

Parapelvické cysty ledvin

doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Nefrologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Parapelvické cysty ledvin se nachází v oblasti ledvinné pánvičky. Jsou většinou asymptomatické a zjištěné náhodně na ultrazvuku ledvin, výjimečně mohou vést k symptomům, jako jsou bolesti v bedrech při obstrukci vývodných močových cest, k hematurii nebo infekci. K jejich definitivní diagnóze je někdy nutné provést CT vyšetření s kontrastní látkou a vylučovací fází. Parapelvické cysty mohou být součástí dědičných polycystických chorob ledvin. Dále jejich výskyt byl častěji popsán u Fabryho choroby.

Klíčová slova: cysty ledvin, diagnostika, dědičná cystická onemocnění, Fabryho choroba.

Parapelvic renal cysts

Parapelvic renal cysts are found in the area of the renal pelvis. They are usually asymptomatic and found incidentally on renal ultrasound; exceptionally, they may result in symptoms such as lumbar pain with lower urinary tract obstruction, haematuria, or infection. A definitive diagnosis sometimes requires an excretory phase CT scan with contrast medium. Parapelvic cysts can be a part of hereditary polycystic kidney disease. Moreover, they have been described to occur more frequently in Fabry disease.

Key words: renal cysts, diagnosis, hereditary cystic diseases, Fabry disease.

Úvod

Jednoduché renální cysty jsou nejčastější lézí ledvin diagnostikovanou při náhodném ultrazvukovém vyšetření. Jednoduchá renální cysta je definována na ultrazvuku jako anechogenní masa s tekutým obsahem, s jemnou stěnou, bez sept a bez měkkotkáňových nodulů. Incidence jednoduchých cyst roste s věkem, u dětí jsou zcela ojedinělé, u 80letých pacientů se vyskytují až ve 40 % případů. Jednoduché cysty jsou častější u pacientů s chronickou renální insuficiencí, cysty se nachází až u čtvrtiny dialyzovaných pacientů.

Výskyt

Parapelvické cysty se nacházejí v oblasti pánvičky při odstupu kalichů. Jedná se většinou o jednoduché cysty, často větších rozměrů, neúplně obklopené renálním parenchymem. Etiologicky se uvažovalo o lymfangiectázii nebo lymfatické obstrukci způsobené

nespecifickým zánětem. U dětí je jejich výskyt vzácný, u dospělých tvoří až 6 % renálních cyst. Prevalence koreluje s věkem a mužským pohlavím. Asi ve 20% se mohou parapelvické cysty vyskytovat bilaterálně. Jejich výskyt nevede ke zhoršení renální funkce.

Symptomy

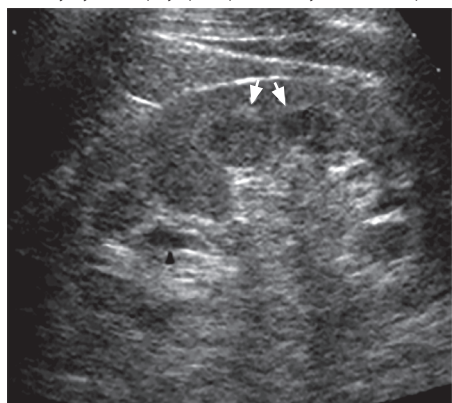
Parapelvické renální cysty jsou často asymptomatické a jsou náhodně zjištěny při ultrazvukovém vyšetření ledvin. Tyto cysty jsou v blízkosti vývodného močového systému a cév, což může vést k různým komplikacím. V některých případech mohou způsobovat bolesti a tlaky v lumbální oblasti. Při větší velikosti mohou vést k obstrukci výtokového traktu a hydronefróze. U pacientů jsou častěji zjištěny infekce močových cest, i pyelonefritidy, urolitiáza, mikroskopická (vzácně i makroskopická) hematurie. Ischemie renálního parenchymu vede k aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron a k rozvoji arteriální

hypertenze. Jako v jiných cystách se v nich může rozvíjet maligní tumor.

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Parapelvické cysty jsou nejčastěji náhodně zachyceny na ultrazvuku ledvin (Obr. 1). Na prvním místě je nutné rozlišit parapelvické cysty od hydronefrózy (1). Na ultrazvuku bývají při hydronefróze patrné hypoechogenní oblasti, květákovitého vzhledu z dilatovaných kalichů, dilatovaná pánvička i subrenální úsek močovodu. K jednoznačnému rozlišení je však v mnoha případech nutné provést vyšetření s kontrastní látkou, dnes nejčastěji CT vyšetření, s vylučovací fází. Parapelvické cysty jsou hypodenzní, neenhancující léze na CT scanech. Při eventuálním vyšetření MR vykazují snížený signál v T1 vážených obrazech a zvýšený signál v T2 vážených obrazech bez abnormálního enhancementu po kontrastu. Na CT je možné odlišit i renální lipomatózu sinů.

Obr. 1. Ultrazvukové vyšetření levé ledviny – kortikální cysty (bílé šipky), parapelvická cysta (černá šipka)



Dědičné choroby ledviny a výskyt parapelvických cyst

Parapelvické cysty byly častěji popsány u Fabryho choroby, mohou být přítomny i v rámci polycystózy ledvin u řady dědičných polycystických chorob ledvin (Tab. 1). Diagnostika dědičného onemocnění ledvin umožňuje v některých případech i léčbu (2). Parapelvické cysty se mohou vyskytovat i u **autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin** (ADPKD), i když typický je výskyt cyst v kůře ledvin, hlavně na začátku onemocnění. Parapelvické cysty se u dospělých pacientů mohou vyskytovat i u **tuberózní sklerózy a von Hippel Lindauovy choroby**. Parapelvické cysty mohou u těchto pacientů přispívat k tlakovým bolestem při hydronefrozě, způsobovat hematurii a zhoršovat kompenzaci hypertenze.

Z dědičných chorob ledvin byl výskyt parapelvických cyst nejčastěji popsán u **Fabryho choroby**. Fabryho choroba je vzácné dědičné onemocnění patřící mezi lysosomální choroby ze stádání. Je způsobeno mutací genu pro enzym α -galaktosidázu A, který se účastní odbourávání glykosfingolipidů. Gen je lokalizován na chromozomu X (*GLA gen*), mutace způsobuje absolutní nebo relativní nedostatek enzymu a jeho důsledkem je hromadění globotriaosylceramidu (Gb3) v lysosomech buněk různých tkání a jejich poškození. Prevalence choroby se odhaduje na jeden případ na 40 tisíc nově narozených chlapců a 20 tisíc nově narozených dívek. Ke stádání dochází již intrauterinně. Akumulace Gb3 vede postupně k poškození tkání a následně k orgánovému selhání. Klasická forma choroby se projevuje již v dětství postižením periferní nervové soustavy (bolestmi, pálením

dlaní a chodidel, gastrointestinálními příznaky – nejčastěji projevy dráždivého tračníku). Časté je snížené pocení (hypohidróza), u dětí se mohou objevit febrilie nejasné etiologie (občas i hypertermické krize). Později vznikají až u 80 % dospělých kožní léze tzv. angiokeratomy. Ve druhém a třetím deceniu se přidává postižení srdce (hypertrofická kardiomyopatie, poruchy srdečního rytmu, vzácně i postižení srdečních chlopní) a také postižení ledvin, které vede k jejich terminálnímu selhání. Častěji se vyskytují také cévní mozkové příhody. Nejčastěji jsou popsány ischemické mozkové příhody již okolo 3. dekády. Může se vyskytovat i mozkové krvácení. Časté jsou projevy vertebrobazilární insuficience. Typické je postižení očí (tzv. cornea verticillata).

Postižení ledvin se vyskytuje u většiny mužů a části žen. Mikroalbuminurie bývá přítomna u těžších forem již u dětí. Svým vývojem může připomínat diabetickou nefropatii. Mikroalbuminurie progreduje do proteinurie, ale málokdy se setkáváme s nefrotickou proteinurií. Mikroskopická hematurie je vzácná. Arteriální hypertenze se rozvíjí u více než 60 % pacientů, bývá spíše mírnější a většinou je přítomna až od stadia 3 chronické renální insuficience. K renálnímu selhání dochází mezi třetím až pátým deceniem (v průměru 36.–38. rok věku). Diagnózu potvrdíme stanovením aktivity enzymu α -galaktosidázy A v plazmě nebo leukocytech. U žen se však hodnoty aktivity enzymu mohou překrývat s hodnotami u zdravé populace a diagnózu je třeba potvrdit molekulárně genetickým vyšetřením.

Parapelvické cysty byly zjištěny metodou CT nebo MR až u 50 % pacientů s Fabryho chorobou. V multicentrické studii byly detekovány parapelvické cysty ultrazvukem u 28,9 % pacientů s Fabryho chorobou a jen u 1,1 % kontrol (3). Pokud jsou tedy zjištěny parapelvické cysty ledvin, je vždy dobré v případě výskytu výše zmíněných příznaků a nálezů na Fabryho chorobu pomyslet a pacienta odeslat do centra pro Fabryho chorobu na II. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Enzym-substituční terapie (ERT, enzyme replacement therapy) je dostupná v posledních dvaceti letech. Na trhu existují dva preparáty, agalsidáza beta a agalsidáza alfa, rozdíly ve složení jsou minimální, liší se pouze v glykosylaci a v doporučené dávce. Lék se podává v nitrožilní infuzi 1× za 14 dní. Tolerance léku je zpravidla dobrá, ale mohou se vyskytnout nežádoucí účinky a alergické reakce. Léčba je finančně velmi nákladná. U některých pacientů s některými záměnnými mutacemi je možné podávat chaperony (migalastat), které vazbou na alfa galaktosidázu zvyšují její účinnost.

ADPKD představuje nejčastější dědičné onemocnění ledvin. Na světě se vyskytuje 12,5 milionů pacientů s touto chorobou. Celkem 50 % pacientů dospěje do terminálního stadia selhání ledvin v šesté dekádě života. Pacienti s ADPKD tvoří 8–10 % dialyzované populace, ADPKD je čtvrtou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. U 75 % rodin je ADPKD způsobena mutací genu *PKD1* na krátkých raménkách 16. chromozomu (16p13.3). Mutace genu *PKD2* na dlouhých raménkách 4. chromozomu (4q21–q23) jsou

Tab. 1. Diferenciální diagnostika renálních cyst

Onemocnění	Gen	Přenos	Manifestace
Jednoduché cysty	–	–	Cysty u ledvin bez anomálií
Parapelvické cysty	–	–	Cysty u renální sinu – možná obstrukce pánevičky nebo ureteru
Získaná cystická choroba ledvin	–	–	Cysty u pacientů s renální insuficiencí, zmenšené ledviny
Fabryho choroba	<i>GLA</i>	XR	Cysty u renálního sinu častěji
Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin	<i>PKD1, PKD2, GANAB, DNAJB11, ALG9</i>	AD	Mnohočetné cysty hlavně v kůře ledvin, často zvětšené ledviny
Autozomálně recesivní polycystická choroba ledvin	<i>PKHD1</i>	AR	U dětí, často zvětšené ledviny, mnohočetné cysty
Tuberózní skleróza	<i>TSC1, TSC2</i>	AD	Jako u ADPKD, nebo angiomyolipomy ledvin
Von Hippel-Lindauova choroba	<i>VHL</i>	AD	Cysty ledvin, riziko maligního tumoru
Nefronoftiza	<i>NPH1-20</i>	AR	Drobné cysty ledvin, častěji juxtamedulárně
Houbovitá ledvina	–	–	Rozšíření sběrných kanálů, na USG jako parapelvické cysty

odpovědný za onemocnění asi u 14 % rodin. K selhání ledvin dochází při nosičství mutace genu *PKD1* v průměru ve věku 58,1 roku a u nositelů mutace *PKD2* ve věku 79,9 roku. Bylo popsáno více než 2 000 mutací v těchto genech. U genu *PKD1* závisí klinický průběh i na typu mutace, záměnné mutace jsou spojeny s lepší prognózou než mutace vedoucí ke krátkému polycystinu. Obecně až 30 % pacientů se záměnnými mutacemi genu *PKD1* a *PKD2* nemusí být ještě ve věku 80 let dialyzováno. V posledních letech byly u 10 % rodin bez zjištěných mutací v *PKD* genech nalezeny další tři geny (*GANAB*, *DNAJB11*, *ALG9*), jejichž mutace jsou spojeny s polycystózou ledvin. Ledviny bývají spíše menší, klinický průběh je mírnější, často nekončí renálním selháním. Bývá přítomna těžší jatrní polycystóza.

U pacientů trpících ADPKD se až do stadia 3 chronického selhání ledvin (do glomerulární filtrace 1 ml/s) doporučuje příjem tekutin okolo 3–4 litrů vody denně. Cílem je průměrná osmolalita moči 250 mOsm/kg, aby došlo k poklesu sekrece vazopresinu, který se váže na cysty ledvin a zvyšuje sekreci tekutin do cyst. Je to jistě také dobrá prevence vzniku nefrolitiázy, jejíž výskyt je u ADPKD zvýšen. Na prvním místě je jistě striktní kontrola krevního tlaku od dětství. Ve stadiu CKD 1–2 (eGFR nad 60 ml/min/1,73 m²) je doporučený krevní tlak do 110/70 mm Hg. V první řadě podáváme inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), po nich následují sartany. Kombinace ACEI a sartanů je u pacientů s ADPKD i ve stadiu CKD 3 a 4 bezpečná, jak prokázala studie HALT (4). Striktní kontrola krevního tlaku vedla ke zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin a snížení kardiovaskulárního rizika. Inhibitor receptoru V2 pro vazopresin tolvaptan zpomaluje růst cyst a rychlost ztráty funkce ledvin. Tolvaptan snižuje cAMP vázanou sekreci tekutin do cyst. V největší studii s tolvaptanem TEMPO 3:4 došlo u 1 500 pacientů během tříletého sledování k významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin (2,8 % při léčbě tolvaptanem versus 5,5 % při podávání placeba) a ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace (-2,72 ml/min/1,73 m²/rok versus -3,7 ml/min/1,73 m²/rok) (5). Léčba tolvaptanem výrazně zmírnila bolesti v bocích a bedrech – původně jimi trpělo 50 % pacientů, po zavedení léčby pak bolesti přetrvávaly u 10 % nemocných. Částečně to

bylo způsobeno sníženým výskytem infekcí cyst, makroskopické hematurie a nefrolitiázy u pacientů léčených tolvaptanem. Následné analýzy dospívají k závěru, že tolvaptan v průměru oddaluje dobu konečného selhání ledvin o 6,5 roku a dobu přežití prodlužuje o 2,6 roku. Od podzimu 2019 je tolvaptan k dispozici k léčbě pacientů s ADPKD i v České republice. V současné době jsou k léčbě přípravkem tolvaptanem indikováni pacienti s ADPKD starší 18 let (do 55 let) ve stadiu CKD3 (eGFR dle CDK EPI 0,5–1 ml/s) a s dokumentovaným poklesem eGFR -3 ml/min/1,73 m²/1 rok během 4 let. Podélný rozměr ledvin hodnocený ultrazvukem by měl přesahovat 16,5 cm.

Výskyt **tuberózní sklerózy (TS)** se odhaduje na 1:10 000 obyvatel. TS je autozomálně dominantní onemocnění s multiorgánovým postižením vyznačujícím se přítomností tumorózních útvarů charakteru hamartomů. Spontánní mutace se vyskytují s vysokou frekvencí a zodpovídají za 70 % případů TS. TS je geneticky heterogenní onemocnění, genovým podkladem jsou mutace genu *TSC1* v oblasti chromozomu 9q34, druhý gen pro TS (*TSC2* gen) je lokalizován na 16. chromozomu v blízkosti genu *PKD1*. Delece postihující jak *TSC2*, tak *PKD1* gen byly prokázány u pacientů s těžkým cystickým postižením ledvin. Postižení ledvin v rámci TS je běžné. K hlavním projevům patří angiomyolipomy, cysty (3–5 %) a maligní tumory ledvin (1–3 %). Pokud je přítomna polycystóza ledvin, manifestuje se často již v dětském věku a vede časně k selhání ledvin. Angiomyolipomy jsou hlavními představiteli hamartomů u TS, obvykle jsou mnohočetné a bilaterální. Nachází se až u 80 % pacientů po 10. roce věku. Klinicky se mohou projevit především krvácením (makroskopická hematurie, krvácení do nádoru či retroperitoneální krvácení) a příznaky podmíněné tlakem nádoru (bolestivost v bederní krajině či břišní oblasti, arteriální hypertenze, renální insuficience). Dále postupně nahrazují funkční tkáň ledvin a dochází k rozvoji renální insuficience. Ledvinné angiomyolipomy jsou benigní léze a obvykle nevyžadují léčbu. Velikost angiomyolipomů, obvykle velikost nad 4 cm, ohrožuje pacienty mohutným retroperitoneálním krvácením. Nyní je u těchto pacientů možná léčba everolimem, imunosupresivem, které významně zmenšuje velikost angiomyolipomů (studie EXIST-II).

Cysty ledvin i parapelvické se mohou vyskytovat i u **Von Hippelovy-Lindauovy choroby (VHL)**, což je multisystémové neoplastické onemocnění s autozomálně dominantní dědičností, které se projevuje karcinomem ledvin vyvíjejícího se v cystách, tumory očí, mozku, míchy, nadledvin a pankreatu. Prevalence VHL se pohybuje mezi 1:30–50 000. *VHL* gen (3 exony) se nalézá na krátkém raménku chromozomu 3 (3p25–26). Mutace genu pro VHL byly prokázány jak u pacientů s VHL, tak i u pacientů se sporadickým výskytem karcinomu ledvin (karcinom ze světlých buněk), což naznačuje význam tohoto genu v patogenezi karcinomu ledvin. VHL je způsobena inaktivací tumor-supresorového *VHL* genu. Metodou volby jsou chirurgické zákroky prováděné se snahou šetřit ledvinnou tkáň. Nyní vypadá nadějně pro pacienty s VHL perorální preparát belzutifan, inhibitor HIF-2 alfa (hypoxia inducible factor).

U dětí může být výskyt cyst i u vzácných dědičných chorob, jako je **autozomálně recesivní polycystická choroba ledvin (ARPKD) a nefronoftíza (NPH)**. Výskyt ARPKD se odhaduje v České republice na 1:20 000 živě narozených dětí. Gen zodpovědný za ARPKD *PKHD1* je lokalizován na 6. chromozomu a kóduje membránový protein polyduktin (nazývaný také fibrocystin), který je tvořen 4 074 aminokyselinami. Nejzávažnější případy postižení plodů se vyznačují zvětšenými ledvinami se zvýšenou echogenitou a přítomností oligohydramnie v důsledku narušeného vylučování moči.

ARPKD může naznačit nález při ultrazvukovém vyšetření plodu po 20. týdnu těhotenství. Sonograficky lze u postižených novorozenců prokázat symetricky zvětšené, difúzně echogenní ledviny, se špatným odlišením od okolních orgánů a neostrým ohraničením kůry, dřeně a ledvinového sinu. Na podkladě ultrazvukového obrazu však nelze jednoznačně rozlišit ARPKD a ADPKD. U pacientů, u kterých se ARPKD manifestuje až během dětství, bývá progresse renální insuficience pomalejší. Parapelvické cysty se mohou vyskytnout zcela výjimečně, jako součást těžkého polycystického postižení ledvin. Dlouhodobé přežití lze prodloužit účinnou léčbou systémové a portální hypertenze a náhradou funkce ledvin. NPH je geneticky heterogenní onemocnění

s autozomálně recesivním typem přenosu. Asi 50 % případů nefronoftyzy je podmíněno defekty genu *NPH1* (na chromozomu 2q). Asi u 65 % případů lze prokázat rozsáhlé homozygotní delece v tomto genu. Gen *NPH1* kóduje protein označovaný jako nefrocystin. Ten se uplatňuje jak v adhezích s okolními buňkami, tak s cytoskeletem buňky. Dále bylo popsáno dalších 20 *NPH* genů, které mohou NPH způsobovat. NPH je příčinou chronického selhání ledvin u dětí a adolescentů zhruba v 6–15 % případů. Klinická symptomatologie se objevuje kolem 4. roku věku. Obvykle se projevuje polyurií a polydipsií. U většiny pacientů s renální nedostatečností se vyvíjejí výrazné ztráty soli močí, u třetiny pacientů se vyvíjí anémie ještě před vznikem renální insuficience, pravděpodobně v důsledku poruchy produkce erytropoetinu peritubulárními fibroblasty. U dětí s NPH ve stadiu chronické renální nedostatečnosti lze na ultrazvuku prokázat cystické změny hlouběji, v oblasti přechodu kůry a dřeně v ledvinách o normální či zmenšené velikosti. Parapelvické cysty nebyly u pacientů

s NPH popsány častěji. U autozomálně dominantní tubulointersticiální nefritidy (dříve medulární dřeňová cystická choroba ledvin) byly cysty popsány u třetiny pacientů a výskyt parapelvických cyst není častější.

Parapelvické cysty mohou imitovat na ultrazvuku ledvin i **houbovitou ledvinu**. Jedná se ale o vývojovou anomálii způsobenou rozšířením sběrných kanálků v ledvinách. Pacienti bývají dlouho asymptomatictí, komplikace jako nefrolitiáza, hematurie nebo infekce se většinou objeví až po 40. roce věku. Konkrementy jsou nejčastěji z kalcium fosfátu nebo v kombinaci s kalcium oxalátem. Hematurie se může vyskytovat nezávisle na nefrolitiáze. Diagnóza je založena na nálezů na CT vyšetření s kontrastní látkou. Terapeuticky je doporučován vysoký příjem tekutin. U pacientů s hyperkalciurií se podávají thiazidy.

Renální lymfangiomatóza je benigní vývojová malformace lymfatických kanálků v ledvinách. Nejčastěji bývá v oblasti hilu. Typický nález na CT je výskyt malých parapelvických cyst. Většinou se jedná o asympto-

matickou anomálii. U některých žen se může v těhotenství rozšířit až do okolí ledvin a dojít i k rozvoji ascitu.

Terapie

Parapelvické cysty jsou většinou asymptomatické, nevyžadují žádné zákroky. Mohou být součástí řady dědičných onemocnění, u kterých je často již možné terapeutické ovlivnění. Pokud jsou parapelvické cysty symptomatické, jsou ke zvážení minimálně invazivní výkony jako aspirace či skleroterapie. Protože jsou uloženy hlouběji než běžné cysty, může být problém s poraněním cév nebo vývodného močového systému. Sklerotizující agens mohou výjimečně vést k retroperitoneálnímu zánětu. Větší rizika u parapelvických cyst představuje i laparoskopická excize cyst, dekortikace a ablace. Na druhou stranu, vzhledem k blízkosti renální pánvičky, je možné využít flexibilní ureteroskop a provést vnitřní drenáž těchto cyst.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Ma TL, Neild GH. Parapelvic cyst misdiagnosed as hydro-nephrosis. Clin.Kidney. 2013;6(2):238-239.
2. Capuano I, Buonanno P, Riccio E, et al. Parapelvic cysts: an imaging marker of kidney disease potentially leading to the diagnosis of treatable rare genetic disorders?

- A narrative review of the literature. J Nephrol. 2022;35(8): 2035-2046.
3. Pisani A, Anicchiario LP, Pellegrino A, et al. Parapelvic cysts, a distinguishing feature of renal Fabry disease. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(2):318-323.

4. Schrier RW, Abebe Z, Perrone RD, et al. Blood pressure in early ADPKD. N Engl J Med. 2014;371(24):2255-2266.
5. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tempo 3 : 4 Trial Investigators: Tolvaptan in patients with ADPKD. N Engl J Med. 2012;365(25):2407-2418.