

Jolanta Gozdowska, Katarzyna Szarla, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Trudności diagnostyczne w ocenie funkcji nerek u kandydatów na dawców nerki

The diagnostic difficulties in the evaluation of renal function in potential living kidney donors

ABSTRACT

Evaluating the suitability of the potential living kidney donor is the procedure, that needs to be performed with responsibility and must take into account fate of the donor with only one kidney. It requires a thorough assessment of the candidate in many areas, however, it is based on the measurement of glomerular filtration function. Several methods are used for the purpose, nevertheless, all of them have their limitations. It is common to determine the concen-

tration of serum creatinine and calculate estimated glomerular filtration rate (eGFR) on the basis of the relevant mathematical formulas. The coexistence of many factors, such as age, BMI, lifestyle or acceptable comorbidities, enforces the need for the individual examination of each candidate for the kidney donation.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 1, 49–53

Key words: kidney donor, glomerular filtration rate, creatinine, cystatin C, MDRD, CKD-EPI, renal scintigraphy

WSTĘP

Jednym z kluczowych etapów kwalifikacji dawcy jest ocena nerek pod kątem ich czynności. Do tego celu rutynowo wykorzystuje się oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz wyliczony na podstawie odpowiednich wzorów matematycznych i stężenia substancji endogennych szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*). Od wyliczania klirensu kreatyniny z dobowej zbiórki moczu odchodzi się ze względu na czasochłonność tej metody, brak precyzji, powtarzalności wyników, a także wpływ innych czynników zmniejszających wiarygodność metody [1].

W codziennej praktyce najczęściej stosuje się opracowany w 1999 roku wzór MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Jego pełna wersja uwzględnia stężenie kreatyniny, azotu mocznika (BUN, *blood urea nitrogen*),

albumin w surowicy, a także wiek, płeć i rasę pacjenta [2]. Zgodnie z zaleceniami NKF (*The American National Kidney Foundation*) wersja uproszczona MDRD uwzględnia wiek, płeć, rasę i stężenie kreatyniny w przeliczeniu na znormalizowaną powierzchnię ciała ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) [3, 4].

W celu zmniejszenia błędów w wyliczaniu przesączania kłębuszkowego, przede wszystkim przy wyższych wartościach GFR, alternatywnie wobec MDRD powstał w 2009 roku wzór CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Choć w obydwu równaniach użyto tych samych zmiennych (stężenie kreatyniny, wiek, płeć, rasa), CKD-EPI pozwala na uzyskanie znacznie mniejszego błędów w wyliczeniu GFR, zwłaszcza w przedziale 60–90 ml/min [5]. Od 2012 roku wytyczne KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) rekomendują stosowanie formuły CKD-EPI wykorzystującej stężenie cystatyny C

▶▶ Jednym z kluczowych etapów kwalifikacji dawcy jest ocena nerek pod kątem ich czynności ◀◀

▶▶ W codziennej praktyce najczęściej stosuje się opracowany w 1999 roku wzór MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) ◀◀

Adres do korespondencji:
dr n. med. Jolanta Gozdowska
Instytut Transplantologii
Klinika Medycyny Transplantacyjnej,
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59,
02–006 Warszawa
tel.: 605 532 525
e-mail: jgozdowska@wum.edu.pl

▶▶W celu zmniejszenia błędu w wyliczaniu przesączania kłębuszkowego, przede wszystkim przy wyższych wartościach GFR, alternatywnie wobec MDRD powstał w 2009 roku wzór CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)◀◀

▶▶Od 2012 roku wytyczne KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) rekomendują stosowanie formuły CKD-EPI wykorzystującej stężenie cystatyny C (CKD-EPI cystatyna) i/lub uśrednionej dla kreatyniny i cystatyny C (CKD-EPI kreatynina–cystatyna) jako najbardziej dokładnej metody szacowania filtracji kłębuszkowej◀◀

(CKD-EPI cystatyna) i/lub uśrednionej dla kreatyniny i cystatyny C (CKD-EPI kreatynina–cystatyna) jako najbardziej dokładnej metody szacowania filtracji kłębuszkowej [6, 7].

Za metodę referencyjną uznaje się pomiar GFR metodą izotopową, która ze względu na znaczną uciążliwość dla pacjenta oraz wysokie koszty jest wykorzystywana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych, najczęściej w celu weryfikacji innych metod. Scyntygrafia dynamiczna służy do oceny funkcji wydalniczej każdej z nerek po dożylnym podaniu ^{99m}Tc-DTPA (podlegającego filtracji kłębuszkowej) lub ^{99m}Tc-MAG3 (podlegającego sekrecji kanalikowej i wydaleniu z moczem). Wynik badania przedstawia się za pomocą dwóch krzywych reoscyntygraficznych, które ukazują kinetykę znacznika w obu nerkach. Krzywa reoscyntygraficzna składa się z trzech faz: naczyniowej, mięszonej i wydalniczej. Pomiar GFR przy pomocy scyntygrafii z użyciem DTPA jest mniej wiarygodny u pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi i długotrwale przyjmujących leki (prawdopodobnie z powodu zmian w wiązaniach białkowych DTPA). Na wiarygodność i powtarzalność tego pomiaru może ponadto wpływać zwiększona masa tkanki tłuszczowej [8, 9].

CEL

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie problemów diagnostycznych w ocenie przesączania kłębuszkowego u wybranych pacjentów będących kandydatami na dawcę nerki.

METODY

W Instytucie Transplantologii (Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych oraz Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej) opracowano szczegółowy schemat kwalifikacji kandydatów na dawcę nerki. Jednym z kluczowych etapów tego procesu jest ocena czynności nerek. Rutynowo ocenia się stężenie kreatyniny (norma 0,6–1,3 mg/dl) oraz cystatyny C (norma 0,53–

–0,95 mg/l) w surowicy krwi. Na ich podstawie wylicza się eGFR przy użyciu zalecanych przez NKF wzorów matematycznych: MDRD, CKD-EPI kreatynina, CKD-EPI cystatyna C oraz CKD-EPI kreatynina–cystatyna C (https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator). Dwa ostatnie wzory są rekomendowane jako najlepiej oceniające przesączanie kłębuszkowe u osób zdrowych. Badaniem uzupełniającym jest scyntygrafia dynamiczna nerek z użyciem ^{99m}Tc-DTPA, która ocenia całkowity GFR, a także GFR oddzielnie dla każdej nerki. Od około 3 lat do oceny wydolności nerek u potencjalnych dawców stosuje się także wizualizację oraz ocenę perfuzji nerek z użyciem obrazowania magnetyczno-rezonansowego (MR).

OPISY PRZYPADKÓW

PRZYPADEK 1

Mężczyzna w wieku 32 lat, dotychczas zdrowy, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 31, duża aktywność fizyczna, nieprzyjmujący leków. Kandydat na dawcę nerki dla ojca w wieku 62 lat (tab. 1).

Powód dyskwalifikacji: niski GFR w scyntygrafii u młodego mężczyzny. Zmienne wyniki eGFR uzyskane różnymi metodami skłoniły do dyskwalifikacji potencjalnego dawcy ze względu na zbyt duże ryzyko niewydolności jedynej nerki w starszym wieku. Być może decyzja ta nie była właściwa. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi mogło wynikać z dużej masy mięśniowej oraz diety wysokobiałkowej u młodego mężczyzny uprawiającego sport.

PRZYPADEK 2

Mężczyzna w wieku 58 lat, zgłaszający okresowe bóle kręgosłupa oraz objawy kliniczne rwy kulszowej, BMI 28,4. Kandydat na dawcę nerki dla żony w wieku 56 lat (tab. 2).

Powód dyskwalifikacji: niski GFR w scyntygrafii nerek, spowodowany prawdopodobnie zażywaniem w dniach poprzedzających badanie leków przeciwbólowych z grupy nieste-

Tabela 1. Przypadek 1 — przesączanie kłębuszkowe (GFR) oceniane różnymi metodami

Stężenie kreatyniny	Stężenie cystatyny C	eGFR MDRD	eGFR CKD-EPI kreatynina	eGFR CKD-EPI cystatyna C	eGFR CKD-EPI kreatynina–cystatyna C	Scyntygrafia GFR	Kwalifikacja Tak/Nie
1,2	0,676	70	80	127	103	87	Nie

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego; MDRD — *Modification of Diet in Renal Disease*; CKD-EPI — *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

Tabela 2. Przypadek 2 — przesączanie kłębuszkowe (GFR) oceniane różnymi metodami

Stężenie kreatyniny	Stężenie cystatyny C	eGFR MDRD	eGFR CKD-EPI kreatynina	eGFR CKD-EPI cystatyna C	eGFR CKD-EPI kreatynina–cystatyna C	Scyntygrafia GFR	Kwalifikacja Tak/Nie
0,7	0,732	116	104	110	110	75	Nie

eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego; MDRD — Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Tabela 3. Przypadek 3 — przesączanie kłębuszkowe (GFR) oceniane różnymi metodami

Stężenie kreatyniny	Stężenie cystatyny C	eGFR MDRD	eGFR CKD-EPI kreatynina	eGFR CKD-EPI cystatyna C	eGFR CKD-EPI kreatynina–cystatyna C	Scyntygrafia GFR	Kwalifikacja Tak/Nie
0,7	0,675	118	109	118	117	91,5	Tak

eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego; MDRD — Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Tabela 4. Przypadek 4 — przesączanie kłębuszkowe (GFR) oceniane różnymi metodami

Stężenie kreatyniny	Stężenie cystatyny C	eGFR MDRD	eGFR CKD-EPI kreatynina	eGFR CKD-EPI cystatyna C	eGFR CKD-EPI kreatynina–cystatyna C	Scyntygrafia GFR	Kwalifikacja Tak/Nie
0,9	0,706	62	66	101	84	84,8	Tak

eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego; MDRD — Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

roidowych leków przeciwzapalnych. Decyzja taka została podjęta ze względu na duże prawdopodobieństwo nawrotu bólów i konieczności farmakologicznej terapii przeciwbólowej po donacji oraz zbyt duże ryzyko niewydolności jedynej nerki.

PRZYPADEK 3

Mężczyzna w wieku 52 lat, dotychczas zdrowy, BMI 28,4, nieprzyjmujący żadnych leków. Kandydat na dawcę nerki dla syna w wieku 25 lat (tab. 3).

Pacjent został zakwalifikowany do donacji. Stężenie kreatyniny po 4 latach od donacji 1,1 mg/dl, eGFR CKD-EPI kreatynina 75 ml/min/1,73 m² (68% wartości wyjściowej).

PRZYPADEK 4

Kobieta w wieku 67 lat, aktywna fizycznie, łagodne nadciśnienie tętnicze dobrze kontrolowane małą dawką leku beta-adrenolitycznego (średnie dobowe ciśnienie tętnicze 116/76 mm Hg, *non-dipper*), BMI 29,4. Kandydatka na dawczynię nerki dla syna w wieku 35 lat (tab. 4).

Pacjentka została zakwalifikowana do donacji, pomimo niskich wartości GFR oszacowanych wzorami MDRD i CKD-EPI kreatynina. Wartości eGFR uzyskane przy użyciu wzorów

rekomendowanych przez NKF (CKD-EPI cystatyna C i CKD-EPI kreatynina–cystatyna C) były akceptowalne. O podjęciu takiej decyzji zdecydowały dobry dobór immunologiczny (jedna niezgodność w HLA) pomiędzy dawczynią i biorcą oraz akceptowalna wartość GFR uzyskana w scyntygrafii. Stężenie kreatyniny po 3 latach od donacji wynosi 1,0 mg/dl, eGFR CKD-EPI kreatynina 55 ml/min/1,73 m² (83% wartości wyjściowej).

DYSKUSJA

W Instytucie Transplantologii w Warszawie za najniższą akceptowalną wartość przesączania kłębuszkowego wyliczoną z wykorzystaniem formuły CKD-EPI uznaje się 80 ml/min/1,73 m². Podejmowane decyzje mają jednak charakter zindywidualizowany. Jak wskazuje przypadek 4, wystąpiła duża rozbieżność pomiędzy eGFR wyliczonym ze wzorów MDRD i CKD-EPI kreatynina, w stosunku do eGFR wyznaczonego ze wzorów CKD-EPI cystatyna C i CKD-EPI kreatynina–cystatyna C. Ostatecznie zdecydowała wielkość przesączania kłębuszkowego oceniona w scyntygrafii. Wskaźnik eGFR wyliczony na podstawie MDRD zaniża wskaźnik

▶▶ Za metodę referencyjną uznaje się pomiar GFR metodą izotopową, która ze względu na znaczną uciążliwość dla pacjenta oraz wysokie koszty jest wykorzystywana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych, najczęściej w celu weryfikacji innych metod◀◀

przeszczepiania u osób zdrowych, dlatego w tej populacji można go pominąć. Decyzję o dawstwie podejmuje się na podstawie wielu dodatkowych informacji. U młodych, zdrowych kandydatów wymagany eGFR wynosi około 100 ml/min/1,73 m². U osób w starszym wieku (najstarsza zakwalifikowana dawczyni miała 73 lata) akceptuje się niższe wartości eGFR.

Z obserwacji ośrodka autorów wynika, że GFR oceniany metodą scyntygrafii nerek z użyciem ^{99m}Tc-DTPA często różni się od eGFR wyliczanego za pomocą formuł matematycznych. Bywa też zmienny w przypadku powtarzania tego badania. W celu ujednoczenia wyników autorzy opracowali sposób przygotowania pacjentów do scyntygrafii. Przed badaniem pacjentowi zaleca się, by nie przyjmował żadnych leków mogących mieć wpływ na przeszczepianie kłębuszkowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny czy inne). Pacjent otrzymuje także dożylny wlew 500 ml 0,9% NaCl i wypija około 500 ml wody [10]. Ze względu na uciążliwość tego badania, koszty i długi czas trwania badań kwalifikacyjnych Zakład Radiologii opracował metodę oceniania morfologii nerek oraz ich perfuzji przy użyciu rezonansu magnetycznego. Od około roku ocenia się przeszczepianie kłębuszkowe przy wykorzystaniu formuł matematycznych (eGFR) i perfuzji nerek w rezonansie magnetycznym z procentowym udziałem każdej nerki z osobna [11]. Scyntygrafia nerek jest wykonywana w przypadkach wątpliwych, jako badanie rozstrzygające.

Dla przykładu, w Wielkiej Brytanii opracowano wytyczne w celu ułatwienia kwalifikacji dawców pod względem najniższego akceptowanego GFR zależnie od wieku (tab. 5) [12].

Wytyczne ERBP (*European Renal Best Practice*) w rozdziale dotyczącym najniższego poziomu filtracji kłębuszkowej wykluczającego pobranie nerki od żywego dawcy są bardzo ogólne. Zaleca się badanie u wszystkich kandydatów wskaźnika GFR. Jeśli istnieją wątpliwości co do dokładności pomiarów GFR przy użyciu metod szacunkowych, wskazany jest bezpośredni pomiar GFR metodami wykorzystującymi klirens substancji egzogennej. Ponadto zaleca się, aby

Tabela 5. Najniższy akceptowany współczynnik przeszczepiania kłębuszkowego (GFR) w zależności od wieku dawcy. Na podstawie *United Kingdom Guidelines For Living Donor Kidney Transplantation. Third edition 2011*

Wiek dawcy (lata)	Najniższy akceptowany skorygowany GFR oceniony przed donacją [ml/min/1,73 m ²]
Do 46	80
50	77
60	68
70	59
80	50

wszyscy potencjalni dawcy cechowali się taką wartością GFR, która gwarantuje utrzymanie zadowalającego wskaźnika filtracji kłębuszkowej po donacji [12, 13].

Opublikowano wiele badań wskazujących na niekorzystne odległe wyniki dotyczące losów zarówno dawców, jak i biorców nerki, jeśli eGFR przed donacją wynosił < 80 mg/dl/1,73 m². Dlatego też autorzy niniejszego artykułu w swoim ośrodku starają się przestrzegać tej zasady (eGFR ≥ 80 mg/dl/1,73 m²), chociaż ostateczna decyzja dotycząca donacji jest podejmowana indywidualnie [14, 15].

PODSUMOWANIE

Kwalifikacja dawcy nerki jest procedurą odpowiedzialną, która musi uwzględnić losy dawcy z jedyną nerką po donacji. Wymaga się rzetelnej oceny dawcy w wielu obszarach, podstawą jest jednak pomiar przeszczepiania kłębuszkowego nerek. Do tego celu wykorzystuje się jednocześnie kilka metod, ze względu na ograniczenia każdej z nich. Zgodnie z rekomendacjami NKF autorzy zalecają stosowanie wzorów CKD-EPI kreatynina oraz CKD-EPI cystatyna C i CKD-EPI kreatynina–cystatyna C. W sytuacjach wątpliwych rozstrzygające znaczenie powinna mieć scyntygrafia nerek. Współistnienie wielu czynników, jak wiek, BMI, styl życia czy akceptowalne choroby towarzyszące, wymusza konieczność indywidualnego rozpatrywania każdego kandydata na dawcę.

►►Kwalifikacja dawcy nerki jest procedurą odpowiedzialną, która musi uwzględnić losy dawcy z jedyną nerką po donacji◄◄

STRESZCZENIE

Kwalifikacja dawcy nerki jest odpowiedzialną procedurą, która musi uwzględniać losy dawcy, który po donacji pozostaje z jedyną nerką. Wymaga się rzetelnej oceny dawcy w wielu obszarach, podstawą jest jednak pomiar przesączania kłębuszkowego nerek. Do tego celu stosuje się jednocześnie kilka metod, ze względu na ograniczenia każdej z nich. Najczęściej wykorzystuje się oznaczenie stężenia kreatyniny w su-

rowicy krwi oraz wylicza na podstawie odpowiednich wzorów matematycznych szacunkowy współczynnik filtracji (eGFR). Współistnienie wielu czynników, takich jak wiek, BMI, styl życia czy akceptowalne choroby towarzyszące, wymusza konieczność indywidualnego rozpatrywania każdego kandydata na dawcę.

Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 1, 49–53

Słowa kluczowe: dawca nerki, wskaźnik przesączania kłębuszkowego, kreatynina, cystatyna C, MDRD, CKD-EPI, scyntygrafia nerek

Piśmiennictwo

1. Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (supl. 3): S1–S155.
2. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. i wsp. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 461–470.
3. Levey A.S., Coresh J., Greene T. i wsp. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145: 247–254.
4. National Kidney Foundation (February 2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (2 supl. 1): S1–S266.
5. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. i wsp. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 604–612.
6. Stevens L.A., Coresh J., Schmid C.H. i wsp. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 395–406.
7. Inker L.A., Eckfeldt J., Levey A.S. i wsp. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 682–684.
8. Grassi G., Abdelkawy H., Barsotti M. i wsp. Living kidney transplantation: evaluation of renal function and morphology of potential donors. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 1121–1124.
9. Kim Y.I., Ha S., So Y. i wsp. Improved measurement of the glomerular filtration rate from Tc-99m DTPA scintigraphy in patients following nephrectomy. *Eur. Radiol.* 2014; 24: 413–422.
10. Andrews P.A., Burnapp L., Manas D. i wsp. British Transplantation Society. Renal Association. Summary of the British Transplantation Society/ Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 666–673.
11. Ritt M., Janka R., Schneider M.P. i wsp. Measurement of kidney perfusion by magnetic resonance imaging: comparison of MRI with arterial spin labeling to para-aminohippuric acid plasma clearance in male subjects with metabolic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 1126–1133.
12. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (supl. 2): ii1–ii71.
13. Abramowicz D., Cochat P., Claas F.H. i wsp. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30: 1790–1797.
14. Delmonico F. Council of the Transplantation Society. A report of the Amsterdam forum on the care of the live kidney donor: data and medical guidelines. *Transplant.* 2005; 79 (6 supl.): S53–S66.
15. Huang N., Foster M.C., Lentine K.L. i wsp. Estimated GFR for living kidney donor evaluation. *Am. J. Transplant.* 2016; 16: 171–180.