

Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση

Λέξεις ευρετηρίου

Ατροφική πυελονεφρίτιδα
Εμβρυϊκή υδρονέφρωση
Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση
Μικροπρωτεϊνουρία
Ουρολοιμώξη
Σπειραματοσκλήρυνση

Μια πάθηση πάντοτε επίκαιρη

Φ.Α. Ανδρουθακάκης

Ουρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ) είναι μια πάθηση που έχει γράψει ιστορία. Η μελέτη της αιτιοπαθογένειάς της και η προσπάθεια της χειρουργικής αποκατάστασής της πριν από 50 χρόνια υπήρξαν το έναυσμα για να ασχοληθούν οι ουρολόγοι της εποχής εκείνης, συστηματικά και σε βάθος, με τις ανωμαλίες του ουροποιητικού, δημιουργώντας τον πυρήνα των πρώτων παιδοουρολόγων.

Την «ιστορική» σημασία της μαρτυρούν οι 3.000 και πλέον βιβλιογραφικές αναφορές, που καλύπτουν την περίοδο 1965–1994, με κορυφαία την έκδοση ειδικής μονογραφίας για την αντιμετώπισή της από την Αμερικανική Ουρολογική Εταιρεία το 1997.

Η επικρατούσα άποψη είναι ότι η πρωτοπαθής ΚΟΠ αποτελεί ανατομική ανωμαλία της ουρητηροκυστικής συμβολής, με συνέπεια την επιστροφή μέρους των ούρων της ουροδόχου κύστης προς τον (τους) ουρητήρα (-ες) μέχρι τη νεφρική πύελο και σε ορισμένες περιπτώσεις (διά των νεφρικών θηλών) μέχρι τα ουροφόρα σωληνάρια (ενδονεφρική παλινδρόμηση, intrarenal reflux).¹

Η συχνότητά της στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 1%, αλλά είναι 15–30 φορές μεγαλύτερη όταν υφίσταται οικογενής επιβάρυνση (familial reflux), ενώ συνδέεται στενά με ουρολοιμώξεις, ατροφική πυελονεφρίτιδα και νεφρογενή υπέρταση.²

Αποτελεί κλασική γνώση ότι, με την πάροδο του χρόνου, η ΚΟΠ μπορεί να υποχωρήσει αυτομάτως και στη φυσική αυτή εξέλιξή της στηρίζεται η φιλοσοφία της συ-

νηρητικής αγωγής, που διαμόρφωσε τη δεκαετία του '70 η (Dame) Jean Smellie.³

Η εναλλακτική λύση του προβλήματος είναι, φυσικά, η χειρουργική αντιμετώπιση. Η επανεμφύτευση (μετεμφύτευση) του ουρητήρα αποτελεί το «χρυσό κανόνα» (gold standard) της χειρουργικής διόρθωσης της ΚΟΠ, με επιτυχία που φθάνει το 95–98%, σημαντική όμως εξέλιξη αποτελεί η δυνατότητα και ενδοσκοπικής διόρθωσης της ΚΟΠ, η επιτυχία της οποίας κυμαίνεται περί το 80%.⁴

Τα τελευταία χρόνια έχουν προστεθεί στην προσέγγιση της ΚΟΠ δύο σημαντικές παράμετροι, που προσδίδουν νέο ενδιαφέρον, ερευνητικό και κλινικό, στην αντιμετώπισή της.

Η πρώτη είναι η δυνατότητα προγεννητικής επισήμανσης της ΚΟΠ, η οποία προέκυψε από την ενδομήτρια απεικόνιση της διάτασης του πυελοκαλυκτικού συστήματος του εμβρύου (εμβρυϊκή υδρονέφρωση) με υπερήχους. Επειδή η διάταση αποτελεί μη ειδικό εύρημα, τα νεογνά με επισημανθείσα εμβρυϊκή υδρονέφρωση υποβάλλονται προληπτικώς σε έλεγχο με κυστεοουρηθρογραφία για το ενδεχόμενο ΚΟΠ. Οι πρώτες μελέτες από τέτοιες σειρές νεογνών δείχνουν ότι η προγεννητικά αναδεικνυόμενη ΚΟΠ αφορά στη μεγάλη πλειοψηφία της άρρενα νεογνά, είναι μεγάλου (4ου–5ου) βαθμού, συχνά αμφοτερόπλευρη και συνδέεται με παρεγχυματικές βλάβες του τύπου της νεφρικής υποπλασίας/δυσπλασίας, με αντίστοιχες λειτουργικές συνέπειες στην πάσχουσα πλευρά.⁵

Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδηγούν σε ενδιαφέρουσες υποθέσεις, οι οποίες, προς το παρόν τουλάχιστον, δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Ίσως η βαριά ΚΟΠ του άρρενος νεογνού με υποδυσπλασία και μειωμένη λειτουργία της σύστοιχης νεφρικής μονάδας να αποτελεί διαμαρτία με διαφορετική εμβρυογενετική αιτιολογία από εκείνη της ελαφράς ΚΟΠ, όπου δεν συνυπάρχουν συγγενείς νεφροπαρεγχυματικές αλλοιώσεις και η οποία γίνεται αντιληπτή μόνον όταν επιπλάκει με ουρολοίμωξη. Η θεωρία της ουρητηρικής θηλής (ureteral bud theory), των Stephens και Mackie, συμπληρωμένη από την άποψη της παροδικής υποκυστικής απόφραξης του άρρενος εμβρύου, φαίνεται να επανέρχεται στο προσκήνιο, για να ερμηνεύσει τα χαρακτηριστικά της προγεννητικά επισημαινόμενης ΚΟΠ και να καθορίσει τον τρόπο αντιμετώπισής της.⁶

Η δεύτερη παράμετρος είναι η αναβάθμιση του λειτουργικού ρόλου της ουροδόχου κύστης στην ερμηνεία της αιτιοπαθογένειας αλλά και της διατήρησης της πρωτοπαθούς ΚΟΠ. Ο ρόλος αυτός επισημαίνεται τόσο σε μελέτες με την καταγραφή ουροδυναμικών δεδομένων ασθενών με ΚΟΠ,^{7,8} όσο και με πρακτικές κλινικές παρατηρήσεις της ούρησης στα βρέφη, που φέρνουν στο προσκήνιο τη σημασία της σωστής αγωγής ούρησης, η οποία με απλό και κατανοητό τρόπο πρέπει να διδάσκεται και να εφαρμόζεται από το παιδί με ΚΟΠ, κα-

θώς περί το 2ο έτος το παιδί περνάει από το στάδιο των rampers στην ηλικία της σφιγκτηριακά ελεγχόμενης ούρησης.^{9,10}

1. ΑΝΔΡΟΥΛΑΚΑΚΗΣ Φ. Κυστεονεφρική παλινδρόμηση και πυελονεφρίτις. *Ιατρική* 1983, 43:357–363
2. RANSLEY PG. Vesico-ureteric reflux. In: Hendry WF (ed) *Recent Advances in Urology/Andrology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981:63–72
3. EDWARDS D, NORMAND ICS, PRESCOD N, SMELLIE JM. Disappearance of vesico-ureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J* 1977, 2:285–288
4. ΑΝΔΡΟΥΛΑΚΑΚΗΣ Φ, ΜΙΧΑΗΛ Β, ΑΓΙΟΥΤΑΝΤΗΣ Χ. Η ενδοσκοπική διόρθωση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης: αποτελέσματα στους πρώτους 50 ασθενείς. *Ελλ Ουρολ* 1990, 2:157–160
5. YEUNG CK, GODLEY ML, DHILLON HK, GORDON I, DUFFY PG, RANSLEY PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female patients with prenatal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997, 80:319–327
6. FANOS V, AGOSTINIANI R, CATALDI L. Pyelectasis and hydronephrosis in the newborn and infant. *Acta Paediatr* 2000, 89:900–904
7. YEUNG CK, GODLEY ML, DHILLON HK, DUFFY PG, RANSLEY PG. Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. *Br J Urol* 1998, 81:461–467
8. SILLÉN U. Vesico-ureteral reflux in infants. *Pediatr Nephrol* 1999, 13:355–361
9. SILLÉN U. Bladder dysfunction in children with vesico-ureteric reflux. *Acta Paediatr* 1999, (Suppl 431):40–47
10. HELLSTRÖM AL. Influence of potty training habits on dysfunctional bladder in children. *Lancet* 2000, 356:1787

Διερεύνηση του ασυμπτωματικού νεογνού με επισήμανση εμβρυϊκής υδρονέφρωσης

Α. Στεφανίδης

Ουρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

Γενική προσέγγιση

Η χρήση των υπερήχων στο πλαίσιο παρακολούθησης της εξέλιξης της κύησης συνέβαλε στον εντοπισμό συγγενών ανωμαλιών στα απεικονιζόμενα έμβρυα. Στο 1% των υπερηχογραφικά μελετηθέντων εμβρύων διαπιστώνεται η ύπαρξη συγγενών ανωμαλιών, από τις οποίες το 30–40% αφορούν σε ανωμαλίες του ουροποιητικού με βασικό απεικονιστικό εύρημα τη διάταση του ανώτερου ουροποιητικού, δηλαδή την εμβρυϊκή υδρονέφρωση.^{1,2}

Η καθιέρωση του προγεννητικού υπερηχογραφήματος σε όλα τα μεγάλα Μαιευτήρια της χώρας μας είχε ως αποτέλεσμα την επισήμανση μια ομάδας «ασυμπτω-

ματικών νεογνών» με εμβρυϊκή υδρονέφρωση. Τα νεογνά αυτά, που αποτελούν το 2–3% του συνόλου των τοκετών, είναι αναμφίβολα υποψήφια για μεταγεννητικό απεικονιστικό έλεγχο.^{3,4} Ο έλεγχος αυτός έχει ως στόχο την έγκαιρη διερεύνηση του νεογνού, ώστε να διευκρινιστεί και, όταν επιβάλλεται, να αντιμετωπιστεί η υφιστάμενη ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος.

Αν και η εμβρυϊκή υδρονέφρωση συνήθως οφείλεται σε αποφρακτικά αίτια, όπως η στένωση της πυελοουρητηρικής συμβολής, η στένωση της ουρητηροκυστικής συμβολής, οι βαλβίδες της οπισθίας ουρήθρας, η ουρητηροκήλη κ.ά., σε ένα σημαντικό ποσοστό (20%) αποδίδεται στην πρωτοπαθή κυστεοουρητηρική παλιν-

δρόμηση (ΚΟΠ).⁵⁻⁸ Είναι λοιπόν ευνόητο ότι, είτε πρόκειται για αποφρακτική ουροπάθεια, είτε για κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, ο μεταγεννητικός έλεγχος του ουροποιητικού θα πρέπει να είναι άμεσος, ώστε να διευκρινιστεί έγκαιρα η υφιστάμενη ανωμαλία.

Ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει καταρχήν ένα υπερηχογράφημα νεφρών, ουρητήρων και κύστης, περί τα τέλη της πρώτης εβδομάδας ζωής, αφού δηλαδή το νεογνό διέλθει την περίοδο της αναμενόμενης περιγεννητικής αφυδάτωσης. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται σημαντικά το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών ευρημάτων και αυξάνεται το ποσοστό ακρίβειας του υπερηχογραφήματος.⁹

Το πρώτο εν ζωή υπερηχογράφημα κατά κανόνα επιβεβαιώνει το προγεννητικό εύρημα και, επιπλέον, προσφέρει τη δυνατότητα καταγραφής αντικειμενικών παραμέτρων, δηλαδή της προσθιοπισθίας διαμέτρου της νεφρικής πυέλου, του βαθμού διάτασης των καλύκων, του επιμήκους άξονα του νεφρού, του πάχους του νεφρικού παρεγχύματος, της διαμέτρου της προκυστικής μοίρας του ουρητήρα και του πάχους του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης.

Δυνατότητες των υπερήχων στη διάγνωση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης

Η υποψία για ύπαρξη πρωτοπαθούς ΚΟΠ υπερηχογραφικά τίθεται εξαιρετικά δύσκολα. Προγεννητικά, η δυσκολία απεικόνισης ακόμα και του λίαν διατεταμένου ουρητήρα του εμβρύου, αλλά και (στις ελάχιστες περιπτώσεις όπου απεικονίζεται διατεταμένος ο ουρητήρας) της καταγραφής αυξομειώσεων στο βαθμό διάτασης του σύστοιχου πυελοκαλυκτικού συστήματος κατά τη διάρκεια των κενώσεων της ουροδόχου κύστης, μειώνουν σημαντικά την πρόβλεψη ύπαρξης ΚΟΠ.¹⁰ Σε πρόσφατη μελέτη της Κλινικής μας, όπου 50 νεογνά με εμβρυϊκή υδρονέφρωση υποβλήθηκαν στη συνέχεια σε πλήρη έλεγχο του ουροποιητικού, διαπιστώθηκε ότι, από τους 30 συνολικά διατεταμένους ουρητήρες, μόνο στους 9 είχε επισημανθεί η διάταση και στο προγεννητικό υπερηχογράφημα.

Όμως και το μεταγεννητικό υπερηχογράφημα, αν και προσφέρει περισσότερες δυνατότητες ως προς την εντόπιση ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος, έχει περιορισμένη συμβολή στη διάγνωση της ΚΟΠ. Χαρακτηριστική είναι η αναφορά των Burg et al, οι οποίοι διαπίστωσαν ότι, σε σύνολο 64 νεφρικών μονάδων με ΚΟΠ, οι 29 δεν παρουσίαζαν παθολογικά ευρήματα στο πρώτο εν ζωή υπερηχογράφημα. Ιδιαίτερο δε ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι 19 από τις 29 αυτές νεφρικές μονάδες εμφάνιζαν ΚΟΠ \geq 3ου βαθμού.¹¹

Με δεδομένη λοιπόν την περιορισμένη διαγνωστική ικανότητα των υπερήχων στην ΚΟΠ, όλα τα νεογνά με προγεννητική επισήμανση εμβρυϊκής υδρονέφρωσης υποβάλλονται στο πρώτο τρίμηνο ζωής σε ανιούσα κυστεοουρηθρογραφία. Η εξέταση αυτή θα πρέπει να είναι ακτινολογική και όχι ραδιοϊσοτοπική, ώστε να αντληθούν πολύτιμες ανατομικές πληροφορίες, που αφορούν τη μορφολογία της ουροδόχου κύστης, την ύπαρξη ενδονεφρικής παλινδρόμησης, διπλού αποχετευτικού συστήματος ή παραουρητηρικού εκκολπώματος και, τέλος, τη σκιαγράφιση της ουρήθρας στα άρρενα νεογνά.

Από τις μελέτες μεγάλου αριθμού νεογνών με εμβρυϊκή υδρονέφρωση, στα οποία ακολούθως διαπιστώθηκε πρωτοπαθής ΚΟΠ, προέκυψαν τα εξής ενδιαφέροντα στοιχεία:

- Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν άρρενα (αναλογία αρρένων:θήλεα 4:1).^{5,11-14}
- Στο 75% των περιπτώσεων η ΚΟΠ ήταν αμφοτερόπλευρη.¹⁵
- Στο 80% των περιπτώσεων, ο βαθμός της ΚΟΠ ήταν \geq 3.^{5,11}
- Σε ποσοστό περίπου 30% συνυπήρχε και άλλη ανωμαλία του ουροποιητικού, όπως ετερόπλευρος πλειοκυστικός νεφρός, αγενεσία ή υποπλασία νεφρού, στένωση πυελοουρητηρικής συμβολής, αποφρακτικός-παλινδρομικός μεγαουρητήρας, έκτοπη ουρητηροκήλη κ.ά.⁷
- Τρία στα 4 νεογνά με ΚΟΠ 4ου-5ου βαθμού εμφάνιζαν στο σπινθηρογράφημα με ⁹⁹Tc-DMSA μειωμένη λειτουργικότητα του σύστοιχου νεφρού λόγω παρεγχυματικής βλάβης, που προφανώς ήταν συγγενής και όχι επίκτητη, εφόσον επρόκειτο για ασυμπτωματικό, χωρίς ουρολοιμώση νεογνό.^{5,16} Ως προς την υφή της νεφρικής αυτής βλάβης, δύο είναι οι απόψεις που διατυπώνονται. Σύμφωνα με την πρώτη, που φαίνεται και επικρατέστερη, συνυπάρχει πρωτοπαθής νεφρική δυσπλασία. Σύμφωνα με τη δεύτερη, η μειωμένη λειτουργικότητα αποδίδεται στην αποκαλούμενη νεφροπάθεια της παλινδρόμησης (reflux nephropathy), της οποίας ο ακριβής μηχανισμός, σε απουσία του παράγοντα της φλεγμονής, είναι αμφισβητήσιμος.^{17,18}

Ενδείξεις ανιούσας κυστεοουρηθρογραφίας

Σύμφωνα με τις ανωτέρω παρατηρήσεις, τα νεογνά με προγεννητική επισήμανση εμβρυϊκής υδρονέφρωσης, που θα πρέπει οπωσδήποτε να υποβληθούν σε ανιούσα κυστεοουρηθρογραφία, λόγω μεγάλης πιθανότητας ύπαρξης υποκείμενης ΚΟΠ, είναι τα ακόλουθα:

- α. Όσα έχουν αμφοτερόπλευρη πυελοκαλυκική διάταση, ανεξαρτήτως βαθμού.
- β. Αυτά που παρουσιάζουν αύξηση της διάτασης του ανώτερου ουροποιητικού στη φάση ούρησης στο προγεννητικό ή μεταγεννητικό υπερηχογράφημα.
- γ. Όλες οι περιπτώσεις ετερόπλευρης διάτασης του ουρητήρα.
- δ. Όλες οι περιπτώσεις όπου διαγιγνώσκεται πλειοκυστικός νεφρός, οπότε πρέπει να ελέγχεται ο ετερόπλευρος μονήρης λειτουργικός νεφρός, δεδομένου ότι μπορεί να παρουσιάζει ΚΟΠ σε ποσοστό έως 20%.¹⁹
- ε. Όλα τα νεογνά των οποίων τα αδέρφια έχουν παρουσιάσει ΚΟΠ, καθώς η πιθανότητα οικογενούς ΚΟΠ ανέρχεται σε 34%²⁰ (σε αντίθεση με το 1% στο γενικό πληθυσμό).

Ωστόσο, δύο ομάδες νεογνών δημιουργούν προβληματισμό ως προς την ένδειξη εκτέλεσης ανιούσας κυστεογραφίας. Η πρώτη αφορά τα νεογνά με προγεννητική επισήμανση εμβρυϊκής υδρονέφρωσης, στα οποία το πρώτο εν ζωή υπερηχογράφημα είναι εντελώς φυσιολογικό, και η δεύτερη τα νεογνά με ήπια διάταση του πυελοκαλυκικού συστήματος, είτε στο προγεννητικό είτε στο μεταγεννητικό υπερηχογράφημα, με προσθιοπίσθια διάμετρο νεφρικής πυέλου (ΠΟΔΝΠ) 5–10 mm, καθώς η τιμή των 10 mm θεωρείται το ανώτατο φυσιολογικό όριο.

Στις περιπτώσεις αυτές, η εκτέλεση της ανιούσας κυστεογραφίας εξαρτάται από το Κέντρο όπου παρακολουθείται το νεογνό και, επομένως, η τακτική εξατομικεύεται.

Μελλοντικές προοπτικές

Το προγεννητικό υπερηχογράφημα είναι πλέον σαφές ότι ανοίγει νέους ορίζοντες στη διάγνωση και αντιμετώπιση της ΚΟΠ. Η υπερηχογραφική επισήμανση της εμβρυϊκής υδρονέφρωσης οδηγεί το νεογνολόγο, σε συνεργασία με τον παιδοουρολόγο, υποχρεωτικά στον περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο του ουροποιητικού συστήματος του νεογνού, για την ανάδειξη υφιστάμενης συγγενούς ανωμαλίας του ουροποιητικού. Με αυτόν τον τρόπο, η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων ΚΟΠ ≥ 3 ου βαθμού θα διαγιγνώσκονται έγκαιρα, πριν το νεογνό ή το βρέφος παρουσιάσει εικόνα οξείας πυελονεφρίτιδας ή σηψαιμίας, όπως συνέβαινε κατά το παρελθόν.

Ο εντοπισμός των «ασυμπτωματικών» αυτών νεογνών οδηγεί στην άμεση έναρξη χημειοπροφύλαξης, η οποία μειώνει σημαντικά την εκδήλωση της οξείας πυελονεφρίτιδας και τις επιπτώσεις της στη σύστοιχη νεφρική λειτουργία.

Παρά τη σημαντική πρόοδο που καταγράφηκε στο χώρο της υπερηχογραφικής απεικόνισης, μια ομάδα νεογνών με μικρού βαθμού ΚΟΠ θα διαφύγει της προσοχής, λόγω φυσιολογικών υπερηχογραφικών ευρημάτων. Η ομάδα αυτή, προς το παρόν, διαγιγνώσκεται μόνο μετά από εμπύρετη ουρολοίμωξη σε βρεφική ή νηπιακή ηλικία, κυρίως δε κατά την περίοδο της θεληματικής ούρησης, όταν, λόγω κακών συνθηκών ούρησης, παραμένει μονίμως υπόλειμμα ούρων στην κύστη και οι ενδοκυστικές πιέσεις αυξάνονται σημαντικά.

Μια νέα όμως απεικονιστική τεχνική με υπερήχους φαίνεται πολλά υποσχόμενη για τη διάγνωση της ΚΟΠ, χωρίς τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Η μέθοδος αυτή συνίσταται στην έγχυση υγρού που περιέχει φυσαλίδες στην ουροδόχο κύστη και τη διαρκή υπερηχογραφική παρακολούθηση της πορείας τους. Η ανίχνευση των φυσαλίδων στο πυελοκαλυκικό σύστημα του νεφρού θέτει σοβαρή υποψία για την ύπαρξη ΚΟΠ.^{22,23}

Εάν η ευαισθησία της διαγνωστικής αυτής εξέτασης αναδειχθεί εφάμιλλη με εκείνη της ανιούσας κυστεοουρηθρογραφίας, είναι προφανές ότι η πλειοψηφία των περιπτώσεων πρωτοπαθούς ΚΟΠ θα διαγιγνώσκονται με τη μέθοδο αυτή από τη νεογνική ήδη ηλικία, το δε κύριο πεδίο εφαρμογής της θα αποτελέσουν οι δύο προαναφερθείσες ομάδες νεογνών, στις οποίες δεν υφίσταται ακόμη ενιαίο πρωτόκολλο ως προς την ανίχνευση της ΚΟΠ.

1. INGEMAR HELIN, PER-HAKAN PERSSON. Prenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasound. *Pediatrics* 1986, 78:879–883
2. THOMAS DFM. Fetal uropathy. *Br J Urol* 1990, 66:225–229
3. LIVERA LN, BROOKFIELD DS, EGGINTON JA, HAWNOUR JM. Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities; a prospective screening programme. *Br Med J* 1989, 298:1421–1423
4. ARTHUR RJ, IRVING HC, THOMAS DFM, IWATTERS JK. Bilateral fetal uropathy: what is the outlook? *Br Med J* 1989, 289:1419–1420
5. ANDERSON PAM, RICKWOOD AMK. Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol* 1991, 67:267–271
6. ZERIN JM, RITCHEY ML, CHAUG ACH. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Pediatr Radiol* 1993, 158:157–160
7. NAJMALDIN A, BURGE DM, ATWELL JD. Fetal vesicoureteral reflux. *Br J Urol* 1990, 65:403–406
8. TIBBALS JM, DE BRUYN R. Primary vesicoureteral reflux; how useful is postnatal ultrasound? *Arch Dis Child* 1996, 75:444–446
9. LEING FC, BURKE VD, WING VW, JEFFREY RB, HASHIMOTO B. Postpartum evaluation of fetal hydronephrosis: optimal timing for follow-up sonography. *Radiology* 1984, 152:423–424
10. HERNDON CDA, MCKENNA PH, KOLON TF, GONZALES ET, BAKER LA, DOCIMO SG. A multicenter outcome analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999, 162:1203–1208

11. BURGE DM, GRIFFITHS MD, MALONE PS, ATWELL JD. Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management. *J Urol* 1992, 148:1743–1745
12. SCOTT JES. Fetal ureteric reflux. *Br J Urol* 1987, 59:291–294
13. STEELE BT, ROBITALLE P, DEMARIA J, GRIGNON A. Follow-up evaluation of prenatally recognized vesicoureteric reflux. *J Pediatr* 1989, 115:95–96
14. GORDON AC, THOMAS DFM, ARTHUR RJ, IRVING HC, SMITH SEW. Prenatally diagnosed reflux: a follow-up study. *Br J Urol* 1990, 65:407–409
15. FARHAT W, McLORI G, GEAVY D, CAPOLICIO G, BAGLI D, MERGUERIAN P ET AL. The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* 2000, 164:1057–1060
16. YOUNG CK, GODLEY ML, DHILLON HK, GORDON I, DUFFY PG, RANSLEY PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with prenatal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997, 80:319–327
17. RANSLEY P, RISDON RA. Reflux and renal scarring. *Br J Radiol* 1978, (Suppl 14):1–35
18. RISDON RA. The small scarred kidney of childhood. A congenital or acquired lesion? *Pediatr Nephrol* 1987, 1:632–637
19. WACKSMAN J. Multicystic Kidney Registry Report. Presented at American Academy of Pediatrics, Section on Urology, 1989
20. NOE HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992, 148(part 2):1739–1742
21. ELDER JS. Importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992, 148:1750–1754
22. DARGE K, TROEGER J, DUETTING T, ZIEGER B, ROHRSCHEIDER W, MOEHRING K ET AL. Reflux in your patients: comparison of voiding US of the bladder and retrovesical space with echo enhancement versus voiding cystourethrography for diagnosis. *Radiology* 1999, 210:201–207
23. COSGROVE DD, KIELY P, WILLIAMSON R, BLOMLEY MJK, ECKERSLEY RJ. Ultrasonographic contrast media in the urinary tract. *Br J Urol* 2000, 86(Suppl 1):11–17

Προσέγγιση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης

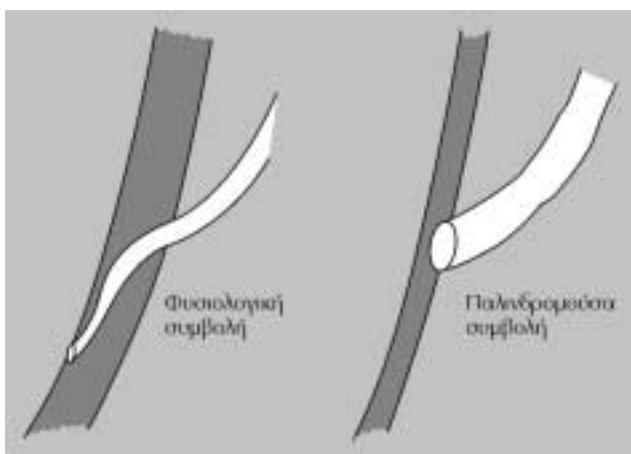
Φ. Ψύχου

*Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»*

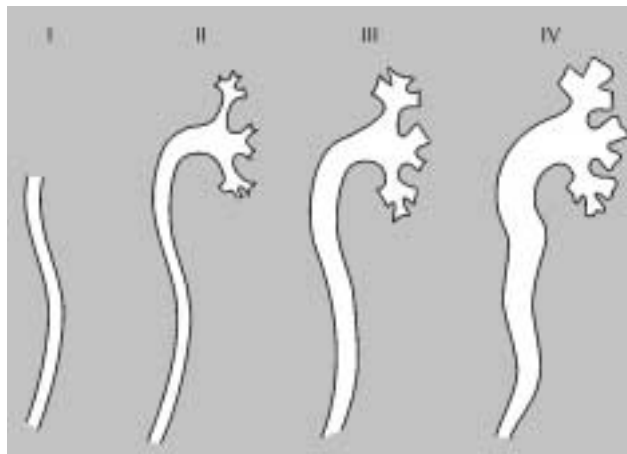
Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ) είναι συνήθως πρωτοπαθής ανατομική ανωμαλία, οφειλόμενη σε συγγενή ανεπάρκεια του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού που φυσιολογικά υπάρχει στην κυστεοουρητηρική συμβολή (εικ. 1) και σπανιότερα δευτεροπαθής, οφειλόμενη σε (α) συγγενείς ανωμαλίες της κυστεοουρητηρικής συμβολής, λ.χ. παραουρητηρικό εκκόλπωμα, (β) αυξημένη ενδοκυστική πίεση, π.χ. από βαλβίδες της οπισθίας ουρήθρας, νευρογενή κύστη ή διαταραχή της ούρησης, (γ) φλεγμονώδη εξεργασία της ουροδόχου κύστης και

(δ) ιατρογενή βλάβη της κυστεοουρητηρικής συμβολής. Η ΚΟΠ μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη, συνεχής ή διαλείπουσα. Σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Ταξινόμησης, διακρίνονται πέντε βαθμοί ΚΟΠ (εικ. 2).

ΚΟΠ ανευρίσκεται σε 10% των υγιών νεογνών και σε 0,4–1,8% των υγιών παιδιών, στο 30% των αδελφών παιδιών με διαγνωσμένη ΚΟΠ, στο 65% των παιδιών ατόμων με γνωστή ΚΟΠ, σε 40% των βρεφών με προγεννητική διάγνωση υδρονέφρωσης, σε 3–25% των παιδιών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και στο 10–50%



Εικόνα 1. Μηχανισμός βαλβίδας στην κυστεοουρητηρική συμβολή.



Εικόνα 2. Βαθμοί κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης.

των παιδιών με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης.¹⁻³ Η συχνότητα με την οποία αποκαλύπτεται ΚΟΠ στον έλεγχο παιδιού με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης εξαρτάται από την ηλικία. ΚΟΠ έχουν το 45% των παιδιών που παρουσιάζουν ουρολοίμωξη στα 2 πρώτα χρόνια της ζωής και μέχρι το 10% των παιδιών μεγαλύτερης ηλικίας.⁴

Η ΚΟΠ ευοδώνει την ανάπτυξη ουρολοίμωξης επιτρέποντας τη μεταφορά μικροβίων από την ουροδόχο κύστη στο ανώτερο ουροποιητικό. Η φλεγμονή και η ανοσιακή απάντηση στη λοίμωξη μπορεί να προκαλέσουν νεφρική βλάβη και ουλοποίηση. Εκτεταμένη ουλοποίηση του νεφρικού παρεγχύματος προκαλεί νεφρική ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, αναστολή της αύξησης του νεφρού και της σωματικής αύξησης και στα κορίτσια προβλήματα στην εγκυμοσύνη.⁵

Βασικός παράγοντας στην ανάπτυξη ουρολοίμωξης είναι ο αποικισμός της περιουρηθρικής περιοχής με Gram(-) βακτηρίδια από τον εντερικό σωλήνα. Ο αποικισμός αυτός αποτελεί φυσιολογικό φαινόμενο τον 1ο χρόνο της ζωής, μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας και μετά τα 5 χρόνια σπάνια παρατηρούνται στην περιουρηθρική περιοχή εντερικής προέλευσης βακτήρια. Η μεγαλύτερη συχνότητα ουρολοιμώξεων στα κορίτσια μετά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής οφείλεται στη βραχεία και ευρεία ουρήθρα. Στα αγόρια, άθροιση μικροβίων παρατηρείται στην περιοχή της πόσθης, γεγονός που εξηγεί τη μικρότερη συχνότητα ουρολοιμώξεων σε όσα έχουν υποστεί περιτομή.⁶

Τα αποτελέσματα της μόλυνσης του ουροποιητικού εξαρτάται από την άμυνα του ξενιστή και την τοξικότητα του μικροβίου. Η βαριά ΚΟΠ προκαλεί στάση των ούρων, προάγει τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων και συντελεί στην κλινική εκδήλωση της ουρολοίμωξης. Αυξημένη συχνότητα ουρολοιμώξεων παρατηρείται σε παιδιά με μειωμένη ικανότητα παραγωγής εκκριτικής IgA και με την υποομάδα αίματος P1. Η φυσιολογική ουροδόχος κύστη ανθίσταται στις λοιμώξεις, με απομάκρυνση των μικροβίων μέσω της αποβολής των ούρων. Η παραμονή υπολείμματος ούρων λόγω λειτουργικής διαταραχής του μηχανισμού ούρησης (όπως συχνά συμβαίνει στα παιδιά με ΚΟΠ) είναι βασικός παράγοντας για την υποτροπή της ουρολοίμωξης.

Η κλινική εικόνα της ουρολοίμωξης ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία του παιδιού και το επίπεδο της λοίμωξης. Στον 1ο χρόνο της ζωής, η ουρολοίμωξη έχει κατά κανόνα την εικόνα της πυελονεφρίτιδας. Συμπτωματολογία από το κατώτερο ουροποιητικό, όπως δυσουρία ή συχνουρία, δεν παρατηρείται σε ηλικία μικρότερη των 1,5-2 ετών, ενώ άλγος στην οσφυϊκή χώρα μπορούν να εντοπίσουν τα παιδιά στην ηλικία των 4-5 ετών.

Στη νεογνική ηλικία, η ουρολοίμωξη προβάλλει με εικόνα σπυραιμίας (ίκτερος, διάταση κοιλίας, ηπατοσπληνική διόγκωση, ταχύπνοια, αναπνευστική δυσχέρεια, υ-

περτονία, υποτονία, ευερεθιστότητα ή λήθαργος). Πυρετό εμφανίζουν τα μισά περίπου νεογνά. Στη βρεφική ηλικία, η ουρολοίμωξη μπορεί να προβάλλει ως παρατεταμένο εμπύρετο ή υποτροπιάζοντα ανεξήγητα επεισόδια πυρετού, ανησυχία, ανορεξία, έμετοι, διαρροϊκό σύνδρομο, καθυστέρηση της σωματικής αύξησης, θολρότητα ή δυσάρεστη οσμή των ούρων. Μακροσκοπική αιματοουρία παρατηρείται σε 5-10% των ασθενών. Σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς ΚΟΠ μπορεί να αποκαλυφθεί κατά την ψηλάφηση της κοιλιάς διόγκωση του νεφρού ή της ουροδόχου κύστης. Στην περίπτωση βαλβίδων οπισθίας ουρήθρας, παρατηρείται διαταραχή της ακτίνας ούρησης ή της ροής των ούρων.

Οι ουρολοιμώξεις οφείλονται συνήθως στην *E. coli* (80-90%). Ακολουθούν ο *Proteus*, η *Klebsiella* και ο σαπροφυτικός σταφυλόκοκκος. Σε ασθενείς με ανατομικές ανωμαλίες ή δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης είναι δυνατό να αναπτυχθούν ένα ή περισσότερα μικρόβια, όπως *Pseudomonas*, εντερόκοκκοι και ο επιδερμικός ή χρυσίζων σταφυλόκοκκος.

Η διάγνωση της ουρολοίμωξης γίνεται με καλλιέργεια ούρων. Δείγμα ούρων για καλλιέργεια λαμβάνεται κατά προτίμηση από τα πρώτα πρωινά ούρα, γιατί παραμένουν στην κύστη όλη τη νύχτα και τα βακτήρια, αν υπάρχουν, έχουν πολλαπλασιαστεί. Στα νεογνά και τα βρέφη, που ουρούν συχνά, αυτό δεν είναι εφικτό.

Το δείγμα πρέπει να τοποθετείται αμέσως στο τρυβλίο για καλλιέργεια ή να φυλάσσεται στο ψυγείο το πολύ 24 ώρες μέχρι να καλλιεργηθεί. Ως ουρολοίμωξη ορίζεται η ανάπτυξη $\geq 1 \times 10^5$ αποικιών μικροβίων/mL ούρων σε ένα ή, ασφαλέστερα, δύο δείγματα ούρων παιδιών με συμβατή συμπτωματολογία. Σε ειδικές καταστάσεις, όπως προληπτική αντιβιοτική αγωγή, ενυδάτωση ή βραχυχρόνια παραμονή των ούρων στην κύστη, αξιολογούνται και μικρότεροι αριθμοί μικροβίων.

Ιδιαίτερη σημασία για τη διάγνωση έχει ο τρόπος που λαμβάνεται η καλλιέργεια ούρων. Καλύτερο θεωρείται το δείγμα που λαμβάνεται στο μέσο της ούρησης, ώστε να αποφεύγονται τα πρώτα ούρα, που μπορεί να έχουν επιμολυνθεί από βακτήρια της περιουρηθρικής περιοχής. Προηγείται προσεκτικό πλύσιμο των έξω γεννητικών οργάνων (ιδιαίτερα στα κορίτσια) και έκπλυση με φυσιολογικό ορό ή αποσταγμένο νερό. Ο τρόπος αυτός συλλογής είναι εύκολος για το μεγαλύτερο παιδί, που ελέγχει την ούρηση. Στα βρέφη και τα μικρά νήπια, που δεν ελέγχουν την ούρηση, αφού καθαριστούν και εκπλυθούν προσεκτικά τα έξω γεννητικά όργανα, προσαρμόζεται σε στεγνό δέρμα αποστειρωμένο πλαστικό σακουλάκι, στο οποίο και συλλέγονται τα ούρα. Το βρέφος υποβαστάζεται σε όρθια θέση, ώστε να αποφεύγεται κατά το δυνατόν επαφή των ούρων με το δέρμα ή τον κόλπο. Ο τρόπος αυτός συλλογής ούρων

έχει υψηλότερα ποσοστά επιμόλυνσης και μικρότερη ειδικότητα από τον προηγούμενο. Γι' αυτό, η διάγνωση τίθεται αν προκύψουν δύο θετικές καλλιέργειες με το ίδιο βακτήριο και την ίδια ευαισθησία *in vitro*.

Η πλέον αξιόπιστη συλλογή ούρων στην ηλικία αυτή επιτυγχάνεται με υπερηβική παρακέντηση της κύστης. Τα ούρα στην ουροδόχο κύστη φυσιολογικά είναι στείρα μικροβίων. Η υπερηβική παρακέντηση εφαρμόζεται κυρίως σε νεογνά και βρέφη με φλεγμονή των έξω γεννητικών οργάνων, σε βαριά γενική κατάσταση, στην οποία επείγει η έναρξη αντιβιοτικής αγωγής, ή όταν προηγούμενες καλλιέργειες έχουν δώσει αμφίβολο αποτέλεσμα. Οποιαδήποτε ανάπτυξη μικροβίων σε τέτοιο δείγμα είναι ενδεικτική ουρολοίμωξης. Η διαδικασία είναι απλή. Μετά από καθαρισμό του δέρματος εισάγεται λεπτή βελόνη στη μέση γραμμή, 2–3 cm πάνω από την ηβική σύμφυση. Οι σοβαρές επιπλοκές είναι σπάνιες. Μακροσκοπική αιματοουρία αναφέρεται σε 2% των περιπτώσεων, ενώ η μικροσκοπική αιματοουρία είναι αρκετά συχνή.

Ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης για λήψη δείγματος ούρων για καλλιέργεια αποφεύγεται, λόγω του κινδύνου εμφύτευσης βακτηρίων. Λήψη ούρων με καθετηριασμό γίνεται όταν αποτύχει η προσπάθεια για υπερηβική παρακέντηση, όταν πρόκειται να ακολουθήσει αντιβιοτική αγωγή ή όταν ο καθετηριασμός γίνεται για άλλους λόγους. Το αποτέλεσμα είναι αξιόπιστο και θεωρείται ενδεικτικό ουρολοίμωξης, αν αναπτυχθούν >1000 αποικίες/mL.

Η γενική ούρων δεν υποκαθιστά την καλλιέργεια στη διάγνωση της ουρολοίμωξης. Η ύπαρξη πυουρίας (≥ 10 λευκοκύτταρα/mL στα αγόρια και ≥ 50 λευκοκύτταρα/mL στα μεγάλα κορίτσια) είναι ενδεικτική αλλά όχι αποδεικτική λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος. 30–50% των ασθενών με βακτηριουρία και ουρολοίμωξη δεν εμφανίζουν πυουρία. Αιματοουρία, συνήθως μικροσκοπική, απαντάται συχνά σε παιδιά με συμπτωματική ουρολοίμωξη και η αιματοουρία είναι μακροσκοπική σε 20–25% των ασθενών με οξεία κυστίτιδα. Η λοίμωξη από *Proteus* αλκαλοποιεί το pH των ούρων. Σημαντική βοήθεια στην ταχεία διάγνωση των λοιμώξεων από Gram(-) βακτήρια προσφέρει η ανίχνευση της εστεράσης των λευκοκυττάρων και των νιτρώδων με εμβαπτιζόμενες στα ούρα ταινίες. Στην πυελονεφρίτιδα παρατηρείται συχνά λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση, αύξηση των TKE και CRP και ενίοτε μειωμένη ικανότητα συμπύκνωσης των ούρων λόγω σωληνιακής δυσλειτουργίας. Βακτηριαιμία αποδεικνύεται σε 31% των νεογνών, 18% των βρεφών ηλικίας 1–3 μηνών και 6% των βρεφών 3–8 μηνών.

Η ΚΟΠ διαγιγνώσκεται στα πλαίσια ελέγχου που γίνεται συνήθως λόγω επεισοδίου ουρολοίμωξης και σπανιότερα λόγω δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης, νεφρικής ανεπάρκειας, αρτηριακής υπέρτασης ή θετικού οικογενειακού ιστορικού για ΚΟΠ.

Δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία για το είδος του ελέγχου στον οποίο πρέπει να υποβάλλεται το παιδί με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης. Οι πλέον συντηρητικοί προτείνουν έλεγχο με ανιούσα κυστεοουρηθρογραφία, υπερηχογράφημα και στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών με Tc-DMSA σε όλα τα παιδιά ηλικίας <5 ετών, ενώ στα μεγαλύτερα η κυστεογραφία αναβάλλεται για το 2ο επεισόδιο ουρολοίμωξης. Δεδομένου ότι ο συνδυασμός ΚΟΠ και ουρολοίμωξης καταλήγει συχνά στη δημιουργία πυελονεφριδικών αλλοιώσεων, κυρίως στον 1ο χρόνο της ζωής, άλλοι προτείνουν να γίνεται πλήρης έλεγχος σε όλα τα παιδιά ηλικίας <1 έτους. Σε παιδιά ηλικίας 1–7 ετών συστήνεται απλή ακτινογραφία κοιλίας, υπερηχογράφημα νεφρών και στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών με Tc-DMSA ή, εναλλακτικά, ενδοφλέβια πυελογραφία. Κυστεοουρηθρογραφία πρέπει να γίνεται σε κλινική εικόνα πυελονεφρίτιδας, αν υπάρχουν παθολογικά ευρήματα από τον απεικονιστικό έλεγχο που προηγήθηκε, σε υποτροπή της ουρολοίμωξης και επί θετικού οικογενειακού ιστορικού ΚΟΠ ή νεφροπάθειας από παλινδρόμηση. Η εμφάνιση νέων πυελονεφριδικών ουλών είναι εξαιρετικά σπάνια μετά την ηλικία των 7 ετών, γι' αυτό ο έλεγχος περιορίζεται σε ενδοφλέβια πυελογραφία ή το συνδυασμό απλής ΝΟΚ και υπερηχογραφήματος. Εφόσον αυτά είναι φυσιολογικά, δεν απαιτείται κυστεοουρηθρογραφία.⁷⁻⁹

Η κυστεοουρηθρογραφία είναι προτιμότερο να γίνεται μετά τη θεραπεία της οξείας λοίμωξης. Υπάρχουν δύο μέθοδοι: η κλασική ακτινολογική και η ραδιοϊσοτοπική. Η κλασική ακτινολογική πλεονεκτεί της ραδιοϊσοτοπικής στην απεικόνιση ανατομικών λεπτομερειών και είναι μέθοδος εκλογής για τον πρώτο έλεγχο, ιδιαίτερα στα αγόρια, στα οποία απαιτείται απεικόνιση της ουρήθρας. Μειονεκτεί όμως έναντι της ραδιοϊσοτοπικής, γιατί υποβάλλει τον ασθενή σε μεγαλύτερη ακτινοβολία και ελέγχει συγκεκριμένες φάσεις (πλήρωση, ούρηση, μετά την ούρηση), ενώ η ραδιοϊσοτοπική επιτρέπει συνεχή παρακολούθηση του φαινομένου και, επιπλέον, παρέχει προγνωστικές πληροφορίες (ποσότητα ούρων στην οποία παρατηρείται η ΚΟΠ).

Η πλέον ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση πυελονεφριδικών αλλοιώσεων είναι το στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών με Tc-DMSA. Εάν το σπινθηρογράφημα αποκαλύψει πυελονεφριδικές αλλοιώσεις, επαναλαμβάνεται μετά από 6 μήνες, για να διευκρινιστεί κατά πόσο οι βλάβες είναι μόνιμες (χρονία πυελονεφρίτιδα) ή παροδικές (οξεία πυελονεφρίτιδα).

Η ΚΟΠ αντιμετωπίζεται συντηρητικά ή χειρουργικά. Η συντηρητική θεραπεία βασίζεται στο γεγονός ότι η ΚΟΠ υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου. Η χειρουργική αντιμετώπιση επιλέγεται σε περιπτώσεις (πίν. 1) όπου η παραμονή της ΚΟΠ ενέχει τον κίνδυνο νεφρικής βλάβης. Βάση της συντηρητικής αγωγής είναι η πρόληψη,

έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων του ουροποιητικού. Η πρόληψη στη νεογνική και βρεφική ηλικία επιτυγχάνεται με καθημερινή αντιμικροβιακή αγωγή. Η πρόγνωση για τη νεφρική λειτουργία και το θεραπευτικό αποτέλεσμα σχετίζεται άμεσα με τη βαρύτητα της παλινδρόμησης. Όσο μικρότερος είναι ο βαθμός της παλινδρόμησης, τόσο καλύτερες είναι και οι προοπτικές αυτόματης υποχώρησης.

Η επιλογή του αντιβιοτικού για τη θεραπεία της ουρολοίμωξης γίνεται με βάση το αντιβιογράμμα του μικροβίου που απομονώθηκε στην καλλιέργεια ούρων. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει το ταχύτερο δυνατό, όταν η κλινική εικόνα είναι συμβατή με τη διάγνωση της πυελονεφρίτιδας. Βρέφη ηλικίας ≤ 3 μηνών με εμπύρετη ουρολοίμωξη αντιμετωπίζονται στο νοσοκομείο. Στα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας, κριτήρια χορήγησης παρεντερικής αντιβιοτικής αγωγής είναι (α) επηρεασμένη γενική κατάσταση, (β) υψηλός πυρετός, ≥ 39 °C, (γ) έμετοι ή αφυδάτωση. Χορηγούνται μια κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς ή συνδυασμός αμπικιλίνης και γεταμικίνης. Η καλλιέργεια ούρων και το αντιβιογράμμα ολοκληρώνονται συνήθως σε 48 ώρες και εφόσον το απομονωθέν μικρόβιο είναι ευαίσθητο στο χορηγούμενο αντιβιοτικό, η παρεντερική αγωγή συνεχίζεται για τουλάχιστον 24–36 ώρες μετά την υποχώρηση του πυρετού. Ακολουθώντας, αν είναι δυνατή η αγωγή από το στόμα, επιλέγεται το κατάλληλο αντιβιοτικό για θεραπεία 10 και στα νεογνά 14 ημερών. Τα αντιβιοτικά που χορηγούνται συνήθως από το στόμα είναι ο συνδυασμός σουλφαμεθοξαζόλης-τριμεθοπρίμης σε δόση 6 mg/kg και η νιτροφουραντοΐνη σε δόση 5–7 mg/kg. Με την κατάλληλη αντιβίωση τα ούρα καθίστανται στείρα μικροβίων συνήθως σε 24–48 ώρες. Παραμονή της μικροβιουρίας υποδηλώνει ανθεκτικότητα στη θεραπεία ή σοβαρή ανατομική ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος.

Η χημειοπροφύλαξη στα παιδιά με ΚΟΠ περιλαμβάνει καταρχήν σουλφαμεθοξαζόλη-τριμεθοπρίμη ή νιτροφουραντοΐνη στο 1/3 της θεραπευτικής δόσης μία φορά τη μέρα, κατά προτίμηση προ του ύπνου. Η διάρ-

κεια της χημειοπροφύλαξης καλύπτει όλο το χρονικό διάστημα που διαρκεί η παλινδρόμηση.

Για την προληπτική διάγνωση των ουρολοιμώξεων στο διάστημα αυτό συνιστάται παρακολούθηση με καλλιέργεια ούρων κάθε 2–3 μήνες. Επανάληψη της κυστεογραφίας συνιστάται μετά από 2 χρόνια. Τα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας πρέπει να εκπαιδεύονται να μην αναβάλλουν την ούρηση, να ουρούν ανά 2–3 ώρες, να αδειάζουν πλήρως την κύστη τους στην ούρηση, ενώ παράλληλα αντιμετωπίζεται τυχόν συνυπάρχουσα δυσκοιλιότητα.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ορθότητα της μακροχρόνιας χορήγησης χημειοπροφύλαξης δεν έχει αποδειχθεί, γιατί (α) η ευαισθησία του νεφρικού παρεγχύματος στη μικροβιακή προσβολή μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, (β) το πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης συνοδεύεται από μεγαλύτερη συχνότητα ανάπτυξης νεφρικής ουλής σε σχέση με τις υποτροπές και (γ) η ασυμπτωματική μικροβιουρία, που προκαλείται από παθολογικούς οργανισμούς μικρής λοιμογόνου ισχύος, φαίνεται ότι προστατεύει το νεφρικό παρέγχυμα από μικρόβια μεγάλης λοιμογόνου ισχύος. Ενδέχεται η τακτική και σωστή παρακολούθηση των ασθενών και η έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων να πλεονεκτούν της καθιερωμένης πολιτικής της μακροχρόνιας προφύλαξης ή ακόμη και της χειρουργικής διόρθωσης της παλινδρόμησης. Για την τεκμηρίωση όμως της ασφάλειας της στρατηγικής αυτής απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με μακροχρόνια παρακολούθηση.

Πίνακας 1. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης της κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης.

Βαριά παλινδρόμηση (4ος, 5ος βαθμός)
Υποτροπιάζουσες εμπύρετες ουρολοιμώξεις παρά τη χημειοπροφύλαξη
Μεγάλη ηλικία παιδιού
Παραμείλιση ασθενούς (οικογενειακές/κοινωνικές συνθήκες)
Μονήρης νεφρός (ανατομικά/λειτουργικά)
Πλήρης διπλασιασμός ουρητήρα
Παραουρητηρικό εκκόλπωμα

- BELMAN AB. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 1997, 44:1171–1190
- ARANT BS Jr. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991, 17:491–511
- NOE HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992, 148:1739–1742
- RUSHTON HG. Urinary tract infections in children. Epidemiology, evaluation and management. *Pediatr Clin North Am* 1997, 44: 1133–1169
- BIRMINGHAM REFLUX STUDY GROUP. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: 5 years' observation. *Br Med J* 1987, 295:237–241
- ELO J, TALLGREN LG, SARNA S, ALFTHAN O, STENSTROM R. The role of vesicoureteral reflux in paediatric urinary tract infection. *Scand J Urol Nephrol* 1981, 15:243–248
- CLEESON FV, GORDON I. Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991, 66:1282–1283
- GOLDRAICH NP, GOLDRAICH IH. Follow up of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 1992, 148:1688–1692
- KASS EJ, KERNEN KM, CARCY JM. Paediatric urinary tract infection and the necessity of complete urological imaging. *BJU International* 2000, 84:94–96

Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση στη νηπιακή και σχολική ηλικία

Ε. Ορφανού

*Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»*

Μετά τη νεογνική και την πρώτη βρεφική ηλικία, τα κορίτσια σαφώς υπερέχουν των αγοριών στη συχνότητα εμφάνισης ουρολοιμώξεων, σε αναλογία αγόρια:κορίτσια 1:10.

Η μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρείται στην ηλικία των 3 ετών, ηλικία που συμπίπτει με την έναρξη της εκπαίδευσης των σφιγκτήρων. Έχει γίνει πλέον αποδεκτό από τους περισσότερους ότι η απεικόνιση του ουροποιητικού πρέπει να γίνεται από το πρώτο επεισόδιο εργαστηριακά επιβεβαιωμένης ουρολοίμωξης, προκειμένου να αποκαλυφθούν προδιαθεσικές ανατομικές ανωμαλίες. Απεικονιστικός έλεγχος του ουροποιητικού με υπερηχογράφημα και κυστεοουρηθρογραφία γίνεται σε όλα τα παιδιά κάτω των 5 ετών με εμπύρετη ή απύρετη ουρολοίμωξη και, από τα άνω των 5 ετών, σ' εκείνα με εμπύρετη ουρολοίμωξη ή υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Στο 1/3 των παιδιών με ουρολοίμωξη διαπιστώνεται κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση.¹

Η προτιμώμενη κυστεοουρηθρογραφία για τον αρχικό έλεγχο είναι η κλασική ακτινολογική, απαραίτητη στα αγόρια για την απεικόνιση της ουρήθρας, αλλά και στα κορίτσια, επειδή η σταδιοποίηση της παλινδρόμησης έχει προγνωστική αξία.

Όταν διαγνωστεί κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, το στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών με ^{99m}Tc-DMSA είναι απαραίτητη εξέταση, γιατί η παρουσία νεφρικών ουλών αποτελεί βασικό στοιχείο της αντιμετώπισης και παρακολούθησης αυτών των παιδιών. Μια άλλη ομάδα παιδιών που θα πρέπει να ελέγχεται για πιθανή ύπαρξη κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης είναι τα ασυμπτωματικά αδέρφια των πασχόντων, ιδίως τα μικρότερα. Σε ποσοστό 30–35% από αυτά αποκαλύπτεται κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση.¹

Ανεξάρτητα όμως από το κάτω από ποιες συνθήκες τίθεται η διάγνωση της παλινδρόμησης, ο στόχος της θεραπείας, συντηρητικής ή χειρουργικής, είναι να προστατευθεί το νεφρικό παρέγχυμα από λοιμώξεις και να προληφθεί η δημιουργία νεφρικών ουλών, καθώς και οι απώτερες επιπλοκές της, δηλαδή η υπέρταση και η νεφροπάθεια από παλινδρόμηση.

Η κατανόηση της φυσικής πορείας της πρωτοπαθούς κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης είναι απαραίτητη, προκειμένου να αποφασιστεί η κατάλληλη θεραπευτική

αντιμετώπιση. Με το χρόνο, λόγω της ανάπτυξης και «ωρίμανσης» της ουροδόχου κύστης, η παλινδρόμηση βελτιώνεται ή υποχωρεί.

Παλινδρομήσεις I και II βαθμού έχουν παρόμοιες πιθανότητες αυτόματης υποχώρησης, ανεξάρτητα από την ηλικία κατά τη διάγνωση και από το εάν είναι ετερόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες.

Για την παλινδρόμηση III βαθμού, η μικρότερη ηλικία κατά τη διάγνωση και η ετερόπλευρη θέση σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα υποχώρησης.

Αμφοτερόπλευρη παλινδρόμηση IV βαθμού έχει πολύ μικρότερη πιθανότητα να υποχωρήσει από την ετερόπλευρη, ενώ η παλινδρόμηση V βαθμού σπάνια υποχωρεί. Γενικά, η μέση ηλικία υποχώρησης της παλινδρόμησης είναι τα 6–7 χρόνια της ζωής.²

Η συντηρητική θεραπεία στηρίζεται στη διαπίστωση ότι η παλινδρόμηση συχνά υποχωρεί με το χρόνο και ότι η νοσηρότητα και οι επιπλοκές από αυτή μπορούν να προληφθούν, υπό την προϋπόθεση ότι, κατά την περίοδο της αναμονής, το νεφρικό παρέγχυμα θα προφυλάσσεται αποτελεσματικά από λοιμώξεις.

Η λογική της χειρουργικής διόρθωσης είναι ότι σε ορισμένα παιδιά η παλινδρόμηση έχει σημαντικές πιθανότητες να προκαλέσει νεφρική βλάβη και ότι η διόρθωση τις ελαχιστοποιεί. Στον πίνακα 1 φαίνονται περιληπτικά οι προτεινόμενες ενέργειες για την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης, όπως διαμορφώθηκαν το 1997 από την Αμερικανική Ουρολογική Εταιρεία μετά από ανασκόπηση των ακολουθούμενων πρακτικών και των αποτελεσμάτων αυτών σε Ευρώπη και ΗΠΑ.³

Η επιλογή της αντιμετώπισης της παλινδρόμησης, συντηρητικής ή χειρουργικής, γίνεται μετά από αξιολόγηση των παρακάτω παραμέτρων:

- Της πιθανότητας αυτόματης υποχώρησης
- Του κινδύνου νεφρικής βλάβης από την παραμονή της
- Των δημογραφικών χαρακτηριστικών της οικογένειας, σημαντικού παράγοντα για την ορθή αντιμετώπιση του παιδιού.

Ο ακρογωνιαίος λίθος της συντηρητικής θεραπείας είναι η συνεχής χορήγηση αντιβιοτικών, ώστε να διατηρείται το ουροποιητικό στείρο μικροβίων, επειδή η πα-

Πίνακας 1. Οδηγίες για την αντιμετώπιση κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης που διαγνώστηκε μετά από ουρολοίμωξη.³

Βαθμός	Ηλικία (έτη)	Ουλές	Αρχική αντιμετώπιση	Παρακολούθηση
I-II	Οποιαδήποτε	Ναι/Όχι	Συντηρητική	Δεν υπάρχει ομοφωνία
III-IV	0-5	Ναι/Όχι	Συντηρητική	Χειρουργική
III-IV	6-10	Ναι/Όχι	Ετερόπλευρη: Συντηρητική Αμφοτερόπλευρη: Χειρουργική	Χειρουργική
V	<1	Ναι/Όχι	Συντηρητική	Χειρουργική
V	1-5	Όχι	Ετερόπλευρη: Συντηρητική	Χειρουργική
V	1-5	Όχι	Αμφοτερόπλευρη: Χειρουργική	
V	1-5	Ναι	Χειρουργική	
V	6-10	Ναι/Όχι	Χειρουργική	

λινδρόμηση αυτή καθαυτή δεν προκαλεί βλάβη στο νεφρό, αλλά μόνο με τη συνύπαρξη ουρολοίμωξης.

Τα αντιβιοτικά που χορηγούνται ως χημειοπροφύλαξη είναι ο συνδυασμός τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξάζολης 2 mg/kg και η νιτροφουραντοΐνη 1 mg/kg μία φορά την ημέρα.

Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών συνεχίζεται από τους περισσότερους μέχρι να υποχωρήσει η παλινδρόμηση ή μέχρις ότου ο κίνδυνος πυελονεφρίτιδας θεωρηθεί ελάχιστος.

Στα παιδιά νηπιακής και σχολικής ηλικίας είναι σημαντικό να εκτιμώνται οι συνθήκες ούρησης και αφόδευσης και, αν υπάρχουν διαταραχές, να αντιμετωπίζονται.

Μετά τον έλεγχο των σφιγκτήρων, δεν είναι σπάνια, ιδίως στα κορίτσια, η ηθελημένη αναστολή της ούρησης, με αποτέλεσμα να ουρούν μόνο 2-3 φορές την ημέρα και συχνά ενδιάμεσως να βρέχονται (από υπερπλήρωση).

Συνήθως σ' αυτά τα παιδιά συνυπάρχει και δυσκοιλιότητα, δηλαδή κένωση λιγότερο συχνά από 3 φορές την εβδομάδα, ή εγκόπριση, δηλαδή αποβολή διαρροϊκών κενώσεων λόγω υπερπλήρωσης του εντέρου.

Ο κίνδυνος ουρολοιμώξεων αυξάνεται σημαντικά σ' αυτά τα παιδιά, ενώ σε ακραίες καταστάσεις μπορεί να εμφανιστεί ή να επιδεινωθεί προϋπάρχουσα παλινδρόμηση.

Στους γονείς πρέπει να δίνονται σαφείς οδηγίες, ώστε να αποκτήσει το παιδί φυσιολογικές συνθήκες ούρησης και αφόδευσης.^{3,4}

- Συχνή ούρηση και πλήρης κένωση της κύστης
- Το μεσοδιάστημα μεταξύ των ουρήσεων να μην υπερβαίνει τις τρεις ώρες
- Καθημερινή κένωση του εντέρου σε συγκεκριμένη ώρα, κατά προτίμηση μετά το γεύμα
- Εμπλουτισμός του διαιτολογίου με τροφές που περιέχουν φυτικές ίνες και άφθονα υγρά.

Καλλιέργειες ούρων γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα και επί συμπτωμάτων. Αν διαγνωστεί ουρολοί-

μωξη, πρέπει να θεραπεύεται έγκαιρα και αποτελεσματικά για πρόληψη ανάπτυξης μόνιμων νεφρικών ουλών.

Επί εμπύρετης ουρολοίμωξης διενεργείται απαραίτητα σπινθηρογράφημα νεφρών με Tc-DMSA.

Η παρακολούθηση της πορείας της παλινδρόμησης γίνεται ανά δύο χρόνια με ραδιοϊσοτοπική κυστεογραφία. Σε ήπιες παλινδρομήσεις, ο επανέλεγχος με κυστεογραφία μπορεί να επαναλαμβάνεται ανά έτος.

Η συντηρητική θεραπεία θεωρείται επιτυχής, όταν το παιδί παραμένει ελεύθερο ουρολοιμώξεων, το νεφρικό παρέγχυμα δεν εμφανίζει ουλές και η παλινδρόμηση τελικά υποχωρεί.

Χειρουργική διόρθωση της παλινδρόμησης συσπίνεται.^{3,4}

- Στα παιδιά που στον επανέλεγχο εξακολουθούν να έχουν σοβαρή παλινδρόμηση, επειδή αυτή είναι απίθανο να υποχωρήσει, ενώ ο κίνδυνος πυελονεφρίτιδων είναι σημαντικός.
- Στα παιδιά με ήπια ή μέτρια παλινδρόμηση, που ενώ βρίσκονται υπό χημειοπροφύλαξη εμφανίζουν πυελονεφρίτιδα.
- Στα κορίτσια που πλησιάζουν στην εφηβεία και εξακολουθούν να έχουν παλινδρόμηση, λόγω του αυξημένου κινδύνου πυελονεφρίτιδας, προεκλαμψίας και υπέρτασης κατά την κύηση.

1. RUSHTON HG. Urinary tract infection in children. *Epidemiology, evaluation and management. Pediatr Clin North Am* 1997, 44:1133-1167
2. BELMAN BA. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 1997, 44: 1171-1190
3. ELDER JS, PETERS CA, ARANT BS. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel. Summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997, 157:1846-1851
4. GONSALEZ R. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Saunders, Philadelphia, 1996:1521-1553

Επιπλοκές της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης στα παιδιά

Κ.Δ. Κοηλιός

*Παιδονεφρολογική Κλινική, Τομέας Υγείας του Παιδιού,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα*

Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ), όταν συνοδεύεται από ουρολοιμώξεις, είναι μια από τις κύριες αιτίες νεφρικής βλάβης στα παιδιά, που εκδηλώνεται με το σχηματισμό ουλών στο νεφρικό παρέγχυμα μετά από ένα ή περισσότερα επεισόδια οξείας πυελονεφρίτιδας.^{1,2} Η εκτεταμένη νεφρική ουλοποίηση, που μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της ταυτόχρονης παρουσίας ΚΟΠ και ουρολοιμώξεων, ονομάζεται νεφροπάθεια από παλινδρόμηση (reflux nephropathy)³ και αποτελεί συχνή αιτία υπέρτασης και νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στα παιδιά και στους νεαρούς ενήλικες.⁴⁻⁶

Έχει προταθεί ότι ο σχηματισμός των νεφρικών ουλών στη νεφροπάθεια από παλινδρόμηση είναι κυρίως χαρακτηριστικό της περιόδου της ταχείας ανάπτυξης του νεφρού κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, μιας περιόδου κατά την οποία ο νεφρός είναι πιο ευαίσθητος στη βλαπτική επίδραση της ΚΟΠ. Όπως πρότεινε ο Hodson πριν από μερικά χρόνια, αυτή η μορφή νεφροπάθειας χαρακτηρίζει κυρίως τα παιδιά και τους νεαρούς ενήλικες.⁷

Παθογένεση των νεφρικών ουλών

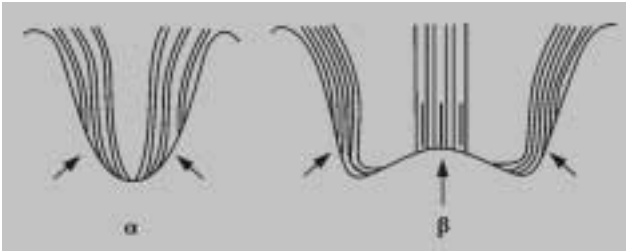
Η εστιακή φύση της νεφρικής βλάβης (νεφρική ουλή) στη νεφροπάθεια από παλινδρόμηση μπορεί να εξηγηθεί από την παρουσία ενδονεφρικής παλινδρόμησης, όρος που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Brodeur, Goyer και Melick το 1965. Οι παραπάνω ερευνητές περιέγραψαν την εμφάνιση θεικού βαρίου στο νεφρικό παρέγχυμα κατά τη διάρκεια του ελέγχου με κυστεογραφία σε ασθενείς με ΚΟΠ,⁸ αποδεικνύοντας έτσι την παρουσία ενδονεφρικής παλινδρόμησης.

Στην ενδονεφρική παλινδρόμηση αναφέρθηκε και ο Hodson το 1969, περιγράφοντας το μηχανισμό της δημιουργίας νεφρικών ουλών σε ασθενείς με χρόνια πυελονεφρίτιδα.⁹ Με βάση τα ευρήματα εκτεταμένων μελετών, ο Hodson υπέθεσε ότι, κατά τη φάση της οξείας ουρολοιμώξης, τα μικρόβια εισέρχονται στο νεφρικό παρέγχυμα όταν συνυπάρχει ενδονεφρική παλινδρόμηση. Η παραπάνω υπόθεση στηρίχθηκε περαιτέρω με την κλασική μελέτη των Rolleston, Malling και Hodson (1974), κατά την οποία διαπιστώθηκε ότι η εγκατάσταση της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ΚΟΠ και οξεία ουρολοιμώξη επισυμβαίνει όταν συνυπάρχει ενδονεφρική παλινδρόμηση.¹⁰ Επιπλέον, ο Hodson απέδειξε ότι οι

πυελονεφρικές βλάβες που παρατηρούνται στην ενδοφλέβια πυελογραφία αντιστοιχούν σε εκείνες τις περιοχές του νεφρού, στις οποίες εμφανίζεται ενδονεφρική παλινδρόμηση.

Ο πιθανός ρόλος της ανατομικής κατασκευής των νεφρικών θηλών στην πρόκληση της νεφρικής βλάβης στην οξεία πυελονεφρίτιδα επισημάνθηκε για πρώτη φορά από τον Williams το 1970,¹¹ ενώ οι Ransley και Risdon (1974), σε μελέτες σε πειραματόζωα, έδωσαν απάντηση στο ερώτημα γιατί η ενδονεφρική παλινδρόμηση είναι εστιακό φαινόμενο.¹² Μετά από λεπτομερείς μελέτες της ανατομικής δομής των νεφρικών θηλών σε νεφρούς από χοιρίδια, οι Ransley και Risdon διαπίστωσαν ότι οι νεφρικές θηλές παρουσιάζουν μεταξύ τους σημαντικές παραλλαγές, που έχουν άμεση σχέση με την εμφάνιση ενδονεφρικής παλινδρόμησης.¹³ Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις τους, οι νεφρικές θηλές σε περιοχές χωρίς ενδονεφρική παλινδρόμηση παρουσιάζουν κυρτή επιφάνεια (απλές θηλές), με τα στόμια των αθροιστικών νεφρικών σωληναρίων να συγκλίνουν στο μέσο της επιφάνειας της θηλής. Ως αποτέλεσμα, δεν επιτρέπεται η ενδονεφρική παλινδρόμηση (εικ. 1α), ακόμη και όταν οι υδροστατικές πιέσεις μέσα στις αποχετευτικές κοιλότητες του νεφρού είναι πολύ υψηλές (μη παλινδρομούσες θηλές, non refluxing papillae).

Αντίθετα, οι θηλές που βρίσκονται κοντά στους πόλους του νεφρού παρουσιάζουν κατά κανόνα επίπεδη ή κοίλη επιφάνεια (σύνθετες θηλές) και περιέχουν αθροιστικά σωληνάκια, τα στόμια των οποίων ανοίγουν διάπλατα στην επιφάνεια της θηλής, με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η ενδονεφρική παλινδρόμηση ούρων (παλινδρομούσες θηλές)¹³ (εικ. 1β) σε ασθενείς με ΚΟΠ. Σύμφωνα λοιπόν με τη θεωρία των Ransley και Risdon, ο καθοριστικός παράγοντας που καθιστά ορισμένες περιοχές του νεφρού ευπρόσβλητες στην εμφάνιση πυελονεφρίτιδας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ενδονεφρική παλινδρόμηση, είναι η ανατομική μορφολογία των νεφρικών θηλών. Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις, οι Ransley και Risdon κατέληξαν το 1978 στη θεωρία του «μεγάλου πλήγματος» (big bang theory),^{13,14} που εξηγεί την εγκατάσταση νεφρικής βλάβης σε περιπτώσεις ΚΟΠ. Έτσι, σε ασθενείς με ΚΟΠ, κατά το πρώτο επεισόδιο ουρολοιμώξης προσβάλλονται όλες οι ευαίσθητες σε ενδονεφρική παλινδρόμηση σύνθετες νεφρικές



Εικόνα 1. Μορφολογία των νεφρικών θηλών και η σχέση τους με την ενδονεφρική παλινδρόμηση: (α) Κυρτή, μη παλινδρομούσα νεφρική θηλή, (β) κοίλη ή επίπεδη (παλινδρομούσα) νεφρική θηλή.¹³

θηλές, ενώ αφήνονται άθικτες οι απλές νεφρικές θηλές. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η νεφρική ουλή που θα δημιουργηθεί, περιορίζεται μόνο στην περιοχή του νεφρού που περιέχει τις σύνθετες θηλές, ενώ περιοχές με απλές θηλές παραμένουν άθικτες ακόμη και σε επανειλημμένα επεισόδια ουρολοίμωξης (φαινόμενο του όλου ή ουδέν).

Η παραπάνω θεωρία αρχικά υποστήριζε την άποψη ότι η νεφρική βλάβη εγκαθίσταται μόνο μετά από το πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης. Στη συνέχεια όμως τροποποιήθηκε, με βάση τα ευρήματα μελετών σε πειραματόζωα με ουρολοιμώξεις, στα οποία είχε γίνει έγκαιρη χορήγηση αντιβιοτικών.¹⁵ Έτσι, οι ίδιοι ερευνητές πρότειναν ότι η νεφρική βλάβη είναι δυνατό να αναπτυχθεί και μετά από άλλα επεισόδια ουρολοίμωξης και, επιπρόσθετα, ότι οι βλάβες αυτές μπορεί να μην εγκαθίστανται ταυτόχρονα ακόμη και στο ίδιο επεισόδιο ουρολοίμωξης ("little bangs"). Επιπλέον, πρόσθεσαν στη θεωρία τους την πιθανότητα ότι, με την πάροδο του χρόνου, μπορεί να παρατηρηθεί μεταβολή μιας απλής θηλής σε σύνθετη θηλή,¹³ με αποτέλεσμα την εμφάνιση ενδονεφρικής παλινδρόμησης και την επέκταση ή την εξέλιξη της αρχικής νεφρικής βλάβης. Με τα παραπάνω πειράματα, οι Ransley και Risdon κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπεία της ουρολοίμωξης μπορεί να περιορίσει την έκταση της αρχικής βλάβης καθώς και την εξέλιξή της σε μόνιμη ουλή.¹⁵

Ανίχνευση των νεφρικών ουλών

Οι νεφρικές ουλές εντοπίζονται κυρίως στους πόλους των νεφρών, λόγω της υπεροχής των κοίλων ή σύνθετων θηλών σ' αυτές τις περιοχές. Ωστόσο, η έκταση των νεφρικών ουλών ποικίλλει, σε βαθμό που μια ουλή μπορεί να περιορίζεται στην περιοχή μόνο μίας θηλής ενός πόλου του νεφρού ή να εκτείνεται σε μεγαλύτερη έκταση (εστιακή βλάβη), ενώ στις πιο σοβαρές περιπτώσεις οι νεφρικές ουλές μπορεί να είναι τόσο γενικευμένες

και διάσπαρτες, ώστε να οδηγήσουν στη δημιουργία του μικρού-ρικνού νεφρού, με αποτέλεσμα την εγκατάσταση τελικού σταδίου χρονίας νεφρικής ανεπάρκειας.

Η ανίχνευση νεφρικών ουλών σε ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση μπορεί να γίνει με την ενδοφλέβια πυελογραφία ή με το στατικό DMSA-σπινθηρογράφημα των νεφρών. Τα κλασικά ευρήματα στην ενδοφλέβια πυελογραφία και ιδιαίτερα αυτά της σύμπτυξης του νεφρικού παρεγχύματος και της παραμόρφωσης του σύστοιχου κάλυκα, περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Hodson.¹⁶ Αντίθετα, οι πληροφορίες που δίνει το DMSA-σπινθηρογράφημα για τις ουλές είναι λειτουργικές και όχι μορφολογικές. Η χρήση του DMSA-σπινθηρογραφήματος στη διάγνωση των νεφρικών ουλών βασίζεται στην ιδιότητα αυτής της ουσίας (διμερκαπτοσουκινικό οξύ) να προσλαμβάνεται από τα υγιή επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου του νεφρού, καθώς και από το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.¹⁷

Η ώριμη ουλή στο φλοιό του νεφρού εμφανίζεται στο DMSA-σπινθηρογράφημα ως λέπτυνση του φλοιού ή ως ανωμαλία στο περίγραμμα του νεφρού ή ως εστιακή ή διάχυτη μείωση της πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου. Η Goldraich (1983)^{17,18} ταξινόμησε τη βαρύτητα της νεφροπάθειας από παλινδρόμηση σε 4 βαθμούς, με βάση τα ευρήματα από το DMSA-σπινθηρογράφημα νεφρών. Η ταξινόμηση αυτή παρουσιάζει αντιστοιχία με εκείνη της Smellie¹⁹ και διακρίνει τη βαρύτητα των νεφρικών ουλών σε 4 τύπους:

- Τύπος 1: Μικρή βλάβη, με ουλές σε λιγότερες από δύο περιοχές
- Τύπος 2: Εστιακή βλάβη πιο γενικευμένη (περισσότερες από δύο ουλές), με μερικές όμως περιοχές υγιούς νεφρικού παρεγχύματος
- Τύπος 3: Γενικευμένη νεφρική βλάβη, με ανομοιογενή λέπτυνση του νεφρικού παρεγχύματος
- Τύπος 4: Τελικού σταδίου ρικνός νεφρός, με ελάχιστη ή καθόλου πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στο DMSA-σπινθηρογράφημα, π.χ. με συμμετοχή του πάσχοντος νεφρού <10% της ολικής νεφρικής λειτουργίας.

Παρόλα τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζει το DMSA-σπινθηρογράφημα νεφρών σε σχέση με την ενδοφλέβια πυελογραφία, η Smellie θεωρεί ότι οι δύο αυτές εξετάσεις παρέχουν χρήσιμες συμπληρωματικές πληροφορίες κατά τον έλεγχο και την παρακολούθηση παιδιών με νεφρικές ουλές.²⁰

Συνέπειες των νεφρικών ουλών

Οι συνέπειες που προκύπτουν από την παρουσία των νεφρικών ουλών (νεφροπάθεια από παλινδρόμηση) έχουν μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια και μπορεί να διακριθούν στις παρακάτω κατηγορίες: (α) ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις, με κύριο εύρημα την εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση,²¹ (β) μορφολογικές και λειτουργικές επιπτώσεις, με συνέπεια την καθυστέρηση στην αύξηση του νεφρού,²² την εμφάνιση λευκωματουρίας και τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, (γ) κλινικές επιπλοκές, που περιλαμβάνουν την υπέρταση και τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.²³

Οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση αυτών των επιπλοκών δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως.¹⁵ Επιπλέον, δεν έχει σαφώς διευκρινιστεί ο τρόπος εξέλιξης της νεφρικής βλάβης, καθώς και η μακροχρόνια πρόγνωση των βλαβών στη νεφροπάθεια από παλινδρόμηση. Όπως θα συζητηθεί παρακάτω, το ενδιαφέρον των μελετών τα τελευταία χρόνια επικεντρώνεται στην ανίχνευση της πρώιμης νεφρικής βλάβης, με την ανεύρεση στα ούρα πρωτεϊνών σπειραματικής ή σωληναριακής προέλευσης, πριν ακόμη η νεφρική βλάβη καταστεί μη αναστρέψιμη, δηλαδή πριν από την εμφάνιση βαριάς λευκωματουρίας και την αύξηση της κρεατινίνης στον ορό.

Γενικά, μπορεί να υποστηριχθεί ότι οι μακροχρόνιες επιπτώσεις των νεφρικών ουλών είναι απρόβλεπτες και μπορεί να εμφανιστούν καθυστερημένα, μετά την υποχώρηση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης. Ως σημαντικοί αποιολογικοί παράγοντες για την εμφάνιση των ανωτέρω επιπλοκών θεωρούνται η έκταση της νεφρικής ουλής, το ποσοστό του νεφρικού παρεγχύματος που έχει υποστεί βλάβη, καθώς και ο βαθμός της αντιρροπιστικής υπερτροφίας του φυσιολογικού νεφρικού παρεγχύματος.²⁴

Εστιακή σπειραματοσκλήρυνση

Η παρουσία σπειραματικών βλαβών σε νεφρούς ασθενών με πνελονεφρίτιδα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1936 από τους Kimmelstiel και Wilson.²⁵ Επίσης, το 1973 οι Zimmerman et al περιέγραψαν την παρουσία πρωτεϊνουρίας και εστιακής σκληρυντικής σπειραματοπάθειας σε ασθενείς με ΚΟΠ και νεφρική ανεπάρκεια.²⁶ Ακολούθως, το 1975, η Kincaid-Smith αναφέρθηκε στην παρουσία πρωτεϊνουρίας και σπειραματοσκλήρυνσης σε ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση.²¹ Από μεταγενέστερες μελέτες έγινε φανερό ότι σε ορισμένους ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση, ιδιαίτερα σε αυτούς με αμφοτερόπλευρη νόσο, αναπτύσσεται η ιστολογική εικόνα της εστιακής και τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης, που οδηγεί σε

πρωτεϊνουρία και σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Τα παραπάνω ευρήματα, σχετικά με τις αλλοιώσεις του σπειράματος, μπορεί να εξηγήσουν τις περιπτώσεις εκείνες όπου παρατηρείται επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΚΟΠ και, ειδικότερα, όταν αυτή η επιδείνωση δεν μπορεί να αποδοθεί σε υπέρταση, υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη ή απόφραξη.²⁷ Ο μηχανισμός που προκαλεί την ανάπτυξη πρωτεϊνουρίας και σπειραματοσκλήρυνσης σε ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Ο Cotran αναφέρει τουλάχιστον 4 μηχανισμούς:²⁷

- Ανοσολογική βλάβη του σπειράματος με σχηματισμό *in situ* ανοσοσυμπλεγμάτων, στα οποία το αντιγόνο μπορεί να είναι βακτηριακή πρωτεΐνη ή πρωτεΐνη Tamm-Horsfall
- Αγγειακές μεταβολές
- Μεσαγγειακή δυσλειτουργία και παγίδευση (trapping) μακρομορίων, όπως IgM και C3
- Σπειραματική υπερδιήθηση.

Σχετικά με το μηχανισμό της σπειραματικής υπερδιήθησης, η πρωτεϊνουρία και η σπειραματοσκλήρυνση αποδίδονται στις αιμοδυναμικές αλλαγές που παρατηρούνται στα σπειράματα λόγω προσαρμογής τους στην ελάττωση της νεφρικής μάζας (υπόθεση Brenner).²⁸ Στις περισσότερες μελέτες, η πρωτεϊνουρία και η σπειραματοσκλήρυνση έχουν παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νεφροπάθεια της παλινδρόμησης και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Όμως, έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις σπειραματοσκλήρυνσης σε ασθενείς με ετερόπλευρη νόσο και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στις περιπτώσεις αυτές, σύμφωνα με την υπόθεση του Brenner, ο φυσιολογικός νεφρός υφίσταται υπερτροφία στην προσπάθεια αντιρρόπησης της μείωσης της λειτουργίας του άλλου νεφρού, με αποτέλεσμα την αύξηση της σπειραματικής διήθησης και την εμφάνιση σπειραματοσκλήρυνσης. Η νεφρική λειτουργία αρχικά παραμένει φυσιολογική, μέχρις ότου η συνεχιζόμενη σκλήρυνση των σπειραμάτων οδηγήσει σε μείωση της σπειραματικής διήθησης.

Σε τελική ανάλυση, ανεξάρτητα από τον υποκείμενο μηχανισμό, είναι πλέον αποδεκτό ότι η προοδευτική σπειραματοσκλήρυνση αποτελεί τον κύριο καθοριστικό παράγοντα στην ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση.²⁹

Καθυστέρηση στην αύξηση του νεφρού

Διάφορες μελέτες σε παιδιά με ουρολοιμώξεις, με ή χωρίς την παρουσία ΚΟΠ, αναφέρουν ως επιπλοκή την καθυστέρηση ή στασιμότητα στην αύξηση του νεφρού. Οι Glaesson et al (1981)³⁰ μελέτησαν την ανάπτυξη του

νεφρού σε ασθενείς με ετερόπλευρες ουλές και βρήκαν ότι η απώλεια της νεφρικής μάζας του πάσχοντος νεφρού αντirropeίτο σχεδόν πλήρως με την εμφάνιση υπερτροφίας του υγιούς νεφρού, ακόμη και σε παρουσία ΚΟΠ. Παρόλα αυτά, η τελική αύξηση του πάσχοντος νεφρού έφθανε σε φυσιολογικά επίπεδα, μετά από μια σχετική καθυστέρηση, μέχρι την εφηβεία.

Οι Smellie et al μελέτησαν την επίδραση της ΚΟΠ στην ανάπτυξη του νεφρού σε παιδιά με ΚΟΠ και ιστορικό ουρολοιμώξεων, που αντιμετωπίζονταν με συνεχή χημειοπροφύλαξη, και διαπίστωσαν ότι η ανάπτυξη του νεφρού επηρεαζόταν μόνον όταν συγχρόνως είχαν εγκατασταθεί ουλές στους παλινδρομούντες νεφρούς.²²

Οι παραπάνω, καθώς και μεταγενέστερες μελέτες, συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι η αύξηση του νεφρού μπορεί παροδικά να επηρεαστεί σε παιδιά με ΚΟΠ, ιδιαίτερα σε αυτά που εμφανίζουν νεφρικές ουλές. Η μείωση όμως του μεγέθους του νεφρού δεν φαίνεται να είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας στη μελλοντική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας που παρατηρείται σε ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση.²⁹

Σπειραματική και σωληναριακή πρωτεϊνουρία

Η ανίχνευση στα ούρα μικρών αλλά παθολογικών συγκεντρώσεων διαφόρου είδους πρωτεϊνών ονομάζεται μικροπρωτεϊνουρία και αποτελεί δείκτη πρώιμων διαταραχών της λειτουργίας του νεφρού στις διάφορες νεφρικές παθήσεις. Η σημασία της μικροπρωτεϊνουρίας είναι σημαντική, διότι αφενός μεν εμφανίζεται πολύ νωρίς, πριν ακόμη ανιχνευθεί η πρωτεϊνουρία με το συνήθη εργαστηριακό έλεγχο, και αφετέρου επειδή μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ της βλάβης στο νεφρικό σπείραμα και αυτής στο νεφρικό σωληνάριο, με βάση το είδος της μικροπρωτεϊνης που ανιχνεύεται στα ούρα.

Η μικρολευκωματινουρία αναφέρεται στην ανίχνευση, με τη μέθοδο της κυκλοτερούς ανοσοδιάχυσης ή με νεφελομετρία, ακόμη και ελάχιστης ποσότητας λευκωματίνης στα ούρα, που είναι όμως παθολογική και η οποία δεν ανιχνεύεται με τις συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις. Επομένως, η μέτρηση της μικρολευκωματίνης στα ούρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση πρώιμης σπειραματικής βλάβης.^{31,32} Αντίθετα, η πρώιμη ανίχνευση της νεφρικής σωληναριακής βλάβης μπορεί να επιτευχθεί με τον προσδιορισμό της απέκκρισης πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους στα ούρα. Η ανίχνευση στα ούρα αυτών των πρωτεϊνών, όπως π.χ. της β₂-μικροσφαιρίνης ή της δεσμευτικής πρωτεϊνης της ρετινόλης (RBP), με τη χρήση ευαίσθητων ανοσοολογικών μεθόδων (immunoassays), έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως

ως δείκτης διαταραχής του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου σε διάφορες καταστάσεις όπου προσβάλλονται τα νεφρικά σωληνάρια.³³⁻³⁶ Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η ανίχνευση στα ούρα διαφόρων αντιγόνων της ψηκτροειδούς παρυφής του νεφρικού σωληναρίου, όπως π.χ. της δεσμευτικής πρωτεϊνης της δεαμινάσης της αδενোসίνης (ADBP) και της Ν-ακετυλο-γλυκοζαμινιδάσης (NAG), που ανιχνεύονται με μονοκλωνικά αντισώματα (μέθοδος ELISA), αποτελεί έναν ειδικό και πρώιμο δείκτη σωληναριακής βλάβης σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις.³⁷⁻³⁹ Η αυξημένη απέκκριση στα ούρα αυτών των αντιγόνων είναι αποτέλεσμα της απελευθέρωσης ενζύμων από τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου ως αποτέλεσμα συγκεκριμένης βλάβης.

Λίγες μελέτες αναφέρονται στη βιβλιογραφία σχετικά με την εμφάνιση μικροπρωτεϊνουρίας (σπειραματικής και σωληναριακής) σε παιδιά με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση. Οι Bell et al (1986) μελέτησαν την απέκκριση της λευκωματίνης και της RBP, ως δεικτών σπειραματικής και σωληναριακής διαταραχής αντίστοιχα,⁴⁰ σε 36 παιδιά με ΚΟΠ 1ου-4ου βαθμού, καθώς και σε 36 μάρτυρες. Η απέκκριση των δύο παραπάνω πρωτεϊνών βρέθηκε αυξημένη σε ΚΟΠ 3ου και 4ου βαθμού, καθώς και σε παρουσία νεφρικών ουλών. Όταν οι ασθενείς με 4ο βαθμό ΚΟΠ ταξινομήθηκαν ανάλογα με την παρουσία ή μη των νεφρικών ουλών, διαπιστώθηκε ότι μόνο η ομάδα με νεφρικές ουλές εμφάνιζε αυξημένη απέκκριση της λευκωματίνης και της RBP, εύρημα που συνηγορεί περισσότερο για το ρόλο των νεφρικών ουλών, παρά της βαρύτητας της ΚΟΠ, στην εμφάνιση μικροπρωτεϊνουρίας.

Οι Ginevri et al (1992) μελέτησαν επίσης την εμφάνιση μικροπρωτεϊνουρίας σε 82 παιδιά με ΚΟΠ, με ή χωρίς νεφρικές ουλές.⁴¹ Ως δείκτης σπειραματικής διαταραχής χρησιμοποιήθηκε η απέκκριση της μικρολευκωματίνης, ενώ, αντίστοιχα, για τη σωληναριακή λειτουργία εκτιμήθηκε η απέκκριση της β₂-μικροσφαιρίνης, της RBP και των αντιγόνων της ψηκτροειδούς παρυφής των νεφρικών σωληναρίων. Διαπιστώθηκε αυξημένη απέκκριση όλων των παραπάνω πρωτεϊνών στα παιδιά με μειωμένη νεφρική λειτουργία, ενώ στα παιδιά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μόνο η απέκκριση της β₂-μικροσφαιρίνης και της RBP ήταν ελαφρά αυξημένες. Με βάση τα παραπάνω ευρήματα, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι (α) η μικτή μικροπρωτεϊνουρία (σπειραματική και σωληναριακή) παρατηρείται μόνο σε περιπτώσεις με μειωμένη νεφρική λειτουργία, (β) η ανίχνευση μικτής μικροπρωτεϊνουρίας δεν σχετίζεται με την παρουσία νεφρικών ουλών και (γ) η σωληναριακή διαταραχή είναι λειτουργική και μεμονωμένη, χωρίς να

επηρεάζεται η ακεραιότητα του εγγύς νεφρικού σωληναρίου.

Σε μελέτη από τους Tomlinson et al (1994), ερευνήθηκε η παρουσία μικροπρωτεϊνουρίας σε 40 παιδιά με ΚΟΠ χωρίς νεφρικές ουλές και σε 93 παιδιά με ιστορικό ΚΟΠ και νεφρικές ουλές.⁴² Οι πρωτεΐνες που εξετάστηκαν ήταν η λευκωματίνη, η RBP και η NAG. Η απέκκριση των ανωτέρω πρωτεϊνών δεν φάνηκε να επηρεάζεται από την παρουσία ή την απουσία επιμένουσας ΚΟΠ, ενώ ήταν αυξημένη στην ομάδα των 65 παιδιών με αμφοτερόπλευρες νεφρικές ουλές (αύξηση RBP, NAG και λευκωματίνης, σε ποσοστά 51%, 18% και 9%, αντίστοιχα).

Μελέτη των Karlen et al (1996), σε 57 παιδιά με νεφρικές ουλές, έδειξε αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης σε ποσοστό 70% των παιδιών με μειωμένη νεφρική λειτουργία (GFR <90 mL/min/1,73 m²), ενώ αυξημένη ήταν επίσης η απέκκριση της λευκωματίνης σε 41% των παιδιών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.⁴³

Πρόσφατη μελέτη από τους Kollios et al (1999), σε 52 παιδιά με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, με ή χωρίς την παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών, έδειξε αυξημένη απέκκριση της λευκωματίνης και της ADBP και φυσιολογική απέκκριση της β₂-μικροσφαιρίνης.⁴⁴ Η μικρολευκωματινουρία ήταν εντονότερη στα παιδιά με μεγαλύτερους βαθμούς ΚΟΠ και δεν σχετιζόταν άμεσα με την παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών, ενώ η αυξημένη απέκκριση της ADBP παρατηρήθηκε ακόμη και στα παιδιά, στα οποία η προϋπάρχουσα ΚΟΠ είχε υποχωρήσει. Το τελευταίο εύρημα πιθανόν να υποδηλώνει μια πρώιμη δομική βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων του νεφρικού σωληναρίου, που μπορεί να είναι ενδεικτική μελλοντικής εξέλιξης της νεφροπάθειας από παλινδρόμηση, ακόμη και στις περιπτώσεις όπου η ΚΟΠ έχει υποχωρήσει και οι νεφρικές ουλές δεν είναι σημαντικού βαθμού.

Αρτηριακή υπέρταση

Από διάφορες μελέτες έχει προκύψει ότι η πλειονότητα των περιπτώσεων βαριάς υπέρτασης στα παιδιά, σε αντίθεση με τους ενήλικες, οφείλονται σε νεφρική παρεγχυματική νόσο. Επιπλέον, 20% των παιδιών ηλικίας >6 ετών, καθώς και των εφήβων, με επίμονη και βαριά υπέρταση εμφανίζουν νεφρικές ουλές.⁴⁵

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία νεφρικών ουλών στα παιδιά αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης, καθώς και της εξέλιξης σε νεφρική α-

νεπάρκεια κατά την ενήλικη ζωή.²³ Η υπέρταση εμφανίζεται τουλάχιστον σε 10% των παιδιών με νεφρικές ουλές, αν και η συχνότητά της ποικίλλει στις διάφορες μελέτες (5–30%). Οι διαφορές αυτές στη συχνότητα σχετίζονται κυρίως με το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης, καθώς και από το εάν οι νεφρικές ουλές είναι ετερόπλευρες (έως 20%) ή αμφοτερόπλευρες (έως 30%).

Σε μελέτη των Shindo et al διαπιστώθηκε ότι το μεσοδιάστημα μεταξύ της διάγνωσης της ΚΟΠ, στα παιδιά που ανέπτυξαν νεφρικές ουλές, και της έναρξης της υπέρτασης ήταν 7,8 έτη.⁴⁶ Στις περιπτώσεις όπου το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης είναι μεγαλύτερο, η συχνότητα της υπέρτασης είναι ακόμη μεγαλύτερη και φθάνει μέχρι το 30–50% στους ενήλικες με ιστορικό νεφρικών ουλών.⁴⁷

Στην παθολογία της υπέρτασης στη νεφροπάθεια από παλινδρόμηση έχει ενοχοποιηθεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, με συχνό εύρημα την αυξημένη δραστικότητα της ρενίνης (PRA) στο περιφερικό πλάσμα.⁴⁸ Ειδικότερα, η δραστικότητα της ρενίνης μπορεί να βρεθεί παθολογικά αυξημένη ή να μην παρουσιάζει τη φυσιολογική μείωση που αναμένεται με την αύξηση της ηλικίας.^{48,49} Παρόλα αυτά, οι μεταβολές των επιπέδων της ρενίνης δεν χρησιμεύουν στην εντόπιση ασθενών με νεφρικές ουλές που θα αναπτύξουν υπέρταση στα επόμενα χρόνια της ζωής τους.⁵⁰

Δεν έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της δραστικότητας της ρενίνης του πλάσματος και της αρτηριακής πίεσης, εύρημα που γίνεται πιο χαρακτηριστικό με την αύξηση της ηλικίας.²³ Επιπλέον, σε μελέτη των Dillon et al διαπιστώθηκε τοπική αύξηση της ρενίνης σε δείγματα αίματος που λαμβάνονταν από τη νεφρική φλέβα που αντιστοιχούσε στο νεφρό με ουλές.⁵¹ Ωστόσο, άλλη μελέτη από τους Bailey et al δεν συμφωνεί με τα παραπάνω ευρήματα.⁵²

Διάφορες μελέτες επισημαίνουν τη συμμετοχή της ρενίνης στην ανάπτυξη της υπέρτασης σε ασθενείς με νεφρικές ουλές.²³ Ιστολογικά, έχει παρατηρηθεί αρτηριακή βλάβη στις περιοχές με τις νεφρικές ουλές και αυτό πιθανολογείται ότι οδηγεί σε τμηματική ισχαιμία, αύξηση της ρενίνης και εμφάνιση υπέρτασης. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι υπέρταση δεν αναπτύσσεται σε όλες τις περιπτώσεις με παθολογική αύξηση της ρενίνης⁴⁸ και ότι, επιπλέον, σε μερικούς ασθενείς η αυξημένη ρενίνη μπορεί να επανέλθει αυτόματα σε φυσιολογικά επίπεδα.⁴⁹

Έχει υποστηριχθεί ότι η απάντηση του νεφρού στη δοκιμασία της per os χορήγησης καπτοπρίλης, όπως αυτή

ελέγχεται με διαδοχικές μετρήσεις των επιπέδων της ρενίνης, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εντόπιση των ασθενών εκείνων με νεφρικές ουλές που θα αναπτύξουν μελλοντικά αρτηριακή υπέρταση. Οι Hammed et al εξέτασαν τα επίπεδα ρενίνης σε παιδιά με νεφρικές ουλές, πριν και μετά τη χορήγηση καπτοπρίλης.^{53,54} Σε 6 από τα 19 παιδιά παρατηρήθηκε υπέρταση στη διάρκεια της δοκιμασίας, ενώ στα υπόλοιπα 13 η αρτηριακή πίεση παρέμεινε φυσιολογική. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε αύξηση της ρενίνης, κυρίως στα παιδιά στα οποία η αρτηριακή πίεση ήταν φυσιολογική. Αυτή η «παράδοξη» απάντηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης θα μπορούσε να οφείλεται στην παρουσία τοπικής ισχαιμίας, εντοπιζόμενης μόνο στις περιοχές με νεφρικές ουλές.

Σε ασθενείς με νεφρικές ουλές, εκτός από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, για την παθογένεση της υπέρτασης είναι πιθανό να ευθύνονται και άλλοι παράγοντες, γεγονός που μπορεί να ερμηνεύσει εν μέρει την παρουσία φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης σε ορισμένους ασθενείς με νεφροπάθεια της παλινδρόμησης. Στο μηχανισμό αυτόν μπορεί να συμμετέχουν φυσικά αγγειοδραστικά πεπτιδία, όπως νατριουρητικές ορμόνες,^{55,56} προσταγλανδίνες,⁵⁷ λιπίδια της μυελώδους ουσίας του νεφρού⁵⁸ και το οξειδίο του αζώτου.⁵⁹ Ο ρόλος των αντιροπιοτικών αυτών συστημάτων στην πρόκληση υπέρτασης δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί, ενώ δεν έχει αποσαφηνιστεί και ο ρόλος της ενδοθηλίνης στην ανάπτυξη της υπέρτασης, καθώς είναι γνωστό ότι η ουσία αυτή αποτελεί την ισχυρότερη γνωστή μέχρι σήμερα αγγειοσπαστική ουσία.⁶⁰

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά την κα Ζωή Παπαδοπούλου-Κουλουμπή, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νεφρολογίας, για την πολύτιμη καθοδήγησή της στη συγγραφή της παρούσας εργασίας.

- MILLER T, PHILLIPS S. Pyelonephritis: the relation between infection, renal scarring and antimicrobial therapy. *Kidney Int* 1981, 19:262–268
- SMELLIE JM, RANSLEY PG, NORMAND ICS, PRESCOD N, EDWARDS D. Development of new renal scars: a collaborative study. *Br Med J* 1985, 290:1957–1960
- BAILEY RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973, 1:132–141
- OLBING H. Vesico-uretero-renal reflux and the kidney. *Pediatr Nephrol* 1987, 1:638–646
- JACOBSON SH, EKLOF O, ERIKSSON CG, LINS LE, TIDGREN B, WINBERG J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow-up. *Br Med J* 1989, 299:703–706
- CHANTLER C, CARTER JE, BEWICK M, COUNAHAN R, CAMERON JS, OGG CS ET AL. 10 years' experience with regular haemodialysis and renal transplantation. *Arch Dis Child* 1980, 55:435–445
- HODSON CJ. The radiological contribution toward the diagnosis of chronic pyelonephritis. *Radiology* 1967, 88:857–871
- BRODEUR AE, GOYER RA, MELLICK W. A potential hazard of barium cystography. *Radiology* 1965, 85:1080–1084
- HODSON CJ. The effects of disturbance of flow on the kidney. *J Infect Dis* 1969, 120:54–60
- ROLLESTON GJ, MALLING TMJ, HODSON CJ. Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Arch Dis Child* 1974, 49:531–539
- WILLIAMS DI. The ureter, the urologist and the paediatrician. *Proc R Soc Med* 1970, 63:595–602
- RANSLEY PG, RISDON RA. Renal papillae and intrarenal reflux in the pig. *Lancet* 1974, ii:1114
- RANSLEY PG, RISDON RA. Reflux and renal scarring. *Br J Radiol* 1978, (Suppl 14):1–35
- RANSLEY PG, RISDON RA. The renal papilla, intrarenal reflux and chronic pyelonephritis. In: Hodson CJ, Kincaid-Smith P (eds) *Reflux nephropathy*. Masson Publ, New York, 1979:126–133
- RANSLEY PG, RISDON RA. Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int* 1981, 20:733–742
- HODSON CJ. The radiological diagnosis of pyelonephritis. *Proc R Soc Med* 1959, 52:669–672
- GOLDRAICH NP, GOLDRAICH IH. Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1995, 9:221–226
- GOLDRAICH IH, GOLDRAICH NP, RAMOS OL. Classification of reflux nephropathy according to findings at DMSA renal scan. *Eur J Pediatr* 1983, 140:212 (Abstract)
- SMELLIE JM, EDWARDS D, HUNTER N, NORMAND ICS, PRESCOD N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int* 1975, 8(Suppl 4):65–72
- SMELLIE JM. The DMSA scan and intravenous urography in the detection of renal scarring. *Pediatr Nephrol* 1989, 3:6–8 (Editorial comment). Comment on: *Pediatr Nephrol* 1989, 3:1–5
- KINCAID-SMITH P. Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. *Kidney Int* 1975, 8(Suppl 4):81–83
- SMELLIE JM, EDWARDS D, NORMAND ICS, PRESCOD N. Effect of vesicoureteric reflux on renal growth in children with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1981, 56:593–600
- GOONASEKERA CDA, DILLON MJ. Hypertension in reflux nephropathy. *Br Med J Int* 1999, 83(Suppl 3):1–12
- LERNER GR, FLEISCHMANN LE, PERLMUTTER AD. Reflux nephropathy. *Pediatr Clin North Am* 1987, 34:747–770
- KIMMELSTIEL R, WILSON C. Inflammatory lesions in the glomeruli in pyelonephritis in relation to hypertension and renal insufficiency. *Am J Pathol* 1936, 12:99–106
- ZIMMERMAN SW, UEHLING DT, BURKHOLDER PM. Vesicoureteral reflux nephropathy: Evidence for immunologically-mediated glomerular injury. *Urology* 1973, 2:534–538

27. COTRAN RS. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney Int* 1982, 21:528–534
28. BRENNER BM, MEYER TW, HOSTETER TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of glomerulosclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982, 307:52–59
29. RUBIN RH, TOLKOFF-RUBIN NE, COTRAN RS. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy. In: Brenner BM, Rector FC (eds) *The Kidney*. 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1991: 1369–1429
30. GLAÉSSON I, JACOBSSON B, JODAL V, WINBERG J. Compensatory kidney growth in children with urinary tract infection and unilateral renal scarring: An epidemiological study. *Kidney Int* 1981, 20:759–764
31. VIBERTI GC, JARRETT RJ, MAHMUD U, HILL RD, ARGYROPOULOS A, KEEN H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982, i:1430–1432
32. MOGENSEN CE, CHRISTENSEN CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984, 311:89–93
33. PETERSON PA, EVRIN PE, BERGGARD I. Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria: Determinations of urinary excretion of β_2 -microglobulin, albumin and total protein. *J Clin Invest* 1969, 48:1189–1198
34. PORTMAN RJ, KISSANE JM, ROBSON AM. Use of β_2 -microglobulin to diagnose tubulo-interstitial renal lesions in children. *Kidney Int* 1986, 30:91–98
35. SCHARDIJN GHC, STATIUS VAN EPS LW. β_2 -microglobulin: its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int* 1987, 32:635–641
36. BENRARD AM, VYSKOCIL AA, MEHIEU P, LAUWERYS RR. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin Chem* 1987, 33:775–779
37. SHERMAN RL, DRAYER DE, LEYLAND-JONES BR, REIDENBERG MM. N-Acetyl- β -glucosaminidase and β_2 -microglobulin. Their urinary excretion in patients with renal parenchymal disease. *Arch Intern Med* 1983, 143:1183–1185
38. THOMPSON RE, PIPER DJ, GALDBERG C, CHAN TH, TOLKOFF-RUBIN NE, RUBIN RH. Adenosine deaminase binding protein, a new diagnostic marker for kidney disease. *Clin Chem* 1985, 31:679–683
39. TOLKOFF-RUBIN NE. Monoclonal antibodies in the diagnosis of renal disease: A preliminary report. *Kidney Int* 1986, 29:142–152
40. BELL F, WILKIN TJ, ATWELL JD. Microproteinuria in children with vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1986, 58:605–609
41. GINEVRI F, MUTTI A, GHIGGERI GM, ALINOVI R, CIARDI MR, BERGAMASCHI E ET AL. Urinary excretion of brush border antigens and other proteins in children with vesico-ureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 1992, 6:30–32
42. TOMLINSON PA, SMELLIE JM, PRESCOD N, DALTON RN, CHANTLER C. Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994, 8:21–25
43. KARLÉN J, LINNÉ T, WIKSTAD I, APERIA A. Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatr Nephrol* 1996, 10:705–708
44. KOLLIOS KD, MOULAS A, MAVRIDIS A, PAPADOPOULOU-COULOUMBIS ZL. Excretion of urinary microproteins as an index of renal injury in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1999, 13: C42 (Abstract)
45. ARANT BS. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991, 17:491–511
46. SHINDO S, BERNSTEIN J, ARANT BS Jr. Evolution of renal segmental atrophy (Ask-Upmark kidney) in children with vesicoureteric reflux: Radiographic and morphologic studies. *J Pediatr* 1983, 102: 847–854
47. KINCAID-SMITH P, BECKER G. RN and chronic atrophic pyelonephritis: A review. *J Infect Dis* 1978, 138:774–780
48. SAVAGE JM, DILLON MJ, SHAH V, BARRATT TM, WILLIAMS DI. Renin and blood-pressure in children with renal scarring and vesico-ureteric reflux. *Lancet* 1978, ii:441–444
49. SAVAGE JM, KOH CT, SHAH V, BARRATT TM, DILLON MJ. Five year prospective study of plasma renin activity and blood pressure in patients with longstanding reflux nephropathy. *Arch Dis Child* 1987, 62:678–682
50. DILLON MJ, SMELLIE MJ. Peripheral plasma renin activity, hypertension and renal scarring in children. In: Hodson CJ, Heptinstall RH, Winberg J (eds) *Reflux Nephropathy Update: 1983*. Basel, Karger, 1984:68–80
51. GOONASEKERA CDA, SHAH V, WADE AM, BARRATT TM, DILLON MJ. 15-year follow-up of renin and blood pressure in reflux nephropathy. *Lancet* 1996, 347:640–643
52. BAILEY RR, McRAE CU, MALING TH, TISCH G, LITTLE RJ. Renal vein renin concentration in the hypertension of unilateral reflux nephropathy. *J Urol* 1978, 120:21–23
53. HAMMED RMA, BALFE JW, ELLIS G. Use of captopril to assess renin responsiveness in children with hypertension and renal disease. *Child Nephrol Urol* 1990, 10:181–185
54. HAMED RAMA, ELLIS G, LEVY M, McLORIE GA, BALFE JW. Captopril test in children with reflux nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1992, 6: 33–37
55. COGAN MG. Atrial natriuretic peptide. *Kidney Int* 1990, 37:1148–1460
56. CONTE G, BELLIZZI V, CIANCIARUSO B, MINUTOLO R, FUIANO G, DE NICOLA L. Physiologic role and diuretic efficacy of atrial natriuretic peptide in health and chronic renal disease. *Kidney Int* 1997, 59(Suppl):828–832
57. KLAHR S, PURKERSON ML. Eicosanoids: role in experimental renal disease. *Adv Exp Med Biol* 1989, 259:249–274
58. GOTHBERG G. Physiology of the renomedullary depressor system. *Hypertension* 1994, 12(Suppl):57–64
59. TIKKANEN I, FYHRQUIST F. Nitric oxide in hypertension and renal disease. *Ann Med* 1995, 27:353–357
60. NOLL G, WENZEL RR, LUSCHER TF. Endothelin and endothelin antagonists: Potential role in cardiovascular and renal disease. *Mol Cell Biochem* 1996, 157:259–269

ABSTRACT

Vesico-ureteric refluxPh.A. ANDROULAKAKIS,¹ A. STEPHANIDIS,¹ F. PSYCHOU,²E. ORFANOY,² K.D. KOLLIOS³

¹*Department of Pediatric Urology, "Aghia Sophia" Children's Hospital, ²1st Department of Pediatrics, University of Athens, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, ³Department of Pediatric Nephrology, Medical School, University of Ioannina, Ioannina Greece*
Archives of Hellenic Medicine 2002, 19(2):123-140

The etiology, identification and management of primary vesico-ureteric reflux (VUR) continue to represent a significant topic in pediatric urology. Prenatal ultrasound examination offers the possibility of identifying fetal hydronephrosis which needs further postpartum investigation. Neonates with prenatal identification of hydronephrosis but no clinical symptomatology undergo elective urinary tract imaging, including cystourethrography, which allows for the preemptive diagnosis of VUR. This innovation leads to the confirmation of high degree (>III) VUR and immediate long-term prophylaxis in these babies, before the occurrence of urinary infection which could cause renal lesions. Current experience has shown that the majority of cases in this group VUR co-exists with developmental hypodysplasia (and hence decreased function) of the ipsilateral kidney. Because of the preemptive nature of such imaging investigations the feasibility of "ultrasonographic" cystography is discussed, with various techniques along under current evolution. Clinical management of VUR is based on its natural course of possible spontaneous resolution. Surgical correction is indicated when (gross) reflux does not spontaneously resolve or chemoprophylaxis is not effective, and wherever there are predisposing anatomic features such as duplex ureter, paraureteric diverticulum, or solitary kidney. Particular emphasis is placed on the functional behavior of the urinary bladder. Regular voiding with complete bladder emptying and (hence) low intravesical pressure contributes to the resolution of low grade reflux and the abolition of episodes of bacteriuria, thus allowing for the discontinuation of long-term chemoprophylaxis. The major complication of VUR is chronic atrophic pyelonephritis (renal scarring) associated with renin-angiotensin mediated hypertension, but secondary glomerular lesions (glomerulosclerosis) may also occur. Early identification of glomerular or tubular lesions is feasible by searching for the presence of microproteinuria which implies the presence of structural lesions of the nephron at cellular level.

Key words: Atrophic pyelonephritis, Fetal hydronephrosis, Glomerulosclerosis, Microproteinuria, Urinary infection, Vesico-ureteric reflux