

Otrzymano:
21.10.2016
Zaakceptowano:
21.12.2016
Opublikowano:
30.06.2017

Ocena ultrasonograficzna zaawansowania autosomalnego dominującego zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek – badanie na grupie dorosłych i dzieci

Grayscale ultrasound characteristics of autosomal dominant polycystic kidney disease severity – an adult and pediatric cohort study

Marcin Strzelczyk¹, Michał Podgórski¹, Susan Afshari², Marcin Tkaczyk²,
Monika Pawlak-Bratkowska², Piotr Grzelak¹

¹ Zakład Diagnostyki Obrazowej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź, Polska

² Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Marcin Strzelczyk, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź,
tel.: +48 607 699 484, e-mail: marco.strzelczyk@gmail.com

DOI: 10.15557/JoU.2017.0011

Słowa kluczowe

autosomalne
dominujące
zwyrodnienie
wielotorbielowate
nerek,
ultrasonografia,
B-mode,
dzieci

Keywords

autosomal dominant
polycystic kidney
disease,
ultrasound,
B-mode,
children

Abstract

Introduction: The most common hereditary kidney condition is autosomal dominant polycystic kidney disease. It is the cause of 5–10% of end-stage renal disease. Its symptoms are generally late-onset, typically leading to development of hypertension and chronic kidney disease. Ultrasonography is the imaging modality of choice in its diagnosis and management. The aim of this study is to determine the diagnostic value of grayscale ultrasound imaging in evaluating disease severity. **Materials and methods:** The study group consisted of 81 patients diagnosed with autosomal dominant polycystic kidney disease, 35 adults and 46 children. Inclusion criterion for adults was the presence of at least 10 large cysts in each kidney; children included into the study had developed at least 1 large renal cyst in each kidney. The number of large cysts, echogenicity of kidney parenchyma, cortical thickness and presentation of cortex/medulla boundary were assessed with the use of Logiq E9 apparatus (GE Healthcare, Netherlands). Patients were divided into groups, based on these morphological parameters. Kidney function was assessed according to serum creatinine concentration and creatinine clearance. Statistical analysis was performed, with *p*-value lower than 0.05 considered as significant. **Results:** The number of cysts and the degree of parenchymal dysfunction were the determinants of creatinine level and creatinine clearance, with the second predictor proving stronger. **Conclusions:** We recommend that an ultrasound kidney examination in patients with polycystic kidney disease should include evaluating renal parenchyma and the number of cysts for better assessment of disease severity.

Wstęp

Torbiele nerek stanowią najczęstszą patologiczną zmianę w tym narządzie u dorosłych – występują u prawie 50% osób w wieku powyżej 50 lat. Mogą być dziedziczne, rozwojowe lub nabyte. Najczęściej znajdowane są przypadkowo w trakcie badania ultrasonograficznego. Torbiele łagodne, tzw. proste, w badaniu ultradźwiękowym dają obraz bezechowych cienkościennych zmian, z dobrze wyrażoną granicą, niewykazujących cech zwapnień ani przegród. Torbiele o innym obrazie wymagają dalszej diagnostyki w celu wykluczenia zmian potencjalnie złośliwych.

Najczęstszą dziedziczną chorobą nerek jest autosomalnie dominujące zwyrodnienie wielotorbielowate nerek (*autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD*). U dorosłych występuje z częstością od 1:400 do 1:1000. W krajach rozwiniętych schorzenie to stanowi przyczynę 5–10% przypadków schyłkowej niewydolności nerek⁽¹⁾. Jej objawy generalnie pojawiają się późno i manifestują się rozwojem powiększających się torbieli nerkowych, prowadzących do nadciśnienia i przewlekłej choroby nerek w wieku podeszłym. Torbiele mogą występować również w innych narządach, m.in. w wątrobie czy trzustce. Choroba ta wiąże się także z nieprawidłowościami w budowie naczyń, wadami zastawek serca oraz przepuklinami brzuszными.

Ultrasonografia jest metodą obrazowania z wyboru, z powodu jej dostępności, niskich kosztów oraz braku promieniowania jonizującego. Ultrasonograficzne kryteria oceny ADPKD oparte na wieku chorego, liczbie torbieli oraz historii rodzinnej wykazują wysoką czułość oraz wartość predykcyjną⁽²⁾. Obrazowanie ultradźwiękowe dostarcza również ważnych informacji przydatnych do oceny postępu choroby.

W prezentowanym badaniu skoncentrowaliśmy się na ultradźwiękowej ocenie takich cech jak wzmożona echogeniczność mięszu nerek, zwężenie warstwy korowej nerek,

nieregularne obrysy, zanik zróżnicowania korowo-rdzeniowego – wszystkie z nich występują u pacjentów z zaawansowaną chorobą.

Naszym celem była ocena wartości diagnostycznej ultrasonografii w skali szarości w określaniu stopnia zaawansowania choroby.

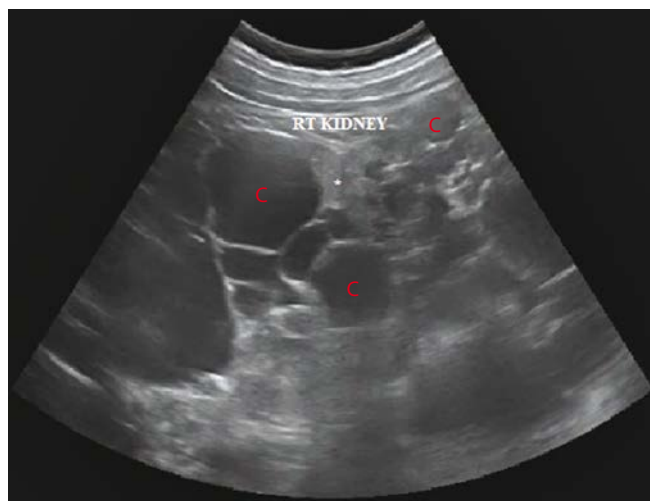
Materiał i metoda

Do badania włączono 81 chorych leczonych w poradni pediatrycznej oraz poradni nefrologicznej dla dorosłych. Grupa składała się z 51 kobiet i 30 mężczyzn. U obu płci stwierdzono podobny rozkład wieku ($24,6 \pm 15,5$ vs $21,9 \pm 11,3$ roku, odpowiednio dla kobiet i mężczyzn). Wśród badanych 35 osób stanowili dorośli z mnogimi, dużymi torbielami w obu nerkach. Pozostałych 46 chorych to potomstwo badanych dorosłych, w wieku od 1 do 17 lat, u których w badaniu USG stwierdzono torbiele nerek.

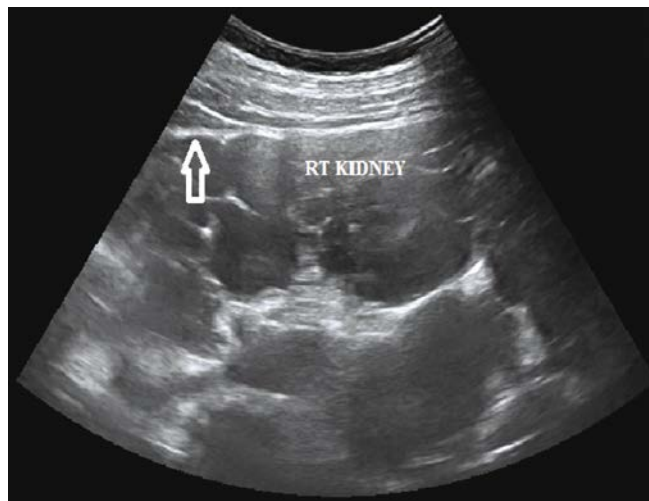
W przypadku dorosłych kryterium włączenia do badania była obecność co najmniej 10 dużych torbieli w każdej nerce (średnicy ≥ 10 mm), natomiast u dzieci – obecność co najmniej jednej torbieli tego samego rozmiaru.

Badania USG zostały przeprowadzone aparatem Logiq E9 (GE Healthcare, Holandia). W trakcie badania oceniano następujące parametry: liczbę dużych torbieli (o średnicy większej niż 10 mm), echogeniczność mięszu nerek, grubość warstwy korowej (mierzoną w płaszczyźnie czołowej nad piramidą nerkową) i obecność zróżnicowania korowo-rdzeniowego.

Zwiększona echogeniczność mięszu nerek stanowi jedną z ultrasonograficznych cech u pacjentów z ADPKD (ryc. 1 i 2). Może ona wynikać z obecności mikrotorbieli poniżej progu detekcji dla danej rozdzielczości aparatu, odbić naczyniowych lub dysfunkcji mięszu z powodu niedo-



Ryc. 1. Mnogie torbiele nerkowe (c) u pacjenta z ADPKD. Mięszu nerkę (gwiazdka) o podwyższonej echogeniczności, zróżnicowanie korowo-rdzeniowe zatarte



Ryc. 2. Obraz nerki w ultrasonografii w skali szarości (w płaszczyźnie czołowej) u pacjenta z ADPKD. Biała strzałka pokazuje cieką warstwę kory nerki

Wskaźniki	Prawa nerka (n = 81)		Lewa nerka (n = 81)		Wartość p
	Liczba torbieli [n (%)]	<10	22 (27,16)	22 (27,16)	
	10–20	20 (24,69)	19 (23,46)		
	>20	39 (48,15)	40 (49,38)		
Stopień upośledzenia funkcji miąższu [n (%)]	0	34 (41,98)	31 (38,27)	0,8798	
	1	19 (23,46)	21 (25,93)		
	2	28 (34,57)	29 (35,80)		
Grubość warstwy korowej [mm; mediana (IQR)]	13 (8–16)		13 (10–16)		0,8352
IQR – rozstęp międzykwartylowy					

Tab. 1. Porównanie obrazu ultrasonograficznego obu nerek

krwienia wywołanego uciskiem^(3,4). Jest to ważny marker postępu choroby, oceniany poprzez porównanie echogeniczności kory nerek, rdzenia i otoczenia miedniczki nerkowej z miąższem wątroby lub śledziony. Stopień wzrostu echogeniczności ocenia się w skali od 0 (kora nerki hipoechogeniczna w stosunku do miąższu wątroby) do 3 (echogeniczność miąższu nerki taka sama jak otoczenia miedniczki nerkowej). Ta skala nie odzwierciedla jednak innych zmian w miąższu nerki, potencjalnie będących obrazem jej dysfunkcji.

Ponieważ wszystkie wymienione wyżej parametry morfologiczne zmieniają się wraz z postępem choroby, pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy, zależnie od obrazu miąższu nerek:

- grupa 0 – miąższ nerki ma jednakową echogeniczność lub jest nieznacznie hiperechogeniczny w porównaniu z miąższem wątroby lub śledziony, zachowane są prawidłowa grubość kory i zróżnicowanie korowo-rdzeniowe;
- grupa 1 – niewielki wzrost echogeniczności miąższu nerki, zredukowana grubość warstwy korowej (8–15 mm);
- grupa 2 – znacznego stopnia zmniejszenie grubości warstwy korowej (mniej niż 8 mm), brak zróżnicowania korowo-rdzeniowego.

Dodatkowo, niezależnie od obrazu miąższu, wszystkich pacjentów podzielono na trzy grupy w zależności od całkowitej liczby dużych torbieli w obu nerkach: mniej niż 10 torbieli, pomiędzy 10 a 20 torbielami i powyżej 20 torbieli. Kryterium 20 torbieli użyto jako górnej granicy, ponieważ dokładne oszacowanie więcej niż 20 dużych torbieli w jednym narządzie byłoby mało wiarygodne.

Funkcję nerek oceniano poprzez pomiar osoczowego stężenia kreatyniny (mg/dl) oraz klirensu kreatyniny (ml/min/1,73 m²). Ten ostatni wskaźnik został wyliczony zgodnie z formułą Cockrofta–Gaulta dla dorosłych oraz formułą „Bedside Schwartz” dla dzieci.

Wszyscy badani w wieku powyżej 16. roku życia oraz opiekunowie młodszych dzieci podpisali zgodę na udział w badaniu. Protokół badania został zaaprobowany przez

Wskaźniki	Stopień upośledzenia funkcji miąższu [n (%)]			
	0	1	2	
Liczba torbieli (≥10 mm średnicy)	<10	42 (64,62)	2 (5,00)	0 (0,00)
	10–20	9 (13,85)	23 (57,50)	7 (12,28)
	>20	14 (21,54)	15 (37,50)	50 (87,72)

Tab. 2. Stopień dysfunkcji miąższu nerek u pacjentów z różną liczbą torbieli nerkowych

komisję bioetyczną (Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź, Polska, protokół nr 67/2015).

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu komputerowego Statistica 12 (StatSoft Polska, Kraków, Polska). Za statystycznie istotną uznano wartość $p < 0,05$.

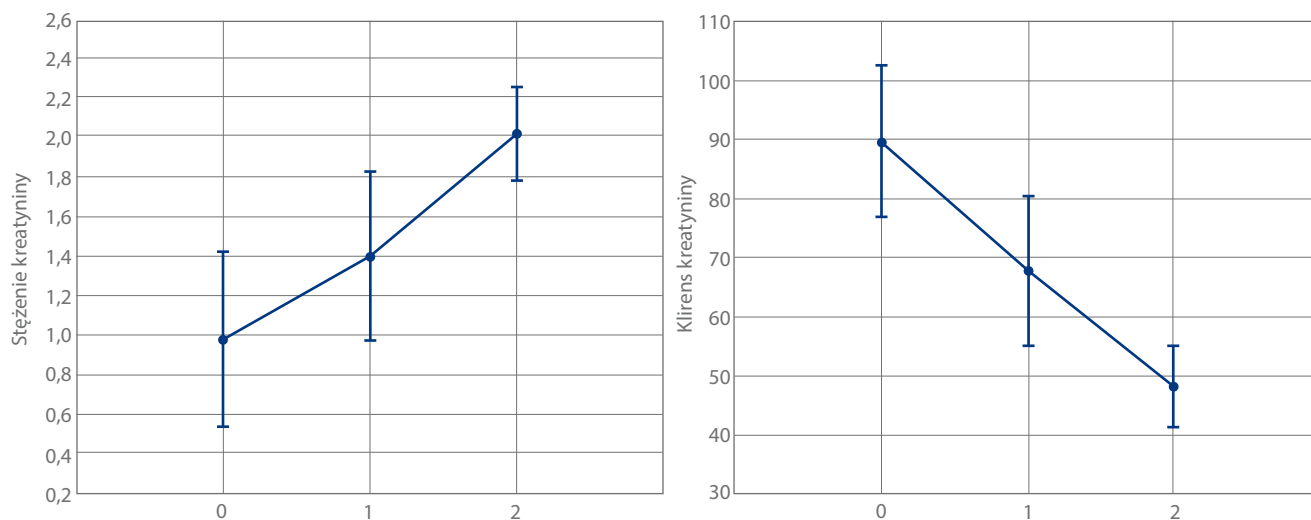
Do porównania wartości nominalnych wykorzystano test χ^2 . W badaniu normalności rozkładu zmiennych ciągłych zastosowano test Shapiro–Wilka. W przypadku rozkładu innego niż normalny porównanie zmiennych ciągłych pomiędzy dwiema nerkami oraz dwiema różnymi grupami przeprowadzono przy pomocy, odpowiednio, testu Wilcoxon oraz testu Manna–Whitneya. Różnice w zmiennych ciągłych pomiędzy trzema grupami oszacowano przy pomocy testu ANOVA Kruskala–Wallisa z następczym zastosowaniem odpowiednich testów typu *post hoc*. Do oceny czynników mających wpływ na stężenie markerów metabolicznych czynności nerek zastosowano analizę liniowej regresji wielorakiej.

Wyniki

Nie stwierdzono różnic pomiędzy nerką prawą i lewą pod względem liczby torbieli, ultradźwiękowych cech dysfunkcji miąższu nerek, jak również grubości warstwy korowej (tab. 1). Dlatego do dalszych obliczeń użyto uśrednionych danych dotyczących obu nerek. Związek pomiędzy cechami dysfunkcji miąższu nerek i liczbą torbieli ukazano w tab. 2.

Stopień upośledzenia funkcji miąższu	0	1	2
Stężenie kreatyniny [mg/dl] (mediana i IQR)	0,86 (0,76–0,92)	1,3 (1,07–1,39)	1,51 (1,33–2,34)
0	0,86 (0,76–0,92)	–	0,0002
1	1,3 (1,07–1,39)	0,0002	–
2	1,51 (1,33–2,34)	0,0001	0,0003
Klirens kreatyniny [ml/min/1,73 m ²] (mediana i IQR)	88,3 (65,0–97,0)	70,0 (50,0–86,0)	48,0 (35,0–59,0)
0	88,3 (65,0–97,0)	–	0,0023
1	70,0 (50,0–86,0)	0,0023	–
2	48,0 (35,0–59,0)	0,0001	0,0003

Tab. 3. Wyniki testów *post hoc* dla oceny różnic w stężeniu kreatyniny i klirensu kreatyniny u chorych z różnym stopniem dysfunkcji miąższu nerek



Ryc. 3. Związek pomiędzy funkcją nerki i ultrasonograficznymi objawami dysfunkcji miąższu

Analiza zmienności stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny wykazała znamienne różnice pomiędzy chorymi z różnymi stopniami dysfunkcji miąższu nerek ($p < 0,01$ dla obu parametrów). Wyniki testów *post hoc* zaprezentowano w tab. 3 i na ryc. 3.

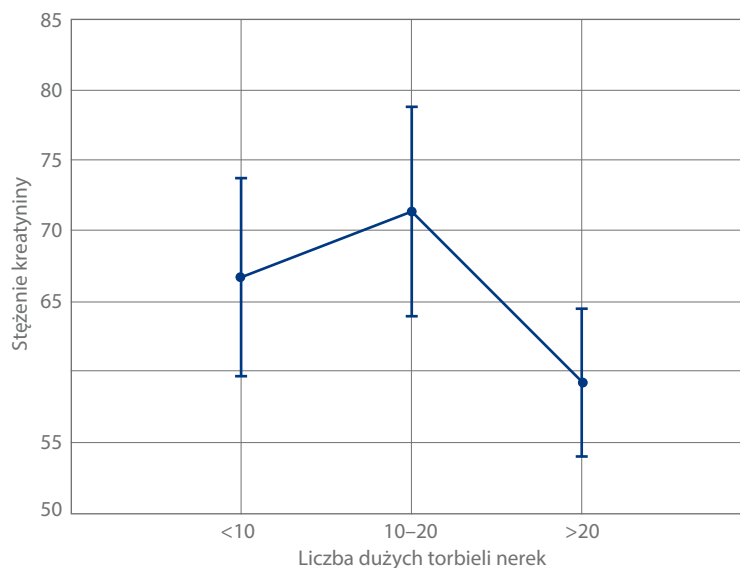
Badanie związku między liczbą torbieli, stopniem dysfunkcji miąższu nerek oraz stężeniem kreatyniny i klirensiem kreatyniny wykazało ich silną zależność, przy czym stopień dysfunkcji miąższu wykazywał silniejszy związek, co przedstawiono w tab. 4 i na ryc. 4.

Omówienie

Nasze badania wykazały, że dla klirensu kreatyniny wartość B liczby torbieli była dodatnia. To mogłoby sugerować,

że wraz ze wzrostem liczby torbieli wzrasta także klirens kreatyniny. Jednak analiza zmienności wykazała, że wartości klirensu kreatyniny różnią się znacznie u chorych z różną liczbą dużych torbieli – zwiększony klirens występował u chorych z 10–20 torbielami w porównaniu z pacjentami z większą liczbą torbieli. Ta rozbieżność może wynikać z relatywnie małej grupy chorych z liczbą torbieli zawierającą się w przedziale 10–20 (mniej niż 20% badanej grupy). U większości dzieci stwierdzono mniej niż 10 torbieli, a u przeważającej części dorosłych wykazano ich więcej niż 20.

ADPKD jest spowodowane przez mutacje genowe *PKD1* i *PKD2* (odpowiadają one za odpowiednio 85% i 15% przypadków). Mutacje genowe *de novo* są rzadkie, jednak nie można wykluczyć ADPKD u chorych z negatywnym wywiadem rodzinnym, u których stwierdzono torbiele ne-



Ryc. 4. Związek pomiędzy funkcją nerki i liczbą dużych torbieli nerek

Wskaźnik	Stężenie kreatyniny		Klirens kreatyniny	
	B	Wartość p	B	Wartość p
Liczba torbieli	0,1663	0,0311	6,1849	0,0256
Stopień upośledzenia funkcji mięszu	0,4078	0,0000	-15,2521	0,0000
R ²	0,3604		0,1790	
B – współczynnik regresji; R ² – współczynnik determinacji				

Tab. 4. Analiza regresji dla wskaźników funkcji nerek

rek⁽⁵⁾. Niezależnie od rodzaju mutacji genowej obraz ultradźwiękowy jest taki sam. Różnica polega na tym, że u chorych z wariantem *PKD1* torbiele rozwijają się wcześniej niż u osób z wariantem *PKD2*. Tempo wzrostu torbieli jest takie samo w obu grupach⁽⁶⁾.

U większości chorych z ADPKD funkcje nerek zostają zachowane aż do 4. lub 5. dekadę życia. Od czasu, gdy wystąpią pierwsze objawy niewydolności, do powstania obrazu schyłkowej niewydolności nerek mija z reguły 10 lat⁽⁷⁾. Przewidywanie szybkiego rozwoju niewydolności nerek u tych chorych jest bardzo ważne, pozwala bowiem uniknąć możliwych powikłań.

Większość badań dotyczących oceny ultrasonograficznej ADPKD dotyczy wyłącznie dorosłych. Zdecydowaliśmy się włączyć do badania dzieci w różnym wieku dla lepszego zrozumienia ultradźwiękowego obrazu nerek i oceny przyszłej ich funkcji.

Obrazowanie ultradźwiękowe odgrywa istotną rolę zarówno w rozpoznawaniu, jak i ocenie nasilenia ADPKD⁽⁸⁾. Wzrost torbieli wywołuje niedokrwienie mięszu nerki, co z kolei aktywuje układ renina–angiotensyna–aldosteron⁽⁹⁾. Dalej prowadzi to do stymulacji wzrostu torbieli, wzrostu oporów naczyniowych i zatrzymania sodu. Wynikiem tego jest zwłóknienie nerek, pogorszenie ich funkcji i potencjalnie rozwój ich schyłkowej niewydolności⁽¹⁰⁾.

Opublikowano prace, z których wynika, że wymiar podłużny nerki i jej całkowita objętość z uwzględnieniem wzrostu pacjenta (htTKV) są czynnikami prognostycznymi rozwoju niewydolności nerek u chorych z ADPKD. Badanie opublikowane przez konsorcjum ds. diagnostyki obrazowej w wielotorbielowości nerek (Consortium for Radiologic Imaging in Polycystic Kidney Disease) sugeruje, że u osób z htTKV >600 cc/m rozwinię się niewydolność nerek III stopnia w ciągu 8 lat⁽¹¹⁾. Bhutani i wsp. udowodnili, że długość nerki większa niż

16,5 cm może zostać użyta jako jedyny parametr pozwalający prognozować postęp choroby⁽¹²⁾. Parametry te są mierzalne w badaniu ultradźwiękowym – ten fakt, jak również wymienione wcześniej zalety badania USG podkreślają rolę ultrasonografii w prognozowaniu choroby i leczeniu chorego.

Należy zauważyć, że pomiary dokonywane przy pomocy USG są w dużym stopniu zależne od osoby przeprowadzającej badanie – w opublikowanych pracach znaleziono różnice pomiędzy pomiarami otrzymanymi w badaniach ultrasonograficznych a pomiarami uzyskanymi w badaniach metodą rezonansu magnetycznego^(13,14). Ocena morfologii nerek w badaniu USG jest łatwiejsza i może zostać przeprowadzona przez wyszkolony personel, certyfikowany w zakresie badania USG nerek⁽¹⁵⁾.

Różnicowanie ADPKD z torbielami powstającymi w wyniku innych chorób nerek może być trudne, szczególnie u chorych z pojedynczymi lub bardzo licznymi zmianami. Obraz ultrasonograficzny nerek u chorych z ADPKD różni się od obrazu torbieli nabytych innego pochodzenia. Ponieważ różnice te mogą być ciężkie do wychwycenia u chorych z licznymi torbielami, niezbędne jest bardzo dokładne przeprowadzenie badania, które pozwoli na uzyskanie jak najwięcej informacji o wartości diagnostycznej⁽¹⁶⁾.

Nasze badanie wykazało, że istnieje dodatnia korelacja pomiędzy funkcją nerek (mierzoną poprzez wzrost stężenia kreatyniny i spadek klirensu kreatyniny) a ultradźwiękowymi objawami dysfunkcji mięszu nerek, w tym wzrostem echogeniczności mięszu nerek, zmniejszeniem grubości warstwy korowej oraz brakiem zróżnicowania korowo-rdzeniowego. Podobne wyniki opublikowali Siddappa i wsp., którzy przeprowadzili badanie wśród pacjentów powyżej 30. roku życia⁽¹⁷⁾.

Wnioski

Badanie ultradźwiękowe nerek u chorych z ADPKD powinno składać się nie tylko z oceny wielkości nerki, ale również z oceny ultrasonograficznego stopnia dysfunkcji mięszu nerki i całkowitej liczby torbieli, ponieważ są to wiarygodne źródła informacji pozwalające na ocenę postępu choroby.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT: Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935–1980. *Am J Kidney Dis* 1983; 2: 630–639.
- Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E *et al.*: Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 205–212.
- Dell KM: The spectrum of polycystic kidney disease in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 339–347.
- Fick GM, Johnson AM, Strain JD, Kimberling WJ, Kumar S, Manco-Johnson ML *et al.*: Characteristics of very early onset autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1863–1870.

5. Reed B, McFann K, Kimberling WJ, Pei Y, Gabow PA, Christopher *K et al.*: Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 1042–1050.
6. Harris PC, Bae KT, Rossetti S, Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB *et al.*: Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3013–3019.
7. Franz KA, Reubi FC: Rate of functional deterioration in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23: 526–529.
8. Chang KS, Seung HK, Curie A: Grayscale and Doppler ultrasonographic findings reflecting disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Med Ultrasound* 2008; 16: 65–73.
9. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW: The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1091–1096.
10. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F: Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 153–163.
11. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D *et al.*: Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 479–486.
12. Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F, Mittal A, Grantham JJ, Torres VE *et al.*: A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88: 146–151.
13. Bakker J, Olree M, Kaatee R, de Lange EE, Moons KG, Beutler JJ *et al.*: Renal volume measurements: Accuracy and repeatability of US compared with that of MR imaging. *Radiology* 1999; 211: 623–628.
14. O'Neill WC, Robbin ML, Bae KT, Grantham JJ, Chapman AB, Guay-Woodford LM *et al.*: Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: The Consortium of Renal Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP). *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1058–1064.
15. O'Neill WC: Renal relevant radiology: Use of ultrasound in kidney disease and nephrology procedures. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 373–381.
16. Nahm AM, Ritz E: Acquired renal cysts. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1506–1508.
17. Siddappa JK, Singla S, Al Ameen M, Rakshith SC, Kumar N: Correlation of ultrasonographic parameters with serum creatinine in chronic kidney disease. *J Clin Imaging Sci* 2013; 3: 28.