

Pridobljena cistična bolezen ledvic Acquired cystic disease of the kidneys

Radovan Hojs *, Robert Ekart **

Ključne besede
ledvica cistična – ultrasonografija
ledvica, odpoved kronična
ledvične novotvorbe

Key words
kidney cystic – ultrasonography
kidney failure chronic
kidney neoplasms

Izvleček. Pridobljena cistična bolezen ledvic je pogosta pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo. Opisana je prevalenca in patogeneza. Bolezen nima večjega kliničnega pomena, razen če so pridruženi zapleti, med njimi predvsem možna maligna transformacija. Ledvični karcinom ima visoko pojavnost in je večinoma dlje časa asimptomatski. Ultrazvočni pregled je presejalna metoda izbire za odkrivanje bolnikov s pridobljeno cistično boleznijo ledvic in za odkrivanje morebitnih tumorskih sprememb ledvic.

Abstract. Acquired cystic disease of the kidney is common in patients with chronic renal failure. The authors present prevalence and pathogenesis of the disease, which is not of a great clinical importance unless accompanied by its complications, especially malignant transformation. The incidence of renal cell carcinoma, which usually remains asymptomatic, is high. Ultrasound is screening method of choice for detecting acquired cystic disease of the kidney and possible malignant alterations of the kidneys.

Uvod

Odkar je Dunnill s sodelavci (1) leta 1977 prvič opisal pridobljeno cistično bolezen ledvic (PCBL) in adenokarcinom ledvic pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s hemodializo (HD), je bilo o tem pojavu napisanih veliko člankov. Številne morfološke in klinične raziskave z uporabo računalniške tomografije in ultrazvoka so potrdile pogostnost tega bolezenskega stanja pri bolnikih na HD (2–8). PCBL je odvisna predvsem od trajanja hemodializnega zdravljenja, ne pa od narave ledvičnega obolenja. Navzoča je že tudi pri bolnikih z začetno ledvično odpovedjo (5, 9, 10). PCBL je torej le posledica kronične ledvične odpovedi in ne HD, kot so mislili predhodno. Tako je PCBL danes dobro znan zaplet kronične odpovedi ledvic, zdravljene bodisi konzervativno, z dializo (hemodializa in/ali peritonealna dializa) ali presaditvijo ledvic (1–3, 11, 12). Prevalenca in stopnja PCBL pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s HD ali kontinuirano ambulantno peritonealno dializo (CAPD) sta odvisni od časa trajanja dializnega zdravljenja (2, 3, 9, 12, 13). Sama PCBL je asimptomatska, pomembni pa so njeni zapleti, zlasti možna maligna transformacija in predrtje ciste z retroperitonealno krvavitvijo (1, 9, 12, 14–16).

Pridobljena cistična bolezen ledvic pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo

Za PCBL je značilen razvoj številnih s tekočino napoljenih cist v ledvicah bolnika s kronično ledvično odpovedjo, ki ni posledica policistične degeneracije ledvic (12, 17).

*As. dr. Radovan Hojs, dr. med., Oddelek za nefrologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2101 Maribor
** Robert Ekart, dr. med., Oddelek za nefrologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2101 Maribor

V nasprotju s policistično degeneracijo ledvic se ciste pri PCBL ne razvijejo v drugih organih (17). Sprejeti kriteriji za postavitev diagnoze PCBL temeljijo na prisotnosti od ene do petih cist v posamezni ledvici, ki so ugotovljene z ultrazvokom in/ali računalniško tomografijo (9, 12, 13, 18, 19) ali patoanatomsko, kot področje cist, ki zavzemajo več kot 25 % ledvičnega parenhima (12, 20). PCBL je bila opisana pri skoraj vseh ledvičnih obolenjih, ki povzročijo progresivno ledvično odpoved z izjemo policistične degeneracije ledvic (17). Narava bolezni, ki je povzročila končno odpoved ledvic nima pomena za razvoj PCBL (12, 17). Prav tako tudi starost nima vpliva na razvoj PCBL; cistične spremembe ledvic so opisali tudi pri otrocih zdravljenih s HD in CAPD (12, 13, 21). Poročajo o rasnih razlikah v prevalenci PCBL; črnci so bolj nagnjeni k razvoju cist kot Kavkazi (22). Opisana prevalenca PCBL v literaturi je med 35 in 79 % pri HD bolnikih (12, 13, 18, 20, 23, 24), med 29 in 54 % pri bolnikih, zdravljenih s CAPD (2, 25) in med 37 in 50 % pri bolnikih po presaditvi ledvice (26, 27). Prevalenca in stopnja PCBL pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih z dializo, sta odvisni od časa dializnega zdravljenja (2, 12, 13). Pri naših bolnikih smo opisali 33 % prevalenco cist pri bolnikih zdravljenih s HD do 1 leta, 57 % pri trajanju HD od 1 do 9 let in 100 % pri trajanju HD dlje kot 9 let, kar je v skladu z drugimi objavljenimi raziskavami (3). Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic se že pred dializnim zdravljenjem razvijejo ciste, opisana prevalenca PCBL pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo je od 7 do 22 % (9, 10). PCBL so opisali pri približno tretjini bolnikov s kronično ledvično odpovedjo pred začetkom zdravljenja s HD (9, 10). Po uspešni presaditvi ledvic so opisali regresijo pridobljenih cist (12, 28). Prevalenca PCBL med bolniki, zdravljenimi s HD ali CAPD, se ne razlikuje (7, 12).

Patogeneza

Ciste pri PCBL izvirajo iz hiperplastičnega epitelijskega proksimalnih tubulov (12, 29), kar je bilo dokazano z elektronskim mikroskopom, z analizo vsebine cist in z detekcijo izločanja hipurana v ciste (9, 12, 29–31). Hipuran lahko pride v ciste z glomerulno filtracijo in s tubulno sekrecijo, njegova količina v cistah pa ob tem bistveno presega tisto, ki bi lahko prišla le z glomerulno filtracijo (31). Glavni vir vsebine cist je transepitelijska sekrecija, eden glavnih sekretagogov je paratiroidni hormon, katerega koncentracija v krvi je zvišana pri bolnikih s kronično azotemijo (17). PCBL se razvije pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo sočasno z upadanjem ledvične funkcije. Glavni odgovor preživelih nefronov na izgubo funkcionalnega tkiva ledvice je njihova hipertrofija (1, 17). Med relativno dolgim obdobjem propadanja ledvičnega parenhima pa pride ob hipertrofiji epitelijskega še do njegove hiperplazije (17, 32). Anatomske spremembe, ki jih povzroči intenzivna fibroza intersticija, ovirajo normalni pretok urina skozi preživele dele tubula. Znotraj hiperplastičnih ledvičnih tubulov se zadržuje tekočina (17). Z nadaljnjim zmanjšanjem ledvične funkcije se pojavijo različni mitogeni dejavniki. Sem sodijo (17):

- spremembe v ravni plazemskih elektrolitov,
- zmanjšano izločanje protonov,
- akumuliranje agonistov adenilatne ciklaze in
- proizvodnja avtokrinih in parakrinih ravnih faktorjev.

V genetsko dovzetnih organizmih so ti kombinirani dejavniki dovolj, da aktivirajo latentne onkogene (17, 33). V procesu onkogeneze pa sodelujejo še drugi dejavniki (okolje, virusi itd.) (17).

Nekateri pa so mnenja, da je najpomembnejši faktor v razvoju PCBL uremično okolje (12). Ni še pojasnjena povezava med PCBL in nabiranjem depozitov beta-2 mikroglobulina okoli sten cist pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo in PCBL (12). Prav tako ni pojasnjena vloga nastanka beljakovinskih kamnov v zbiralcih (morebitna obstrukcija?) (1, 12), kot tudi ne vloga kristalov oksalata v stenah cist in intersticiju pri bolnikih s PCBL (1, 12).

Zapleti pridobljene cistične bolezni ledvic

Sama PCBL nima velikega kliničnega pomena, pomembni pa so njeni zapleti (12, 18). Opisali so hematurijo, tvorbo ledvičnih kamnov, okužbo cist; pomemben zaplet PCBL je predrtje cist z retroperitonealnimi krvavitvami; najpomembnejši pa je možna maligna transformacija (1, 9, 12, 14–16).

Krvavitev kot zaplet pridobljene cistične bolezni ledvic

Krvavitev v urinski trakt zaradi predrtja ciste ni redka pri bolnikih s PCBL (12). Pomembnejši zaplet je retroperitonealna krvavitev, ki nastane zaradi disekcije krvne žile v steni ciste ob njenem predrtju (12, 15, 16). V literaturi opisani bolniki z retroperitonealno krvavitvijo so bili mlajši, pogosteje moški, z velikimi cistami in dolgotrajnim zdravljenjem s HD ali CAPD (6, 12). 30 % teh bolnikov je imelo sočasno kot dodatni zaplet še ledvični tumor (12, 20).

Ledvični karcinom kot zaplet pridobljene cistične bolezni ledvic

Prevalenca in incidenca

Najpomembnejši klinični zaplet PCBL je maligna transformacija (1, 6, 9, 12). Najpogostejši tip tumorja pri PCBL je adenokarcinom (1, 2, 6, 7, 9, 12), opisan pa je tudi prehodnocelični ledvični karcinom (35, 36). Že Dunnill s sodelavci (1) je opisal invazivni ledvični adenokarcinom pri dializnih bolnikih s PCBL. Kasneje so še številni avtorji pri bolnikih iste vrste opisali ledvični karcinom (6, 32, 37–39). O njegovi prevalenci obstajajo zelo različni podatki. Pri dializnih bolnikih s PCBL so nekateri opisali prevalenco med 4 in 10 % (24, 40), drugi pa precej nižjo. Incidenca adenokarcinoma pri dializnih bolnikih je od 4-krat (41) do 40-krat (12) večja kot pričakovana incidenca adenokarcinoma v celotni populaciji.

Med dializnimi bolniki zdravljenimi na Oddelku za dializo bolnišnice Maribor od leta 1989, ko redno ultrazvočno pregledujemo dializne bolnike, še nismo našli adenokarcinoma (3, 34). Vendar pa je bilo število pregledanih dializnih bolnikov premajhno za oceno incidence in prevalence.

Pomemben je še podatek, da je imelo okoli 80 % bolnikov s končno ledvično odpovedjo, zdravljenih s HD, na obdukciji v skrčenih, cistično spremenjenih ledvicah adenome (41).

Maligni potencial teh adenomov je v posameznih primerih neznan. Znano je ločevanje adenomov in adenokarcinomov na osnovi velikosti tumorja. Tumor, manjši od 3 cm bi naj bil adenom, večji pa adenokarcinom. Vendar je takšna delitev umetna, saj je znano, da lahko metastazirajo tudi tumorji, manjši od 3 cm (18, 42). Nekateri avtorji so našli zelo visoko prevalenco vseh ledvičnih tumorjev pri dializnih bolnikih s PCBL (tumorji ne glede na velikost, nad in pod 3 cm): Bretan s sodelavci 9 % (32), Grantham in Levine 16,4 % (23) in Gehring s sodelavci celo 19 % (20). Pogostejši so pri moških; v raziskavi Ishikawe je bilo od vseh dializnih bolnikov s PCBL in adenokarcinomom 82 % moških (12). Pri bolnikih s PCBL je tveganje za razvoj adenokarcinoma ali drugega malignoma večje pri moških kot pri ženskah (12, 17). Nagnjenost za razvoj karcinoma je v povezavi z velikostjo ledvic (12).

Patologija

Ledvični tumorji pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo in PCBL so zelo pogosto bilateralni in multifokalni (12, 32). V ledvicah bolnikov s PCBL je razviden razvoj od benigne ciste do karcinoma (32). Majhne neoplazme izhajajo iz progresivne hiperplazije in displazije epitelija, ki obdaja stene cist (32). Invazivni karcinom pa lahko izvira tudi iz necističnega dela ledvice (38, 41). Opisali so karcinome, ki izhajajo iz svetlega tipa, iz granuliranega tipa in iz vretenastega tipa celic (41).

Možni vzroki karcinogeneze pri bolnikih s pridobljeno cistično boleznijo ledvic

Dializni bolniki so izpostavljeni nekaterim znanim karcinogenom:

- etilenoksidu (uporablja se za sterilizacijo dializatorjev),
- dietilheksilftalatu (PVC v sistemih za dializo) in
- nitrozaminom (v dializni tekočini).

Ni še znano, ali prihaja do nastanka lokalnih karcinogenov v ledvici in ali je njihova produkcija povečana ob ledvični odpovedi.

Klinična slika in diagnoza

Simptomi, povezani z ledvičnim karcinomom, so redki in se pojavijo le pri 14 % bolnikov (12). Klinično se ledvični karcinom kaže s hematurijo, z lumbalno bolečino in z vročino (12, 41). Včasih lahko tumor v področju ledvice tipljemo. Pri nekaterih bolnikih so opisali porast hematokrita, pri drugih pa njegov padec (12). Redko nastopi še hipertenzija. Zasevki se pojavijo v od 18 do 20 % (12, 17).

Visoka incidenca in malo ali nič simptomov ob že prisotnem karcinomu, opravičujeta redno presejevanje bolnikov, zdravljenih z dializo. Ultrazvočni pregled je dobra presejalna metoda za odkrivanje bolnikov s PCBL in za odkrivanje morebitnih tumorskih sprememb ledvic. Večina avtorjev meni, da so potrebni letni pregledi bolnikov, zdravljenih z dializo (23, 41), nekateri pa menijo, da je potrebno opraviti ultrazvočni pregled že takoj na začetku HD ali celo že leto pred začetkom HD (12). Metoda je dostopna, neinvazivna, cenena in ponovljiva. Je pa odvisna od preiskovalca in je relativno nezanesljiva pri odkrivanju zelo majhnih tumorjev (12). Zanesljivejši sta računalniška tomografija, ki pa je bis-

tveno dražja, prav tako pa je nezanesljiva pri majhnih tumorjih, in jedrska magnetna resonanca (41). V primeru suma na tumorski proces opravimo še renalno angiografijo. Večina adenokarcinomov bolnikov zdravljenih z dializo s PCBL je hipervaskularnih, redki so hipovaskularni (12).

Zdravljenje in prognoza

Ko je ledvični karcinom ugotovljen, je edino zdravljenje nefrektomija (12, 41). Ker je tumor pogosto bilateralen in multifokalen, bi bilo najbolje odstraniti obe ledvici. Posledici bilateralne nefrektomije sta huda anemija, katero lahko popravimo z aplikacijo eritropoetina in huda hipotenzija, na katero težko vplivamo (12). Obe negativno vplivata na kvaliteto življenja, zato se v praksi opravi le enostranska nefrektomija. Preostalo ledvico je potrebno nato redno opazovati (ultrazvok, računalniška tomografija) vsakih šest mesecev (12). Če je bolnik kandidat za presaditev, je potrebna bilateralna nefrektomija, presaditev pa je možna, če dve leti po nefrektomiji ni najti zasevkov (41).

Prognoza dializnih bolnikov s PCBL in adenokarcinomom je identična tisti pri populaciji z adenokarcinomom, ki nimajo ledvične odpovedi (5-letno preživetje je 35%) (22). Prognozo bistveno poslabša tumorska invazija ledvične vene (41). Ker pa danes najdemo ledvične karcinome pri presejevanju, so ti pogosto majhni in obstaja možnost, da je prognoza teh bolnikov boljša (12, 24), vendar dokončnega mnenja o tem še ni možno podati.

Zaključek

PCBL je pogosta tako pri bolnikih na HD kot tudi pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo pred dializnim zdravljenjem. Prevalenca in stopnja PCBL sta neodvisni od oblike dializnega zdravljenja končne odpovedi ledvic (HD in/ali CAPD).

Sama PCBL je nepomembna, pomembni pa so njeni zapleti, zlasti predrtja cist z retroperitonealnimi krvavitvami in maligna transformacija. Zapleti so danes vse pomembnejši zaradi naraščajočega števila bolnikov, zdravljenih z dializo.

Ledvični karcinom, najpomembnejši zaplet PCBL, ima visoko incidenco in prevalenco pri dializnih bolnikih s PCBL. Običajno je asimptomatski. Zaradi tega je potrebno redno presejevanje bolnikov s PCBL. Dobra presejalna metoda za odkrivanje bolnikov s PCBL in morebitnih tumorjev ledvic je ultrazvok.

Literatura

1. Dunnill MS, Millard PR, Oliver D. Acquired cystic disease of the kidney: a hazard of long term intermittent maintenance haemodialysis. *J Clin Pathol* 1977; 30: 868–78.
2. Thomson BJ, Jenkins DAS, Allan PL, Elton RA, Winney RJ. Acquired cystic disease of kidney in patients with end-stage chronic renal failure: a study of prevalence and etiology. *Nephrol Dial Transplant* 1986; 1: 39–43.
3. Hojs R, Hojs J. Pridobljena cistična bolezen ledvic pri bolnikih na kronični hemodializi. *Zdrav Vestn* 1992; 61: 241–3.

4. Thompson BJ, Jenkins DAS, Allan PL, et al. Acquired cystic disease of the kidney: an indication for renal transplantation? *BMJ* 1986; 293: 1209–10.
5. Bommer J, Waldherr R, Van Kaick G, Srauss L, Ritz E. Acquired renal cysts in uremic patients. In vivo demonstration by computed tomography. *Clin Nephrol* 1980; 14: 299–303.
6. Ishikawa I, Saito Y, Shikura N, Kitada H, Shinoda A, Suzuki S. Ten year prospective study on development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Am J Nephrol* 1990; 16: 452–8.
7. Jenkins DAS, Temple RM, Winney RJ, Allan PL, Notgi A, Wild SR. Effect of treatment mode on the natural history of acquired cystic disease of the kidney in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 613–7.
8. Endreny R, Cronan J, Chazan JA. Acquired cystic disease. *Nephron* 1990; 55: 222.
9. Mickish O, Bommer J, Bachmann S, Waldherr R, Mann JFE, Ritz E. Multicystic transformation of kidneys in chronic renal failure. *Nephron* 1984; 38: 93–9.
10. Hojs R. Pridobljena cistična bolezen ledvic pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 423–5.
11. Ishikawa I, Shikura N, Kitada H, Yuri T, Shinoda A, Nakazawa T. Severity of acquired renal cysts in native kidneys and renal allografts with long standing poor function. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 18–24.
12. Ishikawa I. Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications. *Nephron* 1991; 58: 257–67.
13. Ishikawa I, Saito Y, Onouchi Z, et al. Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic haemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1980; 14: 1–6.
14. Ratcliffe PJ, Dunnill MS, Oliver D. Clinical importance of acquired cystic disease of the kidney in patients undergoing dialysis. *BMJ* 1983; 287: 1855–8.
15. Shalhoub RJ. Retroperitoneal bleeding and dialysis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 829.
16. Milutinovich J, Follete WC, Scribner BH. Spontaneous retroperitoneal bleeding in patients on chronic haemodialysis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 189–92.
17. Grantham JJ. Acquired cystic kidney disease. *Kidney Int* 1991; 40: 143–52.
18. Ishikawa I. Uremic acquired cystic disease of the kidney. *Urology* 1985; 26: 101–8.
19. Jabour BA, Ralls PW, Tang WW, et al. Acquired cystic disease of the kidneys: Computed tomography and ultrasonography appraisal in patients on peritoneal and hemodialysis. *Invest Radiol* 1987; 22: 728–32.
20. Gehring JJ jr, Gottheiner TI, Swenson RS. Acquired cystic disease of the end-stage kidney. *Am J Med* 1985; 79: 609–20.
21. Leichter HE, Dietrich R, Salusky IB, et al. Acquired cystic kidney disease in children undergoing long-term dialysis. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 8–11.
22. Matson MA, Cohen EP. Acquired cystic kidney disease: Occurrence, prevalence and renal cancers. *Medicine* 1990; 69: 217–26.
23. Grantham JJ, Levine E. Acquired cystic disease: replacing one kidney disease with another. *Kidney Int* 1985; 28: 99–105.
24. Hughson MD, Buchwald D, Fox M. Renal neoplasia and acquired cystic kidney disease in patients receiving long-term dialysis. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 592–601.
25. Bommer J, Ritz E, Waldherr R, Mion C, Slingeneyer A. Acquired multicystic transformation of kidneys. *Contrib Nephrol* 1985; 48: 189–95.
26. Vaziri ND, Darwish R, Martin DC, Hostetler J. Acquired renal cystic disease in renal transplant recipients. *Nephron* 1984; 37: 203–5.
27. Manns RA, Burrows FGO, Adu D, Michael J. Acquired cystic disease of the kidney: ultrasound as the primary screening procedure. *Clin Radiol* 1990; 41: 248–9.
28. Ishikawa I, Yuri T, Kitada H, Shinoda A. Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation. *Am J Nephrol* 1983; 3: 310–4.
29. Ishikawa I, Horiguchi T, Shikura N. Lectin peroxidase conjugate reactivity in acquired cystic disease of the kidney. *Nephron* 1989; 51: 211–4.
30. Ishikawa I. Unusual composition of cyst fluid in acquired cystic disease of the end-stage kidney. *Nephron* 1985; 41: 373–4.

31. Ishikawa I, Saito Y, Shikura N, et al. Excretion of hippuran into acquired renal cysts in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 1989; 52: 110–1.
32. Bretan PN, Busch MP, Hricak H, Williams RD. Chronic renal failure: a significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 1871–9.
33. Kumar R, Sukumar S, Barbacaid M. Activation of ras oncogenes preceding the onset of neoplasia. *Science* 1990; 248: 1101–4.
34. Hojs R. Naravni potek pridobljene cistične bolezni ledvic pri bolnikih na kronični hemodializi: prospektivna raziskava. *Zdrav Vestn* 1993; 62: 191–3.
35. Rahilly MA, Jenkins DAS, Carey FA. Urothelial neoplasia complicating acquired cystic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl* 1992; 7: 1136–8.
36. Gračner T, Hojs R, Požar A. Tranziciocelularni karcinom ledvice pri bolniku s končno odpovedjo ledvic, zdravljenim s hemodializo. *Zdrav Vestn* 1994; 63: 387–8.
37. Krempien B, Ritz E. Acquired cystic transformation of the kidneys of haemodialysed patients. *Virchows Arch* 1980; 386: 189–200.
38. Fayemi AO, Ali M. Acquired renal cysts and tumors superimposed on chronic primary kidney disease. An autopsy study of 24 patients. *Pathol Res Pract* 1980; 168: 73–83.
39. Scanlon MH, Karasick SR. Acquired renal cystic disease and neoplasia: complication of chronic hemodialysis. *Radiology* 1983; 147: 837–8.
40. Faber M, Kupin W. Renal cell carcinoma and acquired cystic kidney disease after renal transplantation. *Lancet* 1987; 1: 1030–1.
41. Noronha IL, Ritz E, Waldherr R, Stein G, Fassbinder W. Renal cell carcinoma in dialysis patients with acquired renal cysts. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 763–9.
42. Evins SC, Varner W. Renal adenoma-a misnomer. *Urology* 1979; 13: 85–6.

Prispelo 6. 5. 1996