

Współczesne spojrzenie nefrologa na postępowanie w odpływach pęcherzowo – moczowodowych u dzieci

Anna Jung

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej
Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

PTND Zabrze, 12 maja 2017



WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY



VUR(vesico ureteral reflux) - epidemiologia

- ✦ Występowanie VUR w populacji dzieci bez dodatkowych obciążeń szacuje się na **0,4 -1,8%**, natomiast u **31-59%** dzieci z ZUM (*Pediatr Radiol* 2000;30:578-93)
- ✦ Wśród dzieci obserwowanych prenatalnie w kierunku wodonercza lub VUR: **7-35%** (średnio **16,2%**), jeżeli VUR u rodzeństwa to prawdopodobieństwo występowania u kolejnych dzieci wynosi **3 – 51%** (średnio **27,4%**), jeżeli VUR u rodziców **21,2-61,4%** (średnio **37,5%**) (*J Urol* 2010; 184:1145-51)



VUR - epidemiologia

- ☀ 50 – 65% VUR ustępuje samoistnie

Czynniki sprzyjające : wydłużanie wewnątrzpęcherzowego odcinka moczowodu wraz z wiekiem
od 0,5 cm po urodzeniu do 1,5 – 2,5 cm w wieku młodzieńczym
wraz z poprawą funkcjonalną ujścia pęcherzowo-
moczowodowego



VUR - patofizjologia

Arena S, Iacona R, Impellizzeri P i wsp. :
Physiopathology of vesico-ureteral reflux.
Italian J Pediatr 2016;42:103

Tokhmafshan F, Brophy P.D, Gbadegesi A :
Vesicoureteral reflux and the extracellular matrix connection.
Pediatr Nephrol 2017; 32: 565 – 576

Połączenie moczowodowo-pęcherzowe jest krytycznym punktem struktury dróg moczowych, zapewnia niskie ciśnienie w górnym odcinku podczas okresowego wzrostu ciśnienia w dolnym odcinku. Stanowi granicę górnych i dolnych dróg moczowych.



VUR - patofizjologia

- ✦ Zarówno pierwotny jak i wtórny VUR mogą być defektem izolowanym jak również elementem zaburzeń wrodzonych np. w zespołach Ehlers-Danlos'a, Marfana, Wiliamsa, Cutis laxa.
- ✦ Wspólnym podłożem powstawania VUR mogą być **nieprawidłowości macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM – extracellular matrix connection)** :
 - **zmiana typu kolagenu z III na typ I** (powoduje zwiększoną rozciągalność moczowodu do moczowodów olbrzymich, powstawanie uchyłków w pęcherzu moczowym)
 - nadmiar kolagenu w proporcji do masy mięśniowej - 3:1 (w warunkach prawidłowych 0,3 – 1) zwiększa aktywność **MMPs**, wzrost ekspresji genów glikoprotein - **tenascyny** (zwłaszcza **tenascyny XB –TNXB**) , **tetranektyny**, **fibronektyny**



VUR - patofizjologia

- ✦ W **ECM** : depozyty kolagenu podlegają degradacji i syntezie *de novo* pod wpływem **MMPs** wydzielanych przez fibroblasty, mioblasty i makrofagi
 - na depozycję składowych ECM (**kolagenu, elastyny**) mają wpływ białka macierzy (**tenascyny, tetranektyny, fibronektyna**) poprzez interakcje z komórkami matrix i stymulację uwalniania cytokin – profibrotycznej **TGFbeta1** (**tenascynaXB** jest modulatorem biodostępności **TGFalfa1** poprzez aktywację latentnych form TGFbeta1), **VEGF**, hamowanie **NGF** (*nerve growth factor*)
- ✦ Ogniska zaniku i zwyrodnienia komórek mięśni zastępuje matrix kolagenu. Zmiany w obrębie kompleksu **sarkoglikanu** (wzrost ekspresji **alfa sarkoglikanu**), zaburzona apoptoza kom. mm gładkich, upośledzenie unerwienia – mogą być odpowiedzialne za zaburzenia perystaltyki moczowodu i czynności zastawek



VUR – założenia postępowania

- ✱ Ochrona przed NZUM i powstawaniem blizn nerkowych, rozważenie korzyści z zastosowania profilaktyki p.bakteryjnej, wczesne leczenie gorączkowego ZUM
- ✱ Uwzględnienie możliwości współistnienia zaburzeń czynnościowych dróg moczowych (LUTD, *lower urinary tract dysfunction*) i / lub przewodu pokarmowego (zaparcia, popuszczania stolca), wdrożenie diagnostyki / leczenia
- ✱ Rozważenie wskazań do leczenia zabiegowego (operacyjnego lub endoskopowego) w zależności od stopnia VUR , pojedynczego/ obustronnego VUR, liczby NZUM



VUR a zaburzenia w oddawaniu moczu

- ✱ Występowanie zaburzeń w oddawaniu moczu zwiększa prawdopodobieństwo współistnienia VUR do 40 – 60%
(*J Urol* 2008;179:1564-67)
- ✱ VUR może być wtórny do obecności zaburzeń oddawania moczu a ich leczenie może skutkować ustąpieniem odpływu
(*J Urol* 2010;184:298-304)
- ✱ Znajdowano większy odsetek występowania blizn nerkowych u pacjentów z VUR i zaburzeniami oddawania moczu
(*J Urol* 2010;184: 265-73)
- ✱ Wyniki metaanalizy dwóch dużych badań w grupie dzieci z VUR i LUTD wskazują na wysokie zagrożenie N ZUM i sugerują korzyści z profilaktycznej antybiotykoterapii
(*Pediatrics* 2016;DOI:10.1542/peds.2015-2982)



VUR a zaburzenia w oddawaniu moczu

- ✦ *Silen U, Brandstrom P, Jodal U i wsp : The Swedish reflux trial in children v. bladder dysfunction. J Urol 2010;184: 298-304*
- ✦ Zaburzenia w oddawaniu moczu demonstrowało **34%** dzieci z VUR, w tym u 9% objawy izolowanej nadreaktywności pęcherza moczowego a u 24% stwierdzano zaburzenia wydalania moczu.
- ✦ Wg. autorów pacjenci z VUR, którzy mają zaburzenia czynnościowe dróg moczowych są obciążeni gorszym rokowaniem dla powodzenia leczenia, włącznie ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia nerek.



VUR a zaburzenia w oddawaniu moczu

- ☀ Wskazania do wykonania badań czynnościowych dolnych dróg moczowych :
 - głównie przy podejrzewaniu wtórnego charakteru VUR np. u pacjentów z rozszczepem kręgosłupa, przepukliną rdzenia kręgowego, z zastawką cewki tylnej u chłopców
 - u pacjentów z zaburzeniami oddawania moczu preferowana w pierwszej kolejności diagnostyka nieinwazyjna : ocena przepływu cewkowego, objętości mikcji, USG z oceną zalegania moczu w pęcherzu moczowym



VUR zalecenia EAU

- ✱ Głównym celem postępowania – ochrona funkcji nerek poprzez zminimalizowanie ryzyka OZN
- ✱ Określając stopień ryzyka zależny od : wieku, płci, stopnia VUR, zaburzeń czynnościowych, nieprawidłowości anatomicznych można wyłonić pacjentów, którzy mają najwyższy stopień ryzyka nawrotów ZUM i tworzenia blizn nerkowych
- ✱ **Rekomendacje:**
 - niemowlęta powinny mieć profilaktykę antybiotykową w zależności od stopnia VUR i obecności blizn nerkowych
 - we wczesnym dzieciństwie nadal duże ryzyko tworzenia nowych blizn. U dzieci 1-5 lat z VUR III-V stopnia leczenie antybiotykiem w nawrotach gorączkowego ZUM



VUR zalecenia EAU - rekomendacje

- u dzieci z niskim VUR, bez zaburzeń czynnościowych (LUTD), bez blizn, można ograniczyć się do ścisłej kontroli bez profilaktyki farmakologicznej
 - postępowanie chirurgiczne/ endoskopowe preferowane u pacjentów z częstymi nawrotami ZUM, zwłaszcza z wysokim VUR IV lub V stopnia
 - w LUTD u dzieci kontrolujących oddawanie moczu dalsza diagnostyka i leczenie odpowiednie do rodzaju zaburzeń
 - Gorączkowe NZUM, obustronny, wysoki VUR, obecność blizn w nerkach stanowią zagrożenie uszkodzenia nerek. Obecność LUTD jest dodatkowym czynnikiem ryzyka.
- European Urology Supplements 14(2015) 9-11*



VUR a powstawanie blizn pozapalnych

- ☀ Do samoistnego ustępowania VUR dochodzi zazwyczaj między 4 a 5 rokiem życia, w tym :
VUR stopnia I i II ustępuje u 80 % pacjentów
VUR stopnia III – V „ 30 – 50 % „
VUR obustronny, IV – V stopnia ustępuje w niskim odsetku
(*J Urol* 1997; 157: 1846 – 1851)
- ☀ W bazie Cohrane obejmujące 20 badań nie znajdowano dowodów, że interwencja zabiegowa / chirurgiczna VUR zapobiegała w tworzeniu blizn
(www.bibliotecacohrane.com/PDF/CD001532.pdf 2015)



Badanie RIVUR

- ✦ Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK i wsp.: *Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux*. The England Journal of Medicine, 2014;370:2367-2376
- ✦ Badanie 607 dzieci z z VUR z 19 ośrodków klinicznych USA, grupa 302 dzieci leczona (kotrimoksazol) przez 2 lata, grupa 305 dzieci otrzymywała placebo
- ✦ Założenie badania – czy u dzieci < 6 rż z VUR stosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej (kotrimoksazol) przez 2 lata po przebyciu 1lub 2 gorączkowego ZUM jest skuteczne w zapobieganiu nawrotom ZUM i powstawaniu blizn nerkowych ?



Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka badanej populacji^a

wiek (mediana, zakres)	12 mies. (5–31)
2–11 mies.	49%
12–23 mies.	18%
24–35 mies.	13%
36–72 mies.	20%
dziewczynki	91,9%
pierwszy epizod ZUM	91,3%
gorączka	85,8%
współistniejące zaparcie	12,4%
dysfunkcja pęcherza moczowego i pracy jelit	56,3%
wodonercze (w USG)	5,3%
podwójny moczowód (w USG)	5,5%
stopień OPM (w CUM)	
I	11,3%
II	42,2%
III	38,2%
IV	8,3%
obustronny OPM	48%

^a wybrane cechy, przybliżone wartości średnie dla obu grup

CUM – cystourethrografia mikcyjna, OPM – odpływ pęcherzowo-moczowodowy,
USG – ultrasonografia, ZUM – zakażenie układu moczowego



Tabela 2. Skuteczność profilaktyki przeciwbakteryjnej kotrimoksazolem, w porównaniu z placebo, u dzieci z OPM w okresie 2 lat

Punkty końcowe badania	Grupa kontrolna (%)	Grupa profilaktyki (%)	RRR ^a (95% CI)	NNT ^{a,b} (95% CI)
nawrót ZUM z gorączką lub objawowy	25,4	12,8	45% (22–62)	8 (5–16) ^b
niepowodzenie leczenia	9,6	5,0	48% (0,02–0,72)	24 (12–411)
			ARD ^c (95% CI)	
bliznowacenie miąższu nerek	10,2	11,9	–1,7% (od –7,4 do 4)	–
nasilone bliznowacenie	2,6	4,0	–1,4% (od –4,7 do 1,8)	–
obecność nowych blizn	8,4	8,2	0,2% (od –4,9 do 5,3)	–
ZUM wywołane przez <i>E. coli</i> odporne na kotrimoksazol ^d	19,3	63,3	–44% (od –64 do 24)	–

^a obliczone przez autora opracowania na podstawie rzeczywistej liczby punktów końcowych zaobserwowanych w badanych grupach

^b NNT uwzględnia liczbę dzieci, które muszą być poddane profilaktyce przez 2 lata, aby zapobiec wystąpieniu 1 punktu końcowego

^c obliczone przez autorów badania

^d podczas pierwszego nawrotu ZUM z gorączką lub objawowego

OPM – odpływ pęcherzowo-moczowodowy, ZUM – zakażenie układu moczowego



Table 1 Recent prospective studies on antimicrobial prophylaxis in the prevention of urinary tract infection recurrence in children with vesicoureteral reflux

Authors (year)	Patient age range ^a	Number of patients with VUR ^b	VUR grade	Proportion of girls	Placebo Used	Duration of follow-up (years)	Rate of recurrence of UTI (in those with VUR)		Relative risk ^c	Study conclusion ^d
							With prophylaxis	Placebo or surveillance only		
Garin et al. (2006) [5]	3 M to 12 Y (median 24 M)	113 (218)	I–III	81 %	No	1	13/55 (24 %)	13/58 (22 %)	1.05 % (0.53–2.07)	No
Roussey-Kesler et al. (2008) [10]	1 M to 36 M (11.2 M)	225 (225)	I–III	69 %	No	1.5	18/103 (17 %)	32/122 (26 %)	0.66 % (0.39–1.11)	Yes; selectively in boys
Pennesi et al. (2008) [7]	0 M to 30 M (8.6 M)	100 (100)	II–IV	52 %	No	2	18/50 (36 %)	15/50 (30 %)	1.20 % (0.68–2.10)	No
Montini et al. (2008) [6]	2 M to 84 M (14.7 M)	128 (338)	I–III	69 %	No	1	10/82 (12 %)	9/46 (20 %)	0.62 % (0.27–1.42)	No
PRIVENT (2009) [8]	0 to 18 Y (median 14 M)	243 (576)	I–V	64 %	Yes	1	14/122 (11 %)	21/121 (17 %)	0.66 % (0.35–1.23)	Yes
Swedish reflux trial (2010) [9]	12 M to 24 M (21.3 M)	137/203 ^e	III–IV	63 %	No	2	10/69 (14 %)	25/68 (37 %)	0.39 % (0.20–0.75)	Yes; selectively in girls
RIVUR study (2014) [4]	2 M to 72 M (median 12 M)	607 (607)	I–IV	92 %	Yes	2	39/302 (13 %)	72/305 (24 %)	0.55 % (0.38–0.78)	Yes

VUR, Vesicoureteral reflux; UTI, urinary tract infection

^aMean age, unless indicated otherwise, at randomization. M, Months; Y, years)

^bValue in parenthesis is the total number of patients in the study

^c95 % Confidence interval is given in parenthesis

^dConclusion on whether prophylaxis decreases the risk of UTI recurrence: yes or no

^e66 patients were randomized to endoscopic treatment



VUR – profilaktyka przeciwbakteryjna

- ☀ Zalecenia PTND dotyczące postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego :
- ☀ Profilaktyka przeciwbakteryjna nie powinna być rutynowo stosowana u dzieci po pierwszym epizodzie ZUM, u których nie stwierdza się nieprawidłowości w układzie moczowym w badaniu USG, natomiast należy ją rozważyć u dzieci z wadą układu moczowego lub nawrotowym ZUM.

Via Medica 2015. Available from: www.ikamed.pl



WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY



VUR + ZUM a powstawanie blizn pozapalnych

- ✦ Oh MM, Kim JW, Park JW. I wsp: The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 556 – 570
- ✦ W badaniu obserwacyjnym grupy 230 dzieci z pierwszym, gorączkowym ZUM **opóźnienie wdrożenia leczenia o więcej niż 4 dni od początku gorączki**, skutkowało większym zagrożeniem tworzenia blizn w miększu nerek, zarówno u dzieci z VUR jak i u dzieci z prawidłową strukturą anatomiczną układu moczowego.



VUR + ZUM a powstawanie blizn pozapalnych

- ✱ Shaikh N, Mattoo TK, Karen R i wsp. *Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring*. JAMA Pediatr 2016; 170: 848 – 854
- ✱ U 482 dzieci (wiek 2-72 mies) z gorączkowym ZUM (w tym 78%VUR) wykonano badanie DMSA na początku choroby i kontrolnie po 3-4 mies. Oceniano liczbę nowych blizn nerkowych.
U 35 (7,2%) dzieci wykryto nowe blizny nerkowe, w tym :
u 4% dzieci ,u których leczenie antybiotykiem od 1go dnia gorączki
u 8% „ „ 2-3 „ „
u 14% „ „ 4 i później „
Wniosek: Opóźnienie włączenia leczenia antybiotykiem gorączkowego ZUM powyżej 48 godz. zwiększa ryzyko powstawania nowych blizn o 47%



VUR a tworzenie blizn pozapalnych

- ✱ Olbing H, Smellie JM, Jodal U i wsp.: New renal scars in children with severe VUR: a 10- year study of randomized treatment. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1128-31
- ✱ *U 10 – 40% dzieci z VUR znajdowano blizny w miększu nerek, głównie w dysplastycznych nerkach lub w wyniku gorączkowych ZUM, lub w wyniku obu tych przyczyn.*



Pediatr Nephrol (2016) 31:97–103
DOI 10.1007/s00467-015-3194-3



ORIGINAL ARTICLE

Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP

Gönül Parmaksız¹  & Aytül Noyan¹ & Hasan Dursun¹ & Emine İnce² & Rüksan Anarat³ & Nurcan Cengiz¹



WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY



Table 1 Summary of clinical and demographic features of all groups

Characteristics	Group A (VUR +, RPS +)	Group B (VUR+, RPS -)	Group C (VUR -, RPS +)	Group D (VUR -, RPS -)	Group E (reference group)	Total	P value
Age (years)	8.3±2.6	9.2±3.2	9.7±3.2	10.6±2.9	9.5±2.9	9.5±3.0	0.061 ^a
Gender, n (%)							
Male	10 (32 %)	8 (26 %)	8 (26 %)	10 (33 %)	10 (33 %)	46 (30 %)	0.923 ^a
Female	21 (68 %)	23 (74 %)	23 (74 %)	20 (67 %)	20 (67 %)	107 (70 %)	
Total	31	31	31	30	30	153	
VUR grade, n (%)							
Grade I	10 (16 %)	15 (24 %)	6 (10 %)	15 (25 %)	—	46 (37 %)	
Grade II	14 (23 %)	25 (40 %)	12 (20 %)	19 (32 %)	—	70 (57 %)	
Grade III	14 (23 %)	7 (10 %)	16 (7 %)	7 (12 %)	—	44 (36 %)	
Grade IV	5 (8 %)	2 (3 %)	4 (7 %)	1 (2 %)	—	12 (10 %)	
Grade V	2 (2 %)	—	2 (3 %)	—	—	4 (3 %)	
Scarring grade, n (%)							
0	0	31 (100 %)	0	30 (100 %)	—		
1–2	18 (58 %)	0	21 (68 %)	0	—	39 (63 %)	
≥3	13 (42 %)	0	10 (32 %)	0	—	23 (37 %)	

Values are given as mean±standard deviation or number (%)

VUR vesicoureteral reflux, RPS renal parenchymal scarring

^a No significant difference in age and sex between groups



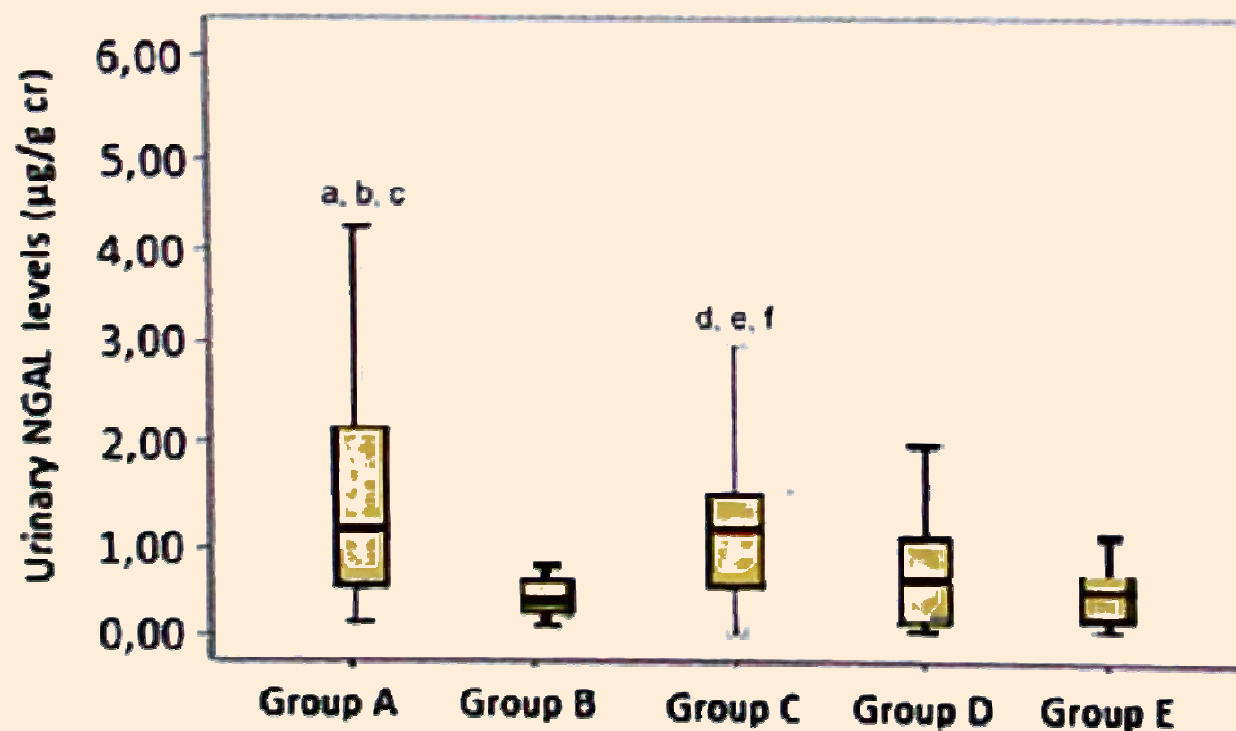


Fig. 1 Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) levels of Groups A and C were significantly higher than other groups. Pvalues: ^a=0.002 to Group B, ^b=0.004 to Group D, ^c=0.001 to Group E, ^d=0.001 to Group B, ^e=0.007 to Group D, ^f=0.0001 to Group E



Pacjent z VUR pod opieką Poradni Nefrologicznej

- ☀ Każdy pacjent z VUR powinien pozostawać pod opieką Poradni Nefrologicznej, niezależnie od postępowania urologicznego
- ☀ Częstotliwość wizyt kontrolnych i okres opieki zależny od przebiegu choroby
- ☀ Kontrola w Poradni Nefrologicznej powinna uwzględniać:
 - monitorowanie i leczenie NZUM, nefarmakologiczną profilaktykę ZUM
 - monitorowanie i leczenie zaburzeń czynnościowych (LUTD, zaparc)
 - kontrolę RR, okresową ocenę GRF i albuminurii, kontrolne badania obrazowe USG / scyntyografię DMSA w zależności od występowania NZUM



W podsumowaniu ...

U pacjentów z VUR:

- ✱ - **wczesne leczenie gorączkowych ZUM** (do 48 godz) ma istotne znaczenie w prewencji powstawania nowych blizn nerkowych;
- **przewlekła profilaktyka przeciwbakteryjna** wymaga indywidualnej oceny korzyści/ryzyka uwzględniając wiek, płeć, stopień VUR, częstość NZUM, obecność blizn nerkowych;
- **niefarmakologiczna profilaktyka ZUM** ma znaczenie u dzieci powyżej 2 rż
- **rozpoznanie i leczenie LUTD i/lub zaburzeń czynnościowych** przewodu pokarmowego jest niezbędnym elementem postępowania
- **decyzje** dotyczące leczenia endoskopowego/chirurgicznego powinny być podejmowane z uwzględnieniem czynników ryzyka NZUM i tworzenia blizn w **zespoie - nefrolog, urolog, radiolog**

