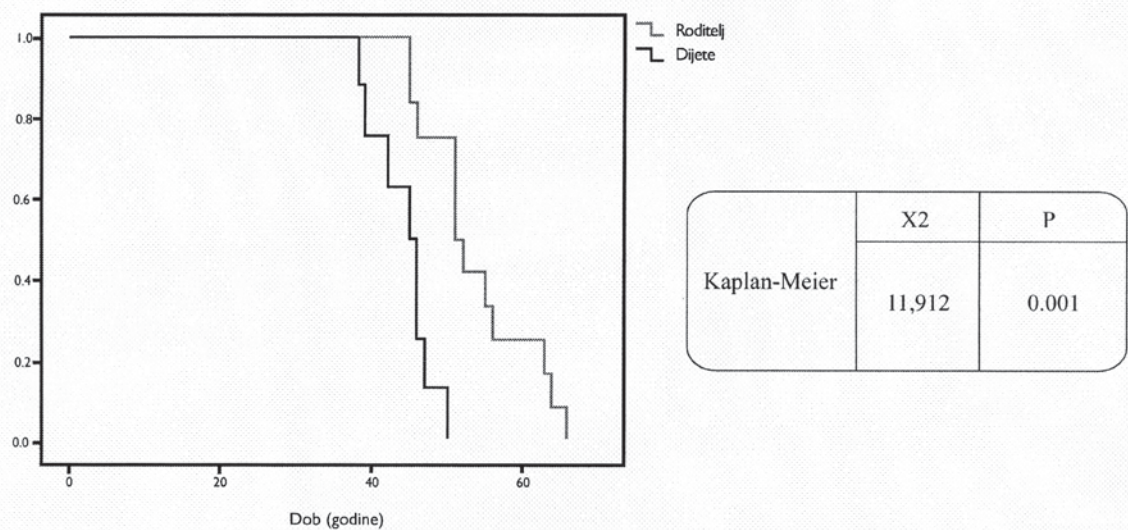
*Mann-Whitneyev test

SLIKA 2.

Postotak bolesnika bez završnoga stupnja kronične bubrežne bolesti- razlika između roditelja (n=12) i njihove djece (n=12) s autosomno dominantnom policističnom bubrežnom bolesti

FIGURE 2

The percentage of patients without end stage renal disease – the difference between parents (n = 12) and children (n = 12) with autosomal dominant polycystic kidney disease



istoj obitelji vrijeme nastupa ESRD-a varira i više od 20 godina, s tim da se ESRD javlja ranije u mlađih generacija (8). Tako je na Sveučilištu u Coloradu napravljeno istraživanje koje je obuhvaćalo 242 obitelji zahvaćene tom bolesti, a za njih 86 bili su dostupni podaci o dobi pri nastupu ESRD-a. Ono što je zanimljivo jest da ta studija pokazuje da postoji statistički značajna razlika između dobi djece i roditelja pri nastupu ESRD-a u čak 50% tih obitelji, a razlika je prosječno 10 godina (9). To je zamijećeno i u našem istraživanju, u kojemu je prosječna dob nastupa ESRD-a u bolesnika rođenih prije 1950. godine 59±10 godina, a u bolesnika rođenih nakon 1950. godine 47±6 godina. Pojavnost anticipacije u bolesnika s tom bolesti i dalje ostaje protuslovna tema (10,11,12). Uspos-

redbom podataka za roditelje i njihovu djecu potvrdili smo tvrdnju da se dob u kojoj nastaje ESRD u mlađih generacija smanjila, te da djeca, ranije od svojih roditelja, imaju potrebu za nadomjesnim bubrežnim liječenjem. Podaci o tome jesu li djeca oboljela od PKD-a temelje se većinom na jednom ultrazvučnom pregledu. Iako su istraživanja pokazala da jedan negativni UZV pregled u mlade osobe koja ima obiteljski opterećenu anamnezu za PKD ne isključuje razvoj bolesti u kasnijoj dobi (13), skupoća praćenja bolesnika magnetskom rezonancijom ili kompjutoriziranom tomografijom, ili u najboljem slučaju gensko testiranje, ograničavaju postavljanje sigurne dijagnoze (14).

Analizom podataka o komplikacijama PKD-a pokazalo se da nema statistički značajne razlike u pojavnosti nefrektomije, uroinfekcija, urolitijaze, hipertenzije, cista na jetri i cista na gušterači između bolesnika rođenih prije i 1950. godine i onih rođenih nakon 1950. godine.

Nedostatak ove studije jest relativno mali uzorak bolesnika, iako su obuhvaćeni svi liječeni u KBCO-u iz jednoga gravitacijskog područja (unutar populacije od oko 150 000 ljudi). U interpretaciji rezultata u obzir nije uzet mogući utjecaj antihipertenzivne terapije na razvoj bolesti. Rezultati istraživanja pokazali su da nema razlike u obolijevanju bolesnika od arterijske hipertenzije u starijoj i mlađoj skupini, ali sukladno s napredovanjem medicine, postoji razlika u dostupnosti antihipertenzivne terapije između bolesnika tih skupina. Na žalost, trenutno ne postoji studija koja bi pokazala utjecaj ACE-inhibitora, na tijek bolesti, kao ni bilo kojeg drugog antihipertenziva, iako postoji sumnja da bi antihipertenzivna terapija mogla usporiti progresiju KBB-a (15).

Osim antihipertenziva, na bubrežnu funkciju bi mogle utjecati i promjene u prehranbenim navikama koje su se dogodile u posljednjih pola stoljeća. Nakon što se sredinom prošloga stoljeća nakon velikih ratova stanje u svijetu smirilo, a civilizacijski napredak doživio do sada neviđen zamah, ljudi su postali imućniji i sve više njih si može omogućiti meso u svakodnevnoj prehrani. Zamka spomenutoga napretka je to što se bubrezi opterećuju više nego što je potrebno kako bi preradili dušik iz prehrane obilne proteinima. Smatramo da je to jedan od čimbenika koji je pridonio rezultatu ovoga istraživanja, iako nismo izravno provjeravali prehranbene navike ispitivanih generacija bolesnika.

Zaključak

Zapažena je značajno ranija pojava završnog stupnja KBB-a u generacijama oboljelih od ADPKD-a rođenima u drugoj polovici 20. stoljeća u odnosu na prijašnje generacije, kao i u djece u odnosu na svoje roditelje. Razlog može biti u genskoj anticipaciji, ali i promjeni prehrane. S promjenom životnoga standarda nakon II. svjetskog rata dolazi do većega i češćega unosa mesa što je dovelo do većega prehranbenog proteinskog opterećenja u mlađim generacijama. Prema dostupnoj literaturi ovo je prvo epidemiološko istraživanje ADPKD-a u Hrvatskoj. Osim osječkoga područja u budućnosti bi istraživanje trebalo proširiti na oboljele od ADPKD-a u cijeloj Republici Hrvatskoj.

LITERATURA

1. Dalgaard OZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys: a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand.* 1957;158(suppl 328):S1-S225.
2. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, i sur. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2143-60.
3. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, i sur. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2122-30.
4. Churchill DN, Bear JC, Morgan J, Payne RH, McManamon PJ, Gault MH. Prognosis of adult onset polycystic kidney disease re-evaluated. *Kidney Int.* 1984; 26: 190-3.
5. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, Cramer BC, McManamon PJ, Gault MH, i sur. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1990; 323: 1085-90.
6. Peters DJ, Breuning MH. Autosomal dominant polycystic kidney disease: modification of disease progression. *Lancet.* 2001;358:1439-44.
7. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, Jones RH. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1992; 41:1311-9.
8. Fick GM, Johnson AM, Gabow PA. Is there evidence for anticipation in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Kidney Int.* 1994;45:1153-62.
9. Reed BY, McFann K, Bekheirnia MR, Nobkthaghghi N, Masoumi A, Johnson AM, i sur. Variation in age at ESRD in autosomal polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:173-83.
10. Sotirakopoulos N, Tsitsios T, Stambolidou M, Cristodoulidou C, Spaiia S, Mavromatidis K. Anticipation of end-stage renal disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in successive generations. *Ren Fail.* 2001;23:715-20.
11. Peral B, Ong ACM, San Millan JL, Gamble V, Rees L, Harris PC. A stable, nonsense mutation associated with a case of infantile onset polycystic kidney disease 1 (PKD1) *Hum Mol Genet.* 1996;5:539-42.
12. Torra R, Badenas C, Darnell A, Bru C, Escorsell A, Estivill X. Autosomal dominant polycystic kidney disease with anticipation of Caroli's disease associated with *PKD1* mutation. *Kidney Int.* 1997;52:33-38.
13. Bennett WM. Autosomal dominant polycystic kidney disease: 2009 update for internists. *Korean J Intern Med.* 2009; 24(3): 165-8.
14. Huang E, Samaniego-Picota M, McCune T, Melancon JK, Montgomery RA, Ugarte R, i sur. DNA testing for live kidney donors at risk for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplantation.* 2009;87:133-7.
15. Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, i sur. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1733-9.

EARLIER ONSET OF END STAGE RENAL DISEASE IN YOUNGER GENERATION OF PATIENTS WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

Marina Grbić¹, Lada Zibar^{1,2}

¹Faculty of Medicine Osijek, Osijek, Croatia

²Department of dialysis, University Hospital Osijek, Croatia

Original Scientific Paper

ABSTRACT

The study examines whether end stage renal disease (ESRD) in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) occurs earlier in patients born in the second half of the 20th century compared to patients born before that time. Data were collected for 70 patients treated at the University Hospital Osijek from 1992 until 2012. Data were taken from medical records or collected by a questionnaire. In younger patients ESRD appeared significantly earlier compared to the older patients (old=59±10, young= 47±6, $z=-4,226$, $P=<0,001$). There was no difference in the incidence of complications between the younger and the older patients (hematuria, nephrolithiasis, urinary tract infection, nephrectomy). In the parent-child pairs, children developed ESRD significantly earlier than the parents. The reason may be genetic anticipation, but also the change in diet with increased protein load in the younger generation. This is the first epidemiological study of ADPKD in Croatia.

Keywords: Polycystic kidney, autosomal dominant - complications, epidemiology, genetics, mortality; Age of onset