

ARTYKUŁY POGLĄDOWE (REVIEW PAPERS)

Nerkowe przyczyny krwimoczcu

(Renal causes of haematuria)

M Walentowicz ^{1,A,D}, D Krzemiński ^{1,C,F}, Z Kopański ^{1,2,E}, M Liniarski ^{1,B}, J Tabak ^{1,B}, S Dyl ^{1,B}, K Kieczka-Radzikowska ^{1,B}, M Mazurek ^{1,B}

1. Collegium Masoviense – Wyższa Szkoła Nauk o Zdrowiu
2. Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

Abstract – The authors have discussed the renal causes of haematuria. They have characterised the selected epidemiological, pathomorphological, and clinical aspects of malignant kidney tumours in adults. They have paid attention to the genetic background of their development and emphasised the fact that the beginning of the sickness is very often accompanied by no symptoms. They have also underlined the occurrence of paraneoplastic syndromes accompanying malignant kidney tumours. They have proceeded on to explain the most common malignant tumour in children – Wilms' tumour. Subjected to analysis were also: kidney injuries, kidney vessels diseases, renal vein thrombosis, renal tuberculosis.

Key words - renal causes of haematuria.

Streszczenie - Autorzy omówili nerkowe przyczyny krwimoczcu. Scharakteryzowali wybrane aspekty epidemiologiczne, patomorfologiczne i kliniczne nowotworów złośliwych nerek u dorosłych, zwrócili uwagę na tło genetyczne ich rozwoju, podkreślili często bezobjawowy początek choroby, oraz występowanie zespołów paraneoplastycznych towarzyszących nowotworom złośliwym nerek. Następnie omówili najczęściej występujący nowotwór złośliwy u dzieci – guz Wilmsa. Przedmiotem analizy były także urazy nerek, choroby naczyń nerkowych, zakrzepica żył nerkowych, gruźlica nerek.

Słowa kluczowe - nerkowe przyczyny krwimoczcu.

Wkład poszczególnych autorów w powstanie pracy - A-Koncepcja i projekt badania, B-Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C-Analiza i interpretacja danych, D-Napisanie artykułu, E-Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F-Ostateczne zatwierdzenie artykułu

Adres do korespondencji - Prof. dr Zbigniew Kopański, Collegium Masoviense – Wyższa Szkoła Nauk o Zdrowiu, Żyrardów, ul. G. Narutowicza 35, PL-96-300 Żyrardów, e-mail: zkopanski@o2.pl

Zaakceptowano do druku: 28.08.2017.

NOWOTWORY

Nowotwory złośliwe nerek w Polsce są stosunkowo rzadkie. Stanowią one u mężczyzn ok. 4% ogółu zachorowań na nowotwory złośliwe, u kobiet ok. 3%. Częstość rozwoju nowotworów wzrasta wraz z wiekiem, szczyt zachorowań przypada na 6 i 7. dekadę życia, a ryzyko zachorowania jest ok. 2 razy większe u mężczyzn niż kobiet. [1-3]

Rak nerkowokomórkowy (*renal cell carcinoma* - RCC) stanowi ok. 85% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych nerek. RCC występuje w szeregu podtypach histologicznych. Najczęstszym z nich jest rak jasnokomórkowy nerki (*clear cell renal cell carcinoma* - ccRCC) stanowiący 70-80% wszystkich raków tego narządu, będący jednocześnie najbardziej agresywną postacią, o wysokim odsetku dużego zaawansowania miejscowego i obecnych przerzutach odległych, a co za tym idzie wysokiej śmiertelności. Szacuje się, że ok. 30% chorych z RCC w chwili rozpoznania nowotworu ma już przerzuty odległe.[2,4]

Rak przejściowokomórkowy jest najczęstszym nowotworem złośliwym wychodzącym z układu kielichowo-miedniczkowego. Może rozwijać się we wnętrzu nerki, może jednak powstawać w moczowodzie czy w pęcherzu moczowym, wreszcie może *a priori* rozwijać się wieloogniskowo w różnych częściach układu moczowego. Jest nowotworem o dużej agresywności miejscowej, szybko przerzutowującym do układu chłonnego, wcześniej dającym przerzuty odległe (wątroba, płuca i kości). Stanowi 4-8% ogółu nowotworów złośliwych nerek. [5,6]

W etiopatogenezie rozwoju raka nerki uwagę zwraca się na czynniki genetyczne. Podkreśla się delecje w obrębie chromosomu 3 (3p25-26), mutacje w genie *VHL* (występują w 60-80% przypadków sporadycznych RCC), zmiany w chromosomie 7q31 kodującym receptor błonowy o aktywności kinazy tyrozynowej, zmiany w chromosomie 17p11.2 (zmiany funkcji genu folikuliny (*FLCN*)), uszkodzenie szlaku kinazy fosfatydyloinozytolu/*Act*, która jest drogą wewnątrzkomórkowej informacji, spaczenie aktywności kinazy serynowo-treoninowa *mTOR* odgrywającej rolę w regulacji proliferacji i wzrostu komórkowego, a także hipermetylację DNA oraz zmiany konfiguracji histonów.[4-7]

Czynniki ryzyka rozwoju nowotworu nerki jest palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie tętnicze oraz transplantacja nerek. Karcinogenezie sprzyja kontakt z azbestem, pochodnymi ropy naftowej, metalami ciężkimi oraz nadmierne stosowanie fenacetyny. [7-9]

Złośliwość nowotworu określana jest na podstawie badania cytologicznego komórek, w którym oceniany jest wygląd jąder komórkowych wg czterostopniowej skali Fuhrmana.[4]

Rak nerki w początkowym okresie przebiega z reguły bezobjawowo. W czasie narastania masy guza może wystąpić krwiomocz, ból w okolicy lędźwiowej, spadek masy ciała, gorączka, nadciśnienie tętnicze, a u osób szczupłych może być wyczuwalny guz okolicy lędźwiowej. Pacjenci skarżą się na nocne poty i ogólne złe samopoczucie. Niestety pierwsze objawy pojawiają się dość często (u około 25% chorych) dopiero w momencie powstania przerzutów.

Wczesne wykrycie guza nerki jest często przypadkowe, przy prowadzeniu diagnostyki obrazowej (ultrasonografia, tomografia komputerowa) dolegliwości nie wiązanych z układem moczowym.

U części chorych można stwierdzić hiperkalcemię (zwykle wysoką : 14mg/dl) spowodowaną wytwarzaniem przez nowotwór PTH, PTHrP i/lub cytokinami

wykazującymi działanie osteolityczne, bądź przerzutami nowotworowymi do kości.

Kolejnym zaburzeniem mogącym towarzyszyć rozwojowi nowotworu nerki jest policytomia (nadkrwiistość). Spowodowana jest ona zmutowanym białkiem *VHL* spowalniającym geny, co prowadzi do zwiększonego wytwarzania erytropetyny. Następstwem tego działania jest także nadciśnienie tętnicze i zakrzepica. Rzadko przy chorobach nowotworowych nerek występuje nadpłytkowość. Jednak pojawienie się tego objawu źle rokuje. U około 20-30% pacjentów dochodzi do przerzutów; do płuc w 75% przypadków, do tkanek miękkich w 36%, do kości w 20%, do wątroby w 18%, do mózgu i skóry po 8% [5,6,10].

GUZ WILMSA

Guz Wilmsa jest najczęściej występującym u dzieci nowotworem złośliwym nerek zwanym nerczakiem niedojrzałym. Rozwija się z niezróżnicowanej blastemy nerkowej (nephroblastoma). Postać rodzinna guza Wilmsa stanowi 1-2% wszystkich przypadków nowotworu. Sposób dziedziczenia odpowiada dziedziczeniu autosomalnemu dominującemu z niepełną penetracją. Podkreśla się znaczenie mutacji genowych dla rozwoju guza Wilmsa. Dotyczą one najczęściej jednego z czterech genów: *WT1*, *WT2*, *FWT1*, *FWT2*. Ryzyko zachorowania na guza Wilmsa u nosicieli tych mutacji wynosi 5% - 90% w zależności od zmutowanego genu. [11,12]

95% przypadków guza Wilmsa jest rozpoznawanych u dzieci do 7. roku życia, w tym u ok. 20% - w 1. roku życia. [12]

Początkowo rozwija się bezobjawowo, wewnątrz torebki łącznotkankowej. Przerzuty odległe powstają najczęściej do płuc i wątroby.

Rozpoznaje się go najczęściej w fazie wyczuwalnego guza w jamie brzusznej, który uciska sąsiednie narządy. Guz jest spoisty, dobrze ograniczony od otoczenia, nieruchomy, o gładkiej powierzchni, daje wyraźną asymetrię brzucha. Okolica lędźwiowa po stronie guza jest uwypuklona. Obraz kliniczny uzupełnia nawracający ból brzucha, brak łaknienia, niedokrwistość, bóle głowy oraz gorączka bez uchwytnej przyczyny. Dzieci stają się płaczące, marudzące, rozdrażnione. Dodatkowym objawem jest krwiomocz stwierdzany u 5-7% dzieci. [13-16].

URAZY NEREK

Wyróżnia się urazy tępe i penetrujące nerek. Amerykańskie Stowarzyszenie Chirurgii Urazowej – AAST (American Association for the Surgery of Trauma) zaproponowało V. stopniową klasyfikację urazów [17]:

- I stopień - stłuczenia, krwiak podtorebkowy
- II stopień – krwiak okołonerkowy niepowiększający się lub rozerwanie mięszu do 1 cm
- III stopień – rozerwanie mięszu powyżej 1 cm, ale bez uszkodzenia dróg moczowych
- IV stopień – duże rozerwanie mięszu z uszkodzeniem dróg moczowych, krwiak powiększa się, dołącza się krwiomocz, występuje izolowane uszkodzenie tętnicy lub żyły nerkowej
- V stopień – oderwanie szypuły naczyniowej, zniszczenie przez rozkawałkowanie nerki

O urazie nerek mogą świadczyć wybroczyny podskórne w okolicy lędźwiowej. Podczas badania fizykalnego występuje tkliwość, obrona mięśniowa, można wyczuć palpacyjnie guz. Jednym z objawów jest różnie nasilony krwiomocz. [18,19]

Współcześnie zalecane postępowanie preferuje taktykę zachowawczego leczenia tępych urazów nerek. Urazy I–III stopnia zwykle leczone są zachowawczo, a dopiero w przypadku urazów IV i V stopnia wymagane jest postępowanie chirurgiczne (zwłaszcza urazy nerkowo-naczyniowe V stopnia są bezwzględnie wskazaniami do leczenia chirurgicznego).

Następstwem urazu nerki może być nadciśnienie tętnicze w mechanizmie niedokrwienia części mięszu nerkowego, bądź zwężenia tętnicy z miejsca blizny po krwiaku. Sporadycznie spotykany jest zanik nerki spowodowany rozdarciem błony wewnętrznej tętnicy w momencie naciągnięcia przy urazie i wtórnym niedokrwieniem. [18-20]

ZAKRZEPICA ŻYŁ NERKOWYCH

Sadzi się, że zakrzepica żył nerkowych powstaje znacznie częściej niż jest faktycznie rozpoznawana. W etiologii jej powstawania wymienia się udział czynników wewnętrznych (np. hipowolemia, pierwotne choroby nerek, urazy, nowotwory, zespół nercycowy), zewnętrznych (ciąża, guzy przestrzeni

zaotrzewnowej, chłoniaki) i czynnościowych (prawokomorowa niewydolność krążenia, niewydolność krążenia w wadach zastawki trójdzielnej, zaciskające zapalenie osierdzia) sprzyjające rozwojowi zakrzepicy. [21,22]

W zakrzepicy żył nerkowych pojawia się ból okolicy krzyżowej, krwiomocz, białkomocz oraz zmniejszenie diurezy. [23,24]

GRUŻLICA NEREK

Czynnikiem etiologicznym jest *Mycobacterium tuberculosis*, tlenowy prątek kwasooporny, trudny do wyhodowania. Zakażenie nerek następuje z reguły drogą krwiopochodną z ognisk zlokalizowanych poza układem moczowym np. w płucach. Z reguły dochodzi do zakażenia obu nerek jednocześnie i choroba rozwija się w obu nerkach z podobną intensywnością, czasem jednak swoiste zmiany zapalne są zdecydowanie dynamiczniejsze w jednej nerce. Gruźlica nerek pojawia się często po transplantacji nerek. Jest z reguły ponownym zachorowaniem. Znacznie rzadziej dochodzi do pierwszorazowego zachorowania bądź przeniesienia od dawcy narządu.[25]

Gruźlica nerek jest drugą z najczęstszych lokalizacji narządowych, po gruźlicy płuc. Postęp zmian patologicznych jest związany z rozplem komórek mezenchymalnych w okolicy naczynia odprowadzającego kłębuszka nerkowego, tworzeniem się ziarniny gruźliczej z ogniskami skrzepowej martwicy. Dochodzi do intensywnego niszczenia kanalików nerkowych, powstają owrzodzenia w błonie śluzowej sklepień kielichów mniejszych. Tworzą się w nerce gruzelki gruźlicze, ulegające później bliznowaceniu lub serowaceniu. Może pójść do wytworzenia ropnia gruźliczego nerki tzw. guza serowatego. W przypadku rozprzestrzenienia się tego procesu rozwija się roponercze.

W ok. 20% choroba rozwija się bezobjawowo. Później powstaje osłabienie, zmęczenie, dochodzi do podwyższenia temperatury ciała. Krwinkomocz występuje u ok. 40% chorych, natomiast krwiomocz u zaledwie 5% chorych we wczesnym stadium gruźlicy. W tej fazie choroby pojawić się może ból zakażonej nerki, a przy rozwoju roponercza, staje się ono wyczuwalne w postaci guza ruchomego oddechow.

Ropomocz jest zauważalny przy bardziej zaawansowanych postaciach gruźlicy. Gruźlica nerek jest skąpoprątkowa w moczu w przeciwieństwie do płwociny w gruźlicy płuc. [26-32]

CHOROBY NACZYŃ NERKOWYCH

Wśród patologii dotyczących naczyń nerkowych wymienia się tętniaki, naczyniaki, zatory, zawały i żylaki. Wszystkie one sprzyjają zwężeniu światła tętnicy nerkowej prowadząc do nadciśnienia tętniczego. Zwężenia doprowadzają do nefropatii, a w końcowej fazie przyczyniają się do schyłkowej niewydolności nerek. Pojawia się ból brzucha, dołącza się ból w okolicy lędźwiowej. Może występować podwyższona temperatura ciała. Dołączają się nudności i wymioty, pojawia się krwimocz.

Zawałowi nerki towarzyszy często krwiał nerki oraz objawy zatoru w innych narządach np. w mózgu.

Tętniaki tętnicy nerkowej umiejscawiają się głównie w jej rozgałęzieniach. W momencie pęknięcia do przestrzeni zaotrzewnowej lub do miedniczki występuje obfity krwimocz, dołączają się bóle nerki, dochodzi do tamponady pęcherza moczowego i zatrzymania moczu. U chorego dochodzi do zapaści.

Na skutek stanów zapalnych, urazów, operacji, działań diagnostycznych (diagnostycznych nakłuć nerki) czy nowotworów może dojść do wytworzenia przetoki tętniczo-żylniej. Występuje wówczas krwimocz lub erytrocyturia oraz nadciśnienie tętnicze. Obecności przetoki towarzyszy szmer w okolicy nerki. [33-36]

PIŚMIENNICTWO

1. Krajowy rejestr nowotworów. Nowotwory złośliwe nerki (C64). Dostęp: 12.05.2017. <http://onkologia.org.pl/nowo-twory-zlosliwe-nerki-c67/>
2. Protzel C, Maruschke M, Hakenberg OW. Epidemiology, etiology and pathogenesis of renal cell carcinoma. *EJU* 2012; 11: 52-59.
3. Krajowa baza danych nowotworowych. Dostęp: 23.05.2017. <http://www.onkologia.org.pl/pl/p/7/>.
4. Abdollah F, Sun M, Thuret R, *et al.* Mortality and morbidity after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal carcinoma: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(10):2988-96.
5. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, *et al.* Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011; 117(13):2873-82.
6. Syrios J, Kechagias G, Tsavaris N. Prolonged survival after sequential multimodal treatment in metastatic renal cell carcinoma: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Reports* 2012; 6(1):303.
7. Levinson AK. Familial renal carcinoma: hereditary or coincidental? *J Urol* 1990, 144: 849-51.
8. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR *et al.* Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296 (23): 2823-2831.
9. Dantal J, Pohanka E. Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (supl. 1): i4-i10.
10. Lightfoot N, *et al.* Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000, 37: 521-7.
11. Dome JS, Coppes MJ. Recent advances in Wilms tumor genetics. *Current opinion in pediatrics* 2002, 14: 5-11.
12. Ruteshouser EC, Huff V. Familial Wilms Tumor. *Am J Med Genet* 2004; 129: 29-34.
13. Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations. *Human Mutat* 1997; 9: 209-25.
14. Borkowski A, Czaplicki M. Nowotwory i torbiele nerek. Warszawa; PZWL, 2002.
15. Ruteshouser EC, Huff V. Familial Wilms Tumor. *Am J Med Genet* 2004; 129 (1): 9-34.
16. Bosniak MA, Rofsky NM. Problems in the detection and characterisation of small renal masses. *Radiology* 1996; 198: 638-641.
17. Santucci RA, Wessells H, Bartsch G, *et al.* Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. *BJU Int* 2004; 93: 937-954.
18. Peitzman AB, Rhodes M, Schwab CW, *et al.* The Trauma Manual: Trauma and Acute Care Surgery. New York; Lippincott Williams & Wilkins, 2016.
19. Baverstock R, Simons R, McLoughlin M. Severe blunt renal trauma: a 7-year retrospective review from a provincial trauma centre. *Can J Urol* 2001; 8: 1372-1376.
20. Armenakas NA, Duckett CP, McAninch JW. Indications for nonoperative management of renal stab wounds. *J Urol* 1999; 161: 768-771.
21. Baum HN, Moriel E, Carlton EJr. Renal vein thrombosis. *J Urol* 1978; 119: 443-449.
22. Harrington J T. Thrombolytic therapy in renal vein thrombosis. *Archs Intern Med* 1984; 144: 33-42.
23. Rowe J M, Rasmussen R L, Mader S L, DiMarco P L, Cockett A T K, *et al.* Successful thrombolytic therapy in two patients with renal vein thrombosis. *Amer J Med* 1984; 77: 1111-1119.
24. Marx F J, Eisenberger F, Basserman R. Koimplikationen nach transfermoraler Nierentumor-embolisation. *Urologe A* 1978; 17: 79-88.
25. Andrews JR, Noubary F, Walensky RP *et al.*: Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 784-791.
26. Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ *et al.*: WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J* 2011; 38: 516-528.
27. Pickering LJ, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Report of the Committee on Infectious Diseases. Washington; Elk Grove Village, 2016.

28. Catena E Extrapulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 4: 175-194.
29. Davies P.D.O. *Clinical Tuberculosis*. London; Chapman and Hall, 2014.
30. Schlossberg D. *Tuberculosis and Nontuberculosis Mycobacterial Infections*. New York; McGraw-Hill, 2016.
31. Mehta JB. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. A comparative analysis with pre-AIDS era. *Chest* 1991; 99: 1134-1138.
32. Rieder HL. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141: 347-351.
33. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int* 2010; 77: 194–200.
34. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of Hypertension, between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27: 963–975.
35. Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of Hypertension, control. *Hypertension* 2007; 49: 773–774.
36. Agarwal R, Metiku T, Tegegne GG, *et al*. Diagnosing hypertension by intradialytic blood pressure recordings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1364-1372.