

Krzysztof Wróblewski<sup>1</sup>, Katarzyna Młodzik<sup>2</sup>,  
Susan Afshari<sup>3</sup>, Piotr Grzelak<sup>4</sup>, Marcin Tkaczyk<sup>3,5</sup>

Received: 04.03.2016  
Accepted: 17.05.2016  
Published: 30.09.2016

## Czy pediatra powinien wykonywać badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej u dzieci rodziców z wielotorbielowością nerek?

Should a paediatrician perform abdominal ultrasonography in children of parents with polycystic kidney disease?

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

<sup>2</sup> Klinika Kardiologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Łódź, Polska

<sup>3</sup> Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Łódź, Polska

<sup>4</sup> Zakład Diagnostyki Obrazowej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Łódź, Polska

<sup>5</sup> Zakład Dydaktyki Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Krzysztof Wróblewski, Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii USK im. WAM, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel.: +48 42 639 35 71, e-mail: krzysztof.wroblewski@umed.lodz.pl

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine and Nephrodiabetology, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

<sup>2</sup> Department of Cardiology, Polish Mother's Memorial Hospital, Research Institute, Łódź, Poland

<sup>3</sup> Department of Paediatrics, Immunology and Nephrology, Polish Mother's Memorial Hospital, Research Institute, Łódź, Poland

<sup>4</sup> Department of Medical Imaging, Polish Mother's Memorial Hospital, Research Institute, Łódź, Poland

<sup>5</sup> Department of Paediatric Didactics, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

Correspondence: Krzysztof Wróblewski, MD, PhD, Department of Internal Medicine and Nephrodiabetology, USK im. WAM, Medical University of Lodz, Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, Poland, tel.: +48 42 639 35 71, e-mail: krzysztof.wroblewski@umed.lodz.pl

### Streszczenie

Wielotorbielowość nerek dziedziczona autosomalnie dominująco daje objawy kliniczne głównie w wieku dorosłym. U dzieci pierwszymi oznakami choroby mogą być obecność torbieli w nerkach i/lub podwyższone ciśnienie tętnicze krwi. Istotą leczenia, ze względu na brak terapii celowanej, jest wczesne wykrycie choroby i wdrożenie działań, które ją spowolnią. **Cel pracy:** Celem pracy była ocena przebiegu klinicznego autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek u dzieci. **Material i metody:** Badaniem objęto 28 osób, u których wielotorbielowość nerek dziedziczona autosomalnie dominująco rozpoznano poniżej 18. roku życia. U 24 chorób zdiagnozowano w trakcie rutynowego badania ultrasonograficznego jamy brzusznej, natomiast u 4 na podstawie badania wykonanego z powodu zgłaszanych dolegliwości bólowych brzucha. U 2 osób wielotorbielowość nerek dziedziczona autosomalnie dominująco rozpoznano na podstawie kryteriów Ravine'a, a u 26 na podstawie obrazu ultrasonograficznego i wywiadu rodzinnego. U badanych dzieci zmierzono ciśnienie tętnicze, oznaczono stężenie kreatyniny w surowicy oraz wykonano ogólną analizę moczu. **Wyniki:** Mediana wieku, w którym rozpoznano chorobę, wyniosła 5 lat, wywiad rodzinny był dodatni u 89,3% (25) osób, rodzeństwo chorowało w przypadku 46,43% (13) pacjentów. U żadnego dziecka nie stwierdzono odchyłań w badaniu ogólnym moczu ani w stężeniu kreatyniny. U 2 osób zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze, a 1 miała podwyższone wartości ciśnienia tętniczego powyżej 97. centyla. U 20,8% dzieci stwierdzono stosunek stężenia albumin do stężenia kreatyniny w moczu powyżej 30 mg/g. **Wnioski:** Wielotorbielowość nerek dziedziczona autosomalnie dominująco w dzieciństwie przebiega bezobjawowo, nie stwierdza się również odchyłań w badaniu ogólnym moczu ani w funkcji nerek. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, które jest tanie i nieinwazyjne, warto wykonywać u wszystkich dzieci rodziców z wielotorbielowością nerek dziedziczoną autosomalnie dominująco w celu wczesnego wdrożenia nefroprotekcji.

**Słowa kluczowe:** wielotorbielowość nerek, dzieci, ultrasonografia, wczesne wykrycie

### Abstract

Autosomal dominant polycystic kidney disease produces symptoms mainly in adulthood. Renal cysts and/or elevated blood pressure can be the first signs of the disease in children. Because of the lack of a targeted therapy, early diagnosis and implementation of actions to slow its progression are the essence of treatment. **Aim:** The aim of the study was to assess the clinical course of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. **Material and methods:** The study involved

the assessment of 28 patients with autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed before the age of 18. The disease was diagnosed during a routine abdominal ultrasound scan in 24 patients and during a scan conducted due to abdominal pain reported by patients in 4 cases. Two patients had the disease diagnosed based on the Ravine criteria, whereas an ultrasound image and family history helped establish the diagnosis in 26 cases. The children enrolled had blood pressure measured, serum creatinine concentration determined and general urinalysis performed. **Results:** The median age at the diagnosis was 5 years. The family history was positive in 89.3% (25) of patients. Siblings had the disease in 46.43% (13) of cases. None of the children presented with abnormalities in urinalysis or creatinine levels. Two patients were diagnosed with arterial hypertension and in 1 child blood pressure was elevated above the 97<sup>th</sup> percentile. Urine albumin-to-creatinine ratio exceeding 30 mg/g was observed in 20.8% of children. **Conclusions:** Autosomal dominant polycystic kidney disease in children is asymptomatic. There are no irregularities either in urinalysis or renal function parameters. An abdominal ultrasound examination, which is inexpensive and non-invasive, is worth considering in all children of parents with autosomal dominant polycystic kidney disease in order to implement early nephroprotection.

**Key words:** polycystic kidney disease, children, ultrasonography, early detection

## WSTĘP

**W**ielotorbielowość nerek dziedziczona autosomalnie dominująco (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD), nazywana również zwyrodnieniem torbielowatym nerek, to choroba uwarunkowana genetycznie, charakteryzująca się powstawaniem licznych torbieli w obrębie nerek, wątroby i trzustki. Sprzyja także powstawaniu uchyłków w obrębie jelita grubego, nieprawidłowemu ukształtowaniu się zastawki mitralnej oraz tworzeniu się tętniaków zarówno w mięśniu sercowym, jak i w ścianach naczyń tętniczych (szczególnie mózgowia). Wielotorbielowość nerek jest najczęstszą uwarunkowaną genetycznie chorobą na świecie, a jej rozpoznanie opiera się wyłącznie na wyniku badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej. O ile zmodyfikowane ultrasonograficzne kryteria Ravine'a dotyczą rozpoznawania choroby u osób powyżej 15. roku życia, o tyle u pacjentów pediatrycznych diagnozę można postawić wyłącznie na podstawie badania USG w połączeniu z wnikliwie przeprowadzonym wywiadem rodzinnym wśród rodziców dziecka.

## CEL PRACY

Celem pracy była ocena przebiegu klinicznego ADPKD rozpoznanej u dzieci poniżej 18. roku życia, ze szczególnym uwzględnieniem objawów klinicznych i danych z wywiadu, które dawały podstawę do rozpoczęcia diagnostyki.

## MATERIAŁ I METODY

Analizie poddano 28 dzieci (11 chłopców i 17 dziewczynek). Mediana wieku dzieci z ADPKD pozostających pod opieką poradni nefrologicznej w specjalistycznym ośrodku nefrologii dziecięcej i nefrologii w momencie analizy wyniosła 126 miesięcy (12–241 miesięcy). Rekrutację prowadzono na spotkaniach w czasie wizyty ambulatoryjnej w poradni. Oferowano także możliwość uczestnictwa w badaniu członkom rodziny pacjentów. Chorobę rozpoznano, opierając się na zmodyfikowanych kryteriach Pei–Ravine'a i wywiadzie rodzinnym oraz

## INTRODUCTION

**A**utosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a genetically determined condition characterised by the formation of multiple cysts within the kidneys, liver and pancreas. It is also conducive to the formation of diverticula in the large bowel, abnormal shape of the mitral valve and development of aneurysms both in the myocardium and arterial walls (particularly of the cerebral arteries). Polycystic kidney disease is the most common genetically determined disease in the world. Its diagnosis is based only on a sonographic image of the abdominal cavity. As far as modified Ravine sonographic criteria are used for the diagnosis of the disease in patients older than 15 years of age, paediatric patients can be diagnosed with ADPKD only on the basis of an ultrasound scan (US) combined with a thorough family interview.

## AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to evaluate the clinical course of ADPKD diagnosed in children younger than 18 years of age, with particular emphasis on clinical signs and medical history based on which the decision to initiate the diagnostic process was made.

## MATERIAL AND METHODS

The analysis involved 28 children (11 boys and 17 girls). At the time of analysis, the median age of ADPKD patients treated in a nephrological clinic of the specialist nephrology and paediatric nephrology centre was 126 months (12–241 months). Patients were recruited during outpatient visits in the clinic. Moreover, patients' family members were also offered participation. The disease was diagnosed on the basis of modified Pei–Ravine criteria or family medical history and a typical US image in children younger than 15 years of age<sup>(1)</sup>. Genetic tests were not conducted. Having obtained consent to participation from both the parents and children, research procedures were initiated:

charakterystycznym obrazie USG u dzieci poniżej 15. roku życia<sup>(1)</sup>. Nie prowadzono badań genetycznych.

Po uzyskaniu zgody rodziców i dziecka przeprowadzono procedury badawcze: wywiad chorobowy, który obejmował analizę objawów choroby oraz wiek rozpoznania; wywiad rodzinny, dotyczący przynajmniej dwóch pokoleń w każdej rodzinie; pomiary antropometryczne oraz badanie fizykalne z pomiarem ciśnienia tętniczego metodą oscylometryczną (Mindray VS-900), zgodnie z obowiązującymi standardami. Obecność nadciśnienia oceniano na podstawie siatek centylowych dla populacji polskiej według Litwina i Kułagi<sup>(2,3)</sup>. Badania laboratoryjne obejmowały ocenę czynności nerek na podstawie analizy przesączania kłębuszkowego (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR), wyliczane ze stężenia kreatyniny w surowicy<sup>(4)</sup>, badania ogólnego moczu, albuminurii oraz morfologii krwi. W badaniu ultrasonograficznym (ALOKA ProSound Alpha) oceniono wymiary nerek oraz obecność torbieli w nerkach i wątrobie. Wszystkie próby przeprowadził jeden specjalista radiolog. Wykonano także badanie echokardiograficzne (kardiolog dziecięcy, aparat ALOKA ProSound Alpha).

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Etyki Badań Naukowych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

## WYNIKI

Spośród przebadanych 28 osób, które w momencie ustalenia rozpoznania miały mniej niż 18 lat, u 24 (85,71%) obecność torbieli w nerkach zdiagnozowano w trakcie rutynowego badania USG jamy brzusznej, natomiast u 4 (14,29%) na podstawie badania USG wykonanego z powodu zgłaszanych dolegliwości bólowych brzucha. U 2 osób (7,14%) diagnozę postawiono powyżej 15. roku życia, posługując się zmodyfikowanymi kryteriami Ravine'a, natomiast u 26 (92,86%), ze względu na wiek <15 lat, rozpoznanie ustalono na podstawie obrazu USG i wywiadu rodzinnego. Mediana wieku, w którym rozpoznano chorobę, wyniosła 5 lat. Rodzinny przebieg schorzenia potwierdzono na podstawie wywiadu u 25 osób (89,3%), z kolei rodzeństwo chorowało w przypadku 13 (46,43%). U żadnego dziecka nie stwierdzono zaburzeń funkcji nerek, wyrażonej stężeniem kreatyniny w surowicy krwi, jak również odchyłen w badaniu ogólnym moczu. Natomiast u 5 osób odnotowano wydalanie albumin z moczem, wyrażone stosunkiem albumin do kreatyniny (*urine albumin-to-creatinine ratio*, UACR) powyżej 30 mg/g. U żadnego pacjenta nie stwierdzono odchyłen morfologicznych w badaniu USG serca.

W grupie badanej jedynie 2 osoby miały zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze, a u 2 stwierdzono wartości ciśnienia tętniczego rozkurczowego powyżej 97. centyla. Reszta pacjentów pozostawała normotensyjna w zakresie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego. Na podstawie badań antropometrycznych u 1 osoby stwierdzono BMI powyżej 97. centyla. Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tab. 1.

medical interview encompassing the analysis of symptoms and age at diagnosis, family history of at least two generations in each family, anthropometric measurements and physical examination with blood pressure measurement with an oscillometric method (Mindray VS-900), in accordance with current standards. The presence of hypertension was assessed on percentile charts for the Polish population based on Litwin and Kułaga<sup>(2,3)</sup>. Laboratory tests included: renal function assessment based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated from serum creatinine concentration<sup>(4)</sup>, general urinalysis, albuminuria and complete blood count. An ultrasound examination (ALOKA ProSound Alpha) was conducted to assess the size of the kidneys and the presence of renal and hepatic cysts. All scans were carried out by one radiology consultant. Moreover, echocardiography was also performed (by a paediatric cardiologist using ALOKA ProSound Alpha).

The study was approved by the Ethics Committee of the Polish Mother's Memorial Hospital, Research Institute in Łódź, Poland.

## RESULTS

Of 28 examined patients who were less than 18 years old at the diagnosis, 24 (85.71%) had renal cysts detected during routine abdominal US and 4 (14.29%) were diagnosed based on a US scan conducted due to abdominal pain reported by patients. In 2 cases (7.14%), the diagnosis was made after the age of 15 years based on the modified Ravine criteria. Since 26 patients (92.86%) were <15 years of age, they were diagnosed based on a US image and family interview. The median age at the diagnosis was 5 years. The familial character of the disease was confirmed by a medical interview in 25 patients (89.3%) whereas siblings had this disease in 13 cases (46.43%). None of the children presented with renal dysfunction, expressed as abnormal serum creatinine concentration or abnormalities in general urinalysis. In 5 patients, however, urinary albumin excretion, expressed as urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) above 30 mg/g, was observed. None of the patients presented with abnormalities in blood count or cardiac ECHO.

Only 2 patients were diagnosed with arterial hypertension and in further 2 cases blood pressure was elevated above the 97<sup>th</sup> percentile. The remaining patients were normotensive in terms of systolic and diastolic blood pressure. Based on anthropometric measurements, 1 patient presented with BMI above the 97<sup>th</sup> percentile. The characteristics of the patients are presented in Tab. 1.

## DISCUSSION

Polycystic kidney disease is the most common geneticaly determined condition in the world. It is estimated to occur in over 12 million people. This condition assumes two forms. The most common type is so-called autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Its prevalence

## OMÓWIENIE

Zwrodnienie torbielowate nerek jest najczęstszą uwarunkowaną genetycznie chorobą na świecie – szacuje się, że cierpi na nią ponad 12 milionów osób. Wyróżnia się dwa typy tego schorzenia. Najczęstszy jest tzw. typ autosomalny dominujący zwrodnienia torbielowatego nerek (ADPKD). Częstość występowania szacuje się na 1 przypadek na 400–1000 osób. Dzieli się on na dwa podtypy. Pierwszy jest najczęstszy i stanowi około 85% przypadków autosomalnego dominującego zwrodnienia torbielowatego nerek. Podłożem obu podtypów choroby jest dokonująca się w okresie embriogenezy mutacja genów *PKD1* i *PKD2* połączona z mutacjami tzw. drugiego uderzenia w obrębie komórek nabłonka cewek nerkowych, co ma wpływ na wewnątrzkomórkowe stężenie białka policystyny. Obok proliferacji nabłonka cewek nerkowych istotną rolę w patogenie schorzenia odgrywa zależny od wazopresyny transport wody do wnętrza tworzących się torbieli<sup>(5,6)</sup>.

Dużo rzadziej występującą chorobą jest tzw. typ autosomalny recesywny zwrodnienia torbielowatego nerek (*autosomal recessive polycystic kidney disease*, ARPKD). Szacowana częstość występowania to 1 przypadek na 20 000 osób, a podłoże schorzenia stanowi mutacja w obrębie genu *PKHD1*<sup>(7)</sup>. O ile typ dziedziczony w sposób autosomalnie recesywny rozpoznawany jest jeszcze w życiu płodowym lub zaraz po urodzeniu, o tyle ADPKD zwykle diagnozuje się powyżej 18. roku życia. ADPKD przebiega latami, a progresja przewlekłej choroby nerek do stadium G5, wymagającego leczenia nerkozastępczego, występuje przed 60. rokiem życia u niemal połowy pacjentów. ADPKD nie ma nic wspólnego z powstającymi wraz z wiekiem pojedynczymi tzw. prostymi torbielami w jednej lub w obu nerkach.

Zwrodnienie torbielowate nerek u około 70% osób występuje rodzinnie, dlatego wywiad rodzinny pozwala w istotny sposób oszacować ryzyko pojawienia się tej choroby. Głównym badaniem przesiewowym w zwrodnieniu torbielowatym nerek jest USG jamy brzusznej. W większości przypadków obecność torbieli wykrywana jest dopiero po 30. roku życia, ponieważ zwykle w tym okresie USG jamy brzusznej wykonuje się jako jedno z pierwszych badań przesiewowych. Chorobę rozpoznaje się na podstawie zmodyfikowanych kryteriów ultrasonograficznych (tab. 2), które opracowano dla pacjentów powyżej 15. roku życia.

Ponieważ u młodszych osób zmodyfikowane kryteria Ravine'a nie mogą być stosowane, rozpoznanie można ustalić

Wiek osoby (w latach) <i>Age (years)</i>	Kryteria <i>Criteria</i>
15–39	3 lub więcej torbieli (w jednej lub obu nerkach) <i>At least 3 cysts (in one or two kidneys)</i>
40–59	2 lub więcej torbieli w każdej z nerek <i>At least 2 cysts in both kidneys</i>

Tab. 2. Zmodyfikowane kryteria Ravine'a umożliwiające rozpoznanie ADPKD

Tab. 2. Modified Ravine ADPKD diagnostic criteria

	Mediana <i>Median</i>
Wiek osoby badanej (miesiące) <i>Patients' age (months)</i>	126 (12–241)
Wiek rozpoznania choroby (lata) <i>Age at diagnosis (years)</i>	5 (0–16)
K:M <i>F:M</i>	17:11
Masa ciała (centyle) <i>Body weight (percentiles)</i>	50 (7–99)
Wzrost (centyle) <i>Height (percentiles)</i>	54 (5–99)
BMI (centyle) <i>BMI (percentiles)</i>	37 (5–97)
SBP (centyle) <i>SBP (percentiles)</i>	43 (7–90)
DBP (centyle) <i>DBP (percentiles)</i>	74 (9–99)
Kreatynina (mg/dl) <i>Creatinine (mg/dL)</i>	0,4 (0,4–0,8)
UACR (mg/g) <i>UACR (mg/g)</i>	13 (3,0–55,0)
<b>BMI</b> ( <i>body mass index</i> ) – wskaźnik masy ciała; <b>SBP</b> ( <i>systolic blood pressure</i> ) – skurczowe ciśnienie tętnicze; <b>DBP</b> ( <i>diastolic blood pressure</i> ) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; <b>UACR</b> ( <i>urine albumin-to-creatinine ratio</i> ) – stosunek albumin do kreatyniny w wydalonym moczu. <b>BMI</b> – <i>body mass index</i> ; <b>SBP</b> – <i>systolic blood pressure</i> ; <b>DBP</b> – <i>diastolic blood pressure</i> ; <b>UACR</b> – <i>urine albumin-to-creatinine ratio</i> .	

Tab. 1. Ogólna charakterystyka badanej populacji

Tab. 1. General characteristics of the study population

is estimated at 1 per 400–1,000 individuals. It can be divided into two subtypes. The first is the most common and accounts for approximately 85% of ADPKD cases. Both subtypes are caused by *PKD1* and *PKD2* mutations occurring during embryogenesis combined with so-called “second hit” mutations within epithelial cells of the renal tubules, which affect intracellular polycystin levels. Next to proliferation of the tubular epithelium, vasopressin-dependent water transport into developing cysts also plays a significant role in the pathogenesis of ADPKD<sup>(5,6)</sup>.

The autosomal recessive type (ARPKD) is much rarer. Its prevalence is estimated at 1 per 20,000 people, and it is caused by a mutation within gene *PKHD1*<sup>(7)</sup>.

While the autosomal recessive type is diagnosed prenatally or shortly after birth, ADPKD is usually detected in patients older than 18 years of age. ADPKD develops over the years, and chronic kidney disease progresses to stage G5, requiring renal replacement therapy, before the age of 60 in nearly a half of patients. ADPKD is not associated with age-related simple cyst formation in one or both kidneys.

Polycystic kidney disease is familial in 70% of cases. That is why a family history enables to estimate the risk of the disease in a significant way. The main screening examination in polycystic kidney disease is abdominal ultrasonography. In most cases, cysts are detected after the age of 30 since this is when abdominal US is performed as one of the first screening examinations. The disease is diagnosed on the basis of modified sonographic criteria (Tab. 2) developed for patients older than 15 years of age.

na podstawie badania USG oraz skrupulatnie przeprowadzonego wywiadu lekarskiego. U małych dzieci istnieją pewne cechy wspólne w przebiegu choroby – w zależności od wieku, w którym została ona rozpoznana. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych obserwacji stwierdzono, że u dzieci, u których zdiagnozowano ADPKD przed 1. rokiem życia, u rodzeństwa również wykryto to schorzenie w podobnym wieku, w USG płodu zauważono torbiele w nerkach, które po urodzeniu nie były widoczne, oraz że u większości z tych dzieci wcześniej zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze. Z kolei u pacjentów, u których ADPKD zdiagnozowano po 1. roku życia, u rodziców prawdopodobieństwo obecności torbieli w nerkach było podobne u ojca i matki, a w USG stwierdzono obecność torbieli w nerkach przy zachowanym prawidłowym wymiarze nerek, przy czym połowa z tych osób miała tylko jedną torbiel. Ponadto w 50% przypadków zaobserwowano u dzieci tylko jedną torbiel w nerce<sup>(8–11)</sup>.

U dzieci w wieku poniżej 15 lat jedna torbiel, gdy w rodzinie występuje ADPKD, z dużym prawdopodobieństwem może oznaczać obecność tego samego schorzenia. Ponadto ADPKD u dziecka sugeruje powiększony wymiar nerek, nawet jeżeli torbiele nie są widoczne<sup>(12)</sup>.

Gdybyśmy w naszej pracy opierali się wyłącznie na zmodyfikowanych kryteriach ultrasonograficznych, rozpoznanie ADPKD moglibyśmy ustalić tylko u 2 osób, które ukończyły 15. rok życia. Dzięki dodatkowo zebranemu wywiadowi rodzinnemu chorobę tę stwierdzono u pozostałych 24. W większości przypadków choroba przebiegała bezobjawowo, nie stwierdzono odchyłań w funkcji nerek wyrażonej stężeniem kreatyniny ani w rutynowo wykonanym badaniu ogólnym moczu. Potwierdza to nasza obserwacja, w której zarówno stężenia kreatyniny (mediana 0,4 mg/dl), jak i badanie ogólne moczu pozostawały prawidłowe. Jednak w poszerzonej diagnostyce w analizowanej grupie u 5 osób (20,8%) stwierdzono podwyższone wydalanie albumin z moczem – wyrażone UACR powyżej 30 mg/g w porannej porcji moczu. Wydalanie albumin poniżej 100 mg nie jest wykrywalne w standardowym badaniu ogólnym moczu. Nie jest ono rutynowo wykonywane u asymptomatycznych pacjentów pediatrycznych bez wywiadu nefrologicznego. Natomiast badanie to wydaje się istotnym elementem w dalszej diagnostyce zaburzeń nefrologicznych u pacjentów, u których wcześniej wysunięto podejrzenie ADPKD. Obecność albuminurii u osób z ADPKD wiąże się z większym ryzykiem progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek<sup>(13)</sup>. Stwierdzenie zwiększonego wydalania albumin z moczem powinno skłaniać do zintensyfikowania prospektywnych działań w zakresie nefroprotekcji.

Okresowo u osób z ADPKD mogą jednak wystąpić objawy choroby pod postacią nawracających dolegliwości bólowych w obrębie jamy brzusznej<sup>(14)</sup> lub podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego<sup>(15)</sup>.

### ADPKD a dolegliwości bólowe

U około 60% osób z ADPKD występują dolegliwości bólowe zlokalizowane w obrębie jamy brzusznej lub w okolicy

Since the modified Ravine criteria cannot be applied in younger patients, the diagnosis can be established only on the basis of ultrasonography and meticulous doctor–patient interview. Young children share certain features of the course of ADPKD depending on age at which it is detected. Observations made so far show that in the case of children with ADPKD diagnosed prior to the first year of life, this disease was also diagnosed in their siblings at a similar age, fetal US presented renal cysts that were not visible after birth and most of these children had early diagnosed hypertension. In the case of patients with ADPKD diagnosed after the first year of life, the likelihood of the presence of renal cysts in their parents was similar in the mother and father, and US showed renal cysts with normal renal size, but most of these persons had a single cyst. Moreover, a single renal cyst was observed in 50% of cases<sup>(8–11)</sup>. If the family history for ADPKD is positive, it is highly likely that a single cyst in children younger than 15 years of age is consistent with the same disease. Furthermore, ADPKD in a child is also suggested by increased renal size even if cysts are not visible<sup>(12)</sup>.

If modified ultrasound criteria had been the only basis of ADPKD diagnosis in this study, we would have been able to establish the diagnosis in only 2 patients older than 15 years of age. Thanks to additionally collected data on the family medical history, the condition could be detected in the remaining 24 patients.

The disease was asymptomatic in most cases; there was no evidence of renal dysfunction in serum creatinine levels or general urinalysis. This is confirmed in our observation in which both creatinine levels (median 0.4 mg/dL) and urinalysis were normal. However, extended diagnostic process in 5 patients (20.8%) revealed increased urinary albumin excretion, expressed as UACR above 30 mg/g in a morning urine specimen. Albumin excretion below 100 mg is undetectable in standard urinalysis. This test is not routinely conducted in asymptomatic paediatric patients with insignificant nephrological history. However, determination of urine albumin seems to be essential in further diagnosis of renal dysfunction in patients with suspected ADPKD. Albuminuria in ADPKD patients is associated with a higher risk of progression to end-stage renal disease<sup>(13)</sup>. Increased urinary albumin excretion should prompt more intense prospective actions within nephroprotection.

Additionally, ADPKD patients can periodically present with symptoms in the form of recurring pain within the abdomen<sup>(14)</sup> or elevated blood pressure<sup>(15)</sup>.

### ADPKD and pain complaints

Approximately 60% of patients with ADPKD complain about pain within the abdominal cavity or in the lumbar region. It results from a growing size of kidneys or other coexisting factors, such as cyst infection, bleeding or nephrolithiasis. Abdominal pain is an indication for a US scan. In our study, only 4 patients had it performed due to subjective pain within the abdomen. In the remaining cases, ultrasonography was performed as a screening test only.

łędźwiowej, będące wynikiem powiększającego się wymiaru nerek lub innych czynników współistniejących, takich jak zakażenie w obrębie torbieli, krwawienie do wnętrza torbieli lub obecność kamicy nerkowej. Ból w obrębie jamy brzusznej oznacza konieczność wykonania badania USG. W naszej obserwacji jedynie u 4 osób zostało ono przeprowadzone z powodu zgłaszanych subiektywnych dolegliwości w obrębie jamy brzusznej. W pozostałych przypadkach wykonano je wyłącznie w trybie badania przesiewowego.

### ADPKD a nadciśnienie tętnicze

Zwyrodnienie wielotorbielowate nerek sprzyja zarówno rozwojowi, jak i zaostrzeniu nadciśnienia tętniczego. W grupie monitorowanej wszyscy pacjenci – z wyjątkiem 2 osób, u których stwierdzono rozkurczone ciśnienie tętnicze powyżej 97. centyla – pozostawali normotensyjni. Obserwacja ta pokazuje, że o ile nadciśnienie tętnicze może stać się rewelatorem choroby w wieku dorosłym, o tyle wśród pacjentów pediatrycznych częstość jego występowania może być niewspółmiernie niska w porównaniu z częstością występowania choroby.

### ADPKD a leczenie

W przypadku ADPKD pozostaje wyłącznie leczenie objawowe, którego celem jest zniesienie lub uniknięcie potencjalnych powikłań mogących towarzyszyć chorobie oraz spowolnienie postępu przewlekłej choroby nerek. Leczenie obejmuje: właściwą kontrolę współistniejącego nadciśnienia tętniczego, ewentualną terapię przeciwbólową, leczenie towarzyszących infekcji dróg moczowych, a w przypadku schyłkowej niewydolności nerek – dializoterapię oraz przeszczep nerki.

Rutynowo u pacjentów z ADPKD nie wykonuje się żadnych zabiegów chirurgicznych mających na celu usunięcie lub zmniejszenie rozmiaru torbieli, ponieważ działanie takie w żaden sposób nie wpływa na zahamowanie postępu choroby, natomiast może sprzyjać powstawaniu powikłań. Kluczową rolę odgrywa właściwa kontrola i leczenie nadciśnienia tętniczego. Standardem są powszechnie stosowane leki hipotensyjne z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz blokerów receptorów dla angiotensyny<sup>(16)</sup>. Dodatkowo poszukuje się terapii alternatywnych, które mogą zahamować rozwój torbieli. Zalicza się do nich blokery receptora V2 dla wazopresyny (tzw. waptany)<sup>(17)</sup>, inhibitory mTOR (sirolimus i everolimus), analogi somatostatyny oraz statyny (prawastatyna). O ile tolvaptan został zaaprobowany przez Europejską Agencję Medyczną do stosowania u osób dorosłych z ADPKD, o tyle inhibitory mTOR oraz analogi somatostatyny nie spełniły pokładanych w tych lekach nadziei. Natomiast bardzo obiecujące wyniki w zahamowaniu progresji choroby zaobserwowano w badaniu z prawastatyną<sup>(18)</sup>. Badanie to jest o tyle istotne, że zostało przeprowadzone wśród osób młodych (w wieku 8–22 lat), a stosowany lek w znikomym stopniu wywoływał jakiegokolwiek działania niepożądane.

## ADPKD and arterial hypertension

Polycystic kidney disease is conducive the development and intensification of hypertension. In the investigated group, all patients were normotensive, except for 2 children in whom diastolic blood pressure exceeded the 97<sup>th</sup> percentile. This observation shows that as far as hypertension can be a sign of the disease in adults, its occurrence in children can be incommensurate with the prevalence of the disease in this group of patients.

### ADPKD and treatment

ADPKD can be treated only symptomatically with the aim to eliminate or avoid potential complications and decrease the pace of progression of chronic kidney disease. The treatment encompasses: proper control of concomitant arterial hypertension, possible pain-relieving therapy, treatment of coexisting urinary tract infections and, in end-stage renal disease, also dialysis and kidney transplantation.

ADPKD patients do not undergo any routine surgical procedures to remove or reduce the size of cysts since such actions do not slow down the disease progression and can be conducive to complications.

The key role in the management is proper control and treatment of arterial hypertension. Commonly used hypotensive drugs belonging to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers constitute standard treatment<sup>(16)</sup>.

Moreover, alternative therapies that could inhibit cyst formation are being searched for. They include vasopressin V2-receptor antagonists (so-called vaptans)<sup>(17)</sup>, mTOR inhibitors (sirolimus and everolimus), somatostatin analogues and statins (pravastatin). While tolvaptan has been approved by the European Medicines Agency for use in adults with ADPKD, hopes associated with mTOR inhibitors and somatostatin analogues have not been fulfilled. Nevertheless, a study with pravastatin has yielded very promising results in inhibiting the progression of ADPKD<sup>(18)</sup>. More importantly, this study has been carried out among young individuals (8–22 years), and the test drug was observed to induce only minimal adverse effects.

## CONCLUSION

It is suggested that thorough medical interview together with standard abdominal ultrasound imaging conducted at the level of a paediatrician in primary health care is one of the least expensive and the easiest forms of screening for ADPKD. Screening abdominal US scans in asymptomatic children of parents with ADPKD enables implementation of nephroprotection at an early stage.

### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.*

## PODSUMOWANIE

Sugeruje się, że na poziomie lekarza pediatry w podstawowej opiece zdrowotnej dokładnie zebrany wywiad lekarski wraz ze standardowym badaniem USG jamy brzusznej jest jedną z najłatwiejszych i najtańszych form prowadzenia badania przesiewowego w kierunku wykrycia ADPKD. Przeprowadzenie w formie przesiewowej badania USG jamy brzusznej u asymptomatycznych dzieci rodziców, u których rozpoznano APDKD, pozwala na wczesnym etapie wdrożyć elementy nefroprotekcji.

### Konflikt interesów

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

### Piśmiennictwo / References

1. Ravine D, Walker RG, Gibson RN *et al.*: Phenotype and genotype heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1992; 340: 1330–1333.
2. Kułaga Z, Litwin M, Grajda A *et al.*; OLAF Study Group: Oscilometric blood pressure percentiles for Polish normal-weight school-aged children and adolescents. *J Hypertens* 2012; 30: 1942–1954.
3. Kułaga Z, Grajda A, Gurbkowska B *et al.*: Polish 2012 growth references for preschool children. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 753–761.
4. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF *et al.*: New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629–637.
5. Watnick TJ, Torres VE, Gandolph MA *et al.*: Somatic mutation in individual liver cysts supports a two-hit model of cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mol Cell* 1998; 2: 247–251.
6. Audrézet MP, Corbiere C, Lebbah S *et al.*: Comprehensive *PKD1* and *PKD2* mutation analysis in prenatal autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 722–729.
7. Hoyer PF: Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 186–192.
8. Sweeney WE Jr, Avner ED: Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 675–692.
9. Taitz LS, Brown CB, Blank CE *et al.*: Screening for polycystic kidney disease: importance of clinical presentation in the newborn. *Arch Dis Child* 1987; 62: 45–49.
10. Estroff JA, Mandell J, Benacerraf BR: Increased renal parenchymal echogenicity in the fetus: importance and clinical outcome. *Radiology* 1991; 181: 135–139.
11. Niaudet P: Autosomal dominant polycystic kidney disease in children. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-in-children>.
12. Chapman AB: Autosomal dominant polycystic kidney disease: time for a change? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1399–1407.
13. Sharp C, Johnson A, Gabow P: Factors relating to urinary protein excretion in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1908–1914.
14. Hogan MC, Norby SM: Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: e1–e16.
15. Ecker T, Schrier RW: Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 194–200.
16. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA *et al.*: The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1091–1096.
17. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O *et al.*; TEMPO 3:4 Trial Investigators: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407–2418.
18. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann *et al.*: Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 889–896.