

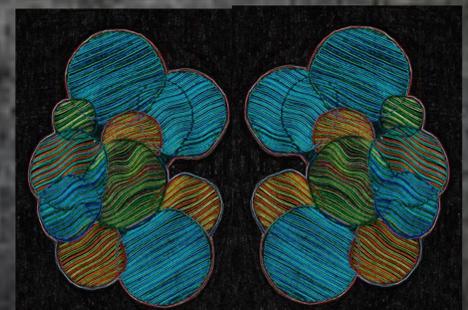
Importancia de las técnicas radiológicas en la detección de pacientes rápidos progresadores en la poliquistosis renal: cómo, cuando y por qué.

Teresa Martí Ballesté 1, Jonathan Hernandez Mancera 2, Mónica Furlano Albrecht 2, Alicia Cervera Araez 3, Irene Loscos Giménez 2, Roser Torra Balcells 2

1. Fundació Hospital de l'Esperit Sant (Santa Coloma de Gramenet, Barcelona)/ Fundació Puigvert (Barcelona)

2. Fundació Puigvert (Barcelona)

3. Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona)





OBJETIVO DOCENTE

- Revisar las técnicas radiológicas que permiten calcular el volumen renal total (VRT) en pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)
- Describir el protocolo asistencial encarado a detectar a pacientes poliúísticos rápidos progresadores (RP) tributarios de tratamiento específico
- Determinar la importancia de la evolución del VRT dentro de este protocolo asistencial y describir la metodología que permite hacerlo



REVISIÓN DEL TEMA

- La continua expansión de los quistes renales en la PQRAD es la responsable del crecimiento de los riñones y de una destrucción paulatina de nefronas que conllevan pérdida funcional [1]
- Los pacientes RP son aquellos con peor pronóstico en cuanto al deterioro de función renal hasta la insuficiencia renal terminal (IRT), siendo tributarios de ser tratados mediante tratamiento específico con el objetivo de ralentizar el crecimiento renal
- La detección de RP se realiza combinando datos clínicos, genéticos y/o radiológicos mediante un protocolo asistencial en el que la evolución del VRT en muchos casos es esencial



REVISIÓN DEL TEMA

VOLUMETRÍA RENAL

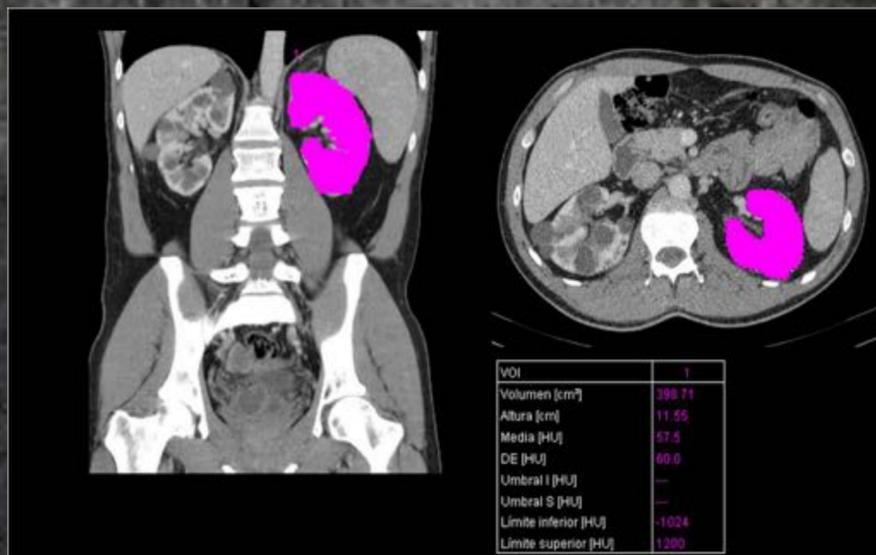
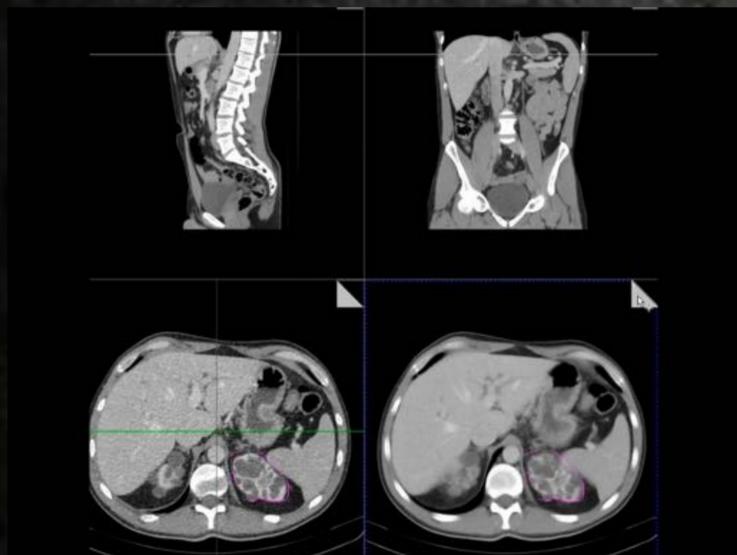
- Hay distintas formas de medir el VRT

- **ESTEREOLOGÍA** [2,3] :

- Método utilizado en los estudios CRISP (The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease Cohort), considerado gold standard, y fue empleado en los ensayos clínicos HALT y TEMPO para evaluar la eficacia de los inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona y del bloqueo de los receptores V2 de la vasopresina respectivamente
- Requiere la colocación de una red de puntos sobre las distintas secciones renales en estudios realizados por RM. Marcando manualmente los puntos ubicados en el interior de la silueta renal en cada sección, se conseguía un mapa de pixels permitiendo el cálculo de la superficie renal. El producto de dicha superficie por el grosor de corte resulta en el volumen de cada sección, el sumatorio de un set contiguo de secciones permite calcular el VRT. Requiere software específico y no es aplicable de manera rutinaria

- **PLANIMETRÍA:**

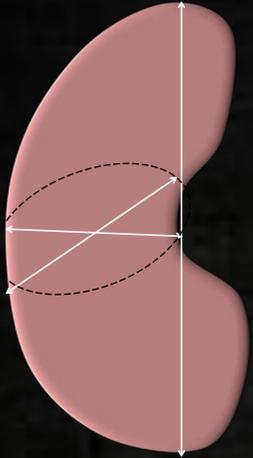
- Requiere seguir el contorno de la silueta renal en cada sección para calcular la superficie, que multiplicada por el grosor de corte y haciendo sumatorio de todas las secciones, permite una valoración muy ajustada del VRT, pero tampoco resulta útil en la práctica habitual ya que necesita un largo tiempo de procesamiento





REVISIÓN DEL TEMA

VOLUMETRÍA RENAL



▪ **FÓRMULA DE LA ELIPSOIDE [4] :**

- **Fórmula:** $(\pi/6 \times D1 \times D2 \times D3)$ donde D1, D2 y D3 son los diámetros máximos longitudinal, transversal y anteroposterior.
- **Es un método que, aunque inexacto, da una idea global del VRT y sus variaciones**
- **Los diámetros pueden ser medidos mediante ecografía, o métodos multiplanares como TC o RM**

Ecografía

Pros: Fácil y asequible

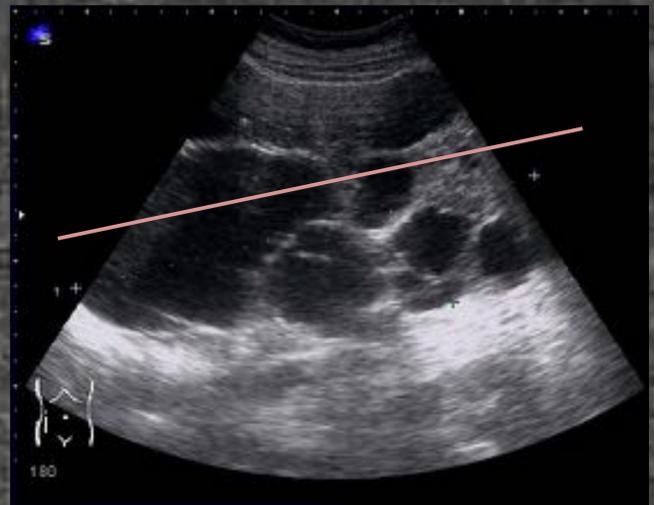
Contras: Medidas poco reproducibles. Riñones muy grandes que no se pueden medir con fiabilidad aceptable



RD:
120x74x91 mm.
Vol: 420 ml

RI:
130x79x89 mm.
Vol : 475 ml

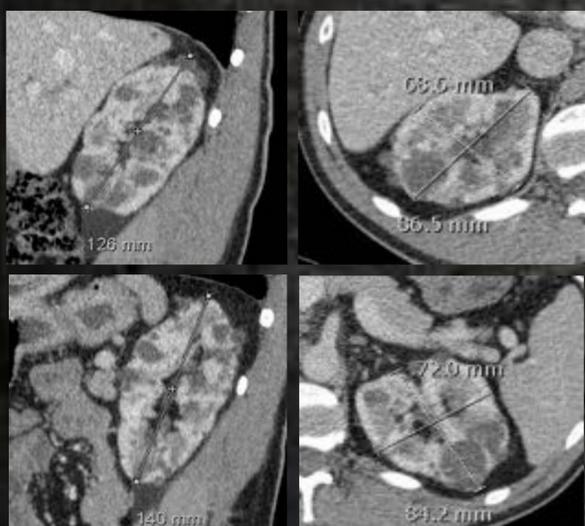
VRT: 895 ml



Métodos multiplanares: TC o RM

Pros: Métodos más precisos y reproducibles

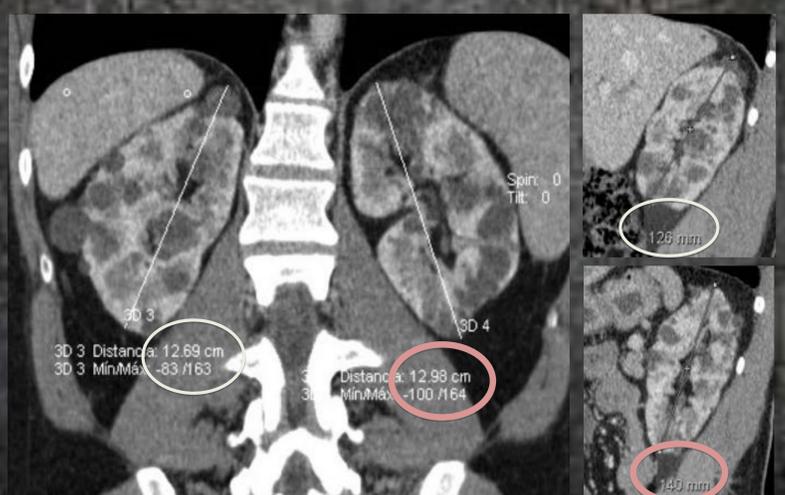
Contras: TC: irradiación. RM: asequibilidad. Pueden existir diferencias de medida según los planos de medición



RD:
126x68x86 mm.
Vol:
383 ml.

RI:
140x72x84 mm.
Vol:
440 ml.

VRT: 823 ml.





REVISIÓN DEL TEMA

VOLUMETRÍA RENAL

- OTROS MÉTODOS:
 - MID-SLICE [5]
 - MÉTODOS AUTOMÁTICOS Y SEMI AUTOMÁTICOS [6]

T RATAMIENTO ESPECÍFICO PQRAD

- En mayo del 2015 la agencia europea del medicamento (EMA) aprueba el uso de tolvaptan (antagonista de los receptores V2 de la vasopresina) como tratamiento específico de la PQRAD
- La etiqueta del producto validada por la EMA marca como indicación: “el enlentecimiento del desarrollo de quistes y de insuficiencia renal en la PQRAD en **adultos con enfermedad renal crónica (ERC) estadios 1-3 al inicio del tratamiento con evidencia de enfermedad rápidamente progresiva**”



LA ETIQUETA DE LA EMA DETERMINA DOS SUPUESTOS QUE MERECEAN ESPECIAL ACLARACIÓN



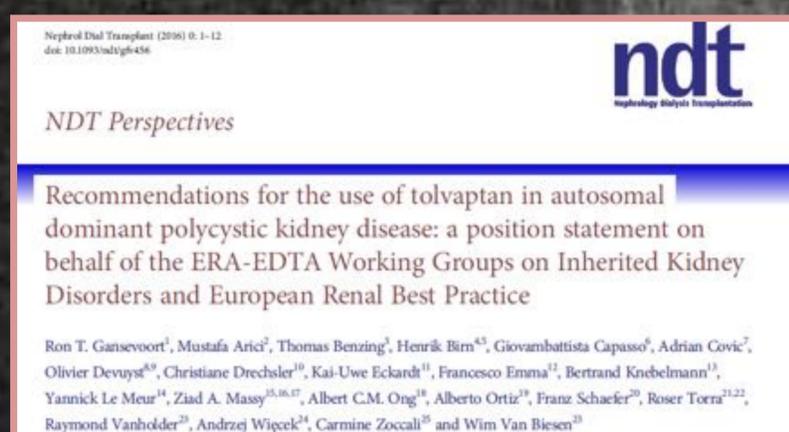
TRIBUTARIOS A
TRATAMIENTO SEGÚN
EDAD Y FUNCIÓN RENAL



INDICACIÓN DE
TRATAMIENTO SOLO EN
PACIENTES RP



CONSENSO EUROPEO





REVISIÓN DEL TEMA

INDICACIÓN DE TRATAMIENTO (ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice) [7]

- **SEGUN EDAD Y FUNCIÓN RENAL.** Solo son tributarios a determinar la posible progresión rápida para indicar tratamiento los siguientes grupos de pacientes:
 - 18-30 años con ERC 1-3a
 - 30-40 años con ERC 2-3a
 - 40-50 años ERC 3a
- **SOLO EN PACIENTES RP.** La determinación de RP se puede valorar:
 - **MEDIANTE DATOS RETROSPECTIVOS:**
 - **ANALÍTICOS:**
 - Declive histórico del filtrado glomerular (FGe) únicamente explicable por la PQRAD de ≥ 5 ml/min/1.73m² en un año
 - FGe $\geq 2,5$ ml/min/1.73m² al año durante 5 o más
 - **RADIOLÓGICOS:**
 - % de crecimiento del VRT en relación a la altura (ht VRT) en exploraciones radiológicas seriadas realizadas por técnicas fiables como TC o RM. Para ello hay que disponer de ≥ 3 exploraciones separadas \geq de 6 meses y el crecimiento anual debe ser de más del 5% para identificar al RP
 - **MEDIANTE MÉTODOS PREDICTIVOS:**
 - **CRITERIOS CLÍNICOS Y GENÉTICOS: PRO-PKD.**
 - Score solo aplicable a pacientes que posean estudio genético (que no se realiza de forma sistemática en estos pacientes)
 - **CRITERIOS RADIOLÓGICOS:**
 - Presencia de diámetros longitudinales renales mayores de 16.5cm medidos por ecografía en pacientes menores de 45 años permite identificar al RP
 - Si este supuesto no se cumple, se utiliza la clasificación propuesta por la clínica Mayo, el modelo creado por Irazabal et al. , para determinar la rápida progresión en base al cálculo del htVRT en una única exploración radiológica realizada por TC o RM y utilizando la fórmula de la elipsoide



REVISIÓN DEL TEMA

IDENTIFICACIÓN DE RP MEDIANTE EL MÉTODO DE LA CLÍNICA MAYO [8]

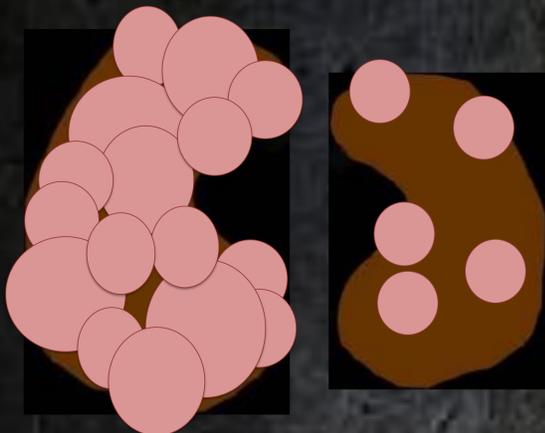
- En primera instancia clasifica los pacientes con PQRAD según morfología típica (1A) o atípica (2A Y 2B).
- Solo las PQRAD de morfología típica son considerados para posible tratamiento

TIPOS DE MORFOLOGÍA ATÍPICA 2A

Por definición nunca serán RP ya que siempre tienen suficiente parénquima preservado para mantener la función renal

Unilateral:

Afectación quística difusa en un riñón causando gran aumento de su volumen con riñón contralateral normal



Asimétrico:

Afectación quística difusa de un riñón causando aumento de su volumen con afectación leve segmentaria o difusa del riñón contralateral



Segmentaria:

Enfermedad quística que afecta a un polo de uno o ambos riñones con respeto del resto del parénquima renal



Lopsided:

Distribución bilateral de quistes renales con escaso reemplazo del parénquima renal, donde el volumen de 5 quistes supone más de la mitad del VRT

TIPOS DE MORFOLOGÍA ATÍPICA 2B

La ausencia de parénquima viable los excluye de ser tributarios a tratamiento ya que no se puede esperar respuesta terapéutica

Presentación bilateral con atrofia renal unilateral

Presentación bilateral con atrofia renal bilateral



REVISIÓN DEL TEMA



ASIMÉTRICO



LOPSIDED

- Una vez seleccionados los pacientes con PQRAD de morfología típica:
 - Realizamos medidas de los diámetros renales para calcular el VRT
 - Para ello solo utilizamos estudios realizados por TC o RM
 - Medimos los diámetros anteroposterior, transversal y longitudinal, éste último medido dos veces, tanto en imágenes coronales como sagitales
 - Utilizando la aplicación de la clínica Mayo [9] (<http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification>), introducimos todas las medidas en las casillas indicadas
 - La aplicación nos dará el volumen renal derecho, izquierdo y el VRT
 - Una vez calculado, añadiendo la altura del paciente y su edad obtenemos la posición dentro de una clasificación donde :
 - las categorías 1A y 1B son lentos progresadores y no son tributarios de tratamiento con tolvaptan
 - las categorías 1C, 1D y 1E son RP y por lo tanto candidatos a tratamiento

1. **Kidney Volume Calculator based on Ellipsoid equation ($\pi/6 \times L \times W \times D$) from MRI or CT image**

Required Data Entry

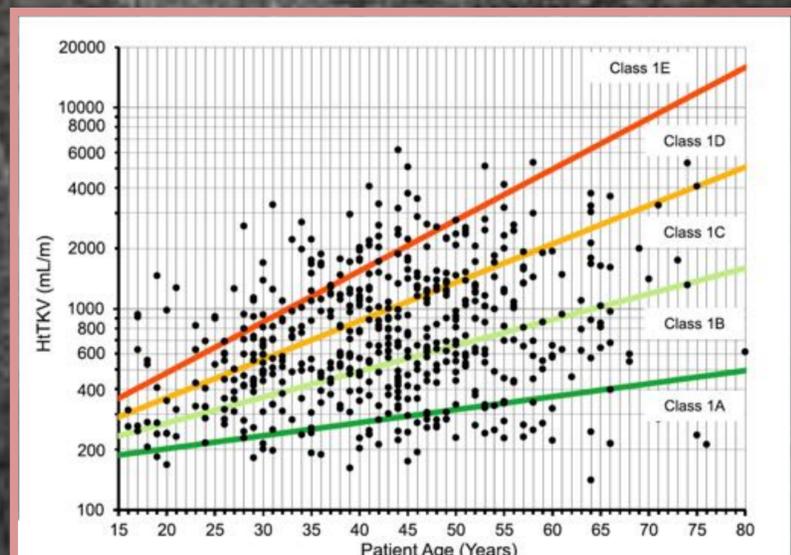
Right Kidney	Left Kidney
Sagittal Length (mm) <input type="text"/>	Sagittal Length (mm) <input type="text"/>
Coronal Length (mm) <input type="text"/>	Coronal Length (mm) <input type="text"/>
Width (mm) <input type="text"/>	Width (mm) <input type="text"/>
Depth (mm) <input type="text"/>	Depth (mm) <input type="text"/>

Calculated Results

Right Kidney Volume (mL) <input type="text"/>	Left Kidney Volume (mL) <input type="text"/>
Total Kidney Volume (mL) <input type="text"/>	

2. **ADPKD Classification using Kidney Volume Calculator**

Required Data Entry	Calculated Results
Patient Height (m) <input type="text"/>	Height Adjusted TKV (mL/m) <input type="text"/>
Patient Age (years) <input type="text"/>	ADPKD Classification <input type="text"/>





REVISIÓN DEL TEMA

ALGORITMO ASISTENCIAL

Estadio de ERC según edad

18-30 años: ERC 1-3a (FGe > 45 ml/min/1.73m²)
30-40 años: ERC 2-3a (FGe 45-90 ml/min/1.73m²)
40-50 años: ERC 3a (FGe 45-60 ml/min/1.73m²)

Declive histórico del FGe, sin otras causas más allá de la PQRAD:

- 1) Declive FGe ≥ 5 ml/min/1.73m² en un año y/o
- 2) Declive FGe ≥ 2,5 ml/min/1.73m² al año durante 5 o más años

No datos o datos no fiables

Aumento del VRT retrospectivo::

VRT (altura) aumenta más del 5% por año en ≥ 3 medidas separadas ≥ 6 meses
Preferiblemente por RM (ecuación del elipsoide) o por otro método fiable (TC)

No datos o datos no fiables

Predicción de la progresión en base a VRT basal (altura/edad) y/o genotipo/clínica:

- 1) Compatible con clasificación Mayo 1C, 1D, 1E o longitud por ECO >16.5 cm en < 45 años y/o
- 2) Mutación truncante en PKD1 + síntomas precoces de la enfermedad (puntuación PRO-PKD >6)

No datos o datos no fiables

Predicción de la progresión basada en la historia familiar:

Familiares que alcanzaron ERCT ≤ 55 años

Progresión rápida

Indicación de tratamiento

Progresión rápida probable

Indicación de tratamiento

Progresión rápida posible

Re evaluar 3-5 años

Progresión lenta o relación FGe/edad fuera

Indicación de tratamiento



CONCLUSIONES

- Los pacientes con PQRAD caracterizados como RP pueden optar a tratamiento específico para ralentizar el progreso de la enfermedad
- La detección de RP se realiza mediante un protocolo asistencial donde el VRT juega un importante papel
- El conocimiento radiológico de dicho protocolo es esencial en el manejo de pacientes poliquísticos



- [1]. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. marzo de 2012;7(3):479-86
- [2]. Bae KT, Commean PK, Lee J. Volumetric measurement of renal cysts and parenchyma using MRI: phantoms and patients with polycystic kidney disease. J Comput Assist Tomogr. agosto de 2000;24(4):614-9
- [3]. Bae KT, Tao C, Zhu F, Bost JE, Chapman AB, Grantham JJ, et al. MRI-based kidney volume measurements in ADPKD: reliability and effect of gadolinium enhancement. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. abril de 2009;4(4):719-25
- [4]. Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T, et al. Kidney volume estimations with ellipsoid equations by magnetic resonance imaging in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephron 2015; 129: 253–262
- [5]. Bae KT, Tao C, Wang J, Kaya D, Wu Z, Bae JT, et al. Novel approach to estimate kidney and cyst volumes using mid-slice magnetic resonance images in polycystic kidney disease. Am J Nephrol. 2013;38(4):333-41
- [6]. Kline TL, Korfiatis P, Edwards ME, Warner JD, Irazabal MV, King BF, et al. Automatic total kidney volume measurement on follow-up magnetic resonance images to facilitate monitoring of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. febrero de 2016;31(2):241-8
- [7]. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. marzo de 2016;31(3):337-48
- [8]. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. J Am Soc Nephrol JASN. enero de 2015;26(1):160-72
- [9]. <http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification>