

胎儿常染色体显性遗传性多囊肾病的研究进展

朱雨露 综述 徐岚* 审校

(汕头大学医学院第一附属医院, 广东 汕头 515041)

【摘要】 常染色体显性多囊肾病 (autosomal-dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 是最常见的遗传性肾病之一。通常, ADPKD 在早期无明显自觉症状, 多在成年后发病, 临床上该病以双肾多发性囊肿为主要特征, 并常伴发肝、胰、脾等器官囊性病变及心脑血管病变。ADPKD 亦可在儿童期甚至在胎儿期发病, 一旦发病, 其程度较成年患者更加严重, 疾病进展也更加迅猛。诊断为患有 ADPKD 的胎儿的母亲在随后的妊娠中, 胎儿有 50% 的复发机会。胎儿超声检查在胎儿常染色体显性多囊肾病的病因学研究和预后评估中是必不可少的, 在症状出现前, 产前即进行胎儿基因检测并尽早干预有助于避免具有致命缺陷的胎儿出生, 目前已经有多种基因测试方法可用于检测 ADPKD。本文旨在对胎儿常染色体显性遗传性多囊肾病在发病机制、临床特点、产前检查、产前诊断与治疗方面的最新研究进展进行综合评述。

【关键词】 遗传咨询; 先天畸形; 产前诊断; 产前超声; 常染色体显性遗传性多囊肾病; 遗传学

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

常染色体显性多囊肾病 (autosomal-dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 是一种以常染色体显性遗传方式遗传的疾病, 是一种累及多系统、多脏器的全身性疾病。在活产婴儿中发病率约为 1/500~1/1000^[1], 大约 8% 的透析或接受肾移植的患者患有 ADPKD^[2]。

ADPKD 的特征在于双肾多发性囊肿, 该疾病的标志是在儿童早期肾脏中数百个微观充满液体的囊肿的发展, 它们以不同的速率甚至以指数倍的方式连续生长 (每年增加 2%~10%), 逐渐导致正常肾组织的损失^[3], 最终将导致终末期肾病 (end-stage kidney disease, ESKD)。ESKD 通常发生在成年期, 据统计, 由 PKD1 突变引起的 ESKD 的平均发病年龄早于 PKD2 突变病例, 平均的发病年龄分别为 54.3 岁和 74 岁。本病多在成年后发病, 发病年龄常在 20~50 岁, 除了腰痛、血尿、反复尿路感染、蛋白尿、高血压、腹部肿块、肾功能衰竭等肾脏功能受损引起的临床表现外, 还可以引起肝、胰囊肿、结肠憩室、心瓣膜病和颅内动脉瘤等肾外病变。高达

60% 的准父母并不知道他们已经受到 ADPKD 影响, 当发现的时候往往已经将致病基因遗传给了下一代。另外, 据估计, 约有 2% 的患者在 15 岁之前即可出现该疾病的早期表现^[1]。ADPKD 亦可在儿童期甚至在胎儿期发病, 一旦发病, 其程度较成年患者更加严重, 疾病进展也更加迅猛。故对 ADPKD 早期诊断, 能使患者及早预防并发症, 保护肾功能; 在高危人群 (患者的直系亲属) 尚无临床症状之前, 可明确是否为 ADPKD 患者, 此外, 早期诊断对于其生育的遗传咨询、胎儿的产前诊断也有重大意义。

1 ADPKD 的发病特征

该出生缺陷的特征在于个体患者的多种临床症状及发病情况不仅在不同家庭中有显著差异, 而且在同一个家庭的不同成员之间也存在着显著差异, 该疾病的表型谱范围从严重的产前早发性病例到肾功能正常的老年患者, 表现不一^[4]。目前已经有许多理论解释这种多样性, 一种假说是自发突变的理论。在大约 90% 的患者中, 该病症是继承阳性家族史, 而在高达 10% 的患者中, 该病症似乎是由于新生突变, 即重新发生或在现有突变的基础上叠加产

生新的突变。据信,早发型 ADPKD 正是这些新生突变的结果。另一种理论认为 ADPKD 的临床异质性与反式构型中遗传的 *PKD1* 的低变异突变有关。该疾病与 *HNF1 β* 基因突变有一定的关系。此外,这种疾病有时甚至可以以常染色体隐性方式遗传。

2 胎儿 ADPKD 的产前影像学诊断

2.1 ADPKD 的产前超声检查 目前发生在胎儿期的早发型 ADPKD 尚少见,多为 ADPKD 的早期表现。但超声的贡献在胎儿 ADPKD 的病因学研究和预后评估中是必不可少的。由于相同的超声图像可被用来解释各种不同的病因,并且对于相同的病因,其长期的检查结果是高度可变的,因此通常难以指定。当产前超声检查发现胎儿高回声肾脏时,应当要思考 3 个基本问题:胎儿是否有家族史? 胎儿有没有存在相关的畸形、胎儿的肾功能怎么样? 超声诊断胎儿 ADPKD 的关键是有肾脏异常的家族史和相关畸形的存在,在没有相关畸形的情况下,羊水的量、肾脏的外观和大小是影响预后最重要的因素^[5]。在有胎儿肾回声增强的产前超声检查结果的情况下,还需要进行额外的评估,以指导诊断病因和评估胎儿预后,该评估包括动态检测肾脏病理学改变和羊水量的变化过程。在发现胎儿合并相关的肾外异常的情况下研究胎儿核型,必要时还需进行父母和祖父母的肾脏超声检查,必要时进行病理学检查,可以根据保留的病因诊断再进行分子水平的病因分析。

澳大利亚肾脏健康学会(Kidney Health Australia)建议使用超声作为一线的诊断方式^[6]。病变的胎儿肾脏的超声主要表现为:肾脏轻度增大(通常为高于平均值 1.5~2 个标准差),并且实质回声增强,皮质与髓质界限不清。由于肾内囊泡、肾小管或肾小球的扩张引起的肾的增大会使得超声图像看起来像 ADPKD(高于平均值 4~6 个标准差)^[7],但是由于肾脏病变相对较轻,且肾功能多正常,通常没有羊水不足的情况发生。如果超声检查发现皮质下增大的囊肿,且胎儿的父母中有一人患有此病,则可以确诊为 ADPKD。另一方面,若超声检查发现合并肾外表现,例如肝脏、胰腺或脾脏的囊肿,也

可以帮助确诊 ADPKD。但是,由于相同的超声图像可解释各种原因,并且对于相同的病因,长期、多次的超声检查结果往往是高度可变的,因此通常难以指定。在胎儿检查中发现肾囊肿时,需要对父母肾脏进行超声扫描。在患有多囊性肾病且无家族史的婴儿中,应积极排除结节性硬化症^[8]。当产前超声检查发现胎儿肾实质回声增强时,应始终考虑 ADPKD 的诊断,即使孕妇没有相关疾病史,此次妊娠也可以作为及早发现母亲和孩子这种疾病的重要机会^[7]。诊断为患有 ADPKD 的胎儿的母亲在随后的妊娠中,胎儿有 50% 的复发机会^[9]。

2.2 ADPKD 的产前磁共振成像 产前 MRI 也是诊断先天性肾脏异常的重要辅助诊断工具。MRI 比超声波检查或电子计算机断层扫描(computed tomography,CT)更敏感^[1]。在妊娠 34 周时诊断出胎儿多囊肾病的病例中,MRI 显示胎儿肾脏增大,T1WI 信号强度低,T2WI 信号强度高。尤其在羊水过少的病例中,这是一种特别有用的分析方法,也可以作为诊断性羊膜腔灌注后评估胎儿解剖结构的替代方法。然而,MRI 不是常规使用的,因为它昂贵且耗时,并且需要大量的图像分析来计算总肾脏体积,MRI 主要被应用于监测临床试验中的肾脏体积,并在某些情况下用于区分肾囊肿和肿瘤。

3 遗传咨询与产前基因诊断

3.1 ADPKD 的遗传学基础 目前的研究发现,ADPKD 的遗传学基础是由 *PKD1*、*PKD2* 或 *PKD3* 蛋白编码的多囊蛋白 1 或多囊蛋白 2 的突变。其中,*PKD1* 基因位于 16 号染色体的短臂(16p13.3),引起约 85% 的 ADPKD 病例;*PKD2* 基因位于 4 号染色体的长臂上(4q21),约 5%~15% 的病例与其相关;而 *PKD3* 基因目前尚未得到准确的定位,则与剩余的相对小部分的 ADPKD 有关^[3]。*PKD1*、*PKD2* 编码的两种多囊蛋白都位于初级纤毛中,以及其他含有初级纤毛的地方。因此,ADPKD 被认为是一种纤毛疾病,与其他的肾脏囊性疾病一样^[10]。研究指出,多囊蛋白具有与流动检测、压力和中心体复制调节以及细胞周期调节相关的功能,它们也与平面极性的维持有关。所有这些

机制可能参与囊肿发生,但确切的关键机制仍不清楚。

3.2 ADPKD 进行产前诊断的必要性 由于ADPKD是一种具有高外显率的常染色体显性疾病,受影响父母的后代有50%的机会患上这种疾病。此外,鉴于其高外显率,临床上不太可能跳过某一代人^[11]。在一些家庭中,ADPKD在受影响的兄弟姐妹中发展不同,分子测试可以确定具有不同体征的兄弟姐妹是否受到影响,当超声检查结果不明确并且需要绝对疾病排除时,基因检测可作为诊断金标准进行^[12]。同时也因为ADPKD在胎儿期即有相当大的发病率,包括生命早期的ESKD,并且因为它可以被早期诊断,但在大多数情况下,ADPKD产前基因诊断在技术上是困难且昂贵的,在有家族病史和需要进行胚胎植入前遗传学诊断(preimplantation genetic diagnosis,PGD)的无症状患者中可考虑应用基因检测。

3.3 基因检测在胎儿ADPKD中的应用

3.3.1 ADPKD 产前诊断的方式 目前常用的产前诊断的方式包括通过妊娠10~14周时进行的经腹绒毛活检术、妊娠16周或以后的羊膜穿刺术、以及妊娠20周以后可进行的脐带血穿刺术以确定腹中胎儿相关基因的靶向突变。在临床症状和体征出现之前,基因检测是唯一能够在个体中提供关于ADPKD的预测信息的检测方法,但必须权衡这些具有较小流产风险的侵入性操作的利弊与诊断患有遗传性疾病的胎儿的可行性。

3.3.2 PGD 在ADPKD 产前诊断中的运用 由于ADPKD通常是成人发病,夫妇可能会选择进行PGD而不是立即终止妊娠。PGD的目标是在遗传分析之后选择未受影响的胚胎进行植入使女性受孕。PGD避免了在怀孕后进行遗传诊断时可能终止妊娠的困难决定,又能明确基因突变的类型和位置,能为临床提供疾病预后的信息,有助于避免误诊,从而能够在产前给夫妇提供遗传咨询并给出相应的处理建议。一项研究表明,ADPKD患者的选择性流产率与正常人群之间并没有统计学差异,只有4%的患有ADPKD的女性如果知道胎儿患有ADPKD时会选择终止妊娠,因胎儿ADPKD而终

止妊娠的前期诊断需求很低。然而,对于已经育有患ADPKD且在产前或出生后早期即出现相关肾脏表现的患儿的父母来说,再次妊娠时,若发现胎儿为ADPKD,可能会认为终止妊娠是他们合适的选择,并且产前诊断为这类夫妻提供这种避免遗传性疾病患儿出生的机会。另一方面,产前诊断也可以提供出现早期症状前治疗的机会。然而,由于PGD更常用于成人发病,ADPKD患者对PGD的需求可能会增加,但多数的夫妻可能更愿意推迟测试,直到他们的孩子处于建议被监测的年龄。

3.3.3 ADPKD 的基因检测方法 有多种基因测试方法可用于检测ADPKD,但无论选择哪种主要策略,重要的是要了解每种方法的优势和缺陷。由于ADPKD的基因突变的异质性,例如*PKD1*的突变位点较多,且不断有新的致病突变被发现和证实,测试方法应该能够检测拷贝数变异(copy-number variation,CNV),例如杂合缺失(例如在*HNF1β*中),并且甚至能覆盖复杂的基因组区域,例如*PKD1*基因^[13]。

遗传技术正在迅速发展,全基因组测序(whole-genome sequencing,WGS)提供了优于其他方法的优势,并且可能更多地用于诊断目的。在未来几年,WGS最终甚至可以作为任何疑似遗传起源的疾病的普遍一线测试。然而,目前一刀切的方法绝对不是最好的方法。第二代测序(next-generation sequencing,NGS)已经革新了基因诊断。为了分析特定病例中的所有潜在疾病基因,有针对性的NGS检测可能是最有效的诊断方法,使临床医生和研究人员能够更好地解释已发现的变异,大大提高了检出率。过去,基因检测策略主要是基于时间和成本密集型的单基因检测,而NGS的进步表现在允许以相对低的成本在单次测试中同时分析大量的基因,特别是对于例如ADPKD这样具有广泛表型谱的遗传异质性疾病。此外,与第一代的Sanger测序不同,NGS还允许识别CNV等功能。

在基因检测中,鉴定缺失、重复是至关重要的,因为它们代表一些基因的约5%的突变谱。例如*HNF1β*缺失突变,*HNF1β*的突变以常染色体显性遗传方式遗传,约占大部分的ADPKD致病突变(约

50%), *HNF1 β* 的突变可导致广泛的表型, 临床表现的严重程度可能差别很大, 从孤立的肾脏受累到多器官疾病均可与之相关^[13]。由于 *HNF1 β* 在许多器官中表达, 主要是肝脏、肠道、胰腺、肾脏和泌尿生殖道, 因此 *HNF1 β* 突变可引起包括生殖道异常、分泌功能不全、低镁血症和肝酶增加等临床表现。*HNF1 β* 突变被认为是产前超声检查发现胎儿双侧高回声肾的主要原因^[4]。虽然这些病例中的许多胎儿显示正常大小的肾脏, 通常伴有双侧皮质囊肿和正常的羊水量, 但 *HNF1 β* 患者也可能显示 Potter 综合征中胎儿脱水和增大的多囊肾(> + 3 SD)表现, 类似于常染色体隐性遗传多囊肾病 (autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD)^[14]。因此检测 *HNF1 β* 的突变在囊性肾病的诊断中起关键作用。另一方面, 据统计发现, 由 *PKD1* 基因突变导致的早期发展的肾脏疾病比 *PKD2* 基因突变引起的病例更加严重, 且患者的存活率更低。有研究指出, *PKD1* 基因突变引起的 ADPKD 平均发病年龄为 53 岁, 而 *PKD2* 基因突变引起的 ADPKD 平均年龄为 69 岁, 对照组为 78 岁。*PKD1* 突变可使胎儿在子宫内即出现 Potter 综合征, 导致肺发育不全而引起新生儿死亡; 受 *PKD2* 突变影响的患者可能是无症状的^[15]。及早发现并诊断 *PKD1* 基因突变引起的 ADPKD, 并在胎儿出生后尽早给予相关的预防措施, 能够避免终末期肾衰竭的提前发生, 尽可能延长患者生命。尽管 *PKD1* 和 *PKD2* 基因的突变研究有各种可能的方法, 但外显子测序是当今最常用的技术。许多研究已经显示出这些基因的等位基因异质性, 超过 2% 的家族没有发现相同的基因突变^[2]。因此, 必须系统地分析 *PKD1* 和 *PKD2* 基因中的所有外显子。鉴于 *PKD1* 的大小和复杂性, 这项工作又是特别昂贵的。外显子测序能够识别出接近 85% 的由于基因突变引起的疾病, 目前的检测策略是同时对 2 个基因 (*PKD1*、*PKD2*) 进行测序, 可以在大约 90% 的受试患者中检测到突变, 这使得它在成像研究和家族史不明确时成为可行的诊断选择。最近, 有研究发现, 与 *PKD3* 基因突变引起的另一种形式的 ADPKD, 已被发现是由葡糖苷酶 II α 亚基 (glucosidase II alpha

subunit, *GANAB*) 基因突变引起的^[13]。

总体而言, 对患者基因组进行的高通量靶向分析可以对疾病进行准确的基因诊断, 并有助于避免误诊。此外, NGS 的使用使临床医生和研究人员能够更好地解释已发现的变异。目前, 有针对性的 NGS 检测方法被认为是诊断多囊性肾病的首选方法, NGS 大大提高了疾病的检出率并彻底改变了基因诊断技术, 有助于快速了解所研究的问题。

3.4 ADPKD 基因检测的限制因素 虽然基因检测发展迅速, 但仍有一些限制因素需要考虑。世界不同地区的许多医生共同面临的一个重大问题是基因检测的成本问题。由于 NGS 的进步, 基因检测的成本正在逐渐下降, 但它们仍然相对较高, NGS 在复杂基因组区域的工作流程要比传统方法复杂得多, 需要特定的专业知识和基础设施。并且遗传学仍未在更广泛的范围内用于肾病患儿的医疗保健。尽管存在各种障碍, 但仍建议对每个面临早发双侧囊性肾病的家庭进行基因检测, 并以跨学科的方式讨论医学和伦理方面的问题。

4 治疗

目前尚无确切的宫内治疗及干预胎儿常染色体显性遗传性多囊肾病的方法。ADPKD 胎儿在有生机之前做出诊断者, 充分告知病情后, 夫妇可选择终止妊娠; 胎儿有生机后被诊断者可随访观察, 定期复查胎儿肾脏大小及羊水量, 若症状在宫内已进行性加重, 必要时可终止妊娠; 胎儿期 ADPKD 若肾脏体积大于相同胎龄儿肾脏体积的 4 个标准差, 且合并羊水过少, 提示胎儿预后差, 可建议终止妊娠。需要强调的是, 产前有肾囊肿超声表现的胎儿, 并不一定都是遗传性多囊肾病, 对于有肾脏异常发现者建议进行产前基因诊断, 在无阳性家族史或者其他的相关证据时, 应当充分告知孕妇及家属相关风险, 并在孕妇及家属愿意承担风险的前提下建议定期随访观察肾脏大小以及羊水情况, 必要时方可终止妊娠。有报道在胎儿期发现肾囊肿(肾脏增大小于 4 个标准差、羊水量正常)者, 出生后能长期存活, 观察至 10 多岁亦无明显症状。患有 ADPKD 早期发作的儿童存活率相对较高, 但他们在早期需要多种药

物治疗肾病引起的高血压。

5 结论

ADPKD 是最常见的遗传性肾病之一。目前发生在胎儿期的早发型 ADPKD 尚少见, 多为 ADPKD 的早期表现, 一旦发病, 其程度较成年患者更加严重, 疾病进展也更加迅猛。超声检查在胎儿常染色体显性多囊肾病的病因学研究和预后评估中是必不可少的, 羊水的量、肾脏的外观和大小是影响预后最重要的因素。而在临床症状和体征出现之前, 基因检测是唯一能够在个体中提供关于 ADPKD 的预测信息的检测方法, 有多种基因测试方法可用于检测 ADPKD, NGS 使临床医生和研究人员能够更好地解释已发现的变异。目前尚无确切的宫内治疗及干预胎儿常染色体显性遗传性多囊肾病的方法。产前诊断的目的不仅仅是为了避免有严重出生缺陷的胎儿出生, 还是为了帮助这些家庭做好迎接具有缺陷新生儿的准备。

参考文献

- [1] Nowak M, Huras H, Wiecheć M, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero. Review[J]. Ginekologia Polska, 2016, 87(8): 605-608.
- [2] Torra Balcells R, Ars Criach E. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. Nefrologia, 2011, 31(1): 35-43.
- [3] Rangan GK, Tchan MC, Tong A, et al. Recent advances in autosomal-dominant polycystic kidney disease[J]. Intern Med J, 2016, 46(8): 883-892.
- [4] Bockenbauer D, Jaureguierry G. HNF1B-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond [J]. Pediatric Nephrology, 2015, 31(5): 707-714.
- [5] Jang DG, Chae H, Shin JC, et al. Prenatal diagnosis of

autosomal recessive polycystic kidney disease by molecular genetic analysis[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2011, 37(11): 1744-1747.

- [6] Rangan GK, Alexander SI, Campbell KL, et al. KHA-CARI guideline recommendations for the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. Nephrology (Carlton), 2016, 21(8): 705-716.
- [7] Euser AG, Sung JF, Reeves S. Fetal imaging prompts maternal diagnosis: autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. J Perinatol, 2015, 35(7): 537-538.
- [8] Dias T, Sairam S, Kumarasiri S. Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014, 28(3): 403-415.
- [9] Mehta L, Jim B. Hereditary renal diseases [J]. Semin Nephrol, 2017, 37(4): 354-361.
- [10] Kühn EW, Walz G. The treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Dtsch Arztebl Int, 2015, 112(51-52): 884-890.
- [11] Ars E, Bernis C, Fraga G, et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29 Suppl 4: iv95-105.
- [12] Whittle M, Simões R. Hereditary polycystic kidney disease: genetic diagnosis and counseling[J]. Revista da Associação Médica Brasileira, 2014, 60(2): 98-102.
- [13] Bergmann C. Genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease and its differential diagnoses [J]. Front Pediatr, 2018, 5:221.
- [14] Bergmann C. Early and severe polycystic kidney disease and related ciliopathies: an emerging field of interest [J]. Nephron, 2019, 141(1): 50-60.
- [15] Khare A, Krishnappa V, Kumar D, et al. Neonatal renal cystic diseases[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 31(21): 2923-2929.

(收稿日期:2019-05-18)

编辑:宋文颖