

# РЯДКА ГЕНЕТИЧНА АНОМАЛИЯ ПРИ АДБПК – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Цветомира Марчева-Колева, Мирослава Бенкова-Петрова, Светла Стайкова

*Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,  
Медицински университет – Варна*

## A RARE GENETIC DISORDER IN ADPKD: CASE REPORT

Tsvetomira Marcheva-Koleva, Miroslava Benkova-Petrova, Svetla Staykova

*Clinic of Nephrology, St. Marina University Hospital, Varna,  
Medical University of Varna*

### РЕЗЮМЕ

Автозомно-доминантната бъбречна поликистоза (ADPKD) е наследствено заболяване, причинено основно от мутации в гена PKD1, кодиращ полицистин-1 - протеин, отговорен за клетъчната сигнализация и структурата на бъбречните тубули. Дефектът води до образуване на кисти, които постепенно увреждат бъбречната функция, но могат да засегнат и други органи като черния дроб и сърдечносъдовата система. Заболяването се проявява с артериална хипертония, поясна болка, хематурия и прогресивно води до хронично бъбречно заболяване. Диагнозата се основава на образни и генетични изследвания. Лечението е насочено към забавяне на прогресията чрез контрол на симптомите, а при напреднала бъбречна недостатъчност се прилага бъбречнозаместителна терапия. Изследванията върху PKD1 предлагат нови терапевтични възможности за забавяне на кистогенезата и подобряване на прогнозата. Представяме клиничен случай на 35-годишен мъж с известна ADPKD, при когото от извършения генетичен анализ бе установена неописана до момента мутация в PKD1 гена - c.11456\_11468del p.(Tyr3819Trpfs\*3).

**Ключови думи:** ADPKD, PKD1 ген, хронично бъбречно заболяване, генетичен анализ

### ABSTRACT

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is an inherited disorder primarily caused by mutations in the PKD1 gene, which encodes polycystin-1—a protein responsible for cellular signaling and the structure of renal tubules. The defect leads to cyst formation, gradually impairing kidney function and potentially affecting other organs, such as the liver and the cardiovascular system. The disease manifests with hypertension, flank pain, hematuria, and progressive CKD. Diagnosis is based on imaging and genetic testing. Treatment focuses on slowing disease progression through symptom control, while renal replacement therapy is required in advanced kidney failure. Research on PKD1 offers new therapeutic opportunities to slow cystogenesis and improve prognosis. We present a clinical case of a 35-year-old male with polycystic kidney disease. The genetic analysis identified a novel PKD1 mutation: c.11456\_11468del p.(Tyr3819Trpfs\*3).

**Keywords:** ADPKD, PKD1 gene, chronic kidney disease, genetic testing

## ВЪВЕДЕНИЕ

Бъбречната поликистоза е наследствено заболяване, водещо до терминална бъбречна недостатъчност. Описана е през XVIII в., като първите наблюдения датират от аутопсията на полския крал Stephen Báthory. През 1888 г. Flix Lejars въвежда термина „поликистозен бъбрек“, като описва двустранните кисти и наблюдаваните симптоми. С времето са изяснени клиничните и генетичните основи на болестта (5).

Автозомно-доминантната бъбречна поликистозна болест (ADPKD) е най-честата генетична причина за бъбречна недостатъчност. Това е мултисистемно прогресивно заболяване, засягащо както бъбреците, така и други органи като черен дроб, панкреас, слезка, сърце и арахноидни мембрани.

ADPKD се среща сред всички раси и е причина за 6–10% от случаите на бъбречнозаместително лечение в САЩ. Кистите могат да се открият още в детството, но симптомите обикновено се проявяват до третото или четвъртото десетилетие от живота. Автозомно-рецесивната форма (ARPKD) е рядка (1 на 20 000–40 000 живородени деца) и има тежко протичане, често водещо до смърт в детска или перинатална възраст. Причинява се от мутации в PKHD1, който кодира фиброцистин (13). ADPKD се дължи основно на мутации в PKD1 на хромозома 16p13.3 (85% от случаите) и PKD2 на хромозома 4q21 (15%), а GANAB е свързан с 1% от пациентите (10). Заболяването засяга всички раси в световен мащаб, като честотата на диагностицираните случаи варира от 1:400 до 1:1000 (11). До 70-годишна възраст 50–75% от засегнатите развиват краен стадий на хронично бъбречно заболяване, което представлява до 10% от причините за ESKD (1,6,12).

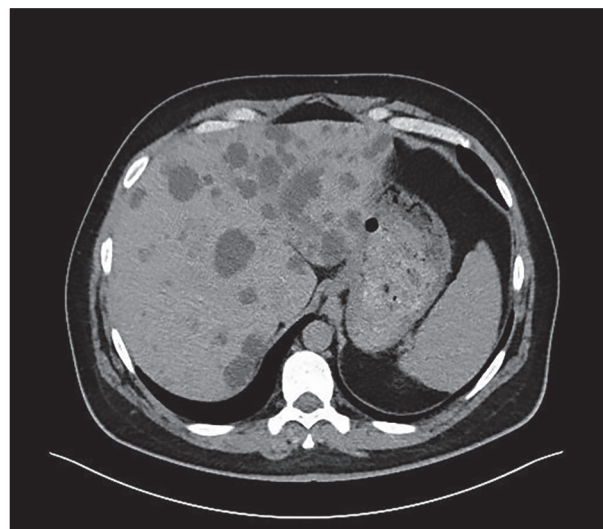
## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Представяме 35-годишен мъж с известна бъбречна поликистоза по бащина линия, установена в детска възраст. Пациентът е с анамнеза за чести спонтанни руптури на кисти, съпроводени с болка и хематурия и епизоди на активни уроинфекции. От няколко години се установява и траен спад на гломерулната филтрация под 60 мл/мин. Преди 10 години е поставена диагноза миастенен синдром, по по-

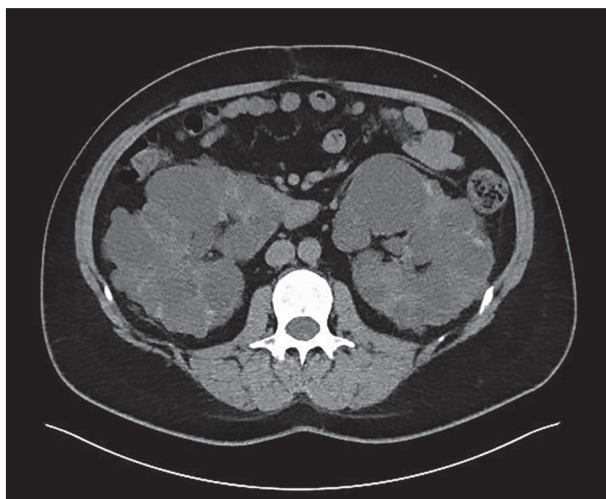
вод на който провежда лечение с пиридостигминов бромид. От общия клиничен статус не се установиха патологични находки. От проведените лабораторни изследвания: хемоглобин (HbG) - 161 g/l, серумна урея - 7,58 mmol/l, серумен креатинин - 135 μmol/l, eGFR - 55 ml/min/m<sup>2</sup>, C-реактивен протеин (CRP) - 5,7 mg/L; серумен калций - 2,36 mmol/L; серумен неорганичен фосфат - 1,07 mmol/L; серумно желязо - 11,9 μmol/L; интактен паратхормон (iPTH) - 65,2 pg/mL; уринен седимент - еритроцити 24/uL; общ белтък в урина - 48.0 mg/L; креатинин в урина - 11692.0 μmol/L; отношение албумин/креатинин (ACR) в урина - 4,0 g/mol; албумин в урина - 17,4 mg/L, коагулационен статус в норма, стерилна урокултура.

При ехографското изследване на пикочо-отделителната система бяха наблюдавани двустранно уголемени по размер бъбреци, с неравна повърхност, редуциран паренхим и наличие на множество разнокалибрени кисти. Нативната КТ на корем и малък таз показа промени по типа на поликистоза с ангажиране на бъбреци и черен дроб (фиг. 1, фиг. 3). В двата бъбрека се наблюдаваха по 5–6 на брой хиперденсни окръглени структури, вероятно усложнени кисти (фиг. 2). Като допълнителна находка бе описана десностранна ингвинална херния.

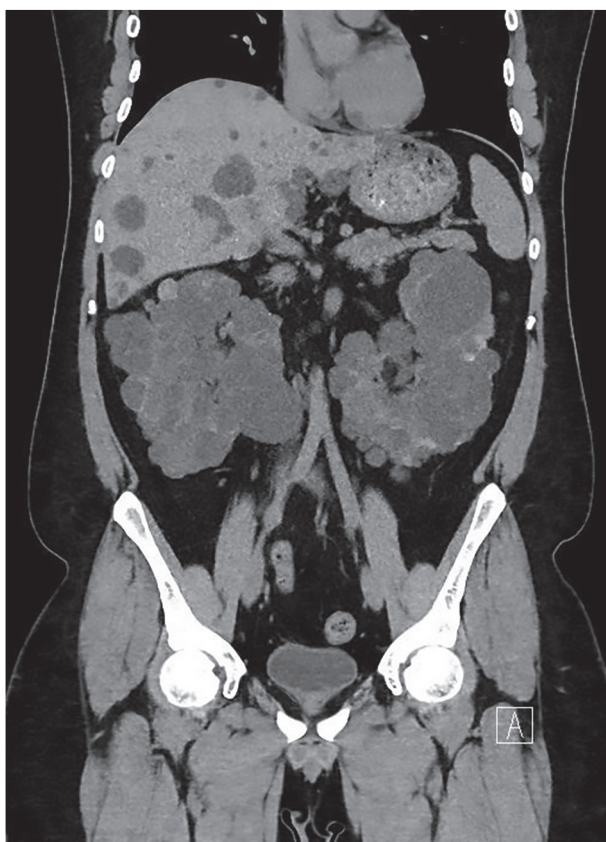
Пациентът е провел и ЯМР на главен мозък с 3D ангиографска реконструкция със заключение: нормален калибър и ход на интракраниалните артериални съдове (фиг. 4).



Фиг. 1. КТ сканиране - множество чернодробни кисти

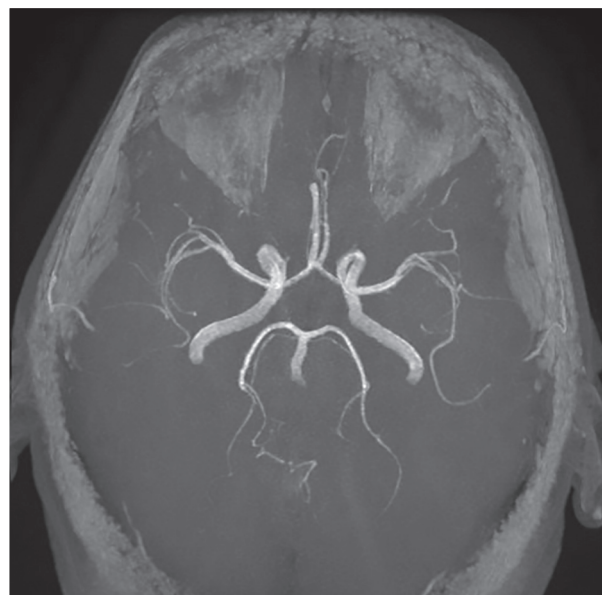


Фиг. 2. КТ сканиране - бъбречно засягане



Фиг. 3. Коронарен компютърен томограф, показващ едновременното засягане на черен дроб и бъбреци

При пациента бе извършена преданалитична медико-генетична консултация с последващо таргетно екзомно секвениране за бъбречна поликистоза. Проведеният ДНК анализ (в Blueprint Genetics, Финландия) на панел от 13 гена, асоциирани с генетично обусловена бъбречна поликистоза, откри вариант в хетерозиготно състояние с вероятно патогенен (болестотворен) ефект в гена PKD1 - c.11456\_11468del p.(Tyr3819Trpfs\*3).



Фиг. 4. ЯМР на главен мозък с 3D ангиографска реконструкция - липсват интракраниални аневризъмални съдове

## ОБСЪЖДАНЕ

Автозомно-доминантната бъбречна поликистоза е хетерогенно заболяване с различен ход и изява.

В патогенетичен аспект полицистин 1 регулира адхезията и диференциацията на тубулните епителни клетки, а полицистин 2 функционира като йонен канал. Мутациите им нарушават функцията на бъбречните цилии, което може да доведе до кистозна трансформация. Вазопресинът стимулира растежа на клетките и секрецията на течности по пътя на цикличния АМФ, увеличавайки размера и броя на кистите. В началото тубулите се разширяват, запълват се с филтрат и впоследствие се отделят от нефрона. Чести усложнения са кръвоизливи, хематурия, инфекции и конкременти. Съдовата склероза и интерстициалната фиброза възникват по неизвестни механизми и обикновено засягат <10% от тубулите. Въпреки това до 60-годишна възраст при около 35–45% от пациентите се развива бъбречна недостатъчност. Екстрареналните прояви включват чернодробни, панкреасни и чревни кисти, дивертикули, ингвинални и коремни хернии. Често се наблюдават клапни нарушения (пролапс на митралната клапа, аортна регургитация), аневризми на аортата и коронарните артерии, дължащи се на колагенови аномалии. Мозъчни аневризми има при 4–10 % от пациентите, като рискът от руптура е висок, особено

но при фамилна анамнеза и неконтролирана хипертония (4).

Автозомно-доминантната поликистозна бъбречна болест често протича безсимптомно, а половината от пациентите никога не развиват бъбречна недостатъчност. Симптомите обикновено се появяват до края на втората възрастова декада и включват болка в слабните, корема и гърба, дължаща се на кистозното уголемяване, както и инфекции. Острата болка може да е в резултат от кръвоизлив в кистите или преминаване на конкремент. Треската е честа при пиелонефрит или руптура на киста в ретроперитонеалното пространство. Чернодробните кисти могат да причинят болка в десния горен кореман квадрант. Клапните нарушения рядко дават симптоми, но понякога водят до прояви на сърдечна недостатъчност. Мозъчните аневризми протичат безсимптомно или с главоболие, гадене и неврологични дефицити, изискващи спешна намеса. Хематурия и хипертония се срещат при 40–50% от пациентите, а 20% имат протеинурия в субнефротичния диапазон. Анемията е по-рядка, вероятно поради запазеното производство на еритропоетин. При напредване на заболяването бъбреците могат да се уголемят значително и да се палпират лесно (8).

Диагнозата на ADPKD се поставя чрез образна диагностика, която разкрива двустранни кистозни промени и увеличени по размер бъбреци. Ултразвукът е първи избор, особено при пациенти с фамилна анамнеза, като диагнозата се основава на възрастта и броя на кистите. КТ и ЯМР са по-чувствителни и могат да помогнат при неясни случаи или за оценка на бъбречния обем, което е от прогностично значение. Уринният анализ, бъбречните тестове и ПМК не са специфични за диагнозата (4).

Генетичното изследване за ADPKD чрез ДНК секвениране има 99% точност за PKD1 и PKD2. Обикновено се прави при млади индивиди с фамилна анамнеза, които имат отрицателни ултразвукови резултати и се оценяват като донори на бъбреци или планират бременност (2). То не е рутинно за диагностика и лечение, но може да бъде полезно за прогнозата, оценката на прогресията и семейното планиране (3,9).

Стриктният контрол на хипертонията е ключов, като се използват ACE-инхибитори или ARB, които освен че регулират артериално-

то налягане, забавят бъбречните увреждания. Инфекциите на пикочните пътища трябва да се лекуват незабавно. Перкутанната аспирация на кисти облекчава болката, но не влияе на дългосрочния изход. При тежки симптоми или рецидивиращи инфекции може да се наложи нефректомия.

При напреднало хронично бъбречно заболяване се прилагат бъбречнозаместителни методи - хемодиализа, перитонеална диализа или бъбречна трансплантация, като ADPKD не рецидивира в трансплантата. Поддържащите мерки включват увеличен прием на течности за потискане на вазопресина. Толваптан, антагонист на вазопресиновия рецептор 2, може да забави прогресията на заболяването (14,15). Нежелани ефекти от медикамента включват жажда, полиурия и риск от чернодробна недостатъчност. Не е проучван при деца, но при тях ранната употреба на правастатин може да забави прогресията на заболяването (7).

В представения от нас клиничен случай се въздържахме от включване на лечение с толваптан поради риска от диселектролитни нарушения и влошаване на съпътстващия миастенен синдром.

Бъбречната недостатъчност се развива при 35–45% от пациентите с ADPKD до 60-годишна възраст, а до 75 години 50–75% изискват бъбречнозаместително лечение. Средно eGFR намалява с около 5 mL/min/година след 40-годишна възраст. Факторите за по-бърза прогресия към бъбречна недостатъчност включват по-ранна диагноза, мъжки пол, носителство на sickle cell trait, PKD1 генотип, големи или бързо увеличаващи се по размер бъбреци, макроскопска хематурия, хипертония, афроамерикански произход и протеинурия. Размерът на кистите и бъбреците предсказват риска от хронично бъбречно заболяване по-добре от лабораторните показатели. Най-силен предиктор е бъбречният обем >1500 mL. Пациентите най-често загиват от сърдечно заболяване, инфекции или руптура на мозъчна аневризма (4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Автозомно-доминантната бъбречна поликистозна болест (ADPKD) представлява сериозно и прогресиращо генетично заболяване, което води до бъбречна недостатъчност и засяга множество други органи като черен дроб, пан-

креас, слезка, сърце и арахноидни мембрани. Тъй като заболяването се развива постепенно, ранната диагностика и навременното медицинско наблюдение играят ключова роля в забавянето на неговата прогресия. Съвременните методи на лечение, включително медикаментозна терапия и промени в начина на живот, могат значително да подобрят прогнозата при засегнатите пациенти. Въпреки предизвикателствата, свързани с болестта, продължаващите научни изследвания и иновации в медицината дават надежда за по-ефективни терапевтични подходи в бъдеще.

### ЛИТЕРАТУРА

- Abbott KC, Agodoa LY. Polycystic kidney disease at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol*. 2002 Mar;57(3):208-14
- Al Sayyab M, Chapman A. Pregnancy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Adv Kidney Dis Health*. 2023 Sep;30(5):454-460.
- Ars E, Bernis C, Fraga G, Furlano M, Martínez V, Martins J, Ortiz A, Pérez-Gómez MV, Rodríguez-Pérez JC, Sans L, Torra R., en nombre del grupo de trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Consensus document on autosomal dominant polycystic kidney disease from the Spanish Working Group on Inherited Kidney Diseases. Review 2020. *Nefrología (Engl Ed)*. 2022 Jul-Aug;42(4):367-389.
- Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) By Enrica Fung, MD, MPH, Loma Linda University School of Medicine Reviewed/ Revised Mar 2025
- Balat A. Tear drops of kidney: a historical overview of Polycystic Kidney Disease. *G Ital Nefrol*. 2016;33 Suppl 66:33.S66.21.
- Budhram B, Akbari A, Brown P, Biyani M, Knoll G, Zimmerman D, Edwards C, McCormick B, Bugeja A, Sood MM. End-Stage Kidney Disease in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A 12-Year Study Based on the Canadian Organ Replacement Registry. *Can J Kidney Health Dis*. 2018;5:2054358118778568.
- Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(5):889-896. doi:10.2215/CJN.08350813
- Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 1993;329(5):332-342. doi:10.1056/NEJM199307293290508
- Noce EM. Considerations for genetic testing in individuals with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2022 Dec 01;34(12):1249-1251.
- Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, Edwards ME, Madsen CD, Mauritz SR, Banks CJ, Baheti S, Reddy B, Herrero JI, Bañales JM, Hogan MC, Tasic V, Watnick TJ, Chapman AB, Vigneau C, Lavainne F, Audrézet MP, Ferec C, Le Meur Y, Torres VE, Genkyst Study Group, HALT Progression of Polycystic Kidney Disease Group. Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease. Harris PC. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II $\alpha$  Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet*. 2016 Jun 02;98(6):1193-1207.
- Shaw C, Simms RJ, Pitcher D, Sandford R. Epidemiology of patients in England and Wales with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Oct;29(10):1910-8
- Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Caskey F, Collart F, Finne P, Fogarty DG, Groothoff JW, Hoitsma A, Nogier MB, Postorino M, Ravani P, Zurriaga O, Jager KJ, Gansevoort RT., ERA-EDTA Registry. EuroCYST Consortium. WGIKD. EuroCYST Consortium. WGIKD. Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2014 Dec;86(6):1244-52.
- Subramanian S, Leslie SW, Ahmad T. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Mar 3, 2024. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1930-1942. doi:10.1056/NEJMoa1710030
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2407-2418. doi:10.1056/NEJMoa1205511

**Адрес за кореспонденция:**  
 Цветомира Марчева-Колева  
 Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Марина“  
 бул. „Хр. Смирненски“ 1  
 Варна, 9000  
 e-mail: tsvetomira.marcheva@mu-varna.bg