

Polyzystische Nierenerkrankung und genetische Analyse

P. Hutter¹, D. Teta², Zentralinstitut der Spitäler¹, Spitalzentrum Mittelwallis², Spital Wallis, Sitten

Die polyzystische Nierenerkrankung (PKD) – man spricht auch von „Zystennieren“ – ist die häufigste erbliche Nierenerkrankung und die vierthäufigste Ursache von Niereninsuffizienz. Terminale Niereninsuffizienzen sind in 8 bis 10 % der Fälle auf eine Mutation eines einzelnen Gens zurückzuführen, welches für die PKD verantwortlich ist. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch das Auftreten multipler flüssigkeitsgefüllter Zysten in Nieren, Leber, Milz und Pankreas. Die Nierenzysten finden sich in den Nephronen beider Nieren.

Genetische Grundlagen

Die genetischen Grundlagen der PKD sind heterogen (Abb. 1). Annähernd eine von 800 Personen in Europa weist eine Anomalie in einem der vier bisher bekannten Gene auf, welche bei der Entstehung dieser Erkrankung eine Rolle spielen. Entsprechend dem Vererbungsmodus werden zwei Formen der PKD unterschieden: die autosomal dominante Form (ADPKD) [1] und die weniger häufige autosomal rezessive Form (ARPKD). Die Mehrzahl der Mutationen kommt auf dem Gen PKD1 vor, das für ein Protein kodiert, welches an der Regulation des Zellzyklus ebenso wie am Transport von Calcium in die Epithelzellen beteiligt ist, oder auf dem Gen PKD2 – letzteres kodiert für Proteine, die für die spannungsabhängigen Calciumkanäle eine Rolle spielen. Seltener werden Mutationen der Gene PKHD1 oder PRKD3 gefunden, was insbesondere bei der ARPKD der Fall ist. Die überwiegende Anzahl der Mutationen ist „privat“, da wiederkehrende oder Gründermutationen selten sind und fast 5 % der Patienten keine vererbte, sondern eine De-novo-Mutation aufweisen. Die Manifestationen der Erkrankung ähneln sich unabhängig vom mutierten Gen zwischen den Familien, mit Ausnahme des mittleren Alters beim Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz, das im Fall von Mutationen des Gens PKD2 etwa 15 Jahre höher liegt.

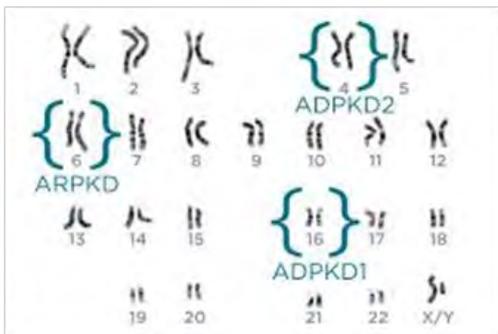


Abb. 1: Genetische Heterogenität: Lokalisation der beiden für die Entstehung der autosomal dominanten Form der polyzystischen Nierenerkrankung verantwortlichen Gene (PKD1 und PKD2) sowie des für die autosomal rezessive Form verantwortlichen Gens (PKD)

Die genetische Analyse und ihre Indikation

Das Vorhandensein multipler Zysten in beiden Nieren führt bei der Mehrzahl der Patienten zu einer fortschreitenden Niereninsuffizienz. Die vielzähligen Zysten sind mit Flüssigkeit gefüllt, was zu einem massiven Anwachsen des Nierenvolumens führt. Dadurch kommt es zu einer fortschreitenden Kompression des gesunden Parenchyms, was letztendlich eine terminale Niereninsuffizienz zur Folge hat (Abb. 2). Als weitere klinische Manifestationen der ADPKD sind vorrangig Hirnaneurysmen, Leberzysten, Pankreaszysten, Herzklappenerkrankungen (insbesondere Mitralklappenprolaps), Divertikulose des Kolons und Dilatation der Aortenwurzel zu nennen. Ein genetischer Test ermöglicht eine genaue Diagnosestellung in Bezug auf die Form der PKD. Dies hat direkte Konsequenzen für die Verwandten, bei denen ein Risiko besteht, die spezifische, in der Familie identifizierte Mutation zu tragen. Im Fall der (rezessiv vererbten) ARPKD gestattet ein genetischer Test insbesondere die Identifikation von Paaren, bei denen ein Risiko besteht, ein erkranktes Kind zu bekommen. Obwohl im Verlauf der beiden letzten Jahre die Suche nach Mutationen dank der Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung wesentlich einfacher geworden ist, ist deren Einsatz in der klinischen Praxis derzeit wenig gefragt, denn in den meisten Fällen erlaubt der klinische Phänotyp bereits die Diagnose. Gegenwärtig wird die Suche einer Mutation hauptsächlich im Rahmen genetischer Familienberatung durchgeführt oder auf Wunsch asymptomatischer, aber von einem familiären Risiko einer Mutation in einem der oben genannten Gene betroffener Personen (zum Beispiel junge Erwachsene, bei denen im Ultraschall noch keine Nierenzysten erkennbar sind).

Therapie

Bis vor Kurzem gab es keine bekannte bzw. zugelassene Behandlung zur Verlangsamung der Zystenprogression. Heute liegen Berichte neuer randomisierter und kontrollierter Studien vor, aus denen hervorgeht, dass spezielle Wirkstoffe in der Lage sein könnten, die Zystenprogression und somit das Fortschreiten der Nierenerkrankung zu verlangsamen [2]. Von grosser Bedeutung ist, dass die Ärzteschaft sich den neusten Erkenntnisstand in Sachen PKD aneignen kann, sobald neue Informationen und Behandlungen zur Verfügung stehen. Dies ermöglicht es den Primärversorgern, die beste Behandlung der Erkrankung und ihre diversen Komplikationen anzubieten und alle Patienten, bei denen ein Verdacht oder ein Risiko im Hinblick auf eine PKD besteht, so schnell wie möglich an einen Facharzt zu überweisen. Zahlreiche Wirkstoffe, die das Fortschreiten der Zystenentwicklung verlangsamen sollen, befinden sich in Entwicklung oder in Prüfung (Tolvaptan, Sirolimus, Somatostatin) [3]. Diese Behandlungsansätze zielen direkt auf eine Beeinflussung der zellulären Krankheitsmechanismen ab. Die EMA 2015 hat die Anwendung von Tolvaptan bei Patienten mit schneller Krankheitsprogression zugelassen, und Otsuka Suisse hat bei Swissmedic die Zulassung von Tolvaptan bei ADPKD beantragt. Die Zulassung von Tolvaptan könnte in der Schweiz im Jahr 2016 erfolgen. Komplikationen der Erkrankung, wie zystenbedingte Abdominalschmerzen können teils einer chirurgischen Behandlung unterzogen werden, welche die voluminösesten Zysten einbezieht, allerdings mit begrenztem Erfolg. Zysteninfektionen werden antibiotisch behandelt, dabei wird auf Wirkstoffe zurückgegriffen, welche sich im Zysteninneren verteilen. Im Falle einer terminalen Niereninsuffizienz ist die Substitution der Nierenfunktion durch chronische Dialyse und/oder Nierentransplantation erforderlich. Eine Nephrektomie kann bei rezidivierenden Infektionen oder unbeherrschbaren Schmerzen in Frage kommen oder zur Vorbereitung einer Nierentransplantation.



Abb. 2: Polyzystische Niere eines Patienten mit Mutation des Gens PKD1

Fazit

Die neuen Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierungstechniken ermöglichen die schnelle Aufschlüsselung einzelner Gene oder des gesamten menschlichen Genoms und somit Personen zu identifizieren, welche ein sehr hohes Risiko aufweisen, vorzeitig eine häufige, potenziell schwerwiegende Erkrankung zu entwickeln. Die genetische Untersuchung von Personen mit Risiko an PKD zu erkranken ist insofern gerechtfertigt, wenn deren Resultate ausschlaggebend für eine mögliche, optimale frühzeitige Behandlung sein kann. Einige Behandlungsansätze richten sich auf die Risikofaktoren des Fortschreitens der chronischen Nierenerkrankung, andere verfolgen einen unspezifischen Ansatz, wie die Bluthochdruckbehandlung, Ziel ist, die ungünstige Entwicklung zu verlangsamen. Hyperhydratation scheint ebenfalls mit einer verminderten Zystenprogression einherzugehen, durch Suppression der für den Zystenwachstum wichtigen hypophysären Vasopressinsekretion.

Literatur

- [1] Silverman J et al. Disease-a-Month 2015; 61:442-447. Autosomal dominant polycystic kidney disease.
- [2] Schnier RW. Nature Reviews Nephrology Volume: 2015; 11: Pag:638-639. Decade in review— polycystic kidney disease: Slowing progression of autosomal dominant polycystic kidney disease.
- [3] Akoh JA. World J Nephrol 2015; 4:468-479. Current management of autosomal dominant polycystic kidney disease.

Kontaktpersonen

Dr. Pierre Hutter
PD Dr. med. Daniel Teta, PD

pierre.hutter@hopitalvs.ch
daniel.teta@hopitalvs.ch