

# Phénotype vasculaire extra-cérébral dans la polykystose rénale autosomique dominante

Thibault Wallez, Nathalie Demoulin, Yves Pirson

Promoteurs : Dr Nathalie Demoulin, Pr Yves Pirson

FR

## INTRODUCTION

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD), causée par des mutations de *PKD1* ou *PKD2*, est la maladie héréditaire rénale la plus fréquente. En plus des anévrismes intracrâniens (AIC) et du prolapsus mitral, d'autres atteintes vasculaires sont rapportés chez les patients PKRAD, dont les anévrismes et dissections de l'aorte thoracique ascendante (TAAD's) et les cardiomyopathies (CMP).

## MÉTHODES

Nous avons étudié le phénotype vasculaire extra-cérébral dans la PKRAD en réalisant 2 analyses: (i) une description détaillée des familles comportant au moins deux membres avec un phénotype vasculaire extra-cérébral ; et (ii) une étude de prévalence à partir de la cohorte PKRAD des Cliniques universitaires Saint-Luc. A partir des protocoles échocardiographiques, nous avons recueilli la valeur du diamètre de l'aorte thoracique ascendante, ainsi que noté la présence de cardiomyopathies (hypertrophie ventriculaire gauche et cardiopathie dilatée). L'anévrisme aortique est définie comme un diamètre de la racine aortique supérieur à 36 et 38 mm chez la femme et l'homme respectivement.

## RÉSULTATS

Nous avons identifié 6 familles dont au moins 2 membres présentent  $\geq 1$  phénotype vasculaire. La première famille (*PKD1*) comprend 1 personne avec un anévrisme de l'aorte thoracique (TAA) et de l'artère poplitée et une deuxième décédée des suites d'une dissection aortique. La deuxième famille (*PKD2*) comporte

4 membres ayant présenté un AVC, 2 AIC, un TAA et une dissection aortique. La famille 3 (*PKD1*) comporte 1 personne avec un TAA et une autre avec un TAA et un anévrisme de l'artère sous-clavière. Une famille (*PKD1*) comportait 3 membres présentant un TAA et deux autres familles 2 membres avec un TAA. Nous avons aussi étudié 2 autres familles (*PKD1* et absence de mutation) comportant une personne avec une dissection aortique. Au total, 6 familles présentaient au moins 2 personnes avec un TAAD's. Tous les patients présentant ces phénotypes vasculaires sont atteints de la PKRAD. Le nombre de cas n'a pas pu permettre une corrélation génotype-phénotype.

La revue des protocoles d'échocardiographie réalisés chez 508 patients (cohorte de 825) a montré une prévalence majorée d'anévrisme et de dissection de l'aorte thoracique (14.9%, soit 3.2 x la population générale). Le sexe masculin, l'âge avancé, la taille plus grande du patient et l'insuffisance rénale sont significativement associés au diamètre de l'aorte thoracique. Nous avons initialement trouvé 6 patients avec des critères de CMP mais aucun cas n'a été retenu comme associé à la PKRAD. Les limites de notre étude sont son caractère rétrospectif, et l'utilisation de cut-offs arbitraires au lieu de z-scores.

## CONCLUSIONS

La PKRAD est associée à une prévalence accrue de TAAD's et une concentration familiale du phénotype semble exister. Ceci est expliqué, au moins en partie, par l'insuffisance rénale. Nous n'avons pas trouvée d'association entre PKRAD et CMP. Ces résultats devront être confirmés par des études plus larges et prospectives.

## MOTS-CLÉS

Polykystose rénale autosomique dominante, phénotypes vasculaires, anévrismes aortiques thoraciques, ectasies aortiques thoraciques, cardiomyopathie, cardiopathie dilatée, cardiopathie hypertrophique, non compaction du ventricule gauche, étude génétique, corrélation génotype phénotype, familles, échocardiographie, prévalence augmentée

# Extracerebral vascular phenotype in autosomal dominant polycystic kidney disease

## INTRODUCTION

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), caused by PKD1 or PKD2 mutations, is the most common inherited kidney disease. Intracranial aneurysms (ICA) and mitral valve prolapses are well-known vascular complications in ADPKD patients. Other reported vascular manifestations include thoracic aortic aneurysms and dissections (TAAD) and cardiomyopathies (CMP).

## METHODS

We assessed the extracerebral vascular phenotype associated with ADPKD in two ways: (i) exhaustive description of families with at least two members presenting such a phenotype; (ii) prevalence study of thoracic aortic aneurysms (aortic diameter cut-off of 36mm and 38mm in women and men, respectively) and CMP (left ventricular idiopathic dilated cardiomyopathy and hypertrophic obstructive cardiomyopathy).

## RESULTS

We identified six families with at least two members presenting with extracerebral vascular phenotype. The first family (PKD1) had one member with thoracic aortic aneurysm (TAA) and popliteal aneurysm and another who died because of aortic dissection. The second family (PKD2) had four members who present-

ed a cerebrovascular accident, two who presented transient ischemic attacks, one who presented TAA, and one who presented aortic dissection. The third family (PKD1) had one member with TAA and subclavian aneurysm and one with TAA. One family (PKD1) had three members with TAA and two others with TAA. We also studied two other families (PKD1 and absence of mutation) involving a person with aortic dissection. In total, six families had at least two members with TAAD's. All the patients with these vascular phenotypes had ADPKD. The limited number of cases did not permit a genotype-phenotype correlation.

After reviewing the echocardiography protocols of 508 patients (out of a cohort of 825), we found an increased prevalence of TAAD (14.9%, 3.2 times more than in the general population). Males, elderly patients, taller patients, and those with poorer renal function had statistically wider thoracic aorta diameters. We initially found six patients with CMP based on ultrasound criteria, but none of these cases were potentially related to ADPKD. The limitations of our study include its retrospective nature, the incomplete access to patients' medical data, and the use of arbitrary aortic root diameter cut-offs instead of z-scores.

## CONCLUSIONS

ADPKD is associated with an increased prevalence of TAAD's, and there seem to be a phenotype accumulation within families. This is at least partly explained by renal failure. We did not find any association between ADPKD and CMP. These results need to be confirmed in larger prospective studies.

## KEY WORDS

Autosomal dominant polycystic kidney disease, vascular phenotypes, thoracic aortic aneurysms, aortic thoracic ectasia, cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiopathy, hypertrophic cardiopathy, left ventricular non compaction, genetic study, genotype phenotype correlation, families, echocardiography, augmented increased prevalence

## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Néphrologie, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles