

**RADIONUKLIDNE PRETRAGE U PEDIJATRIJSKOJ NEFROLOGIJI**

MIRNA ŠUBAT-DEŽULović\*

*Radionuklidne pretrage (RNP) općenito su prihvaćene dijagnostičke metode u pedijatrijskoj nefrologiji. Budući da su neinvazivne, bez alergijskih reakcija, a uzrokuju manje zračenje, mogu se primijeniti u svakog djeteta bez obzira na dob i stanje funkcije bubrega. RNP koje se najčešće primjenjuju u djece su dinamička radioizotopna slikovna renografija, statička scintigrafija i radionuklidna cistografija. Dinamičke slikovne metode uz diuretsku studiju indicirane su kod kongenitalnih obstruktivskih anomalija, korisne u ocjeni funkcije bubrega i morfoloških promjena parenhima i drenažnih smetnji te pogodne za indirektnu cistografiju i skrining renovaskularne hipertenzije. Statička <sup>99m</sup>TcDMSA scintigrafija metoda je izbora u dijagnostici akutnog pijelonefritisa i renalnih ožiljaka. Direktna radionuklidna cistografija je općenito prihvaćena metoda za dijagnozu i praćenje vezikoureteralnog refluksa u sve djece bez obzira na dob i spol. U radu se iznosi pregled RNP, osnovne metode izvođenja, poznate indikacije, prednosti i nedostaci pojedinih pretraga. Uz najčešće indikacije kao što su uroinfekcija, vezikoureteralni refluks, obstruktivske anomalije i hipertenzija, predloženi program pretraga temelji se na renalnoj ultrasonografiji i određenim radionuklidnim pretragama.*

Deskriptori: RADIONUKLIDNE PRETRAGE; DINAMIČKA RENOGRAFIJA; SCINTIGRAFIJA; CISTOGRAFIJA; DJECA

## UVOD

Radionuklidne pretrage bubrega i mokraćnih organa ubrajaju se među najstarije pretrage u nuklearnoj medicini, u kliničkoj su primjeni od 1956. godine (1). Nagli razvoj pedijatrijske nuklearne medicine, međutim, uslijedio je tek početkom osamdesetih godina zahvaljujući otkriću gama kamere i razvoju novih radiofarmaka obilježenih tehnecijem (2). Poboļšana rezolucija gama-kamera i upotreba računala omogućili su analizu funkcionalnih parametara i kvalitetniji morfološki prikaz određenih struktura. Istovremeno, novi radiofarmaci obilježeni tehnecijem omogućili su smanjenje zračenja zbog kraćeg vremena poluraspada, bez nepoželjnog emitiranja beta zraka i manje energije zračenja. Dobiven kvalitetniji slikovni prikaz anatomskih struktura bubrega i mokraćnih organa

kao i smanjenje radijacijske doze ispod vrijednosti do tada uobičajenih radioloških pretraga, rezultirali su širom primjenom i popularizacijom RNP posebno u djece (3). Jednostavna primjena bez potrebe za posebnom pripremom ili sedacijom bolesnika te odsustvo alergijskih reakcija na primjenjene radiofarmake dodatno su doprinjeli široj primjeni ovih metoda.

Posljednjih desetak godina nakon višegodišnje sustavne kliničke primjene, od isključivo komplemetarne metode, RNP su uz ultrazvuk zauzele vodeće mjesto u pedijatrijskoj nefrologiji i urologiji (4-6). Mnoge RNP su u međuvremenu standardizirane uz jasno definirane indikacije (7-10). Standardizacija pretraga posebno je obuhvatila dinamičke studije, diuretsku renografiju i radionuklidnu cistografiju (10,11). Istovremeno, kliničkom primjenom određenih pretraga (statičke scintigrafije) otvorene su nove mogućnosti istraživanja posebno etiopatogene akutnog pijelonefritisa i nastanka renalnih ožiljaka (12). Prikupljena klinička zapažanja potvrđena eksperimentalnim radovima na životinjama definitivno su potvrdila vrijednost radionuklidnih pretraga. Na taj način, o-

tvorene su nove mogućnosti istraživanja patogeneze i liječenja (7, 12, 13,) te stvoreni uvjeti za daljnja ispitivanja novijih radiofarmaka i boljih metoda.

Radionuklidne pretrage koje se danas najčešće primjenjuju u pedijatrijskoj nefrologiji možemo prema indikacijama podijeliti na dinamičke radioizotopne slikovne metode, statičku (kortikalnu) scintigrafiju bubrega i metode za dijagnostiku vezikoureteralnog refluksa.

Dinamičke  
radioizotopne slikovne metode

(Dinamička slikovna metoda, Dinamička renografija, Dinamička scintigrafija bubrega i odvodnog sustava)

Dinamička slikovna metoda temelji se na serijskom snimanju bubrega i mokraćnih organa nakon intravenske primjene određenog radiofarmaka koji se izlučuje bubregom. Radiofarmaci su radiaktivno obilježene supstancije i registracijom radioaktivnosti nad određenim područjima prati se njihov prolaz kroz bubreg i mokraćne organe (1). U djece se za obilježavanje koriste izotopi tehne-

\* Klinički bolnički centar Rijeka  
Klinika za pedijatriju  
Odsjek za nefrologiju

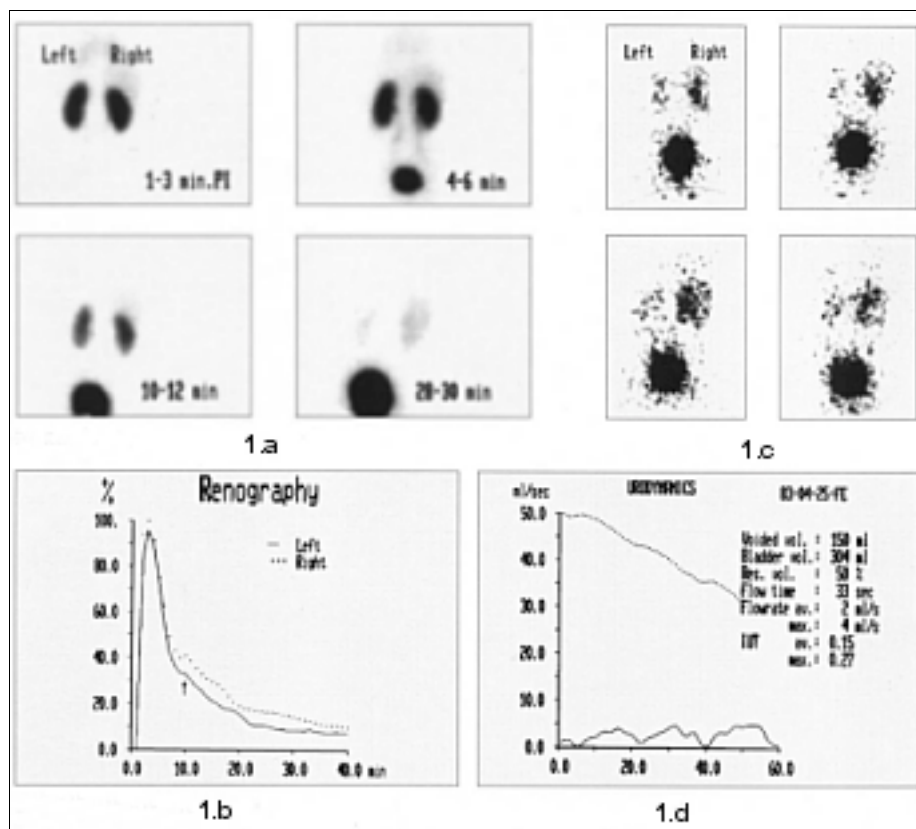
Adresa za dopisivanje:  
Klinički bolnički centar Rijeka  
Klinika za pedijatriju  
Odsjek za nefrologiju  
51000 Rijeka, Istarska 43

cija, općenito vrlo pogodni za prikaz gama-kamerom (2, 3).

Za dinamičku scintigrafiju u uporabi su slijedeći radiofarmaci: Tc-99m-MAG3 (mercaptoacetiltriglicin), Tc-99m-DTPA (dietilentriaminopentaocetna kiselina) i I-123-I-hipuran (orto-jodhipurna kiselina) (8).

Primjena dinamičke slikovne metode je mnogostruka. Omogućuje određivanje diferencijalne renalne funkcije (ukupne i pojedinačne) te slikovni prikaz morfoloških osobina bubrega i mokraćnih organa (8, 10, 15). Indicirana je u djece sa obstrukcijskim i drugim kongenitalnim anomalijama, vezikoureteralnim refluksom, praćenju nakon kirurških zahvata i transplantiranog bubrega. Ako postoji sumnja na obstrukcijsku anomaliju primjenom diuretika može se razlučiti organska od funkcionalne stenozе (dinamička diuretska studija) (10). Praćenjem mokrenja na kraju dinamičke studije može se dijagnosticirati vezikoureteralni refluks (indirektna radionuklidna cistografija) i urodinamske smetnje mokrenja (11). Primjena kaptoprila može poslužiti kao skrining metoda za renovaskularnu hipertenziju. Ovisno o fiziološkim karakteristikama pojedinih radiofarmaka mogu se odrediti i određeni funkcionalni parametri kao što su efektivni renalni protok plazme i glomerularna filtracija (15).

Tc-99m-MAG3 (merkaptacetiltriglicin) noviji je radiofarmak, u primjeni od 1986.godine. Ima vrlo slične osobine kao I-131-hipuran ali je obilježen tehnejem i stoga, bez nepoželjnog djelovanja beta zračenja (14). Pretežno se eliminira sekrecijom u proksimalnim tubulima (>98%) i većinom izlučuje urinom nakon otprilike tri sata od intravenske primjenjene. Budući da se u visokom postotku vezuje za proteine plazme a samo manjim dijelom prelazi u izvanstanični prostor, naročito je pogodan za ispitivanje u novorođenčadi i manje djece kao i u bolesnika sa smanjenom renalnom funkcijom. Zbog vezanja za proteine plazme bubreg je u svakom trenutku preplavljen visokom koncentracijom izotopa, što uz višu ekstrakcionu aktivnost u odnosu na druge radiofarmake doprinosi kvalitetnijem slikovnom prikazu i omogućuje bolju morfološku analizu bubrega i mokraćnih organa (15).



Slika 1.

Dinamička 99m-Tc MAG3 renografija u 5-godišnje djevojčice sa recidivnim uroinfekcijama

1. a = Normalan slikovni prikaz parenhima i mokraćnih organa

1. b = Renografska krivulja.

1. c = Tijekom mokrenja blagi vezikoureteralni refluks desno

1. d = Krivulja mokrenja (infravezikalna obstrukcija).

Figure 1

Dynamic 99m-Tc MAG3 renography in 5-year-old girl with recurrent urinary tract infection.

1a. Normal imaging of renal parenchyma and urinary tract.

1. b = Renographic curves.

1. c = During voiding a slight vesicoureteral reflux on the right.

1. d = Voiding pattern (outlet obstruction).

## Opis metode

Dinamička studija primjenom MAG 3 osim prethodno dobre peroralne hidracije ne zahtjeva drugu pripremu bolesnika. Nakon intravenozne primjene radiofarmaka, snimanje se vrši u ležećem položaju bolesnika. Pomoću gama kamere i detektora smještenog ispod bolesnika, prati se pojava aktivnosti izotopa u određenom vremenu kroz 30 minuta po unaprijed zadanim područjima interesa. Prikupljeni podaci izlučivanja izotopa se obrađuju računalom i prikazuju u obliku krivulje.

Dobivena renografska krivulja aktivnosti izotopa odgovara diferencijalnoj funkciji (ukupnoj i pojedinačnoj), ka-

rakterističnog je oblika i trajanja, a sastoji se od tri faze. Prva vaskularna faza uvjetovana je brzim porastom aktivnosti unutar nekoliko sekundi usljed pojave radiofarmaka u krvožilju i odgovara perfuziji bubrega čija analiza je posebno značajna kod transplantiranog bubrega. Druga sekrecijska faza u trajanju od 40 do 120 sekundi odražava daljnji porast aktivnosti usljed ekstrakcije radioizotopa u stanicama tubula. Sekrecijska faza diferencijalnog renograma odražava maksimalnu količinu radiofarmaka nakupljenog u tubulskim stanicama i ovisi direktno o ukupnoj masi funkcionirajućeg parenhima. Podudara se sa slikovnim prikazom parenhima gdje se fokalne lezije jasno razaznaju ispadom u nakupljanju izotopa (16-18). Snižena i/ili

produžena sekrecijska faza renografske krivulje nalazi se osim kod upalnih bolesti parenhima kod obstruktivskih anomalija te stenoze arterije renalis a uzrokovana je otežanim izlučivanjem i dužim vremenom nakupljanja izotopa. Treća eliminacijska faza nakon 150 sekundi od intravenske primjene odgovara izlučivanju radiofarmaka u kanalni sustav bubrega, a započinje pojavom izotopa u kalicesima. Retencija radiofarmaka na bilo kojem nivou odvodnog sustava remeti normalni pad aktivnosti i odražava smetnje u drenaži. Retencija aktivnosti može biti funkcionalne naravi (usljed upale) ili je uzrokovana opstrukcijom odvodnog sustava na bilo kojem nivou.

Na kraju dinamičke studije, nakon 30 do 60 minuta od injiciranja radiofarmaka, može se analizirati mokrenje i ustanoviti vezikoureteralni refluks (indirektna cistografija). Vrijednost dinamičke MAG3 studije je u tome što se jednom pretragom može ispitati diferencijalna funkcija (ukupna i pojedinačna) kao i morfologija bubrega i mokraćnih organa, ustanoviti drenažne smetnje, dokazati promjene parenhima te isključiti vezikoureteralni refluks (Slika 1). Pri tome treba naglasiti da čitava studija normalno ne traje duže od 30 minuta, ne zahtjeva posebnu pripremu (osim dobre hidracije) i može se primijeniti u svakog djeteta bez obzira na dob i stanje funkcije bubrega.

*Nedostaci* ove pretrage su nedovoljno jasno prikazani određeni anatomske detalji (npr. kalicesi) i manje parenhimske lezije. Međutim, vrlo dobar slikovni prikaz bubrega i mokraćnih organa te ocjena funkcionalnog statusa uz dokazano manje zračenje, opravdani su razlozi indicirane MAG3 dinamičke studije u sve djece, posebno značajne u perinatalnoj nefro-urologiji (19).

Tc-99m-DTPA (dietilentriamino-pentaocena kiselina) najčešći je radiofarmak koji se koristi u dinamičkim studijama a namijenjen ocjeni funkcije i morfologije bubrega i mokraćnih organa (2, 8, 10, 20-22). Izlučuje se glomerularnom filtracijom bez značajne sekrecije ili resorpcije u tubulima. Dobiveni kvantitativni podaci o prolazu DTPA kroz bubrege, pomoću posebnog programa dekonvolucije renografskih krivulja, koriste se za određivanje renalnog

protoka, ukupnog i separatnog klirensa, te morfološku analizu parenhima bubrega (20). Ako postoje smetnje u drenaži pogodan je radiofarmak za diuretsku renografiju i u ispitivanju renovaskularne hipertenzije (23). Budući da se DTPA izlučuje glomerularnom filtracijom, može se uz pomoć više uzoraka krvi uzetih nakon 2 do 4 sata od intravenske primjene radiofarmaka odrediti i glomerularna filtracija.

Najčešće indikacije za dinamičku DTPA studiju se ne razlikuju od onih za dinamičku MAG3 studiju. Brzi klirens DTPA radiofarmaka kroz parenhim bubrega razlogom je što se manje parenhimske lezije mogu predvidjeti te stoga nije općenito prihvaćena metoda za dijagnozu akutnog pijelonefritisa. Budući da se DTPA izlučuje glomerularnom filtracijom, u novorođenčadi i djece sa sniženom glomerularnom filtracijom prednost se daje dinamičkoj MAG3 renografiji (19). Međutim, usporedba obje najčešće korištene metode nije značajna u većini kliničkih situacija osim što DTPA odražava diferencijalnu glomerularnu funkciju, a MAG3 diferencijalnu tubularnu funkciju (23).

123-I-hipuran (123-I-ortojodhipuran) kao i raniji pripravak 131-I-hipuran najduže su korišteni radiofarmaci u nuklearnoj medicini. Imaju vrlo dobra organotropna svojstva pogodna za funkcionalna ispitivanja. Međutim, danas u većini centara zbog nepoželjnih bioloških efekata primjena 131-I-hipurana se više ne preporučuje u ispitivanjima djece. Noviji 123-I-hipuran ima povoljnije osobine (kraće vrijeme poluraspada bez emitiranja beta zraka) ali je teže dostupan i većinom se koristi u istraživačke svrhe (1, 2).

#### Diuretska renografija

Diuretska renografija jedna je od pretraga u toku dinamičke radioizotopne slikovne metode a indicirana u djece sa obstruktivskim anomalijama na bilo kojem nivou a najčešće kod hidronefroze i ureterohidronefroze (9, 10, 23). Svrha ove pretrage je razlikovanje prave obstrukcije od neorganske dilatacije (staze) pomoću intravenske primjene diuretika (furosemida). Diuretska renografija izvodi se u nastavku dinamičke scintigrafije

i koristi iste radiofarmake (MAG3, DTPA, I-hipuran).

*Indikacije* za diuretsku renografiju su ureteropelvina i ureterovezikalna obstrukcija, perinatalnom ultrasonografijom dijagnosticirana hidronefroza te postoperativno praćenje obstruktivskih anomalija. Ostale indikacije su infravezikalna obstrukcija i dilatirani vezikoureteralni refluks.

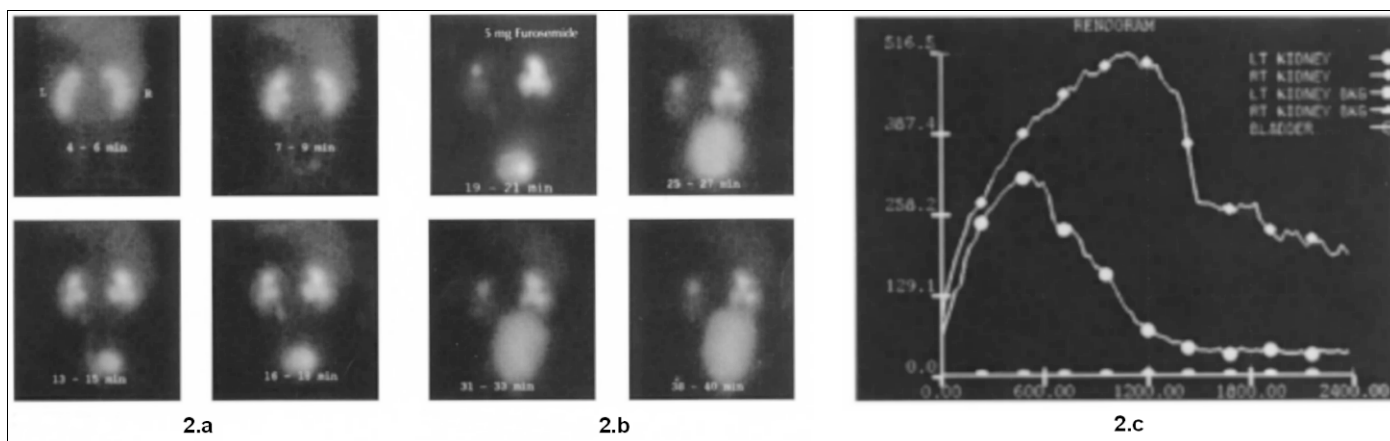
#### Opis metode

U ležećem položaju bolesnika po intravenskoj primjeni radiofarmaka, snimanjem kroz 30 minuta, prati se prolaz kroz korteks i nakupljanje radiofarmaka u odvodnom sustavu. Iz prikaza parenhimske faze može se analizirati funkcija, položaj i veličina bubrega te prolaz radiofarmaka kroz korteks. Dilatacija odvodnog sustava analizira se u toku ekskretorne faze renografske krivulje. Bazični slikovni prikaz koristi se za analizu diuretskog efekta. Diuretski efekt obično nastupa unutar 1 do 2 minute nakon intravenske primjene furosemida. Uobičajena doza furosemida (1 mg/kg i.v, max. 40 mg) može se povećati ako je renalna funkcija značajnije kompromitirana. Očekivani pad renografske krivulje za 50% od maksimalne vrijednosti po primjeni diuretika za manje od 10 minuta isključuje obstrukciju. U protivnom, izostanak pada aktivnosti renografske krivulje nakon 20 minuta indicira pravu obstrukciju (Slika 2).

U interpretaciji dobivenih nalaza moguće pogreške su uvjetovane nedovoljnom hidracijom, primjenom diuretika prije postignute maksimalne dilatacije te u bolesnika sa izrazito poremećenom renalnom funkcijom. Kod izrazito poremećene renalne funkcije usljed obstrukcije dolazi do sporog nakupljanja radiofarmaka u odvodnom sustavu tako da očekivani diuretski odgovor može izostati (10).

#### Statička (kortikalna) scintigrafija bubrega

Tc-99m-DMSA (Tc-99m dimerkaptopantarna kiselina) najbolji je radiofarmak za analizu parenhima bubrega. Nakuplja se i fiksira u stanicama proksimalnih tubula tako da se slikovni prikaz bubrega ne mijenja kroz više sati



Slika 2.  
 Diuretska  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 dinamička renografija u novorođenčeta sa obostranom hidronefrozom.  
 2.a = Drenažne smetnje obostrano i jače desno.  
 2.b = Nakon furosemida ekskrecija lijevo normalna, a desno nepotpuna.  
 2.c = Renografska krivulja prije i nakon furosemida

Figure 2  
 Diuretic  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 dynamic renography in a newborn with bilateral hydronephrosis.  
 2.a = Delayed excretion of both kidneys, more pronounced on the right side.  
 2.b = Post-furosemid excretion on the left normal, on the right incomplete.  
 2.c = Renography curve pre- and post-furosemide

(24). Dobivene statičke slike nakon 3 do 6 sati od intravenske primjene radiofarmaka predstavljaju funkcio-nirajuću kortikalnu masu bubrega. Slikovni prikaz bubrega omogućuje potpuniji uvid u promjene parenhima, uz mogućnost rutinske analize stražnje i obje kose projekcije bubrega. Posebna vrijednost ove metode je u analizi većih i manjih fokalnih lezija a koje se dinamičkim studijama ne mogu registrirati (15, 23).

Eksperimentalni radovi primjenom strogih histopatoloških kriterija su potvrdili podudarnost akutne upale sa smanjenim nakupljanjem radiofarmaka (uz očuvanu konturu bubrega), a praćenjem nakon određenog vremena progresijom istih u renalne ožiljke pri čemu se uočava ispad u nakupljanju radiofarmaka uz promjenu oblika bubrega (25). Temeljem ovih saznanja i u međuvremenu prikupljenih kliničkih iskustava, DMSA scintigrafija postala je metoda prvog izbora u djece sa akutnim pijelonefritom i renalnim ožiljcima bez obzira na dob (26).

**Indikacije** za DMSA scintigrafiju su akutni pijelonefritis i otkrivanje renalnih ožiljaka u djece sa vezikoureteralnim refluksom. Ostale indikacije su solitarni bubreg, ektopija bubrega i hipertenzija (27-29).

#### Opis metode

Dobra hidracija uvjetuje kvalitetu pretrage. Ne zahtjeva drugu pripremu kao ni sedaciju bolesnika. Nakon intravenske primjene radiofarmaka, snimanje započinje nakon 2 do 4 sata u ležećem položaju sa gama kamerom ispod bolesnika. U ležećem položaju rutinski se snimaju i kose stražnje projekcije lijevog i desnog bubrega. Vrlo dobar slikovni prikaz parenhima omogućuje otkrivanje većih i manjih lezija bubrega. Iz ukupnog broja dobivenih impulsa ovom pretragom može se odrediti i diferencijalna funkcija bubrega (ukupna i pojedinačna) ali bez mogućnosti prikaza odvodnog sustava.

Tipične promjene DMSA scintigrafije kod akutnog pijelonefritisa definirane su lokaliziranim (fokalnim) ili generaliziranim smanjenjem nakupljanja radiozotopa u parenhimu pri čemu je oblik bubrega očuvan (27). Renalni ožiljci odgovaraju trajnim lezijama parenhima a prepoznaju se kao defekti u nakupljanju izotopa uz promijenjen oblik bubrega i smanjenu ukupnu masu funkcionirajućeg parenhima (28). Na ovaj način definirane akutne promjene nalaze se u 50 do 80% djece sa dokazanom uroinfekcijom, odnosno u 90%

djece sa akutnim pijelonefritom i vezikoureteralnim refluksom (29). Praćenjem nakon 6 mjeseci akutne upalne promjene regresiraju u polovice bolesnika uz zaostalo trajno oštećenje u manje od 40% bolesnika. Stoga, ostaje otvoreno pitanje kada planirati DMSA scintigrafiju ako se zna da se renalni ožiljci mogu prevenirati i smanjiti pravodobnom dijagnozom i odgovarajućim liječenjem. Nadalje, ostaje i problem selekcije bolesnika za DMSA scintigrafiju, a indicirane u sve djece do 2 godine i onih starijih s jasnom kliničkom slikom akutnog pijelonefritisa sa ili bez dokazanog vezikoureteralnog refluksa (30,31).

**Nedostaci** DMSA scintigrafije su trajanje same pretrage, uobičajeno 2 do 4 sata i time povećano zračenje u usporedbi sa znatno kraćim trajanjem dinamičkih slikovnih metoda. Međutim, u usporedbi sa dinamičkim slikovnim metodama, posebno MAG3 studijom razlika nije značajna uz normalan ili izrazito promijenjen parenhim bubrega, ali je značajna za manje parenhimske lezije i u manje djece.

$\text{Tc-}^{99m}\text{-GHA}$  ( $\text{Tc-}^{99m}\text{-glukoheptonat}$ ) je radiofarmak koji se po intravenskoj aplikaciji eliminira glomerularnom filtracijom i djelomično tubularnom sekrecijom. Prikazuje odvodni sustav u ranoj fazi ispitivanja, a parenhim bu-

brega u kasnijoj fazi zbog dužeg zadržavanja u tubulskim stanicama. Koristan je radiofarmak za dinamičke studije i kortikalnu scintigrafiju bubrega u djece (32). Budući da se dijelom zadržava i akumulira u stanicama proksimalnih i distalnih tubula, pogodan je za dijagnozu akutnih lezija i renalnih ožiljaka. Međutim, za razliku od DMSA scintigrafije, morfološku interpretaciju kod GHA scintigrafije nerjetko otežava pasivno zadržavanje izotopa u odvodnom sustavu (33).

#### Radionuklidna cistografija

Radionuklidnacistografija općenito je prihvaćena metoda za dijagnozu vezikoureteralnog refluksa. Na raspolaganju su direktna i indirektna radionuklidna cistografija. Svaka od navedenih pretraga ima svoje prednosti i nedostatke, time da obje metode uzrokuju znatno manje zračenje od klasične radiološke metode (1, 7, 11, 23, 34, 35).

#### Direktna radionuklidna cistografija (DRC)

Direktna radionuklidna cistografija (DRC) metoda je namijenjena dijagnostici i praćenju vezikoureteralnog refluksa. Premda jednako osjetljiva kao i radiološka metoda ne omogućuje jednako dobru vizualizaciju anatomskih detalja. Uobičajeno se za DRC koristi Tc-99m-pertehnetat, Tc-99m-sumporni koloid ili Tc-99m DTPA.

*Indikacije* za DRC su prva dijagnostička obrada u djevojčica sa dokazanom uroinfekcijom bez obzira na dob, obiteljski vezikoureteralni refluks, praćenje medikamentno i postoperativno liječenog refluksa te praćenje djece sa neurogenim mjehurom. *Prednosti* DRC su visoka osjetljivost u detekciji vezikoureteralnog refluksa i manje zračenje godnada. *Kontraindikacije* nisu poznate. *Nedostaci* DRC su neophodna kateterizacija, slabiji morfološki prikaz refluksa i nemogućnost prikaza muške uretre (11).

#### Opis metode

Priprema bolesnika prije samog postupka nije potrebna. Nakon kateterizacije (uz uobičajene mjere za sprečavanja

infekcije) mjehur se puni fiziološkom otopinom uz dodatak radiofarmaka (Tc-99m-pertehnetat) dok se ne postigne pun mjehur ili dijete izrazi želju za mokrenjem (u ležećem položaju). Nakon što se mjehur napuni dijete počinje mokriti u sjedećem položaju. Pomoću gama kamere prati se pojava aktivnosti radiofarmaka od početka punjenja mjehura do završetka mokrenja. Prisutan vezikoureteralni refluks odgovara pojavi aktivnosti u ureteru ili pijelonu. Osjetljivost u detekciji refluksa može se povećati ako se u toku pretrage višekратно puni mjehur i dijete više puta mokri. Navedeni postupak odgovara cikličnoj DRC, dokazano bolje osjetljivosti u otkrivanju refluksa, pri čemu se zračenje djeteta samo minimalno povećava (35). Klasifikacija vezikoureteralnog refluksa sa DRC se razlikuje od radiološke klasifikacije s pet stupnjeva. DRC dijagnostički vezikoureteralni refluks dijeli se u tri stupnja: blagi - definiran prisustvom radiofarmaka u ureteru, umjereni - akumulacijom aktivnosti u nedilatiranom i teški refluks - kod nalaza dilatiranog uretera i odvodnog sustava.

#### Indirektna radionuklidna cistografija (IRC)

Indirektna radionuklidna cistografija (IRC) metoda je za dijagnozu vezikoureteralnog refluksa ali za razliku od DRC ne zahtjeva kateterizaciju. Indicirana je u djece sa uspostavljenim higijenskim navikama (stariji od 3 godine) (11, 23).

*Indikacije* za IRC su otkrivanje i praćenje vezikoureteralnog refluksa u djece koja su uspostavila higijenske navike. Ovom pretragom moguća je funkcionalna i slikovna analiza mokrenja uz pun i prazan mjehur te analiza drenažnih smetnji pri dilataciji mokraćnih organa. *Prednosti* IRC su manje zračenje i što djecu ne treba kateterizirati. *Nedostaci* IRC su što se refluks ne može dijagnosticirati u toku punjenja mjehura. *Kontraindikacije* nisu poznate, osim što IRC nije moguća u djece bez uspostavljenih higijenskih navika.

#### Opis metode

IRC izvodi se na kraju dinamičke radioizotopne slikovne metode primje-

nom jedne doze radiofarmaka dostatne za kompletnu analizu funkcije i morfološke bubrega i mokraćnih organa te otkrivanje vezikoureteralnog refluksa. Dijete mokri ispred gama kamere jedan do dva sata nakon intraveske primjene radiofarmaka (MAG3, DTPA, etilendicistein, I-123-hipuran) odnosno na kraju dinamičke radioizotopne studije (Slika 1.c). Ponovna pojava aktivnosti radiofarmaka u ureteru i/ili pijelonu na slikovnim prikazima i porast aktivnosti na krivulji nakon mokrenja ukazuje na vezikoureteralni refluks. Pouzdanost otkrivanja refluksa povećava se nakon drugog i trećeg mokrenja. Budući da se refluks može dijagnosticirati samo u fazi mokrenja, osjetljivost ove metode je manja u usporedbi sa DRC. Prema podacima iz literature osjetljivost IRC je različita, u rasponu od 44% do 82% (36). Manja osjetljivost IRC može se opravdati pozitivnim nalazom dok negativan nalaz ne isključuje prisutan vezikoureteralni refluks.

#### Radionuklidne metode za procjenu renalne funkcije

Radionuklidne metode namijenjene ocjeni renalne funkcije mogu se podijeliti na metode koje koriste gama kameru sa ili bez uzoraka krvi odnosno urina i metode bez slikovnog prikaza temeljem jednog ili više uzoraka krvi (37). U svakodnevnom kliničkom radu pomoću radionuklidnih tehnika može se odrediti renalni protok plazme, glomerularna filtracija i renalni klirens određenih radiofarmaka.

Određivanje *efektivnog renalnog protoka plazme* ima dijagnostičku važnost kod akutne renalne insuficijencije i transplantiranog bubrega. Uobičajeno se određuje pomoću klirensa ortojodhipurata koji se većinom izlučuje tubularnom sekrecijom a manje glomerularnom filtracijom. Danas se većinom zamjenjuje MAG3 dinamičkom scintigrafijom kojom određen renalni protok i filtraciona frakcija koriste za ocjenu funkcije transplantiranog bubrega ili kod akutne tubularne nekroze (38).

Određivanje *glomerularne filtracije* važan je test u praćenju kroničnih bolesti bubrega, otkrivanju nastalih oštećenja u bolesnika dugotrajno liječenih nefrotoksičnim lijekovima kao i u ocjeni funkcije

bubrega prije započete kemoterapije sa nefro-toksičnim lijekovima. Postoji više metoda za određivanje glomerularne filtracije. Zajednička im je primjena radiofarmaka koji se izlučuju isključivo glomerularnom filtracijom bez tubularne sekrecije ili resorpcije.

Cr-51-EDTA (krom etilen diamin tetra acetat) ima u kliničkom radu najveću primjenu. Pojednostavljena metoda uzimanjem jednog uzoraka krvi u određenom vremenu koristi za određivanje klirensa obilježenog helata koji se izlučuje glomerularnom filtracijom. Daje pouzdanije rezultate u odnosu na metode sa gama kamerom. Izuzetak je određivanje glomerularne filtracije pomoću DTPA dinamičke renografije primjenom dekonvolucijske analize sa više uzoraka krvi (23) ili novije metode sa istim pripravkom bez potrebnih uzoraka krvi (39).

#### Klinička primjena radionuklidnih metoda

Najčešće indikacije za RNP u djece su uroinfekcije i vezikoureteralni refluks, antenatalno otkrivena dilatacija mokraćnih organa i hipertenzija.

#### Urinarna infekcija

Jednom dokazana urinarna infekcija, indikacija je za dijagnostičku obradu koja uključuje ultrasonografiju i određene radionuklidne pretrage. Cilj ovih pretraga je selekcionirati bolesnike rizične za trajno oštećenje parenhima bubrega i one bolesnike rizične za razvoj trajnih komplikacija kao što su hipertenzija i renalna insuficijencija.

Ultrasonografija bubrega kao prva pretraga u sve djece sa dokazanom urinarnom infekcijom može odrediti veličinu i položaj bubrega te isključiti obstrukcijske anomalije, kamence i nefrokalcinozu. DMSA scintigrafija može utvrditi akutne upalne promjene a DRC vezikoureteralni refluks. Predloženi program pretraga koji uključuje ultrazvuk bubrega, DMSA scintigrafiju i DRC predviđen je za svu djece do dvije godine sa dokazanom uroinfekcijom i djecu stariju od dvije godine sa akutnim pijelonefritisom (23, 25, 27, 30, 31).

U bolesnika sa uspostavljenim higijenskim navikama u zamjenu za DRC i DMSA scintigrafiju, može se primijeniti dinamička slikovna renografija (MAG3 ili DTPA) kojom se mogu odrediti diferencijalna renalna funkcija, upalne promjene parenhima i isključiti vezikoureteralni refluks. Primjenu dinamičke renografije opravdava i dobra osjetljivost u otkrivanju fokalnih lezija parenhima i renalnih ožiljaka posebno u starije djece (40).

#### Vezikoureteralni refluks

Dijagnoza vezikoureteralnog refluksa temelji se na radionuklidnoj cistografiji osim u muške novorođenčadi (23). Jednom dijagnosticiran refluks zahtjeva uz liječenje česte kontrole i dugogodišnje praćenje. Liječenje isključivo antibioticima odnosi se na nedilatirajući refluks a kirurško liječenje za dilatirajući refluks IV/V stupnja. U praćenju bilo kojeg efekta terapije indicirana je DRC za djecu mlađu od tri godine, odnosno IRC za djecu sa uspostavljenim higijenskim navikama. Tijekom praćenja uz DRC potrebni su i kontrolni pregledi ultrazvukom te DMSA scintigrafija radi otkrivanja renalnih ožiljaka. U djece starije od 3 godine, uz ultrazvuk praćenje dinamičkom MAG3 renografijom uz IRC zadovoljava u potpunosti. U predloženom programu pretraga, a koji uključuje ultrazvuk bubrega i navedene radionuklidne pretrage, uobičajene radiološke metode rezervirane su samo za pojedinačne slučajeve. Određeno vrijeme kada planirati pojedine radionuklidne pretrage, međutim nije u potpunosti definirano. Uobičajeni kontrolni pregledi nakon 6 mjeseci, zatim u drugoj i petoj godini od postavljanja dijagnoze, u znatnoj mjeri ovise o recidivnim uroinfekcijama.

#### Antenatalna dilatacija mokraćnih organa

Danas se mnoge anomalije mokraćnih organa otkrivaju u novorođenčadi zahvaljujući fetalnom ultrazvuku. Interpretacija fetalnog ultrazvuka i postnatalno utvrđena hidronefroza u najčešće asimptomatske novorođenčadi nije uvijek jednostavna pogotovo kada treba odlučiti o potrebi kirurškog liječenja. Poštujući preporuke Društva za fetalnu urologiju, postnatalno dokazana hidrone-

froza (III i IV stupnja) zahtjeva mikciskouretrografiju i dinamičku scintigrafiju sa renografijom (MAG3 ili DTPA) (9). Rezultati analize dinamičkih metoda su općenito bolji nakon prvog mjeseca života (uvjetovani maturacijom bubrega) kada se može odrediti diferencijalna funkcija, renalni protok i drenažne smetnje te primijeniti furosemid (diuretska studija) (Slika 2). Međutim, u interpretaciji nalaza stavovi se razilaze utoliko što neki zagovaraju stav funkcionalnog oštećenja indikativnim za operativno liječenje, dok drugi veću važnost pripisuju opsegu anatomskih promjena (23). Nerjetko, definitivna odluka temelji se na ponovljenoj dinamičkoj MAG3 renografiji gdje progresija postojeće dilatacije uz daljnje smanjenje renalne funkcije indicira kirurški zahvat (19).

MAG3 diuretsku studiju potrebno je ponoviti nakon 6 i 12 mjeseci do kada se očekuje spontani nestanak funkcionalne obstrukcije (41). Ako se u novorođenčadi sa hidronefrozom dokaže vezikoureteralni refluks, tada indiciranom DMSA scintigrafijom treba utvrditi parenhimske promjene prisutne u polovici bolesnika i prije prve urinarne infekcije. Uloga radionuklidnih pretraga u operativno liječene djece sa hidronefrozom je također nezamjenjiva jer omogućuje uvid u rezultate liječenja i postupni funkcioanalni oporavak.

#### Hipertenzija

U mlađe djece sa težom hipertenzijom vjerojatnost sekundarne hipertenzije reanalnog porijekla iznosi 90%. Poznavajući najčešće uzroke, u djece sa dokazanom hipertenzijom, potrebno je odgovarajućim programom pretraga isključiti stenozu renalnih arterija, renalnu displaziju i refluksnu nefropatiju. Program pretraga stoga mora uz ultrazvuk sadržavati i radionuklidne pretrage kao što su DMSA scintigrafija i DRC, odnosno dinamička renografija.

Dinamična slikovna metoda (MAG3 ili DTPA) uz određivanje diferencijalne funkcije, daje uvid u renalni protok, morfologiju bubrega i mokraćnih organa, a primjenom captoprila može poslužiti i kao skrining renovaskularne hipertenzije. Kod stenozе arterije renalis nakon primjene kaptoprila može nastati retencija radiofarmaka (MAG3) u bu-

bregu bez pojave izotopa u mjehuru i atipičan (izravnat) oblik renografske krivulje (23). Navadeni nalaz indicira aretriografiju kao definitivnu potvrdu stenoze renaln arterije. Pri svakoj sumnji na renovaskularnu hipertenziju, poželjno je učiniti spiralnu kompjuteriziranu tomografiju (CT) i magnetsku rezonanciju (MRI) aorte. Sumnja na feokromocitom prema biokemijskim nalazima, indicira J-123- metajodobenzilguanidin (I-123 MIBG) scintigrafiju te potom CT označenih područja.

Tehnički poboljšane i općenito neinvazivne radionuklidne pretrage posljednjih desetak godina značajno su izmjenile dijagnostički program pretraga u pedijatrijskoj nefrologiji. Tradicionalne radiološke metode zamijenjene su radionuklidnim pretragama koje uz manje zračenje mogu pružiti potpuniju informaciju o funkciji i patomorfologiji najčešćih oboljenja bubrega u djece. To se prvenstveno odnosi na dinamičku slikovnu metodu danas nezamjenjivu u antenatalnoj nefro-urologiji, statičku scintigrafiju u djece sa uroinfekcijom i radionuklidnu cistografiju kao metodu izbora u dijagnostici vezikoureteralnog refluksa. Jednostavna primjena i značajno manje zračenja glavne su odlike sve češće primjene radionuklidnih metoda u djece.

#### LITERATURA

- Fettich J, Budihna N, Milčinski M, Veble A. Nuklearnomedicinske preiskave sečil. U: Budihna N, Milčinski M, Bratanič B, ur. Nuklearna medicina v pedijatriji. Ljubljana: Sledi, 1994; 91-6.
- Poropat M. Nuklearnomedicinska dijagnostika u pedijatrijskoj nefrologiji. *Pediatr Croat* 1994; 38: 103-7.
- Ciofetta G, Gordon I, Piepsz A. Clinical applications of nuclear medicine. *Arch Dis Child* 1988; 63: 321-8.
- Haycock GB. Investigation of urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1986; 61: 1155-8.
- Gleeson FV, Gordon I. Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1282-3.
- Andrich MP, Majd M. Diagnostic imaging in the evaluation of the first urinary tract infection in infants and children. *Pediatrics* 1992; 90: 436-41.
- Conway JJ, Cohn RA. Evolving role of nuclear medicine for the diagnosis and management of urinary tract infection. *J Pediatr* 1994; 124: 87-90.
- Gordon I. Imaging the kidneys and urinary tract. U: Holliday MA, Avner ED, Kogan BA ur. *Pediatric Nephrology*, Baltimore: Williams and Wilkins, 1994: 421-37.
- Society for fetal urology and pediatric nuclear medicine council. The "Well Tempered" diuretic renogram: a standard method to examine the asymptomatic neonate with hydronephrosis or hydroureteronephrosis. *J Nucl Med* 1992; 33: 2047-51.
- Mandell GA, Cooper JA, Leonard JC, Majd M, Miller JH, Parisi MT, Sfakianakis GN. Procedure guideline for diuretic renography in children. *J Nucl Med* 1997; 38: 1647-50.
- Mandell GA, Egli DF, Gilday DL, Heyman S, Leonard JC, Miller JH, Nadel HR, Treves ST. Procedure guideline for radionuclide cystography in children. *J Nucl Med* 1997; 38: 1650-4.
- Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol* 1992; 148: 1726-32.
- Levtchenko E, Lahy C, Levy J, Ham H, Piepsz A. Treatment of children with acute pyelonephritis: a prospective randomized study. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 878-84.
- Russell CD, Thorstad BL, Yester MV, Stutzman M, Dubovsky EV. Quantitation of renal function with Technetium-99m MAG3. *J Nucl Med* 1988; 29: 1931-3.
- Gordon I. Dynamic renal scintigraphy. The Update 1995; 2: 32-6.
- Sfakianakis GN, Cavagnaro F, Zilleruelo G, Abitbol C, Montane B, Georgiou MF, Ezuddin Sh, Mallin W, Sfakianakis E, Strauss J. Diuretic MAG3 scintigraphy (F<sub>0</sub>) in acute pyelonephritis: renal parenchymal dysfunction and comparison with DMSA. *J Nuc Med* 2000; 41: 1955-63.
- Gordon I, Anderson PJ, Lythgoe MF, Orton M. Can Technetium-99m-Mercaptoacetyl-triglycine replace Technetium-99m-dimercaptosuccinic acid in the exclusion of a focal renal defect. *J Nucl Med* 1992; 33: 2090-3.
- Piepsz A, Pintelon H, Verboven M, Keuppens F, Jacobs A. Replacing 99m-Tc-DMSA for renal imaging. *Nucl Med Commun*. 1992; 13: 494-6.
- Mouriquand PDE, Troisfontaines E, Wilcox DT. Antenatal and perinatal uro-nephrology: current questions and dilemmas. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 938-44.
- Poropat M, Batinić D, Bašić M, Nižić Lj, Dodig D, Milošević D, Votava-Raić A, Težak S, Vrljićak K, Huić D, Medved M. Tc-99m DTPA renal scintigraphy using deconvolution analysis with six functional images of mean time to evaluate acute pyelonephritis. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 120-4.
- Kainer G, McIlveen B, Hoschl R, Rosenberg R. Assessment of individual renal function in children using 99mTc-DTPA. *Arch Dis Child* 1979; 54: 931-6.
- Rehling M, Jensen JJ, Scherling B, Egeblang M, Lonborg-Jensen H, Kanstrup I, Dige-Petersen H. Evaluation of renal function and morphology in children by 99mTc-DTPA gamma camera renography. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 601-7.
- Gordon I, De Bruyin R. Diagnostic imaging. U: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE ur. *Pediatric Nephrology*, 4<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1999; 377-90.
- Peters AM, Jones DH, Evans K, Gordon I. Two routes for 99mTc-DMSA uptake into the renal cortical tubular cell. *Eur Nucl Med* 1988; 14: 555-61.
- Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 108-20.
- Ilyas M, Mastin ST, Richard GA. Age-related radiologic imaging in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 30-4.
- Eggl DF, Tulchinsky M. Scintigraphic evaluation of pediatric urinary tract infection. *Semin Nucl Med* 1993; 23: 199-218.
- Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994; 70: 111-5.
- Benador D, Benador N, Slosman DO, Nussle D, Mermillod B, Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 1994; 124: 17-20.
- Stark H. Urinary tract infections in girls: the cost effectiveness of currently recommended investigative routines. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 174-7.
- Goldman M, Bistrizter T, Horne T, Zoareft I, Aladjem M. The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 385-8.
- Sreenarasimhaiah V, Alon US. Uroradiologic evaluation of children with urinary tract infection: are both ultrasonography and renal cortical scintigraphy necessary? *J Pediatr* 1995; 127: 373-7.
- Smokvina A, Šubat-Dežulović M, Burić A, Knezić I. Značenje retencije 99mTc glukohptonata kod scintigrafije bubrega u dječjoj dobi. *Radiol Jugosl* 1986; 20 (suppl 1): 69-71.
- Chapman SJ, Chantler C, Haycock GB, Maisey MN, Saxton HM. Radionuclide cystography in vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child* 1988; 63: 650-1.
- Saraga M, Staničić A, Marković V. The role of direct radionuclide cystography in evaluation of vesicoureteral reflux. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 367-71.
- Fettich JJ, Kenda RB. Cyclic direct radionuclide voiding cystography: increasing reliability in detecting vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 337-9.

37. Russell CD, Dubovsky EV. Measurement of renal function with radionuclides. J Nucl Med 1989; 30: 2053-7.
38. Piepsz A, Kinthaert J, Gordon I, Hahn K, Kolinska J, Kotzerke J, Sixt R, Ham HR. Improving the accuracy of  $^{99m}\text{Tc}$ -mercaptoacetyltriglycine clearance by using two blood samples instead of one? Nucl Med Commun 1994; 15: 529-32.
39. Inoue Y, Ohtake T, Homma Y, Yoshikawa K, Nishikawa J, Sasaki Y. Evaluation of glomerular filtration rate by camera-based method in both children and adults. J Nuc Med 1998; 39: 1784-8.
40. Šubat-Dežulović M, Smokvina A, Burić A, Križ M. The value of dynamic renal scintigraphy  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 in detection of focal renal lesions. Pediatr Nephrol 1997; 11: C54.
41. Pohl M, Zimmerhackl LB, Brautigam P, Gordjani N, Frankenschmidt A, Leititis JU, Langer M, Moser E, Brandis M. Impact of diuresis renography with  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 on management of patients with congenital hydro-nephrosis. Pediatr Nephrol 1996; 10: 113.

### Summary

#### RADIONUCLIDE IMAGING STUDIES IN PEDIATRIC NEPHROLOGY

M. Šubat-Dežulović

*Radionuclide imaging studies are generally accepted procedures in pediatric nephrology. As minimally aggressive causing no allergic reactions and with low radiation exposure they can be applied to any child irrespective of age and current state of renal function. Radionuclide methods mainly indicated in children are dynamic imaging renography, renal scintigraphy and radionuclide cystography. Dynamic imaging studies including diuretic renography indicated in congenital renal anomalies and obstructive renal diseases, in evaluation of renal function, parenchymal morphology and the detection of vesicoureteral reflux. With captopril stimulation it enables the screening of renovascular hypertension.  $^{99m}\text{Tc}$ DMSA scintigraphy is the method of choice in studying acute pyelonephritis and renal scars. Radionuclide cystography is generally accepted procedure in detection and follow-up of vesicoureteral reflux irrespective of age and sex. The validity of each radionuclide procedure with currently accepted indications, strengths and weaknesses of applied methods is presented. According to main indications in pediatric nephrology such as urinary infection, vesicoureteral reflux, obstructive anomalies and hypertension, diagnostic program based on radionuclide procedures and ultrasonography is discussed.*

Descriptors: RADIONUCLIDE IMAGING; DYNAMIC STUDIES; RENAL SCINTIGRAPHY; CYSTOGRAPHY; CHILDREN