

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında İntrakraniyal Anevrizma Sıklığı

The Frequency of Intracranial Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Erkan Dervişoğlu¹, Ahmet Yılmaz¹, Erkan Şengül¹, Yonca Anık²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, Kocaeli

ÖZET

Otozomal dominant polikistik böbrek (ODPKB) hastalığında intrakraniyal anevrizma (İKA) prevalansının ve anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanama geçirme riskinin arttığı bilinmektedir. Bu çalışmada bir yıllık süre içinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniği'ne başvuran, ODPKB hastalığı tanısı konulan ve halen takip altında olup tedavisi süren ODPKB hastalarında İKA sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden 13'ü kadın, 10'u erkek, ortalama yaşları 57±13 olan toplam 23 hastaya aynı hastanenin radyoloji ünitesi tarafından manyetik rezonans (MR) anjiyografi (1.5-T MR) uygulanmıştır. Çalışma sonunda dört (%17.4) hastada İKA tespit edilmiştir. Saptanan anevrizmaların boyutları 2 ile 7 mm arasında ölçülmüştür. Bugüne kadar yapılan çalışmaların ışığında ODPKB hastalığında İKA sıklığının %4 ile %22.5 arasında değişen oranlarda saptandığı bilinmektedir. Bu çalışma, ülkemizdeki ODPKB hastalarında İKA sıklığının MR anjiyografi ile belirlendiği kesitsel bir çalışmadır. ODPKB hastalığındaki %17.4'lük İKA sıklığı, bu anevrizmaların rüptüre olması durumunda gerçekleşecek olası ölümcül sonuçları göz önünde bulundurulduğunda büyük önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: polikistik böbrek hastalığı, intrakraniyal anevrizma, subaraknoid kanama

ABSTRACT

In autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), it is well known that intracranial aneurysm (ICA) prevalence is increased with a higher risk of subarachnoid haemorrhage due to aneurysm rupture. In the current study, during the one-year-period, to estimate the prevalence of ICA in 23 patients (median age 57±13, F/M:13/10) with ADPKD who were admitted to Kocaeli University Hospital, Department of Nephrology, we prospectively performed cranial magnetic resonance (MR) angiography (1.5-T MR). Four aneurysms (17.4%) were found in 23 patients, all of which were between 2-7 mm in largest dimension. Several studies up to date have found the prevalence of ICA to be considerably higher in people with ADPKD (4.0 to 22.5%) as compared with general population. The current study exposed the ICA prevalence in patients with ADPKD by MR angiography in our country. The high prevalence given as 17.4% is particularly important because rupture of these aneurysms may result as fatal outcomes.

Keywords: polycystic kidney disease, intracranial aneurysm, subarachnoid haemorrhage

2007;16 (3) 140-143

Giriş

Otozomal dominant polikistik böbrek (ODPKB) hastalığında intrakraniyal anevrizma (İKA) prevalansının arttığı bilinmektedir (1). ODPKB'li hastalarda, hastalığın %85'inden sorumlu PKD1 ve PKD2 genlerinin, damarların yapısal bütünlüğünün sağlanma-

sında önemli bir rol oynadıkları ve bu genlerdeki mutasyonların kan damarlarında anevrizmatik genişlemelere ve kaçaklara neden olduğu gösterilmiştir (2). Bütün serebrovasküler ölümlerin yaklaşık dörtte birinin subaraknoid kanama (SAK) ile ilişkili olduğu ve SAK'ların da %80 oranında İKA rüptürüne bağlı olduğu bilindiğinden, İKA'ların sıklığının belirlenmesinin önemi ortaya çıkmaktadır (3). Bugüne kadar yapılan çalışmalara göre ODPKB hastalığında İKA sıklığı %4 ile %22.5 arasında değişmektedir (1,4,5). Anlaşıldığı üzere, gerek görüntüleme yöntemlerine dayandırılan gerekse postmortem çalışmalardan elde edilen bu veriler değişkenlik göstermek-

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Erkan Dervişoğlu
Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Umuttepe Yerleşkesi, Kocaeli
Tel: 0 (262) 303 85 68
Faks: 0 (262) 303 70 03
E-posta: dervisoglu@yahoo.com

tedir. Tanıda altın standart konvansiyonel arteriyografi olmakla birlikte, bu yöntemin özellikle ODPKB hastalarında ölümcül olaylara ve kalıcı nörolojik se-kellere neden olabilmesi nedeniyle tanıda manyetik rezonans (MR) anjiyografi öne çıkmaktadır. MRA, noninvazif, güvenilir ve nefrotoksik olmayan bir gö-rüntüleme yöntemi olduğu için bu hastalarda gü-venle kullanılabilir (6). Bu çalışmanın amacı kliniği-mizce takibi ve tedavisi yapılan ODPKB hastaların-da İKA sıklığını belirlemek, anevrizması olanlarda anevrizma boyut ve lokalizasyonlarını ve birlikte bu-lunan klinik durumları saptamaktır.

Yöntem ve Gereçler

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Ye-rel Etik Kurulu tarafından onaylanmış, ayrıca hasta-lardan bilgilendirilmiş rıza alınmıştır.

Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hasta-nesi Nefroloji Polikliniği ve Hemodiyaliz Ünitesi ve Kocaeli Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda yü-rütülecek kesitsel bir klinik çalışma olarak planlan-mıştır. Çalışmaya bir yıl süre ile nefroloji polikliniği-ne başvuran ve tanısı yeni konan ODPKB hastaları ile halen takip altında olup tedavisi süren ODPKB hastaları dahil edilmiştir. Yeni tanı konan üç hasta, çalışmaya dahil olmak istememiştir. ODPKB tanısı, ultrasonografik olarak Ravine ve arkadaşlarının orta-ya koyduğu ölçütler temel alınarak konulmuştur (7). Bu ölçütlere göre ODPKB tanısı için 30 yaş altında tek taraflı veya çift taraflı en az iki kist, 30-59 yaşla-rı arasında her iki böbrekte en az iki kist, 60 yaş üzerinde her bir böbrekte en az dört kist mevcudiyeti aranmıştır. Aynı ultrasonografik incelemede hastaların karaciğer görüntülenmesi ile karaciğer kisti varlığı da araştırılmıştır. Halen tedavi altında olan ve ODPKB tanısı alan hastalar da ultrasonogra-fik olarak incelenmiştir.

Yeni tanı konan hastaların başvuru şikayetleri, tanısı daha önce konan hastalarda hastalığın bilinen süresi sorgulanmıştır. ODPKB tanısı konulan hasta-

larda biyokimyasal olarak; kan üre azotu (BUN), kreatinin, serum aspartat aminotransferaz (AST), se-rum alanin aminotransferaz (ALT), serum immüno-reaktif parathormon (iPTH), hemoglobün (Hgb), ta-yinleri yapılmıştır. Bütün hastaların birinci derece akrabalarında ODPKB tanısı konmuş hasta varlığı sorgulanmıştır.

Hastaların MR anjiyografi incelemeleri 1.5-T MR cihazında (Philips Intera Master, Eindhoven, Hollan-da) (30 mT/m maksimum gradient strength ve 150 mT/m/msn slew rate) kafa sargısı kullanılarak supin pozisyonda yapılmıştır. MR anjiyografi protokolünde kraniyuma yönelik kontrastsız 3D T1 FFE alınmıştır. İnceleme parametreleri: TR /TE: 2.8/23, flip angle: 20°, matriks: 256x512, kesit kalınlığı 0.6 mm, kesit sayısı: 150, NSA 1 olarak düzenlenmiştir.

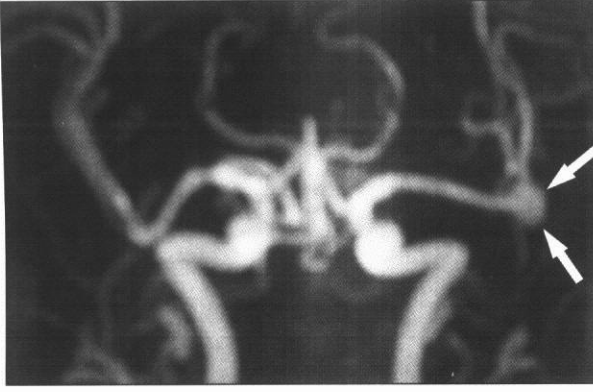
Bulgular

Bir yıllık sürede yeni tanı konulan ve halen teda-visi sürmekte olan hastalardan 23'ü çalışmaya katıl-mayı kabul etmiştir. Hastaların 13'ü kadın, 10'u er-kek, ortalama yaşları 57±13 olarak saptanmıştır. Çalışma sonunda dört (%17.4) hastada İKA tespit edil-miştir. İKA saptanan hastaların anevrizmalarının yer-leşim yeri ve boyutları Tablo I'de verilmiştir. Hasta-lardan birine ait kraniyal MR anjiyografi Resim I'de verilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan 6'sı karın ağrısı, 5'i hipertansiyon, bir hasta da karında kitle nedeniyle başvurmuş, 3 hasta herhangi bir şikayeti yokken yapılan tetkiklerinde polikistik böbrek has-talığı saptanması üzerine nefroloji polikliniğine yön-lendirilmiş, sekiz hasta ise ODPKB tanısı ile takip edilmekteymiş. Hastaların ortalama BUN konsantras-yonu: 48±31.3 mg/dL, kreatinin: 4.3±3 mg/dL, AST: 18.22±9.45, ALT: 16.16±8.16, iPTH: 296.8±261 pg/mL, Hgb:11.69±2.08 g/dL olarak tespit edilmiştir.

On sekiz (%78,3) hastada hipertansiyon mevcuttu. On iki (%52,2) hasta çalışma öncesinde ve çalışma sü-reci içinde renal replasman tedavisi [7 (%30.4) hasta hemodiyaliz, 5 (%21.7) hasta sürekli ayaktan periton

Tablo I. İKA saptanan hastaların özellikleri ile anevrizma yerleşim yeri ve boyutu

Hasta No	Yaş/Cinsiyet	Anevrizma yerleşim yeri, boyutu
1	53/E	Sol orta serebral arter anevrizması, 2 mm
2	68/K	Soldan beslenen anterior komünikan arter anevrizması, 3 mm
3	39/E	Sol karotis interna kavernoöz segmentte, 3 mm
4	74/K	Sol orta serebral arter anevrizması, 7 mm



Resim 1. 4 Nolu hastanın kraniyal manyetik rezonans anjiyografisinde 7 mm çaplı sol orta serebral arter anevrizması görülmekte (oklarla işaretli).

diyaliz] almaktaydı. On beş (%65,3) hastanın birinci derece akrabalarında ODPKB hastalığı, 12 (%52,2) hastada beraberinde karaciğer kistleri mevcuttu.

Tartışma

Bugüne kadar yapılan çalışmaların ışığında ODPKB hastalığında İKA sıklığının %4 ile %22,5 arasında değiştiği saptanmıştır (1,4,5). Bu çalışmaların hepsi ülkemiz dışından olup, asemptomatik İKA'ların ülkemizdeki ODPKB hastalığı popülasyonundaki sıklığına ilişkin veriler bulunmamaktadır. Noninvazif görüntüleme yöntemlerinin gün geçtikçe gelişmesi ve yaygınlaşması çoğu zaman subaraknoid ya da intraserebral kanama gibi ölümcül sonuçlara neden olabilecek asemptomatik İKA'ların rüptüre olmadan çok daha önce belirlenmesi ve bunlara müdahale şansını yaratmıştır (8). ODPKB hastalığı bulunanlarda İKA rüptürü genel popülasyona göre beş kat fazladır (1). Bu hastalardaki asemptomatik İKA'ların rüptüre olma riski ODPKB hastalığı olmayanlardaki ile aynı olduğundan, bu fazlalık direkt olarak ODPKB hastalığında İKA'ların artmış görünme oranından kaynaklanmaktadır (9). ODPKB hastalığında İKA sıklığına ilişkin saptanan en yüksek prevalans %22,5 olarak bulunmuştur (1). Aynı çalışmanın bulgularının postmortem incelemelere dayanması çalışmanın güvenilirliği hakkında olumlu bir fikir vermektedir. İKA sıklığının belirlenmesinde MR anjiyografinin kullanıldığı ilk çalışmada İKA sıklığı ODPKB hastalığı bulunan 85 hastada %10 olarak belirlenmiştir (5). Yine aynı görüntüleme yönteminin kullanıldığı bir başka çalışmada ise oran %11,7 olarak saptanmıştır (10). Her iki klinik çalışmada da saptanan İKA'ların tümünün en geniş çapı 7 mm'nin altında

ölçülmüştür. ODPKB hastalığında İKA sıklığının en düşük bulunduğu çalışmada oran %4 olarak saptanmıştır (4). En düşük oranın tespit edildiği çalışmada, ODPKB hastalığı bulunan 92 hasta incelenmiş ve İKA varlığı 60 hastada bilgisayarlı tomografi (BT) ile araştırılmıştır. Çalışmada saptanan İKA oranının görece düşük bulunması, BT'nin İKA'ların belirlenmesinde MR anjiyografiye göre sensitivitesinin düşük olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda bu oran %17,4 olarak bulunmuştur. Literatürdeki diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, ODPKB hastalığında İKA sıklığının kabaca %15'ler civarında olduğu söylenebilir.

İKA'ların tespitinde ve cerrahi tedavi öncesi değerlendirilmede altın standart konvansiyonel arteriyografi (6). Bu görüntüleme yöntemi, gerek yüksek maliyeti gerekse ölümcül olay ve kalıcı nörolojik sekellere sebep olabilmesi nedeniyle mevcut çalışmada tercih edilmemiştir. Çalışmamızda kullanılan MR anjiyografi yöntemi kontrast madde kullanılmaması ve herhangi bir yan olaya sebep olmaması nedeniyle oldukça güvenilir bir görüntüleme yöntemi olarak ön plana çıkmıştır. Görüntüleme yöntemi olarak bütün üstün özelliklerine rağmen MR anjiyografi, anevrizma boyutuna bağlı olarak bazen yalancı negatif sonuç verebilmektedir. Bir çalışmada MR anjiyografinin, çapı >6 mm olan anevrizmaları %100 oranında gösterebilmekteyken, 5, 4, 3 ve 2 mm'lik anevrizmaları sırasıyla %87,5, %68,2, %60, %56,6 oranında gösterebildiği ortaya konulmuştur (11). Çalışmamızda çapı 2 ve 3 mm olan İKA'lar başarıyla gösterilebilmiştir. Konvansiyonel arteriyografi kullanımı, renal replasman tedavisi görmeyen, cerrahi tedavi öncesi seçilmiş ODPKB hastalarında önerilebilir.

ODPKB hastasının takibi esnasında İKA varlığının bilinmesi önemlidir. Asemptomatik İKA'nın rüptüre olması oldukça yıkıcı sonuçlara neden olan subaraknoid veya intraserebral kanama ile sonuçlanır (12). SAK'ta oluşan mortalite ve morbiditenin üçte ikisi komplikasyonlara bağlıdır. Bu durum, komplikasyonları önlemeye çalışma, çabuk fark etme ve tedavi etmenin önemini açıklar (3). Karakteri değişen baş ağrısı, bulantı, kusma gibi nonspesifik belirtiler karşısında hastada İKA varlığının hasta veya hasta yakınları tarafından önceden bilinmesi, SAK tanısında erken teşhis ve tedavi bakımından hayati önem taşır.

Anevrizmaların boyutu ve yerleşim yeri tedavi öncesi rüptüre olma riski açısından belirleyici olabil-

mektedir. Uzun izlemde 10 mm'den küçük anevrizmaların rüptüre olma riski yılda %0.05 gibi düşük bir düzeydedir. Anevrizma çapı 10-25 mm ise, potansiyel kanama riski yılda %1'dir. Dev anevrizmalar (>25 mm) için SAK'a yol açma riski %6'dır (13). Veriler genel popülasyon için geçerli retrospektif bir çalışmadan elde edilmiştir. Mevcut çalışmada saptanan tüm anevrizmalar 7 mm'nin altında ölçülmüştür. İKA'lar mikrocerrahi yöntemle kliplene ve radyolojik olarak endovasküler coil uygulaması yöntemi ile tedavi edilebilir. Girişimin belirlenmesinde anevrizmanın boyutu, yerleşim yeri ve hastanın yaşı gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (6).

Bir ODPKB hastasında İKA saptanmaması durumunda sonraki takip sürecinde tekrar görüntüleme yapılması konusu tartışılarda neden olmuştur. Bir çalışmada İKA varlığı bilinen 20 hastanın beşinde yaklaşık on beş yıllık takip süreci içinde yeni anevrizma gelişimi tespit edilmişken, bir diğer çalışmada başlangıçtaki görüntülemelerde İKA saptanmayan 76 ODPKB hastasının 10 yıllık izlemi sonunda sadece ikisinde yeni anevrizma geliştiği saptanmıştır (14,15). İlk görüntülemelerde İKA saptanmayan ODPKB hastalarında kontrol altına alınamayan hipertansiyon, ailede rüptüre İKA öyküsü mevcudiyeti, sigara kullanımı gibi durumlar varlığında kraniyal görüntülemenin belirli aralıklarla tekrar edilmesi önerilebilir.

Mevcut çalışma, ülkemizdeki ODPKB hastalarında İKA sıklığının MR anjiyografi ile belirlendiği daha önce yapılmamış bir çalışmadır. ODPKB hastalarında tanı konulduktan sonra, eğer imkân dahilinde ise İKA mevcudiyeti, kraniyal MR anjiyografi kullanılarak belirlenmelidir. ODPKB hastalığındaki %17.4'lük İKA sıklığı, anevrizmanın rüptüre olması durumunda olası ölümcül sonuçları göz önünde bulundurulduğunda büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Schievink WI, Torres VE, Piegras DG, Wiebers DO. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic

- kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:88-95.
- Kim K, Drummond I, Ibraghimov-Beskrovnya O, Klinger K, Arnaout MA. Polycystin 1 is required for the structural integrity of blood vessels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1731-1736.
- Özbenli T. Subaraknoid kanama. In: Balkan S (Ed), *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Ankara 2005, ss 181-197.
- Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng J Med* 1992;327:916-920.
- Huston J III, Torres VE, Sullivan PP, Offord KP, Wiebers DO. Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1871-1877.
- Mariani L, Bianchetti MG, Schroth G, Seiler RW. Cerebral aneurysms in patients with autosomal polycystic kidney disease-to screen, to clip, to coil? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14: 2319-2322.
- Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994;343:824-827.
- Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:269-276.
- Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Eng J Med* 1997;336: 28-40.
- Ruggieri PM, Poulos N, Masaryk TJ, et al. Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: Screening with MR angiography. *Radiology* 1994;191:33-39.
- Huston J III, Nichols DA, Luetmer PH, Goodwin JT, Meyer FB, Wiebers DO. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: Importance of aneurysm size. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1607-1614.
- Rinkel GJE, Djibuti M, Algra A, Van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms. *Stroke* 1998;29:251-256.
- The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysm: Risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Eng J Med* 1998;339:1725-1733.
- Belz MM, Fick-Brosnahan GM, Hughes RL, et al. Recurrence of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003;63:1824-1830.
- Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, Kaehny WD, Hughes RL, Rubinstein D. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal polycystic kidney disease with initially negative studies: A prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1023-1028.