



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στη  
Νεφρολογική Φροντίδα»



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ  
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Νεφρική νόσος σε παιδιά με κυστεουρητική παλινδρόμηση»

Καραθανάση – Δαβιδοπούλου Βάγια

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Καρατζάς Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας και Νεφρολογίας
- Γκράβας Σταύρος, Καθηγητής Ουρολογίας

Λάρισα, 01-2020



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ  
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**“Kidney disease in children with vesicoureteral reflux disease”**

Λάρισα, 01-2020

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	<i>Σελίδα</i>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>6</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup></b>	
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	<b>7</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup></b>	
<b>ΚΥΣΤΕΟΟΥΡΗΤΗΡΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ</b>	<b>8</b>
2.1. Ορισμός	9
2.2. Ιστορική αναδρομή	11
2.3. Επιδημιολογία	12
2.4. Παθοφυσιολογία της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης	13
2.5. Αιτιολογία της νόσου	16
2.6. Κλινική εικόνα της νόσου	17
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup></b>	
<b>ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ</b>	<b>18</b>
3.1. Σπινθηρογράφημα νεφρών	18
3.2. Εργαστηριακός έλεγχος	19
3.3. Απεικονιστικός έλεγχος νεφρών	19
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup></b>	
<b>ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ</b>	<b>23</b>
4.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου	23
4.2 Χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου	25
4.2.1. Μετεγχειρητική φροντίδα	30
4.2.2. Μετεγχειρητικές επιπλοκές	31
4.3. Ενδοσκοπική θεραπεία	34

<b>4.4. Αντιχολινεργικά</b>	<b>35</b>
<b>4.5. Πρόγνωση της νόσου</b>	<b>36</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup></b>	
<b>ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ</b>	
<b>ΜΕ ΚΥΣΤΕΟΟΥΡΗΤΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ</b>	<b>38</b>
<b>5.1. Νεφρικές ουλές</b>	<b>38</b>
<b>5.2. Υπέρταση</b>	<b>42</b>
<b>5.3. Πρωτεϊνουρία</b>	<b>42</b>
<b>5.4. Εστιακή σπονδυλική σπληνική σκλήρυνση (FSGS)</b>	<b>43</b>
<b>5.5. Νεφρική ανεπάρκεια</b>	<b>43</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	<b>45</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>46</b>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρωτογενής κυστεοουρηθρική παλινδρόμηση (VUR) είναι η συνηθέστερη συγγενής ουρολογική ανωμαλία στα παιδιά, τα οποία έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (UTI) και νεφροπάθεια επαναροής (RN). Στα παιδιά, η νεφροπάθεια επανοροής διαγιγνώσκεται κυρίως μετά από λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (UTI) (αποκτηθέν RN) ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης για προγεννητικά διαγνωσμένη υδρόφιψη χωρίς προηγούμενη λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (συγγενές RN). Το αποκτηθέν RN είναι πιο συνηθισμένο στα θηλυκά παιδιά ενώ το συγγενές RN είναι συχνότερη στα αρσενικά παιδιά. Αυτή η παρατήρηση στα παιδιά μπορεί να βοηθήσει να εξηγήσει τις διαφορές στην κλινική παρουσίαση του RN σε ενήλικες, με αρσενικά που παρουσιάζουν κυρίως υπέρταση, πρωτεϊνουρία και προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια σε σύγκριση με τα θηλυκά που παρουσιάζουν κυρίως επαναλαμβανόμενη UTI και να έχουν καλύτερα αποτελέσματα. Οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για το RN περιλαμβάνουν τη σοβαρότητα του VUR, υποτροπιάζουσα UTI και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης. νεαρότερη ηλικία και καθυστέρηση της θεραπείας πιστεύεται ότι να είναι άλλοι παράγοντες κινδύνου.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης είναι αμφιλεγόμενη και περιλαμβάνει αντιμικροβιακή προφύλαξη, χειρουργική επέμβαση ή παρακολούθηση μόνο. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές βάσει τεκμηριωμένων στοιχείων την κατάλληλη παρακολούθηση ή τη διαχείριση ασθενών με RN.

***Λέξεις κλειδιά : κυστεοουρηθρική παλινδρόμηση, VUR, νεφρά, παιδιά***

## **ABSTRACT**

Primary vesicoureteral reflux (VUR) is the commonest congenital urological abnormalities in children, which has been associated with an increased risk of urinary tract infection (UTI) and renal scarring, also called reflux nephropathy (RN). In children, RN is diagnosed mostly after UTI (acquired RN) or during follow-up for antenatally diagnosed hydronephrosis with no prior UTI (congenital RN). The acquired RN is more common in female children whereas the congenital RN is more common in male children. This observation in children might help explain the differences in the clinical presentation of RN in adults, with males presenting mostly with hypertension, proteinuria, and progressive renal failure as compared to females who present mostly with recurrent UTI and have a better outcome. Known risk factors for RN include the severity of VUR, recurrent UTI, and bladder-bowel dysfunction; younger age and delay in treatment are believed to be other risk factors.

Management of VUR is controversial and includes antimicrobial prophylaxis, surgical intervention, or surveillance only. No evidence-based guidelines exist for appropriate follow-up or the management of patients with RN.

***Key words : Vesicoureteral reflux; VUR; kidneys, children***

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR), γνωστή και ως φυσαλιδωτική παλινδρόμηση, είναι μια κατάσταση στην οποία τα ούρα ρέουν ανάδρομα ή προς τα πίσω από την ουροδόχο κύστη στους ουρητήρες / νεφρά.

Τα ούρα κανονικά κατευθύνονται προς μια κατεύθυνση (προς τα εμπρός) από τα νεφρά προς την ουροδόχο κύστη μέσω των ουρητήρων, με μια βαλβίδα μιας κατευθύνσεως στη διασταύρωση με την ουρητηριορητική (ουρητηριακή) ουροδόχο κύστη. Η βαλβίδα σχηματίζεται με λοξή σήραγγα του μακρινού ουρητήρα μέσα από το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, δημιουργώντας ένα μικρό μήκος ουρητήρα (1-2 cm) που μπορεί να συμπιεστεί καθώς γεμίζει η ουροδόχος κύστη.

Η επαναρροή παρουσιάζεται εάν ο ουρητήρας εισέλθει στην κύστη χωρίς επαρκή σήραγγα.

Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση συνήθως διαγιγνώσκεται σε βρέφη και παιδιά. Η διαταραχή αυτή αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος. Εάν οι λοιμώξεις αυτές δεν θεραπευτούν εγκαίρως προκαλούν βλάβη στα νεφρά.

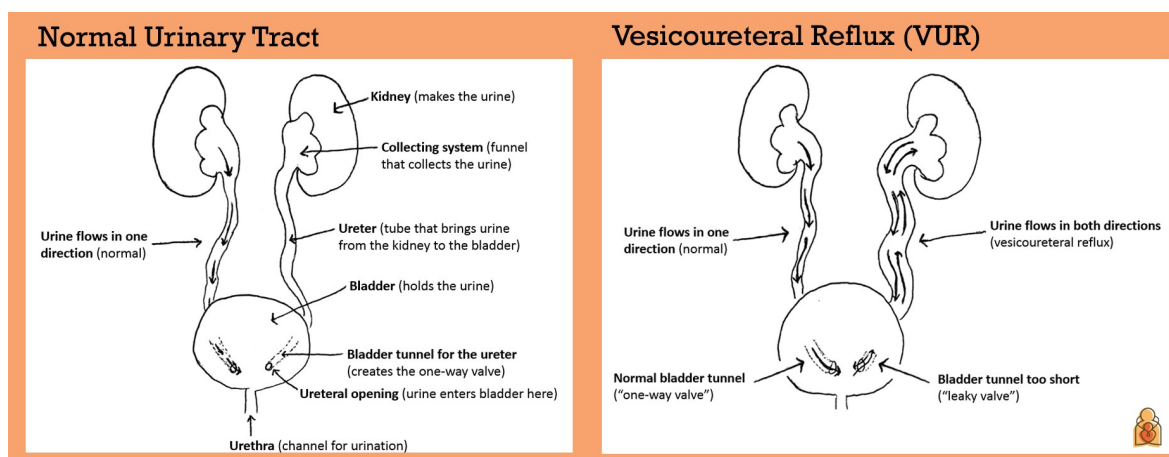
Σκοπός της εργασίας είναι να μελετήσει την κυστεοουρητική παλινδρόμηση, αιτιολογία, κλινική εικόνα, διάγνωση, θεραπεία, επιπλοκές.

Η εργασία αναπτύσσεται σε πέντε κεφάλαια, στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μια εισαγωγή στην νόσο, στο δεύτερο αναπτύσσεται η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, στο τρίτο κεφάλαιο αναπτύσσεται η διάγνωση της νόσου, στο τέταρτο κεφάλαιο αναφέρεται η θεραπευτική αντιμετώπιση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης, στο πέμπτο κεφάλαιο αναφέρονται οι νεφρικές νόσοι που αναπτύσσονται σε παιδιά με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, η εργασία κλείνει με τα συμπεράσματα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

### ΚΥΣΤΕΟΟΥΡΗΤΗΡΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ

#### 2.1. Ορισμός



**Εικόνα 1. Φυσιολογική νεφρική λειτουργία και κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση**

**Πηγή :** <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/genitourinary-tract/Pages/Vesicoureteral-Reflux-in-Infants-Young-Children.aspx>

Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση είναι η παλινδρόμηση των ούρων από την ουροδόχο κύστη στον ουρητήρα και προς το νεφρό δευτερογενώς προς μια δυσλειτουργική κυστινοουρητική ένωση. Αυτή η διασταύρωση συνήθως λειτουργεί σαν μια βαλβίδα μονής κατεύθυνσης, επιτρέποντας τη ροή των ούρων από τον ουρητήρα στην κύστη και το κλείσιμο κατά τη διάρκεια της ούρησης, αποτρέποντας την αντίστροφη ροή. Η αποτελεσματική λειτουργία της βαλβίδας εξαρτάται από τη συντονισμένη δράση πολλών παραγόντων. Αυτές περιλαμβάνουν το μήκος του ουρητήρα υποβλεννογόνια, το πλάτος του ανοίγματος ουρητήρα, τους μυς του trigone και ουρητήρα, και συντονισμένη περισταλτισμό του ουρητήρα (εικόνα 1.) (Blais et al., 2017).

Ωστόσο, η σοβαρότητα της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης ποικίλλει σημαντικά και η κλινική παρουσίαση είναι μεταβλητή. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι είτε ασυμπτωματικοί είτε παρουσιάζονται με πυελονεφρίτιδα. Η συντηρητική



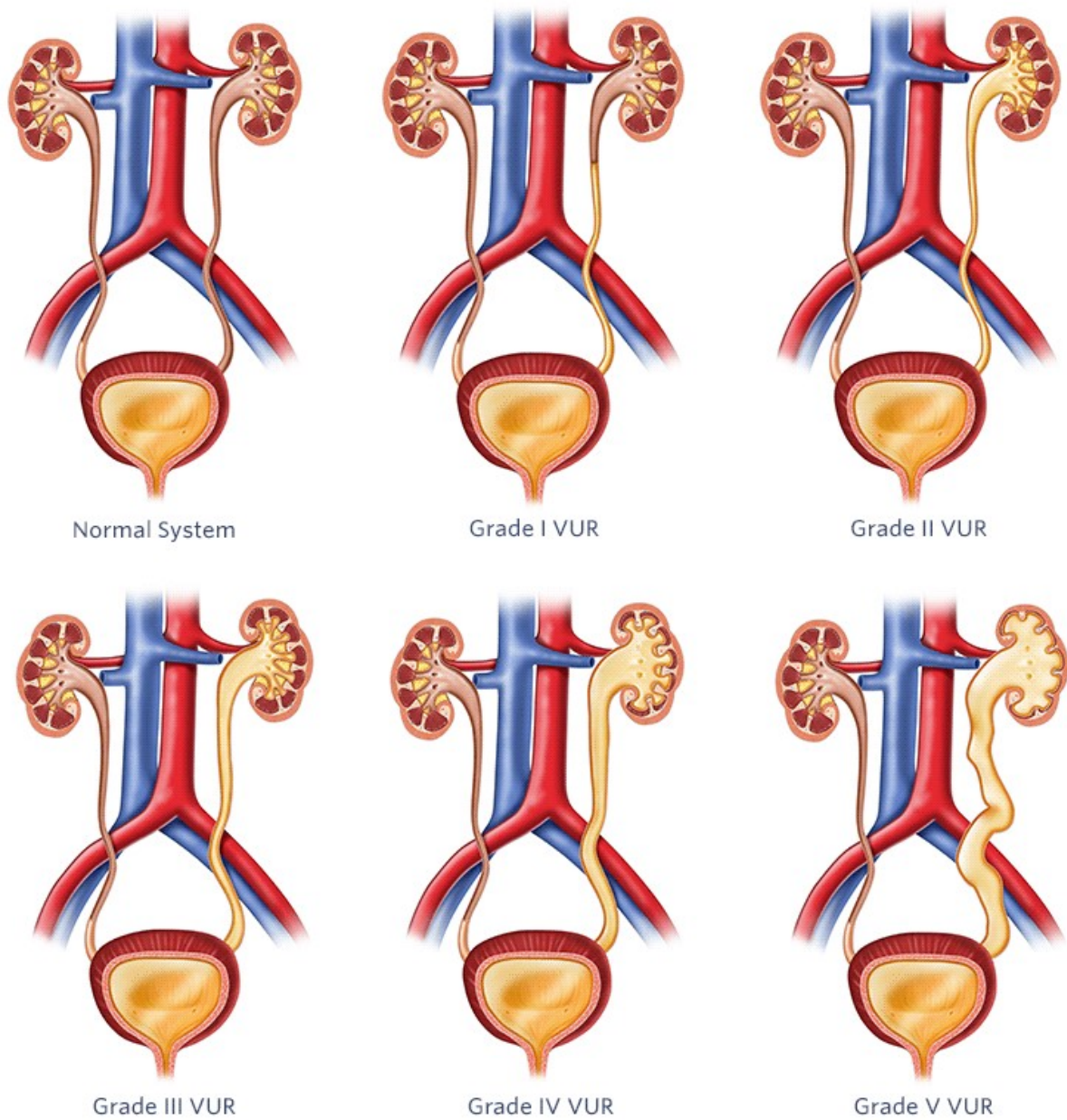
θεραπεία βασίζεται σε δύο βασικές προσεγγίσεις: ενεργή παρακολούθηση και προφύλαξη με αντιβιοτικά για τη μείωση του κινδύνου βακτηριακής μόλυνσης της ουροδόχου κύστης ενώ υπάρχει παλινδρόμηση. Η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου μπορεί να γίνει είτε με ενδοσκοπική θεραπεία είτε με ανοικτές / λαπαροσκοπικές / ρομποτικές χειρουργικές τεχνικές (Blais et al., 2017).

Η έγκαιρη διάγνωση και η επαγρύπνηση της παρακολούθησης της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης είναι οι ακρογωνιαίοι λίθοι της διαχείρισης.

Οι τρέχουσες ερευνητικές προσπάθειες κατευθύνονται προς την καλύτερη κατανόηση της γενετικής της νόσου, βελτιώνοντας τα διαγνωστικά κριτήρια προκειμένου να εντοπίσουμε καλύτερα τους ασθενείς που φαίνεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για τη νεφρική βλάβη και να καθορίσουν ποιος θα ωφεληθεί περισσότερο από την οριστική θεραπεία. Η εύρεση μοριακών δεικτών που σχετίζονται με νεφρική βλάβη θα βοηθήσει επίσης να καθοδηγήσει τη θεραπεία ασθενών με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (Abdelhalim & Khoury, 2016).

Η σοβαρότητα της νόσου βαθμολογείται με τη χρήση του διεθνούς συστήματος μελέτης Reflux, το οποίο περιλαμβάνει τομείς όπως το ύψος της οπισθοδρομικής ροής, της διαστολής και της στένωσης των ουρητήρων. Με βάση αυτή την διάγνωση η νόσος χωρίζεται σε πέντε στάσια (Εικόνα 2) (Peters et al., 2010):

- Στάδιο I: αναρροή ούρων μόνο στο ουρητήρα
- Στάδιο II: αναρροή ούρων στον ουρητήρα και τη νεφρική λεκάνη (όπου ο ουρητήρας συναντά το νεφρό), χωρίς διαταραχή.
- Στάδιο III: αναρροή στον ουρητήρα και στη νεφρική λεκάνη, προκαλώντας ήπιο οίδημα.
- Στάδιο IV: έχει ως αποτέλεσμα μέτρια διόγκωση.
- Στάδιο V: έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή διόγκωση και συστροφή του ουρητήρα.



© 2014 The Children's Hospital of Philadelphia

## Εικόνα 2. Στάδια κυστεορητηρικής παλινδρόμησης

Πηγή : <https://www.chop.edu/conditions-diseases/vesicoureteral-reflux-vur>

## 2.2. Ιστορική αναδρομή

Ο Γαλέν και ο Ασκληπιάδης περιέγραψαν την νόσο από τον 2ο αιώνα μ.Χ. Το 1903, οι Sampson και Young περιγράφουν το λειτουργικό μηχανισμό στο επίπεδο της ουρητηροκυστικής συμβολής, με αποτέλεσμα την επιστροφή των ούρων της ουροδόχου κύστης προς τους ουρητήρες μέχρι την νεφρική πύελο και σε ορισμένα στάδια μέσω των νεφρικών θηλών μέχρι τα ουροφόρα σωληνάκια. Το 1913, οι Legueu και Parin περιγράφουν έναν ασθενή με κυστεορητηρική παλινδρόμηση (Hains et al., 2017; Prasad et al., 2017).

Στην έκθεσή του σε μελέτη με κυτταρογραφία το 1914, ο Kretschmer απέδειξε ότι 4 από τα 11 παιδιά που μελετούσε είχαν παλινδρόμηση ούρων. Το 1929, ο Gruber σημείωσε ότι η επίπτωση της κυστεορητηρικής παλινδρόμησης ποικίλλει ανάλογα με το μήκος του ενδοτραχειακού ουρητήρα και τη μυϊκή δύναμη του υποστηρίγματος του εξωστήρα. Ο Paquin ανέφερε ότι η αναλογία διαμέτρου μήκους της ουρήθρας πρέπει να είναι περίπου 5: 1 για να αποφευχθεί η επαναροή. Στα μέσα μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1950, ο Hutch υπολόγισε την αιτιώδη συνάφεια μεταξύ της κυστεορητηρικής παλινδρόμησης και της [χρόνιας πυελονεφρίτιδας](#) σε μια ομάδα ασθενών με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού και το 1959 ο Hodson απέδειξε ότι το νεφρικό παρέγχυμα με ουλές είναι συχνό σε παιδιά με κυστεορητηρική παλινδρόμηση και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (Hains et al., 2017; Prasad et al., 2017).

Οι Ransley και Ridson επιβεβαίωσαν τις μελέτες του Tanagho το 1975, δείχνοντας ότι η αναροή θα μπορούσε να δημιουργηθεί πειραματικά σε ζώα τροποποιώντας την ουρητηροκυστικής συμβολής. Σε μετέπειτα μελέτες, ήταν σε θέση να δείξουν τη συσχέτιση μεταξύ παλινδρόμησης, ανατομίας των νεφρικών θηλών, πυελονεφρίτιδας και νεφρικής βλάβης. Ταυτόχρονα, οι Smellie και Normand πραγματοποίησαν μακροχρόνιες μελέτες ασθενών με παλινδρόμηση. τεκμηρίωσαν το φυσικό ιστορικό των ασθενών που έλαβαν ιατρική περίθαλψη (Hains et al., 2017; Prasad et al., 2017).

Παράλληλα, οι Paquin, Hutch, Lich και Gregoire, οι Daines και Hudson, Politano και Leadbetter, Glenn και Anderson και Cohen ανέπτυξαν και διαφήμισαν διάφορες χειρουργικές τεχνικές για τη θεραπεία της κυστεορητηρικής παλινδρόμησης. Το Διεθνές Σύστημα Ταξινόμησης της κυστεορητηρικής

παλινδρόμησης υιοθετήθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1980 και η Διεθνής Μελέτη Reflux συνέκρινε ιατρικές προσεγγίσεις με χειρουργικές προσεγγίσεις για την παλινδρόμηση. Τέλος, η ενδοσκοπική θεραπεία για την αναρροή εισήχθη στα τέλη της δεκαετίας του 1980. Ο Noe και οι συνάδελφοί του έδειξαν γενετική προδιάθεση για την κυστεορητηρική παλινδρόμηση. Επιπλέον, η ευρεία χρήση της προγεννητικής υπερηχογραφίας επέτρεψε την ταυτοποίηση εμβρύων με ανωμαλίες της ουροφόρου οδού, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση της παλινδρόμησης πριν από την ανάπτυξη των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (Hains et al., 2017; Prasad et al., 2017).

### 2.3. Επιδημιολογία

Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση είναι συνηθισμένη πάθηση στην παιδική ηλικία, αλλά η ακριβής επικράτηση είναι αβέβαιη επειδή δεν έχει γίνει και δεν μπορεί να διεξαχθεί μεγάλης κλίμακας πληθυσμιακός έλεγχος με κυστεοουρηθρογραφία (Prasad et al., 2017; Smelie et al., 1979).

Τα περισσότερα άρθρα ανασκόπησης δείχνουν μια συχνότητα περίπου 1% έως 2% των παιδιών να νοσούν με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση. Από αυτά το 1/3 θα παρουσιάσει λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Επίσης η οξεία πυελονεφρίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε νεφρικές ουλές και τελικά σε χρόνια νεφρική πάθηση. Ένα μικρό ποσοστό των ασθενών μπορεί να εμφανίσει νεφρική νόσο του τελικού σταδίου (Prasad et al., 2017; Smelie et al., 1979).

Η συχνότητα εμφάνισης της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης σε παιδιά με εμπύρετη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος εκτιμάται ότι είναι 30-40%

Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση είναι 10 φορές συνηθέστερο στα λευκά παιδιά και στα μαύρα παιδιά, ενώ τα παιδιά με κόκκινα μαλλιά έχουν αυξημένο κίνδυνο. Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση είναι πιο διαδεδομένο στα αρσενικά νεογνά, αλλά είναι συχνότερη κατά 5-6 φορές στα κορίτσια ηλικίας άνω του ενός έτους. Η συχνότητα εμφάνισης μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία του ασθενούς (Prasad et al., 2017; Smelie et al., 1979).

Η επίπτωση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) που

απαιτεί θεραπεία (αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση) είναι περίπου 6%. Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση είναι η πέμπτη πιο κοινή αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας στα παιδιά (Prasad et al., 2017; Smelie et al., 1979).

## 2.4. Παθοφυσιολογία της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης

Όταν ο ουρητήρας εισέρχεται στην ουροδόχο κύστη, το περιφερικό άκρο του ουρητήρα διατρέχει το ενδομυϊκό τμήμα του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης σε λοξή γωνία. Η αναλογία μήκους προς ουρητήρα διαμέτρου της ενδομήτριας σήραγγας είναι 5: 1 για έναν υγιή μη ανακουφισμένο ουρητήρα. Καθώς η ουροδόχος κύστη γεμίζει με ούρα και το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης διαστέλλεται και λεπτύνεται, το ενδομυϊκό τμήμα του ουρητήρα τεντώνεται, απομακρύνεται και συμπιέζεται έναντι της υποστήριξης του εξωστήρα. Αυτή η διαδικασία επιτρέπει μια διαρκή προκαταρκτική ροή ούρων από τον ουρητήρα στην κύστη αλλά εμποδίζει την οπισθοδρομική μετάδοση ούρων από την ουροδόχο κύστη προς τα πίσω στο νεφρό. Έτσι, μια υγιής ενδομυϊκή σήραγγα, εντός του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης, λειτουργεί ως μηχανισμός βαλβίδας με πτερύγια για τον ενδομυϊκό ουρητήρα και αποτρέπει την παλινδρόμηση ούρων (Ristola & Hurme, 2015).

Μια ανώμαλη ενδομυϊκή σήραγγα (δηλαδή, κοντή σήραγγα) έχει ως αποτέλεσμα έναν δυσλειτουργικό μηχανισμό βαλβίδων και δημιουργεί κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση. Όταν το μήκος της ενδομυϊκής σήραγγας είναι βραχύ, τα ούρα τείνουν να αναρροφούν τον ουρητήρα και στο σύστημα συλλογής. Ο Rasquin αναφέρει ότι οι παλινδρομικοί ουρητήρες έχουν λόγο ενδομήτριας σήραγγας μήκους προς ουρήθρα 1,4: 1. Για να αποφευχθεί η παλινδρόμηση κατά τη διάρκεια της επανεμφάνισης του ουρητήρα, ο γιατρός πρέπει να αποκτήσει λόγο ελάχιστου μήκους προς ουρητήρα διαμέτρου 3: 1 (Ristola & Hurme, 2015).

Ο ανθρώπινος νεφρός περιέχει δύο τύπους νεφρικών θηλών: απλή (κυρτή) papilla και σύνθετη (κοίλη) papilla. Σύνθετες θηλές κυριαρχούν στις πολικές περιοχές του νεφρού, ενώ οι απλές θηλές βρίσκονται σε μη πολικές περιοχές. Περίπου το 66% των ανθρώπινων θηλών είναι κυρτό και το 33% είναι κοίλο (Ristola & Hurme, 2015).

Η ενδοεγκεφαλική παλινδρόμηση ή η οπισθοδρομική κίνηση ούρων από τη νεφρική πυέλου στο νεφρικό παρέγχυμα είναι συνάρτηση της ενδοθηλιακής

θηλωματικής ανατομίας. Οι απλές θηλές έχουν λοξές, σχιστοειδείς, ανοιχτές οπές που κλείνουν με αυξημένη ενδοθηλιακή πίεση. Έτσι, οι απλές θηλές δεν επιτρέπουν την ενδογενή αναρροή. Εν τούτοις, οι σύνθετες παπιάλες έχουν ανοίγματα με ανοίγματα τα οποία είναι κάθετα προς την θηλωματική επιφάνεια που παραμένουν ανοιχτά κατά την αυξημένη ενδοθηλιακή πίεση. Αυτά τα ανοίγματα ανοίγματος επιτρέπουν την ελεύθερη ενδογενή αναρροή (Ristola & Hurme, 2015).

Οι ασθενείς με μη θεραπευμένη κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση μπορεί να εμφανίσουν νεφρική ουλές και μειωμένη νεφρική ανάπτυξη. Τα νεφρικά σημάδια είναι συχνά παρόντα κατά την αρχική διάγνωση και συνήθως αναπτύσσονται κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής. Η επίμονη ενδοθηλιακή παλινδρόμηση προκαλεί νεφρική ουλές και ενδεχόμενη νεφροπάθεια αναρροής. Η νεφροπάθεια με την αναρροή οδηγεί σε εξασθενημένη νεφρική λειτουργία, υπέρταση και πρωτεϊνουρία (Ristola & Hurme, 2015).

Δύο τύποι ούρων μπορεί να εισέλθουν στις νεφρικές papillae: μολυσμένα ούρα ή αποστειρωμένα ούρα. Η ενδοκυτταρική αναρροή των μολυσμένων ούρων φαίνεται να είναι κυρίως υπεύθυνη για τη νεφρική βλάβη. Η παρουσία βακτηριακών ενδοτοξινών (λιποπολυσακχαριτών) ενεργοποιεί την ανοσοαπόκριση του ξενιστή και την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Η απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου και πρωτεολυτικών ενζύμων έχει σαν αποτέλεσμα ίνωση και ουλές του προσβεβλημένου νεφρικού παρεγχύματος κατά τη φάση επούλωσης (Ristola & Hurme, 2015).

Ο αρχικός σχηματισμός ουλής στη μολυσμένη πολική περιοχή στρεβλώνει την τοπική ανατομία των γειτονικών θηλών και μετατρέπει τις απλές θηλές σε σύνθετες θηλές. Οι σύνθετες θηλές, με τη σειρά τους, διαιωνίζουν την περαιτέρω παλινδρόμηση και τις πρόσθετες νεφρικές ουλές. Έτσι, προκύπτει ένας φαύλος κύκλος συμβάντων μετά την αρχική ενδονετική εισαγωγή των μολυσμένων ούρων. Σύνθετες θηλές εντοπίζονται συχνότερα στους πόλους των νεφρών, όπου παρατηρούνται συχνότερα νεφρικές ουλές. Η νεφρική σάρωση (DMSA) αποκαλύπτει αυτές τις αλλοιώσεις εστιακά. Οι διάχυτες βλάβες στη νεφρική σάρωση πιστεύεται ότι οφείλονται σε νεφρική δυσπλασία, η οποία οφείλεται σε μη φυσιολογική ανάπτυξη νεφρών. Παρατηρείται σε ασθενείς που έχουν υψηλά στάδια παλινδρόμησης (IV και V) και οι οποίοι δεν είχαν ποτέ αποδεικτικά στοιχεία

κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης ή πυελονεφρίτιδας (American Academy of Pediatrics, 1999).

Οι νεφρικές αλλοιώσεις συνδέονται με υψηλότερους βαθμούς αναρροής. Οι πυελονεφρικές ουλές μπορεί, με την πάροδο του χρόνου, να προκαλέσουν σοβαρή υπέρταση λόγω της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Οι ουλές που σχετίζονται με την κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση είναι μία από τις πιο κοινές αιτίες της παιδικής υπέρτασης. Ο Wallace αναφέρει ότι η υπέρταση αναπτύσσεται στο 10% των παιδιών με μονομερείς ουλές και στο 18,5% με διμερείς ουλές. Μεταξύ ενηλίκων με νεφροπάθεια με αναρροή, το 34% τελικά αναπτύσσει υπέρταση. Περίπου το 4% των παιδιών με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση προχωρούν σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Οι νεφρικές μονάδες με χαμηλή παλινδρόμηση μπορεί να αυξηθούν κανονικά, αλλά οι υψηλοί βαθμοί αναρροής σχετίζονται με την επιβράδυνση της νεφρικής ανάπτυξης (American Academy of Pediatrics, 1999).

Η απόφραξη της εξόδου της ουροδόχου κύστης (λειτουργική ή ανατομική), οι ανωμαλίες που έχουν αποκατασταθεί (π.χ. μη νευρογενής νευρογενής ουροδόχος κύστη ή [σύνδρομο Hinman](#)) και η δυσλειτουργία του γαστρεντερικού μπορεί να προκαλέσουν κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση. Οι μη φυσιολογικά αυξημένες ενδοκυστικές πιέσεις είναι κοινές με όλες αυτές τις ανωμαλίες. Τα παιδιά με [υπερδραστήρια ουροδόχο κύστη](#) (π.χ. υπερ-εκτομή του εξωστήρα, αστάθεια του εξωστήρα) δημιουργούν υψηλή ενδοκυστική πίεση, η οποία μπορεί να επιδεινώσει την προϋπάρχον κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση ή να προκαλέσει δευτεροπαθή κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση. Αυτά τα παιδιά αδειάζουν την ουροδόχο κύστη σχετικά καλά, με ελάχιστα υπολειπόμενα ούρα (American Academy of Pediatrics, 1999).

Η αποκτούμενη δυσλειτουργία κενού (π.χ. σύνδρομο Hinman, μη νευρογενής νευρογενής ουροδόχος κύστη, δημιουργεί λειτουργική απόφραξη της εξόδου της ουροδόχου κύστης από την εκούσια συστολή του εξωτερικού σφιγκτήρα κατά τη διάρκεια της ούρησης. Αυτά τα παιδιά δημιουργούν υψηλή ενδοκυστική πίεση, αναπτύσσουν αστάθεια του εξωστήρα και έχουν υψηλά επίπεδα υπολειπόμενου όγκου ούρων. [Η ενκοπή](#) και η [δυσκοιλιότητα](#) είναι επίσης κοινές σε αυτή τη ρύθμιση (American Academy of Pediatrics, 1999).

## 2.5. Αιτιολογία της νόσου

Οι κύριες αιτίες της κυστεοουρηθρικής παλινρόμησης είναι (Estrada et al., 2009) :

- Σύντομος ή απύσσω ενδοκυψικός ουρητήρας
- Απουσία επαρκούς υποστήριξης του εξωστήρα
- Πλευρική μετατόπιση του στομίου του ουρητήρα
- Παράπλευρο (Hutch) diverticulum

Οι δευτερογενείς αιτίες της κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης είναι (Estrada et al., 2009) :

- Κυστίτιδα
- Απόφραξη της εξόδου της ουροδόχου κύστης
- Νευρογενής κύστη
- Ασταθής απεργία

Η ύπαρξη ενός ισχυρού γενετικού συστατικού υποδεικνύεται από τον υψηλό ρυθμό αναρροής σε συγγενείς ασθενών με αναρροή, αλλά ο μηχανισμός μετάδοσης δεν είναι σαφής. Κάποιοι ερευνητές αναφέρουν έναν πολυγονικό τρόπο κληρονομικότητας, ενώ άλλοι αναφέρουν αυτοσωματική ή σεξουαλική μετάδοση.

## 2.6. Κλινική εικόνα της νόσου

Ενδέχεται να υπάρχει υποψία ύπαρξης ουρηθρικής παλινδρόμησης κατά την προγεννητική περίοδο, όταν σημειώνεται παροδική διαστολή της άνω ουροφόρου οδού σε συνδυασμό με την εκκένωση της ουροδόχου κύστης. Περίπου το 10% των νεογνών που έχουν διαγνωστεί προγεννητικά με διαστολή της ανώτερης ουροφόρου οδού θα βρεθεί να έχει αναρρόφηση μετά τη γέννηση. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ουρηθρική παλινδρόμηση δεν μπορεί να διαγνωστεί προγεννητικά (Mattoo et al., 2015).

Η ουρηθρική παλινδρόμηση δεν προκαλεί συγκεκριμένα σημεία ή συμπτώματα, εκτός εάν περιπλέκεται από τη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Η κυστεοουρηθρική παλινδρόμηση είναι σχεδόν πάντα ασυμπτωματική



αν δεν οδηγήσει σε λοίμωξη των νεφρών (εμπύρετη κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση). Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με εμπύρετη κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, περιλαμβάνουν : ευερεθιστότητα, επίμονο υψηλό πυρετό και αταξία. Στις περιπτώσεις της ουρηθρικής παλινδρόμησης και της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης, που σχετίζονται με σοβαρή υποκείμενη ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος, το νεογνό μπορεί να παρουσιάσει αναπνευστική δυσφορία, προβλήματα ανάπτυξης, νεφρική ανεπάρκεια, μάζες στα πλευρά και ασκίτη ούρων (Mattoo et al., 2015).

Τα μεγαλύτερα σε ηλικία παιδιά μπορούν να αναφέρουν με μεγαλύτερη σαφήνεια σημεία και συμπτώματα που έχουν σχέση με την κυστεοουρητική παλινδρόμηση (π.χ. συχνότητα, δυσουρία, ακράτεια), όταν το παιδί έχει πυρετό είναι πιο σίγουρο ότι πάσχει από κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση απ' ότι από ουρηθρική παλινδρόμηση (Mattoo et al., 2015).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

#### 3.1. Σπινθηρογράφημα νεφρών

Διαφορετικές στρατηγικές απεικόνισης έχουν προταθεί για τα παιδιά που παρουσιάζουν νεφρική λοίμωξη για τον εντοπισμό της κυστεοουρητικής παλινδρόμησης.

Η κυστεοουρητική παλινδρόμηση επηρεάζει την νεφρική δομή και λειτουργία, συνιστάται από την American Urological Association (AUA) η νεφρικής υπερηχογραφία για την εκτίμηση της άνω ουροφόρου οδού, με προαιρετική νεφρική σάρωση με διμερκαπτοηλεκτρικό οξύ (DMSA) για την αξιολόγηση της κατάστασης των νεφρών για ουλές και λειτουργία (Mattoo et al., 2016; Nagler et al., 2011).

Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP, 2016) συστήνει σε όλα τα εμπύρετα βρέφη με ουρηθρική παλινδρόμηση να υποβάλλονται σε υπερηχογραφία νεφρών και ουροδόχου κύστης (RBUS). Η κυστεουρεθρογραφίας (VCUG) δεν θα πρέπει να γίνεται εξέταση ρουτίνας μετά το πρώτο εμπύρετο σε περίπτωση ουρηθρικής παλινδρόμησης. Η κυστεουρεθρογραφίας ενδείκνυται εάν η υπερηχογραφία νεφρών και ουροδόχου κύστης (RBUS) αποκαλύψει υδρόφιψη, ουλές ή άλλα ευρήματα τα οποία θα δείξουν κυστεοουρητική παλινδρόμηση σε υψηλό στάδιο είτε αποφρακτική ουροπάθεια, καθώς και σε άλλες άτυπες ή σύνθετες κλινικές περιστάσεις (Mattoo et al., 2016; Nagler et al., 2011).

Η προσέγγιση της νόσου με σπινθηρογράφημα νεφρών στοχεύει στον περιορισμό των αριθμών της κυστεουρεθρογραφίας (VCUG) και της σχετιζόμενης νοσηρότητάς του, ενώ αναγνωρίζει ασθενείς με κλινικά σημαντική αναρροή. Σε αυτή την προσέγγιση, τα παιδιά που παρουσιάζουν εμπύρετη ουρηθρική παλινδρόμηση εξετάζονται με προσοχή με σπινθηρογράφημα νεφρών, για να διαγνωσθεί η φλεγμονή του νεφρικού παρεγχυματικού συστήματος (Mattoo et al., 2016; Nagler et al., 2011).

### 3.2. Εργαστηριακός έλεγχος

Στις εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνονται, η ανάλυση ούρων και καλλιέργεια ούρων σε όλα τα νεογνά που γεννήθηκαν με προγεννητική ή μεταγεννητική υδρόφιψη για να αποκλειστεί η ουρηθρική παλινδρόμηση. Στο 90% των περιπτώσεων η νόσος απορρίπτεται εντός του πρώτου 24ώρου (CouLthard et al., 2002; Pecile et al., 2009).

Το επίπεδο κρεατινίνης ορού ενός νεογνού αντικατοπτρίζει εκείνο της μητρικής κρεατινίνης (δηλ. 1 mg / dL) στις πρώτες 24 ώρες της ζωής, γι αυτό επαναλάβετε η αξιολόγηση της κρεατινίνης ορού μετά από ένα 24ώρο. Το μέσο επίπεδο κρεατινίνης ορού σε ένα υγιές νεογνό είναι περίπου 0,4 mg / dL (CouLthard et al., 2002; Pecile et al., 2009).

Επίσης, γίνεται έλεγχος ηλεκτρολυτών ορού σε νεογνά με προγεννητική υδρόφιψη.

### 3.3. Απεικονιστικός έλεγχος νεφρών

Η συνιστώμενη ακτινογραφική αξιολόγηση για την κυστεοουρηθική παλινδρόμηση, περιλαμβάνει κυστεοουρηθρογραφία κενού (VCUG), υπερηχογραφία νεφρικής κύστεως και σάρωση με διμερές ηλεκτροκαρβοξυλικό οξύ (DMSA) με τεχνητικό  $^{99m}$  (CouLthard et al., 2002; Pecile et al., 2009).

Σε κορίτσια που βρίσκονται στην εφηβεία και είναι σεξουαλικά ενεργά, η υπερηχογραφία της νεφρικής ουροδόχου κύστης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση νεφρικών ανωμαλιών μετά εμπύρετη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Εάν παρατηρηθεί κάποια ανωμαλία, γίνονται περαιτέρω εξετάσεις.

Η κυστεοουρηθρογραφία κενού (VCUG), παρέχει σαφείς ανατομικές λεπτομέρειες και επιτρέπει ακριβή ταξινόμηση του βαθμού αναρροής, παραμένει αξιόπιστο εργαλείο διάγνωσης για την νόσο (CouLthard et al., 2002; Pecile et al., 2009).

Η υπερηχογραφία των νεφρών και της ουροδόχου κύστης επιβάλλεται για να αξιολογηθεί η παρουσία και ο βαθμός υδρόφιψης. Εάν υπάρχει υδρονέφρωση, γίνεται έλεγχος των ουρητήρων για διαστολή. Ένας διαστελλόμενος ουρητήρας με την παρουσία υδρονεφρώσεως μπορεί να υποδηλώνει κυστεοουθηρική παλινδρόμηση. Ωστόσο, η υδρονέφρωση με μη διασταλμένο ουρητήρα παρεμποδίζει την ουρητηροπυελικής σύνδεση (Kim & Oh, 2013).

Με την υπερηχογραφία των νεφρών αξιολογείται η εμφάνιση του νεφρικού παρεγχύματος και το μέγεθος των νεφρών. Οι μη φυσιολογικοί ή δυσπλαστικοί νεφροί είναι μικρότεροι και εμφανίζονται φωτεινότεροι ή πιο ηχογενείς. Η παρουσία της κορτικοεπιθυμητικής σύνδεσης δείχνει κανονικό νεφρό (Kim & Oh, 2013).

Η υπερηχογραφία είναι επίσης μια καλή μέθοδος για την παρακολούθηση της ανάπτυξης των νεφρών με την πάροδο του χρόνου.

Η αξιολόγηση της ουροδόχου κύστης (προληπτική και μεταθετική, μέτρηση του πάχους της ουροδόχου κύστης) παρέχει πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος και της ουροδόχου κύστης. Η υπερηχογραφία της ουροδόχου κύστης βοηθά στην αποκάλυψη του πάχους του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης, ενός διαστολικού ουρητήρα και της παρουσίας ουρητηρόλυσης ή εκτοπικού ουρητήρα. Παρέχει επίσης πληροφορίες σχετικά με την ατελής εκκένωση της ουροδόχου κύστης εξαιτίας της δυσλειτουργίας της εκκένωσης (Kim & Oh, 2013).

Η νεφρολογική υπερηχογραφία δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο για την αποκάλυψη νεφρικών αλλοιώσεων, αλλά εμφανείς νεφρικές ουλές μπορούν να παρατηρηθούν σε πιο σοβαρές περιπτώσεις (Kim & Oh, 2013).

Πυρηνική νεφρική σάρωση (DMSA), θεωρείται ο καλύτερος πυρηνικός παράγοντας για την απεικόνιση του ιστού του νεφρικού φλοιού, την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και την αποκάλυψη της παρουσίας νεφρικών ουλών. Για την ανίχνευση της πυελονεφρίτιδας και της νεφρικής ουλής που σχετίζονται με την επαναροή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το σπινθηρογράφημα DMSA που έχει σημαθεί με Tc-99m. Η πυελονεφρίτιδα υποβαθμίζει την σωληναριακή πρόσληψη ενός ισότοπου ραδιονουκλιδίου από νεφρικά κύτταρα, προκαλώντας ελαττώματα φλοιώδους φωτονίου στην πυρηνική νεφρική σάρωση (DMSA). Τα ανθεκτικά φωτοπνευματικά ελαττώματα στην πυρηνική νεφρική σάρωση (DMSA)

τεκμηριώνουν την διάγνωση νεφρικών ουλών και μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη (Kim & Oh, 2013).

Επίσης, πυρηνική νεφρική σάρωση (DMSA), χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της υποψίας πυελονεφρίτιδας και για την αξιολόγηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης. Τα πρότυπα μη φυσιολογικών ραδιονουκλεϊδίων μπορούν επίσης να βοηθήσουν στη διαφοροποίηση μεταξύ των νεφρικών βλαβών που προκαλούνται από λοιμώξεις (εστιακές περιοχές χαμηλής πρόσληψης, συνήθως άνω και κάτω πόλοι του νεφρού) από τη διάχυτη μειωμένη πρόσληψη που παρατηρείται στη νεφρική δυσπλασία εξαιτίας της ανώμαλης νεφρικής ανάπτυξης (Kim & Oh, 2013).

Η παρουσία φωτοπνευμονικών περιοχών μέσα στο νεφρό αντανακλά ιστορικό προηγούμενης πυελονεφρίτιδας. Η ανάπτυξη νέων φωτοπαθητικών περιοχών στο νεφρικό φλοιό, ειδικά στις πολικές περιοχές, υποδηλώνει νέο σχηματισμό ουλής. Η διάχυτη μειωμένη πρόσληψη του ραδιονουκλιδίου μπορεί να υποδεικνύει νεφρική δυσπλασία (Kim & Oh, 2013).

Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν, ότι η πυρηνική νεφρική σάρωση (DMSA) πρέπει να χρησιμοποιείται ως η πρώτη μελέτη, που πρέπει να γίνεται μετά από μία εμπύρετο λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Ασθενείς που έχουν βρεθεί ότι έχουν νεφρικές βλάβες στην εξέταση της πυρηνικής νεφρικής σάρωσης (DMSA), έχει βρεθεί ότι έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος και κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (Ahmed et al., 2008).

Ο χρονισμός της πυρηνικής νεφρικής σάρωσης DMSA είναι εξαιρετικά σημαντικός. Για να γίνει εκτίμηση της προκύπτουσας ουλώδους νεφρικής ανεπάρκειας μετά από ένα επεισόδιο πυελονεφρίτιδας, πρέπει να περάσει ένα χρονικό διάστημα 6 μηνών για να υποβληθεί ο ασθενής σε πυρηνική νεφρική σάρωση (DMSA), λόγω της έντονης πιθανότητας για ψευδώς θετικά αποτελέσματα από την ύπαρξη υπολειμματικών επιδράσεων της λοίμωξης (Ahmed et al., 2008).

Η κυττοσκόπηση διαδραματίζει πολύ περιορισμένο ρόλο στη διάγνωση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται όταν η ανατομία της ουρήθρας, της ουροδόχου κύστης ή των ανώτερων νεφρικών οδών είναι ατελής με ακτινογραφική αξιολόγηση και όταν υπάρχει υποψία ουρητηρόλυσης (Ahmed et al., 2008).

Η κυστομετρία πλήρωσης συνεπάγεται την πλήρωση της κύστης με ένα σωλήνα τροφοδοσίας και την παρακολούθηση των πιέσεων της ουροδόχου κύστης κατά τη διάρκεια της πλήρωσης και της έκλειψης. Οι κανονικές πιέσεις της ουροδόχου κύστης πρέπει να είναι μικρότερες από 40 cm νερού. Ωστόσο, η πίεση της ουροδόχου κύστης αυξάνεται παροδικά σε 60-80 cm νερού κατά τη διάρκεια της έκκρισης (Asgari et al., 2015).

Με την κυστομετρία πλήρωσης αξιολογούνται οι υπερβολικές συστολές του εξωστήρα, η συμμόρφωση της ουροδόχου κύστης και η πίεση σημείου διαρροής του εξωστήρα, οι οποίες αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (Asgari et al., 2015).

Η υψηλή πίεση του εξωστήρα και ο χαμηλός ρυθμός ροής του ουροποιητικού συστήματος κατά την κυστομετρία κενού υποδεικνύει την απόφραξη της εξόδου της ουροδόχου κύστης. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε [βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας](#) σε αγόρια, δυσκινησία σφιγκτήρα εξωστήρα ή σε σύνδρομο Hinman σε παιδιά. Η απόφραξη της εξόδου της ουροδόχου κύστης αποτελεί άλλη δευτερεύουσα αιτία της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (Asgari et al., 2015).

Η ουροδυναμική εξέταση γίνεται σε ασθενείς με δευτεροπαθή κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, που προκαλείται από δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος. Η δυσλειτουργία της κατώτερης ουροφόρου οδού, η οποία μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθή κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, περιλαμβάνει υπερδραστήρια ουροδόχο κύστη, κάκωση νωτιαίου μυελού και απόφραξη εξόδου της ουροδόχου κύστης (Asgari et al., 2015).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

### 4.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου

Η κλινική αντιμετώπιση της κυστεοουρηθικής παλινδρόμησης (VUR) είναι περίπλοκη και πρέπει να εξατομικευθεί. Η κύρια ανησυχία για την υγεία των ασθενών με κυστεοουρηθική παλινδρόμηση, είναι η εμφάνιση λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος (ΠΚΠ) ή πυελονεφρίτιδας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ουλές, υπέρταση και νεφρική ανεπάρκεια. Από την άλλη πλευρά, η κυστεοουρηθική παλινδρόμηση έχει υψηλό ποσοστό εμφάνισης σε μικρής ηλικίας ασθενείς και με χαμηλό βαθμό κυστεοουρηθικής παλινδρόμησης. Οι στόχοι της θεραπείας είναι να ελαχιστοποιηθεί η θεραπεία σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο λοίμωξης ουροποιητικού σωλήνα και να προληφθούν οι νεφρικές ουλές (Nagler et al., 2011; Matto et al., 2016).

Για την θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, χρησιμοποιούνται τρεις προσεγγίσεις (Nagler et al., 2011; Matto et al., 2016):

- Ενεργή παρακολούθηση
- Φαρμακευτική θεραπεία
- Χειρουργική θεραπεία

Η Διεθνής Μελέτη Reflux διαπίστωσε ότι τα παιδιά μπορούν να αντιμετωπιστούν μη χειρουργικά με μικρό κίνδυνο νέων ή αυξημένων νεφρικών ουλών, υπό την προϋπόθεση ότι δεν παρουσιάζουν εμπύρετη νεφρική λοίμωξη. Η πιθανότητα εμφάνισης κυστεοουρηθικής παλινδρόμησης είναι υψηλή σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών με αναρροή βαθμού I-III και σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους (ιδιαίτερα αγόρια). Ακόμη υψηλότεροι βαθμοί αναρροής (βαθμοί IV-V) μπορεί να επιλυθούν με φαρμακευτική αντιμετώπιση όσο το παιδί δεν παρουσιάζει εμπύρετη νεφρική λοίμωξης (Estrada et al., 2009).

Έτσι, η φαρμακευτική διαχείριση της νόσου βασίζεται στη γνώση ότι η χαμηλής ποιότητας αναρροή επιλύεται φαρμακευτικά και η αποστειρωμένη παλινδρόμηση δεν βλάπτει το νεφρό. Η φαρμακευτική διαχείριση περιλαμβάνει τα εξής (Estrada et al., 2009). :

- Χορήγηση αντιβιοτικών
- Διόρθωση της υποκείμενης δυσλειτουργίας εκκένωσης (εάν υπάρχει)
- Διεξαγωγή παρακολούθησης ακτινογραφικών μελετών (π.χ. κυστεουρεθρογραφίας [VCUG], πυρηνική κυτταρογραφία, σάρωση με διμερκαπτοηλεκτρικό οξύ [DMSA]) σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Η μελέτη Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) αξιολόγησε τον ρόλο της αντιμικροβιακής προφύλαξης στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος και της νεφρικής ουλής σε 607 παιδιά με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη έλαβαν τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (TMP-SMX) ή εικονικό φάρμακο και παρακολούθηθηκαν για 2 χρόνια. Οι νεφρικές ουλές αξιολογήθηκαν με βάση τη βάση και την παρακολούθηση. Στο τέλος της μελέτης, το 10% των παιδιών είχαν νεφρικά σημάδια. Η αντιμικροβιακή προφύλαξη δεν μείωσε τον κίνδυνο νεφρικών ουλών. Τα παιδιά με νεφρική ουλές ήταν σημαντικά μεγαλύτερα (μέση ηλικία, 26 έναντι 11 μηνών,  $P=0,01$ ), είχε ένα δεύτερο UTI πριν από την εγγραφή (αναλογία πιθανότητας [OR], 2,85, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [95% CI], 1,38 έως 5,92), ήταν πιθανότερο να είναι Ισπανικός (OR, 2,22, 95% CI, 1,13 έως 4,34) και είχαν υψηλότερες ποιότητες VUR (OR, 2,79, 95% CI, 1,56 έως 5,0). Η αναλογία νέων ουλών σε νεφρικές μονάδες με βαθμό 4 VUR ήταν σημαντικά υψηλότερη από ό, τι σε μονάδες χωρίς VUR (OR, 24,2, 95% CI, 6,4 έως 91,2) (Mattoo et al., 2016).

[Το TMP-SMX](#) είναι ένα αποτελεσματικό αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ανεπιθύμητων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και την πρόληψη επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων. [Η τριμεθοπρίμη](#) μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη (χωρίς σουλφά) σε ασθενείς με αλλεργία σε σουλφάρισμα και είναι διαθέσιμη σε υγρή μορφή (Mattoo et al., 2016).

Τα διπλά κατασταλτικά θεραπευτικά σχήματα του TMP-SMX κάθε πρωί και η νιτροφουραντοΐνη κάθε βράδυ μπορεί να είναι αποτελεσματικά όταν αποτυγχάνεται η προφύλαξη απλού παράγοντα. Η δοσολογία για ενήλικες είναι 5-10 mg / kg / d PO. Η δόση σε παιδιά που έχουν εκπαιδευτεί σε τουαλέτες > 3 μήνες είναι 5-10 kg / d PO hs. Δεν συνιστάται σε παιδιά <3 μηνών (Mattoo et al., 2016).

[Η νιτροφουραντοΐνη](#) είναι ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται ειδικά για απρόσκοπτες και ελαφρές λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Δεν μεταβάλλει τη γαστρεντερική βακτηριακή χλωρίδα και επιτυγχάνει υψηλή συγκέντρωση στα



ούρα. Δεν ενδείκνυται για χρήση σε πυελονεφρίτιδα ή περιγεννητικό απόστημα. Η δοσολογία για ενήλικες είναι 5-10 mg / kg / d PO. Η δοσολογία σε παιδιά > 3 μηνών είναι 1-2 mg / kg / d PO hs (Mattoo et al., 2016).

Στα παιδιά <3 μηνών προτιμάται η [αμοξικιλίνη](#). Αυτό το ημισυνθετικό παράγωγο πενικιλίνης έχει αντιβιοτική δράση ευρέος φάσματος έναντι αρνητικών κατά Gram και αρνητικών κατά Gram βακτηρίων (β-λακταμάσης αρνητικού). Είναι αποτελεσματικό για θεραπεία ανεπιθύμητης ή υποτροπιάζουσας κυστίτιδας και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως μακροπρόθεσμος κατασταλτικός παράγοντας για την πρόληψη υποτροπιάζουσας κυστίτιδας. Ωστόσο, τα ποσοστά μικροβιακής αντοχής στην αμοξικιλίνη αυξάνονταν σταθερά τα τελευταία 20 χρόνια. Η δοσολογία για ενήλικες είναι 250-500 mg PO ή 500-875 mg PO. Η παιδιατρική δόση είναι 5 mg / kg / d PO (Mattoo et al., 2016).

## 4.2 Χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου

Η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου βασίζεται στη γνώση ότι η υψηλή αναρροή και η επίμονη παλινδρόμηση στους εφήβους δεν είναι πιθανό να επιλυθούν με τη συνεχή φαρμακευτική θεραπεία, ειδικά στην παλινδρόμηση βαθμού III ή μεγαλύτερη (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Επίσης η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου αποτελεί θεραπεία επιλογής σε παιδιά με κληρονομικότητα στην νόσο. Επιπλέον, η έλλειψη ανταπόκρισης στην φαρμακευτική αγωγή οδηγεί στην χειρουργική αντιμετώπιση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης. Οι επιλογές χειρουργικής θεραπείας περιλαμβάνουν, ανοικτές χειρουργικές επεμβάσεις και ενδοσκοπική έγχυση (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης περιλαμβάνουν τα ακόλουθα (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017) :

- Στάδιο IV και V αναρροής
- Συνεχής παλινδρόμηση παρά την φαρμακευτική θεραπεία (πέραν των 3 ετών)
- Επίμονες νεφρικές λοιμώξεις, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοτική προφύλαξη
- Έλλειψη νεφρικής ανάπτυξης

- Πολλαπλές αλλεργίες φαρμάκων που αποκλείουν τη χρήση προφύλαξης
- Η επιθυμία για τερματισμό της αντιβιοτικής προφύλαξης (είτε από τον ιατρό είτε από τον ασθενή / γονείς)
- Μη συμμόρφωση του ασθενούς στην φαρμακευτική αγωγή.

Οι απόλυτες ενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση περιλαμβάνουν τα ακόλουθα (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017) :

- Πυελονεφρίτιδα
- Νεφρικές ουλές σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοτική προφύλαξη
- Μία συσχετισμένη ανωμαλία ουρητηροβλαστικής διασταύρωσης

Η επανεμφύτευση ουρητήρα αντενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με δευτεροπαθή κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης, η οποία μπορεί να προκύψει ως ακατάλληλη αύξηση της πίεσης πλήρωσης του εξωστήρα. Οι αιτίες της δευτερογενούς επαναρροής περιλαμβάνουν την απόφραξη της χρόνιας εξόδου της ουροδόχου κύστης, τις νευρολογικές διαταραχές (π.χ. μυελομινεργία, βλάβη του νωτιαίου μυελού) και την υπερδραστήρια ουροδόχο κύστη. Όλες αυτές οι ασθένειες οδηγούν σε κακή συμμόρφωση της ουροδόχου κύστης. Επομένως, συνιστάται η αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας του εξωστήρα πριν από την πραγματοποίηση της επανεμφάνισης του ουρητήρα. Εάν ο γιατρός παραλείψει την ουροδόχο κύστη και προχωρήσει με την εμφύτευση του ουρητήρα πρώτα, ο κίνδυνος επαναλαμβανόμενης επαναρροής είναι υψηλός ή αν ο τοίχος της ουροδόχου κύστης είναι παχύρρευστα, ο κίνδυνος απομακρυσμένης απόφραξης του ουρητήρα είναι μεγαλύτερος μετά τη χειρουργική θεραπεία. Οι αντενδείξεις για χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνουν την αστάθεια του εξωστήρα ή το σύνδρομο Hinman (Blais et al., 2017).

Η εκπαίδευση της ουροδόχου κύστης και του εντέρου είναι το επίκεντρο της συντηρητικής θεραπείας. Τα μέτρα για τη θεραπεία της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνουν πρωτόκολλο τροποποίησης συμπεριφοράς για να διασφαλιστεί ότι το παιδί αδειάζει την ουροδόχο κύστη εντελώς σε τακτά χρονικά διαστήματα (κάθε 3 ώρες), επαρκή ενυδάτωση και πρόληψη της δυσκοιλιότητας (Blais et al., 2017).

Η δυσκοιλιότητα είναι ένα σύμπτωμα αυτού που είναι συνηθισμένο σε ασθενείς με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση και αυξάνει τον κίνδυνο της και πρέπει να αντιμετωπιστεί επιθετικά. Η διατήρηση ενός καλού επιπέδου ενυδάτωσης αποτρέπει τη δυσκοιλιότητα και συμβάλλει στην πρόληψη της λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος, καθώς διεγείρει πιο συχνή ούρηση. Μια δίαιτα πλούσια

σε ίνες μπορεί να βοηθήσει στην απόκτηση μαλακών κοπράνων. Η επίμονη δυσκοιλιότητα πρέπει να αντιμετωπίζεται με καθαρτικά (Blais et al., 2017).

Η περιτομή μπορεί επίσης να αποτελεί μέρος της συντηρητικής διαχείρισης σε αγόρια ηλικίας μικρότερης του ενός έτους, καθώς μειώνει τους κινδύνους από την λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (Blais et al., 2017).

Η χρονική απέκκριση με ή χωρίς βιοανάδραση, ένα κανονικό σχήμα εντέρου και ο διακεκομμένος καθετηριασμός είναι οι ακρογωνιαίοι λίθοι της θεραπείας της δυσλειτουργικής έκλειψης λόγω του συνδρόμου Hinman (Blais et al., 2017).

Τα παιδιά με αστάθεια του εξωστήρα υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιχολινεργικά φάρμακα, παρακολούθηση πρόσληψης υγρών και παρατήρηση χρονικής έκθεσης. Η αντιχολινεργική θεραπεία δεν θα πρέπει να επιδεινώνει την προϋπάρχουσα δυσκοιλιότητα (Blais et al., 2017).

Τα αυθόρμητα ποσοστά ανάλυσης μειώνονται όσο αυξάνεται η ηλικία του ασθενούς και με υψηλότερους βαθμούς αναρροής. Η χειρουργική επέμβαση συστήνεται σε παιδιά με παλινδρόμηση που έχει παραμείνει για περισσότερο από 3 χρόνια χωρίς βελτίωση στη βαθμίδα της παλινδρόμησης εάν είναι βαθμού II ή μεγαλύτερης (Blais et al., 2017).

Η συνεχής αντιβακτηριακή προφύλαξη μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης πυελονεφρίτιδας και επακόλουθων νεφρικών ουλών για χαμηλές έως μέτριες βαθμίδες αναρροής. Επομένως, η μη χειρουργική αντιμετώπιση είναι κατάλληλη για ήπια έως μέτρια κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (δηλ. στάδια I-IV), ελλείπει σημαντικών λοιμώξεων ή ανατομικών ανωμαλιών, όπως αναφέρθηκε παραπάνω (Nagler et al., 2011).

Η αντιβιοτική θεραπεία πρέπει να καλύπτει όλα τα πιθανά παθογόνα στο πλαίσιο αυτής της θεραπείας. Στην περίπτωση επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων ουροποιητικού συστήματος σε ασθενείς με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, η μακροπρόθεσμη αντιβιοτική προφύλαξη δεν αποδείχθηκε προληπτική και αύξησε τον κίνδυνο βακτηριακής αντοχής σε φάρμακα θεραπείας σε περαιτέρω λοιμώξεις κατά 3 φορές (Nagler et al., 2011).

Η χειρουργική επέμβαση (επανεμφύτευση ουρητήρα ή ουρητηριονοκυστεοστομία) είναι η οριστική μέθοδος διόρθωσης της πρωτογενούς αναρροής, ειδικά στη ρύθμιση των ανατομικών ανωμαλιών. Οι χειρουργικές αρχές επιτυχούς επανεμφύτευσης περιλαμβάνουν τα ακόλουθα (Nagler et al., 2011) :

- Δημιουργία μακράς υποβλενογόνου σήραγγας για παροχή αναλογίας σήραγγας προς διάμετρο 5: 1
- Παροχή καλής υποστήριξης μυών εξωστήρα
- Αποφυγή της ουρητηριακής συστροφής
- Δημιουργία σήραγγας στην σταθερή περιοχή της ουροδόχου κύστης

Οι τυπικές διαδικασίες επανεμφάνισης ουρητήρων αντιρευστοποίησης περιλαμβάνουν τις τεχνικές transtrigonal (Cohen), ενδοκυστική (Leadbetter-Politano) και εξωεγκεφαλική αποτρυοφόρηση (Lich-Gregoir). Ο κοινός στόχος αυτών των ενεργειών είναι η πρόληψη της κυστεοουρητηριακής παλινδρόμησης με τη δημιουργία ενός αποτελεσματικού μηχανισμού με βαλβίδα πτερυγίων στην ουρητηροβυστική διασταύρωση (Nagler et al., 2011).

Οι επιπλοκές που οφείλονται στην ουρητηρική επανεμφύτευση των ουρητήρων εμφανίζονται σε λιγότερο από 1% των περιπτώσεων και περιλαμβάνουν τα ακόλουθα (Nagler et al., 2011) :

- Αιμορραγία στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο
- Λοιμώξεις
- Απόφραξη του ουρητήρα
- Ζημία σε παρακείμενα όργανα
- Συνεχής παλινδρόμηση

Η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα των επαναλαμβανόμενων μη αμφιβληστικών λοιμώξεων του ουροποιητικού συτήματος. Αυτές οι μολύνσεις συμβαίνουν στην κατώτερη οδό, υποδεικνύοντας έτσι ότι ο κίνδυνος για τα νεφρά μπορεί να έχει μειωθεί με την πρόληψη της ανόδου των βακτηρίων στην άνω ουροφόρο οδό. Η αντιρευματική θεραπεία δεν αποτρέπει πλήρως την πυελονεφρίτιδα, καθώς ένα μικρό ποσοστό ασθενών που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση αντιρευματοποίησης επανεμφανίζεται με πυελονεφρίτιδα. Αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να οφείλονται στην προδιάθεση του ξενιστή στη μόλυνση και όχι στους ανατομικούς παράγοντες (Nagler et al., 2011).

Αρκετοί ερευνητές έχουν αναφέρει ότι η λαπαροσκοπική και ρομποτική χειρουργική μπορεί να είναι μια πιθανή εναλλακτική λύση στην ανοιχτή επανεμφύτευση του ουρητήρα. Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έχουν αποδείξει τη

σκοπιμότητα της τεχνικής αλλά δεν έχουν δείξει σημαντική βελτίωση σε σχέση με τις διαθέσιμες σήμερα τεχνικές. Τα πλεονεκτήματα αυτών των τεχνικών είναι πιο προφανή στον παλαιότερο ασθενή που μπορεί να έχει μειωμένο πόνο και χρόνο αναρρώσεως (Nagler et al., 2011).

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών, έχουν αξιολογηθεί αρκετοί παράγοντες όγκου. Αυτά περιλαμβάνουν πολυτετραφθοροαιθυλένιο (PTFE ή Teflon), κολλαγόνο, αυτόλογο λίπος, πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο, σιλικόνη, χονδροκύτταρα, δεξτράνομερές / υαλουρονικό οξύ (Dx / HA) και συμπολυμερές πολυακρυλικού-πολυαλκοόλης (PPC). Οι ανησυχίες σχετικά με τη μετανάστευση των σωματιδίων PTFE αποκλείουν την έγκριση από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για χρήση σε παιδιά, ενώ οι ενώσεις όπως το κολλαγόνο και τα χονδροκύτταρα δεν έχουν δοκιμάσει το χρόνο (Stark et al., 2016).

Το δεξτράνομερές / υαλουρονικό οξύ (Deflux, Q-Med USA) είναι η μόνη ενδοσκοπική θεραπεία που έχει εγκριθεί από την FDA για το VUR σε παιδιά. Μια αρχική κλινική δοκιμή έδειξε ότι αυτή η μέθοδος ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία της παλινδρόμησης. Μία μετα-ανάλυση από τον Elder et al έδειξε ότι, μετά από μία θεραπεία, ο ρυθμός ανάλυσεως της αναρροής ανά ουρητήρα για τους βαθμούς I και II ήταν 78,5%. βαθμός III, 72%. βαθμού IV, 63%. και βαθμού V, 51%, ενώ όλες οι ενώσεις εξετάστηκαν. <sup>[1]</sup> Η επανεπεξεργασία μπορεί να πραγματοποιηθεί έως και 3 φορές, επιτυγχάνοντας το συνολικό ποσοστό ανάλυσης στο 85%. Η βελτίωση των τεχνικών ένεσης μπορεί να αποφέρει καλύτερα αποτελέσματα (Stark et al., 2016).

Από την έγκρισή του, το συνολικό ποσοστό επιτυχίας μετά από μια δεύτερη ένεση έχει αναφερθεί μεταξύ 68% και 92%, ανάλογα κυρίως με το βαθμό αναρροής. Το ποσοστό επιτυχίας μετά από μία εφάπαξ ένεση είναι 50-70%. Οι επιπλοκές είναι σπάνιες με τη διαδικασία, με την παροδική παρεμπόδιση του ουρητήρα και τις συχνότερα αναφερόμενες λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος (Stark et al., 2016).

Το 2008, στην Αργεντινή, χρησιμοποιήθηκε ένας βιοσυμβατός, συνθετικός, μη απορροφήσιμος παράγοντας διογκώσεως, Vantris, Promedon, Cordoba, που χρησιμοποιείται εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών. Μια πεντάχρονη προοπτική παρακολούθηση ανέφερε ότι η επιτυχής ανάλυση της αναρροής ήταν 86,4% μετά από μία ένεση, 99,4% μετά από δεύτερη ένεση και 100% μετά την τρίτη. Η μόνη σοβαρή επιπλοκή που παρατηρήθηκε ήταν η καθυστερημένη παρεμπόδιση του ουρητήρα

μετά την έγχυση PPC διόρθωσης της υψηλής ποιότητας παλινδρόμησης, η οποία απαιτούσε επανεμφύτευση του ουρητήρα στο 8% των παιδιών (Warchol et al., 2017).

#### **4.2.1. Μετεγχειρητική φροντίδα**

Μετεγχειρητικά συνεχίζετε η ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών έως ότου ο ασθενής αποκατασταθεί (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Οι σπασμοί της ουροδόχου κύστης αντιμετωπίζονται με αντιχολινεργικά φάρμακα ή υπόθετα λευκού και οπίου (B & O). Η διαζεπάμη μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη για σοβαρούς σπασμούς της ουροδόχου κύστης (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Ο ασθενής εξέρχεται από το νοσοκομείο μετά από 1-2 ημέρες.

Η μετεγχειρητική αντιβιοτική προφύλαξη συνεχίζεται μέχρις ότου τα ραδιογραφικά ευρήματα επιβεβαιώσουν την πλήρη διόρθωση από την παλινδρόμηση.

Γίνετε μια μετεγχειρητική νεφρική υπερηχογραφία σε 1-2 μήνες, στην συνέχεια γίνεται νεφρική υπερηχογραφία σε ένα χρόνο. Εάν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά, οι ασθενείς μπορεί να θεωρηθούν ως θεραπευμένοι (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Η πυρηνική κυστεογραφία γίνεται σε 3 μήνες μετά από οποιαδήποτε χειρουργική θεραπεία. Ωστόσο, σε παιδιά που ανέχονται ανεπαρκώς την κυτταρογραφία, είναι λογικό να ληφθεί υπόψη η διαθεσιμότητα της παρακολούθησης της κυστεογραφίας μετά από ανοικτή χειρουργική επέμβαση, δεδομένων των υψηλών ποσοστών επιτυχίας (> 98%). Διαγνωστικές εξετάσεις νεφρικής υπερηχογραφίας γίνονται ετησίως για 3 χρόνια (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

#### **4.2.2. Μετεγχειρητικές επιπλοκές**

Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν τα εξής (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017) :

- Ανθεκτική, παροδική, αντίπλευρη αναρροή
- Μετεγχειρητική παρεμπόδιση του ουρητήρα
- Αιματουρία

- Ουροπεξία
- Anuria
- Ανθεκτική, παροδική, αντίπλευρη αναρροή

Η συνεχής παλινδρόμηση του επαναπροσδιορισμένου ουρητήρα και η ανάπτυξη αναρροής de novo της ετερόπλευρης πλευράς είναι συνήθως προσωρινή και επιλύονται αυθόρμητα. Η παροδική μετεγχειρητική αναρροή προκαλείται συνήθως από την αστάθεια του εξωστήρα της θεραπευτικής ουροδόχου κύστης (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Η επίμονη παλινδρόμηση του ipsilateral ουρητήρα απουσία δευτερογενών αιτιών (π.χ. κακή ουροδόχος κύστη) προκαλείται συνήθως από τεχνικό σφάλμα. Ορισμένα τεχνικά προβλήματα που σχετίζονται με την επανεμφύτευση του ουρητήρα περιλαμβάνουν την ανεπαρκή κινητοποίηση του ουρητήρα, τη βραχεία ενδορραχιαία σήραγγα, την ανεπαρκή αγκύρωση του ουρητήρα και την ακατάλληλη τοποθέτηση του στομίου του ουρητήρα. Επαναλάβετε αυτή τη ρύθμιση ή εξετάστε την ενδοσκοπική θεραπεία εάν η αναρροή είναι βαθμού III ή μικρότερη (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Η περισσότερη αντίπλευρη αναρροή προκαλείται από υποτροπιάζουσα ή προηγουμένως μη διαγνωσμένη αναρροή η οποία είναι τώρα εμφανής απουσία της βαλβίδας εκκένωσης, η οποία παρέχεται προηγουμένως από τον παλινδρομικό ουρητήρα. Οι γιατροί μπορούν να διαχειριστούν συντηρητικά τους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς και τα συμπτώματα των ασθενών συνήθως υποχωρούν αυθόρμητα (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει επίμονη ή σοβαρή κυστεοουρητική αναρροή μετά από επιδιόρθωση, εκτελέστε λεπτομερή επεξεργασία, συμπεριλαμβανομένης της ουροδυναμικής, της απεικόνισης και της κυστεοσκοπίας. Σωστή αποτυχημένη επισκευή ή κακή σήραγγες με επανειλημμένη χειρουργική επισκευή (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Το οίδημα του ουρητήρα, οι ενδοουρητικοί θρόμβοι αίματος ή οι βλεννογόνοι, οι σπασμοί της ουροδόχου κύστης ή το αιμάτωμα της υποβλεννογόνου ουροδόχου κύστης μπορεί να προκαλέσουν οξεία απόφραξη του ουρητήρα κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο. Η γωνίωση ουρητήρα ή η πάυση του ουρητήρα που γίνεται πολύ σφιχτή μπορεί επίσης να προκαλέσει οξεία απόφραξη του ουρητήρα. Η ισχαιμία, μια λανθασμένη κατασκευή σήραγγας ή μια λανθασμένη θέση σήραγγας

μπορεί να προκαλέσει χρόνια μετεγχειρητική παρεμπόδιση του ουρητήρα (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Κατά τη διάγνωση της απόφραξης του ουρητήρα, διεξάγετε νεφροσκοπική υπερηχογραφία, ενδοφλέβια πυελογραφία ή πυρηνική αναγέννηση για να επιβεβαιώσετε τη διάγνωση. Τα περισσότερα μετεγχειρητικά εμπόδια του ουρητήρα επιλύονται αυθόρμητα. Ωστόσο, μπορεί να είναι απαραίτητη η προσωρινή στένωση του ουρητήρα. Η τοποθέτηση σωλήνων νεφροστομίας σπάνια απαιτείται. Η ουρητηροσκοπική διαστολή και η τοποθέτηση του στεντ μπορεί να διορθώσει ήπια απόφραξη ή στένωση. Η διαδερμική τοποθέτηση μιας νεφροστομικής μελωδίας μπορεί να είναι απαραίτητη, εάν δεν είναι εφικτή η διασταυρωτική προσέγγιση (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Μπορεί να απαιτείται επανειλημμένη επανεισαγωγή για πιο σοβαρές περιπτώσεις. Βεβαιωθείτε ότι ο ουρητήρας διαχωρίζεται έξω από την ουροδόχο κύστη κατά τη διάρκεια της επανεγέρσεως και σκεφτείτε να χρησιμοποιήσετε ένα πώμα psoas ή [transureteroureterostomy](#) λόγω του ανεπαρκούς μήκους του (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Η εξαγγείωση ούρων υποδηλώνει ατελή επούλωση της ουροδόχου κύστης ή εμφυτευμένης ουρητηροβλαστικής διασταύρωσης. Απαιτείται παρατεταμένος καθετηριασμός ή στεντ (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Η ακαθάριστη [αιματουρία](#) μετά από επανεμφύτευση του ουρητήρα είναι κοινή. Η επίμονη αιμορραγία ή οι θρόμβοι υποδεικνύουν ανεπαρκή αιμόσταση κατά το χρόνο της επέμβασης. Η αιματουρία είναι συχνά αυτοπεριορισμένη και δεν απαιτεί χειρουργική επέμβαση. ωστόσο, να συνεχίσει τον παρατεταμένο καθετηριασμό έως ότου καταργηθεί η αιματουρία. Οι ασθενείς σπάνια χρειάζονται διουρηθρική διόγκωση ή επαναλειτουργία (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Η ουροσκόπηση οφείλεται σε ανεπιθύμητη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος ή απόφραξη του ουρητήρα. Για την πρόληψη της σήψης, σαφείς προεγχειρητικές καλλιέργειες μολύνσεων ούρων. Εάν η απόφραξη του ουρητήρα προκαλεί ουροσκόπηση, ανακουφίστε αμέσως την απόφραξη και εισαγάγετε τα κατάλληλα αντιβιοτικά (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Η ανουρία είναι σπάνια και μπορεί να υποδεικνύει αφυδάτωση ή αμφοτερόπλευρη απόφραξη του ουρητήρα. Παρέχετε θεραπεία μέσω ενδοφλέβιων προκλήσεων υγρών και φουροσεμίδης. Ελέγξτε τους καθετήρες ουρητήρα για τη



βατότητα. Εάν δεν χρησιμοποιήθηκαν καθετήρες ουρητήρα, λάβετε μελέτες απεικόνισης ανώτερης οδού, όπως η υπερηχογραφία για να αποκλείσετε την αμφίπλευρη απόφραξη του ουρητήρα. Διαχειριστείτε την αμφοτερόπλευρη απόφραξη του ουρητήρα με σωλήνες διαδερμικής νεφροστομίας (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Η ετήσια υπερηχογραφία συμβάλλει στην παρακολούθηση της νεφρικής ανάπτυξης, στην ανίχνευση της υδροθροδίας και στην αξιολόγηση της ανατομίας της κύστης και της δυναμικής εκκένωσης (πλήρωση και εκκένωση). Ωστόσο, αυτό δεν είναι υποχρεωτικό, ειδικά εάν ο ασθενής δεν είχε ενδείξεις πυρετού σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και είχε φυσιολογικά ευρήματα στην αρχική υπερηχογραφία (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

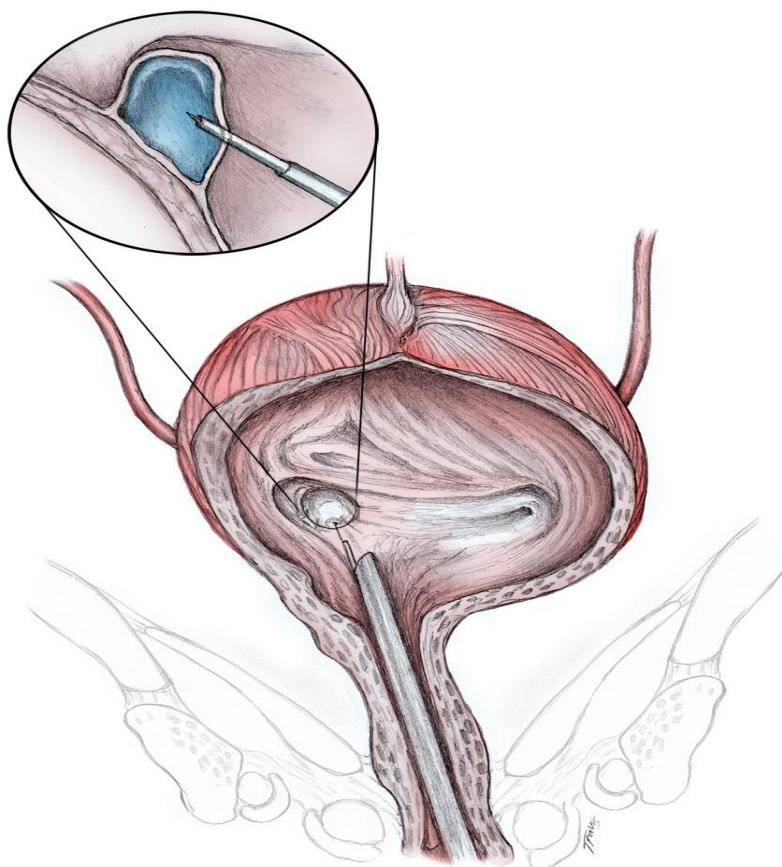
Η κυτογραφία ραδιονουκλεϊδίων κάθε χρόνο έως κάθε 24 μήνες βοηθά στην παρακολούθηση της παρουσίας ή της ανάλυσης κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης και συμβάλλει στον προσδιορισμό της ποσότητας της παλινδρόμησης. Συγκρίνετε τις προηγούμενες μελέτες για να καθορίσετε μια τάση προς την ανάλυση (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017).

Η πυρηνική κυστεογραφία κατά τη διάρκεια τακτικών μελετών παρακολούθησης σε ασθενή με γνωστή αναρροή. Αν και δεν είναι τόσο ανατομικά ακριβής όσο το πρότυπο VCUG, η πυρηνική κυτογραφία παρέχει επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την τρέχουσα κατάσταση του VUR. Το κύριο πλεονέκτημα της εκτέλεσης της πυρηνικής κυτογραφίας είναι ότι εκθέτει το παιδί σε λιγότερη ακτινοβολία και μπορεί να είναι πιο ευαίσθητη στην αποκάλυψη του VUR (Stark et al., 2016; Warchol et al. 2017)

### **4.3. Ενδοσκοπική θεραπεία**

Η αρχή αυτής της διαδικασίας είναι η έγχυση, υπό κυστεοσκοπική καθοδήγηση, ενός βιοσυμβατού παράγοντα διογκώσεως κάτω από το ενδοκυστικό τμήμα του ουρητήρα σε υποβλεννοειδή θέση. Ο παράγοντας διογκώσεως αυξάνει το στόμιο του ουρητήρα και τον απομακρυσμένο ουρητήρα κατά τέτοιο τρόπο ώστε ο αυλός να στενεύει, αποτρέποντας την αναγωγή των ούρων επάνω από τον ουρητήρα, αλλά ακόμη επιτρέποντας την πρόωρη ροή του. Η διαδικασία πραγματοποιείται

με [γενική αναισθησία](#) σε εξωτερικούς ασθενείς και έχει λάβει αυξημένη προσοχή (εικόνα 3) (Stark et al., 2016).



**Εικόνα 3. Άποψη του στομίου της ουρήθρας πριν και μετά την ενδοσκοπική  
θεραπεία.**

*Πηγή : Stark et al., 2016*

### **4.3. Αντιχολινεργικά**

Τα αντιχολινεργικά, είναι φάρμακα που χαλαρώνουν την ουροδόχο κύστη, ελέγχουν την υπερκινητικότητα του εξωστήρα, η οποία αποτελεί κοινή δευτερογενή αιτία της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης. Οι δευτερογενείς αιτίες παλινδρόμησης από την κακή συμμόρφωση της ουροδόχου κύστης μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με σωστή χρήση αντιχολινεργικών παραγόντων (Nagler et al., 2011).

[Η οξυβουτυνίνη](#) (Ditropan) αναστέλλει τη δράση της ακετυλοχολίνης στους λείους μυς και έχει άμεση αντισπασμωδική επίδραση στους λεπτούς μύες, οι οποίοι με τη σειρά τους προκαλούν αύξηση της ικανότητας της ουροδόχου κύστης και μείωση των μη ανασταλτικών συσπάσεων. Η δόση για ενήλικες είναι 5 mg PO bid / tid. η δοσολογία της παρατεταμένης απελευθέρωσης οξυβουτυνίνης (Ditropan XL) είναι 5-30 mg PO qd. Η παιδιατρική δόση είναι 1-5 mg PO bid / tid. δεν έχει τεκμηριωθεί η δοσολογία του σκευάσματος παρατεταμένης αποδέσμευσης (Nagler et al., 2011).

[Το τρυγικό τολτεροδίνη](#) (Detrol, Detrol LA) είναι ανταγωνιστικός ανταγωνιστής μουσκαρινικού υποδοχέα για υπερδραστήρια ουροδόχο κύστη. Διαφέρει από άλλους αντιχολινεργικούς τύπους κατά το ότι έχει εκλεκτικότητα για την ουροδόχο κύστη έναντι των σιελογόνων αδένων. Παρουσιάζει υψηλή ειδικότητα για τους μουσκαρινικούς υποδοχείς και έχει ελάχιστη δραστηριότητα ή συγγένεια για άλλους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών και άλλους πιθανούς στόχους, όπως τα κανάλια ασβεστίου. Σε ενήλικες, η δοσολογία είναι 1-2 mg PO προσφορά. η δοσολογία παρατεταμένης απελευθέρωσης τρυγικής τολτεροδίνης (Detrol LA) είναι 2-4 mg PO qd (ρυθμίστε τη δόση σύμφωνα με την ατομική ανταπόκριση και ανεκτικότητα). Δεν έχει καθοριστεί δοσολογία σε παιδιά (Nagler et al., 2011).

#### 4.4. Πρόγνωση της νόσου

Το ποσοστό επιτυχίας της επανεμφύτευσης ουρητήρα που εκτελείται από έμπειρους χειρουργούς είναι υψηλότερο από 95%. Μετά από χειρουργική αποκατάσταση, η συχνότητα πυελονεφρίτιδας μειώνεται σημαντικά (σε σύγκριση με την ιατρική αντιμετώπιση με μακροχρόνια αντιβιοτική θεραπεία). Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης κυστίτιδας ή νεφρικών ουλών είναι η ίδια μετά από ιατρική και χειρουργική αντιμετώπιση της κυστεοουρητικής παλινδρόμησης (VUR) (AAP, 2016).

Η ενδοσκοπική θεραπεία έχει χαμηλότερο ποσοστό επιτυχίας από την ανοικτή χειρουργική θεραπεία, αλλά προσφέρει μια εναλλακτική λύση είτε στην ιατρική θεραπεία είτε στην ανοικτή χειρουργική θεραπεία. Δυστυχώς, μέχρι σήμερα, δεν έχει διενεργηθεί μακροπρόθεσμη, πολυεστιακή μελέτη για την αξιολόγηση και σύγκριση

των τριών επιλογών διαχείρισης. Τα μέτρα για τα αποτελέσματα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη όχι μόνο την αντιμετώπιση της παλινδρόμησης, αλλά και τη μακροπρόθεσμη νεφρική υγεία και το ποσοστό των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (AAP, 2016).

Το 2017, η Αμερικανική Ουρολογική Εταιρεία επιβεβαίωσε την εγκυρότητα των κατευθυντήριων γραμμών της για τη διαχείριση της κυστεοουρηθικής παλινδρόμησης (VUR) για τα παιδιά, η οποία χρησιμεύει ως καλός πόρος για τους ασθενείς, τους γονείς και τους γιατρούς (AAP, 2016).

Οι συστάσεις για την προφύλαξη από αντιβιοτικά ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία κατά τη διάγνωση (AAP, 2016).

Για την αρχική διαχείριση του VUR σε παιδιά <1 έτους, οι συστάσεις έχουν ως εξής (Peters et al., 2010) :

- Συνεχής προφύλαξη από αντιβιοτικά (CAP), εάν το παιδί έχει ιστορικό μολύνσεως του ουροποιητικού συστήματος (UTI)
- Προσφέρετε συνεχή προφύλαξη από αντιβιοτικά (CAP), για τα στάδια III-V κυστεοουρηθικής παλινδρόμησης, εάν το παιδί δεν έχει ιστορικό εμπύρετων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος.

Για την αρχική διαχείριση της κυστεοουρηθικής παλινδρομησης σε παιδιά > 1 έτους, οι συστάσεις έχουν ως εξής (Peters et al., 2010) :

- Συνεχής προφύλαξη από αντιβιοτικά (CAP), για το παιδί με δυσλειτουργία της κύστης / εντέρου και κυστεοουρηθικής παλινδρόμησης λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης μολύνσεως του ουροποιητικού συστήματος ενώ υπάρχει δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης / εντέρου (BBD) και αντιμετωπίζεται
- Η ΚΓΠ μπορεί να ληφθεί υπόψη για το παιδί με ιστορικό μολύνσεως του ουροποιητικού συστήματος (UTI) και απουσία δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης / εντέρου (BBD)
- Η παρακολούθηση της παρακολούθησης χωρίς CAP, με άμεση έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας για UTIs, μπορεί να θεωρηθεί για το παιδί με VUR απουσία δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης / εντέρου, επαναλαμβανόμενων πυρετικών ουρολοιμώξεων ή νεφρικών φλοιωδών ανωμαλιών

- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί χειρουργική επέμβαση για το VUR, συμπεριλαμβανομένων τόσο των ανοιχτών όσο και των ενδοσκοπικών μεθόδων.

Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωματικής UTI (εμφανής από πυρετό, δυσουρία, συχνότητα, αποτυχία ανάπτυξης ή κακή διατροφή), συνιστάται αλλαγή στη θεραπεία. Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωματικής λοίμωξης από ουρολοίμωξη, το κλινικό σενάριο θα καθοδηγήσει την επιλογή εναλλακτικών θεραπειών. αυτό περιλαμβάνει την ποιότητα VUR, το βαθμό νεφρικών ουλών, αν υπάρχουν, και την ύπαρξη μη φυσιολογικών σχημάτων έκκρισης (δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης / εντέρου) που μπορεί να συμβάλλουν στην UTI, καθώς και στις γονικές προτιμήσεις. Οι ασθενείς που λαμβάνουν CAP με φλεγμονώδες UTI θα πρέπει να εξεταστούν για ανοικτή χειρουργική αποκατάσταση ουρητήρα ή ενδοσκοπική ένεση όγκων για επέμβαση με θεραπευτική πρόθεση. Ωστόσο, εάν δεν υπάρχουν στοιχεία για προϋπάρχουσες ή νέες νεφρικές φλοιώδεις ανωμαλίες, η μετάβαση σε εναλλακτικό αντιβιοτικό είναι μια επιλογή πριν από τη χειρουργική παρέμβαση με θεραπευτική πρόθεση (Peters et al., 2010).

Οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν ΚΓΠ που αναπτύσσουν ερεθιστική UTI θα πρέπει να ξεκινήσουν CAP (Peters et al., 2010).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>

### ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΚΥΣΤΕΟΟΥΡΗΤΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ

#### 5.1. Νεφρικές ουλές

Η νεφροπάθεια (RN) με νεφρικές ουλές που διαγιγνώσκεται σε ασθενείς με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, κυρίως σε συνδυασμό με λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (UTI). Ωστόσο, οι νεφρικές ουλές μπορεί να εμφανιστούν με λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (UTI), χωρίς κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR) ή με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR) απουσία λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος (UTI). Ενώ η εμφάνιση του πρώην έχει αναφερθεί εδώ και πολύ καιρό στη βιβλιογραφία, τα αποδεικτικά στοιχεία για το τελευταίο είναι πιο πρόσφατα και έχουν προέλθει κυρίως από παιδιά με προγεννητικά διαγνωσμένη υδρονέφρωση, τα οποία στην μεταγεννητική αξιολόγηση έχουν βρεθεί ότι έχουν VUR και νεφρική ουλές. Η νεφροπάθεια (RN) ορίζεται ως συγγενής (επίσης ονομαζόμενη πρωτογενής), η οποία είναι αποτέλεσμα μη φυσιολογικής νεφρικής ανάπτυξης που έχει ως αποτέλεσμα εστιακή δυσπλασία του ήπατος, ή που λαμβάνεται, η οποία προκύπτει από νεφρική βλάβη που προκαλείται από πυελονεφρίτιδα. Ωστόσο, η διαφοροποίηση της συγγενούς έναντι της αποκτηθείσας νεφροπάθειας (RN) με βάση την προηγούμενη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (UTI), μπορεί να είναι αυθαίρετη επειδή δεν μπορεί πάντα να αποκλείεται η πιθανότητα προϋπάρχουσας νεφρικής ουλής πριν από την λοίμωξη. Η επίκτητη RN παρατηρείται συχνότερα στις γυναίκες, ενώ η συγγενής RN εμφανίζεται κυρίως στους άνδρες. Υπάρχουν ορισμένες άλλες σημαντικές διαφορές μεταξύ των αποκτηθέντων και των συγγενών RN η διαφοροποίηση της συγγενούς έναντι του αποκτηθέντος RN με βάση την προηγούμενη UTI μπορεί να είναι αυθαίρετη επειδή δεν μπορεί πάντα να αποκλειστεί η πιθανότητα προϋπάρχουσας νεφρικής ουλής πριν από την UTI. Η επίκτητη RN παρατηρείται συχνότερα στις γυναίκες, ενώ η συγγενής RN εμφανίζεται κυρίως στους άνδρες. Υπάρχουν ορισμένες άλλες σημαντικές διαφορές μεταξύ των αποκτηθέντων και των συγγενών RN η διαφοροποίηση της

συγγενούς έναντι του αποκτηθέντος RN με βάση την προηγούμενη UTI μπορεί να είναι αυθαίρετη επειδή δεν μπορεί πάντα να αποκλειστεί η πιθανότητα προϋπάρχουσας νεφρικής ουλής πριν από την UTI. Η επίκτητη RN παρατηρείται συχνότερα στις γυναίκες, ενώ η συγγενής RN εμφανίζεται κυρίως στους άνδρες. Υπάρχουν ορισμένες άλλες σημαντικές διαφορές μεταξύ των αποκτηθέντων και των συγγενών RN (Doganis et al., 2007; Shaikh et al., 2010).

Ο ακριβής μηχανισμός για νεφρική ουλής μετά από UTI δεν είναι γνωστός, αλλά πιστεύεται ότι προκαλείται από ανοσολογικούς μηχανισμούς, μακρομοριακή παγίδευση και μεσαγγειακή δυσλειτουργία, αγγειακές αλλοιώσεις, υπέρταση και αιμοδυναμικές αλλοιώσεις. Οι νεφρικές ουλές που οφείλονται στην ενδορενική παλινδρόμηση εμφανίζονται κυρίως στους νεφρούς πόλους λόγω της παρουσίας εκτεταμένα συντηγμένων (σύνθετων) νεφρικών θηλών, οι οποίες σχετίζονται με την παλινδρόμηση. Οι ουλές μπορεί να προκύψουν από ένα και μόνο επεισόδιο πυελονεφρίτιδας, ειδικά σε μικρά παιδιά, το οποίο ονομάζεται επίσης "φαινόμενο μεγάλης έκρηξης" ή η διαδικασία μπορεί να διαρκέσει αρκετά χρόνια. Σε μια μελέτη ο μέσος χρόνος από την ανακάλυψη του VUR στην εμφάνιση νεφρικών ουλών ήταν 6,1 έτη (Doganis et al., 2007; Shaikh et al., 2010).

Σε μια κοόρτη παιδιατρικών ασθενών με UTI, συμπεριλαμβανομένου του 68% των βρεφών, διαγνώστηκε το VUR στο 33% των περιπτώσεων. Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης RN σε παιδιά ή ενήλικες δεν είναι γνωστή. Η διάγνωση είναι δύσκολη σε ασθενείς οι οποίοι μπορεί να έχουν ήδη υποβληθεί στη φυσική ανάλυση του VUR κατά τη διάγνωση του RN. Η αναφερθείσα συχνότητα εμφάνισης RN κυμαίνεται από 36% έως 56% σε ασθενείς με UI και VUR. (Wu et al., 2004). Μια ανασκόπηση του έτους δημοσίευσης μελετών με νεφρική ουλής μετά από UTI σε παιδιά με και χωρίς VUR αποκάλυψε ότι τα ποσοστά νεφρικής ουλής σε παιδιά με πρώτη UTI ήταν σχετικά σταθερά στο 15% από το 2002 (Shaikh et al., 2010) Συγγενής RN έχει αναφερθεί σε ποσοστό 30% έως 60% κυρίως ανδρών παιδιών με VUR διαγνωσμένο ως αποτέλεσμα προγεννητικά διαγνωσμένης υδρόφισης, που ονομάζεται επίσης προγεννητικός VUR (Ismaili et al., 2006).

Η αύξηση της ηλικίας στη διάγνωση του VUR συσχετίζεται με την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης νεφρικών ουλών. 10% σε πρόωρα βρέφη, 26% σε παιδιά κάτω των 8 ετών, 47% σε παιδιά άνω των 8 ετών και 94% σε ενήλικες ετών. Σε μία μελέτη που αφορούσε διαφορετικά υγιή παιδιά και εφήβους

που αξιολογήθηκαν για νεοδιαγνωσθείσα υπέρταση, οι εξετάσεις DMSA αποκάλυψαν νεφρική ουλές σε 33 (21%) από τους 159 ασθενείς με μέση ηλικία 11 ετών. 22 ασθενείς είχαν μονομερή και 11 είχαν διμερείς ουλές. Η μελέτη δεν μπόρεσε να καθορίσει εάν το RN ήταν συγγενές ή αποκτήθηκε στην προέλευση και αν η υπέρταση ήταν σίγουρα το αποτέλεσμα νεφρικών ουλών (Ahmed et al., 2008).

Δεν είναι σαφές εάν κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση και η σοβαρότητα της έχουν αιτιολογικό ρόλο στο σχηματισμό νεφρικών ουλών ή αν είναι ένας δείκτης συγγενούς ανάπτυξης κακοηθειών όπως η υποπλασία / δυσπλασία. Τα παιδιά με VUR είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν πυελονεφρίτιδα (σχετικός κίνδυνος: 1,5 [95% CI: 1,1-1,9]) και νεφρική ουλές (σχετικός κίνδυνος: 2,6 [95% CI: 1.7-3.9] και τα παιδιά με βαθμό VUR III ή υψηλότερη είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ουλές από τα παιδιά με χαμηλότερους βαθμούς VUR (RR: 2,1 [95% CI: 1,4-3,2])<sup>8</sup>. Ο κίνδυνος νεφρικών ουλών με ποσοστό άνω του 25% νεφρικού παρεγχύματος είναι σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με VUR βαθμού III-IV (40%) σε σύγκριση με τους ασθενείς με VUR βαθμού I-II (14%) ή χωρίς VUR (6%). Οι νεφρικές ανωμαλίες των φλοιών είναι πιο συχνές σε παιδιά με VUR ακόμη και χωρίς προηγούμενο ιστορικό UTI και οι ανωμαλίες είναι πιο συχνές σε VUR υψηλής ποιότητας. Μία μετα-ανάλυση των δημοσιευμένων στοιχείων έδειξε ότι οι νεφρικές ανωμαλίες (ανά 100 νεφρικές μονάδες) εμφανίζονται με μέσο όρο 6,2% σε αυτούς με βαθμούς I-III VUR και 47,9% σε αυτούς με βαθμούς IV και V VUR. Οι ανωμαλίες κυμαίνονταν από 2% έως 63% (μέσος όρος 21,8%) ασθενών με VUR και 26% έως 42% (μέση τιμή 32,3%) των νεφρικών μονάδων (Gonzalez et al., 2007; Skoog et al., 2010).

Οι νεφρικές ουλές που σχετίζονται με το VUR είναι πιο συχνές με UTI και ο λόγος πιθανότητας νεφρικής ουλής με οξεία πυελονεφρίτιδα παρουσία VUR είναι 2,8 για ασθενείς και 3,7 για νεφρικές μονάδες σε σύγκριση με αυτούς που δεν έχουν VUR. Ο κίνδυνος νεφρικών ουλών αυξάνεται με τη δυσκοιλιότητα και τη δυσλειτουργία της ακρόασης. Η δυσλειτουργία του εντέρου της ουροδόχου κύστης (BBD) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετου UTI σε παιδιά με αντιμικροβιακή προφύλαξη για το VUR έως 44% σε σύγκριση με το 13% σε άτομα χωρίς BBD. Το BBD καθυστερεί την ανάλυση VUR σε 24 μήνες (31% με BBD και 61% χωρίς BBD) και το ποσοστό της μετεγχειρητικής UTI είναι μεγαλύτερο στα παιδιά με BBD (22% έναντι 5% χωρίς BBD (Peters et al., 2010).



Μια καθυστέρηση στη θεραπεία της εμπύρετης UTI σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής βλάβης. Μια πολυπαραγοντική ανάλυση 158 παιδιών με εμπύρετη UTI και θεραπευτική καθυστέρηση > 48 ωρών συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο οξείας βλάβης στη νεφρική ανίχνευση. Ωστόσο, οι μελέτες μελετών για τη νεφρική αναφυλαξία στην Ιταλία ανέφεραν ότι η προοδευτική καθυστέρηση της αντιβιοτικής αγωγής της οξείας πυελονεφρίτιδας από <1 έως> 5 ημέρες μετά την έναρξη του πυρετού δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε σημαντική αύξηση του κινδύνου σχηματισμού ουλών σε νεφρικά κύτταρα με διμερκαπτοηλεκτρικό οξύ (DMSA) οι σαρώσεις που ελήφθησαν 1 χρόνο αργότερα. Ο κίνδυνος σχηματισμού ουλών παρέμεινε σχετικά σταθερός στα 30,7 +/- 7%. Οι κλινικοί και εργαστηριακοί δείκτες της φλεγμονής ήταν συγκρίσιμοι σε όλες τις ομάδες, όπως και η επίπτωση του VUR. Σε άλλη μελέτη, η έγκαιρη και κατάλληλη θεραπεία της UTI, ειδικά κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων, μείωσε την πιθανότητα νεφρικής προσβολής κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της λοίμωξης αλλά δεν εμπόδιζε το σχηματισμό ουλών (Hewitt et al., 2008).

Η νεαρή ηλικία πιστεύεται ότι είναι ένας άλλος παράγοντας κινδύνου για νεφρικά σημάδια λόγω της UTI και αυτό υπογραμμίστηκε στις συστάσεις της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής σχετικά με τη διαχείριση του UTI σε βρέφη και μικρά παιδιά. Ο υψηλότερος κίνδυνος σε βρέφη αναγνωρίζεται επίσης στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές της αμερικανικής ουρολογικής ένωσης (AUA). Ωστόσο, ουλές εμφανίζονται και στους νεφρούς των ενηλίκων. Οι ενήλικες χοίροι νεφρών χοίρων τόσο γρήγορα όσο αυτοί των χοιριδίων με VUR και UTI και οι ουλές είναι γνωστό ότι εμφανίζονται σε ενήλικες ώριμους νεφρούς που έχουν μεταμοσχευθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Μερικές πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η ηλικία μπορεί να μην είναι παράγοντας κινδύνου για νεφρική ουλές και ο κίνδυνος στα μεγαλύτερα παιδιά είναι ο ίδιος ή ακόμα υψηλότερα σε σύγκριση με τα μικρότερα παιδιά (Coulthard et al., 2009).

Οι επιπλοκές του RN είναι γνωστές αλλά κακώς καθορισμένες λόγω της ύπουλης εμφάνισής τους και της αργής εξέλιξης. Αυτές περιλαμβάνουν υπέρταση, πρωτεϊνουρία, ελαττώματα συγκέντρωσης ούρων, υπερκαλιαιμία, οξέωση και χρόνια νεφρική νόσο με προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (ESRF) σε ορισμένους ασθενείς. Από αυτά, η υπέρταση και η πρωτεϊνουρία είναι τα πιο κοινά που έχουν σημαντικό αντίκτυπο

στην μακροχρόνια νεφρική έκβαση και αμφότερα υποβάλλονται σε ιατρική παρέμβαση.

## 5.2. Υπέρταση

Η σχέση μεταξύ της νεφρικής ουλής και της υπέρτασης παρουσιάστηκε για πρώτη φορά το 1937, όταν η αφαίρεση μιας μικρής σαρκώδους νεφρικής σκληρυνόμενης υπέρτασης σε μια γυναίκα ηλικίας 10 ετών με υποτροπιάζουσα UTI και υπέρταση. Η υπέρταση εμφανίζεται στο 17% -30% των παιδιατρικών ασθενών και 34-38% των ενηλίκων ασθενών με νεφρική ουλές. Οι συγγυτικοί παράγοντες όπως η αύξηση της συχνότητας πρωτοπαθούς HTN σε ενήλικες καθιστούν αυτή την ερμηνεία δύσκολη. Σύμφωνα με μια μελέτη που πραγματοποίησε ανάλυση επιβίωσης, εκτιμήθηκε ότι το 50% των ασθενών με μονόπλευρη και αμφοτερόπλευρη νεφρική βλάβη θα υπέστησαν υπέρταση σε ηλικία 30 και 22 ετών αντίστοιχα. Σε μια παρακολούθηση διάρκειας 15 ετών σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική ουλές, περίπου 13% των ασθενών ηλικίας 20-31 ετών έγιναν υπερτασικοί, κυρίως μεταξύ 15 και 30 ετών. Η δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένα παιδιά με νεφρική ουλές καθώς μεγαλώνουν, αλλά δεν υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της BP και της PRA, της συγκέντρωσης κρεατινίνης στο πλάσμα ή του βαθμού εμφάνισης ουλών (Simoes et al., 2007; Faust et al., 2009).

## 5.3. Πρωτεϊνουρία

Η εμφανής πρωτεϊνουρία, η οποία έχει αναφερθεί στο 21% των ενηλίκων ασθενών με RN είναι σπάνια σε παιδιατρικούς ασθενείς. Αυτό προκύπτει από πειραματικές και / ή σωληναριακές βλάβες που προκαλούνται από ανοσολογική βλάβη, μακρομοριακή παγίδευση και μεσαγγειακή δυσλειτουργία, υπέρταση και πειραματική υπερδιήθηση. Η μικρολευκωματινουρία, η οποία είναι ενδεικτική της πειραματικής βλάβης σε πολύ πρώιμο στάδιο και προηγείται της εμφανούς πρωτεϊνουρίας, της προοδευτικής νεφρικής βλάβης και της νεφρικής ανεπάρκειας,

έχει αναφερθεί σε 51% παιδιατρικούς ασθενείς (μέση ηλικία  $9,8 \pm 4,2$  έτη) με νεφρική ουλές. Οι ασθενείς με RN επίσης διαρρέουν αυξημένη ποσότητα πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους (LMWP) όπως β2-μικροσφαιρίνη (B2M), πρωτεΐνη δέσμησης ρετινόλης (RBP), άλφα 1-μικροσφαιρίνη (A1M) και N-ακετυλ-glucosaminase (NAG) η μικρολευκωματινουρία παρουσιάζεται γύρω από τον ίδιο χρόνο ή αμέσως μετά την εμφάνιση των LMWP στα ούρα και της απέκκρισης του αυξάνει με την σοβαρότητα της νεφρικής ουλών (Bell et al., 2016).

#### **5.4. Εστιακή σπονδυλική σπληνική σκλήρυνση (FSGS)**

Το RN έχει επίσης συσχετιστεί με εστιακή σπονδυλική σπειραματική σκλήρυνση (FSGS). Σε μια ιστολογική ανασκόπηση 86 δειγμάτων παιδιατρικής νεφρεκτομής από ασθενείς με VUR (με ή χωρίς εμφανή απόφραξη στη φλεβική ουρήθρα), το FSGS βρέθηκε σε 18 (21%) ασθενείς, 9 από τους οποίους ήταν ηλικίας κάτω των 5 ετών. Δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας (ή βαθμού) ή απουσίας FSGS και ηλικία κατά την νεφρεκτομή, το φύλο, παρουσία ή απουσία απόφραξης, και τη σοβαρότητα των υποπλασία ή / και Μετά τη γέννηση αποκτήθηκαν φλοιού απώλεια . Το FSGS είναι προοδευτικό και μπορεί να εμφανιστεί σε μη σπασμένα τμήματα του νεφρού ή στον κανονικό αντίπλευρο νεφρό σε ασθενείς με μονομερή RN. Η παθογένεση για FSGS σε RN δεν είναι σαφής και έχει αποδοθεί σε σπειραματική υπερδιήθηση, εναπόθεση συμπλοκών αντιγόνου-αντισώματος, αποτυχία του μεσαγγίου για διαύγαση μακρομορίων και σπειραματική βλάβη λόγω κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων (Bell et al., 2016).

#### **5.5. Νεφρική ανεπάρκεια**

Το RN είναι υπεύθυνο για το 12% έως 21% όλων των παιδιών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Σύμφωνα με το 2008, η έκθεση RN είναι η τέταρτη συχνότερη αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου στο 8,4% των παιδιών και παρατηρείται στο 5,2% των μεταμοσχευμένων ασθενών και στο 3,5% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Στη μελέτη CKID που περιελάμβανε μια ομάδα 586 παιδιών ηλικίας 1

έως 16 ετών με εκτιμώμενη GFR 30-90 ml / min / 1,73m<sup>2</sup> , η RN ήταν η υποκείμενη αιτία για CKD σε 87 (14,8%) ασθενείς. Αυτό αποτελούσε το 19% των ασθενών με μη σπειραματική αιτιολογία για CKD (Susan et al., 2011).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρωτογενής κυστεοουρητική παλινδρόμηση (VUR) είναι μια κοινή συγγενή ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος στα παιδιά. Υπάρχει μεγάλη διαφορά όσον αφορά τη διαχείρισή του. Η διατήρηση της λειτουργίας των νεφρών είναι ο κύριος στόχος της θεραπείας, η οποία απαιτεί την ταυτοποίηση των ασθενών που απαιτούν την έγκαιρη παρέμβαση. Παρουσίαση μιας προσέγγισης διαχείρισης για την κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση με βάση την εκ των προτέρων αξιολόγηση του κινδύνου.

Έγινε αναζήτηση βιβλιογραφίας και ανασκοπήθηκαν τα δεδομένα. Από τα επιλεγμένες μελέτες, τα δεδομένα εξήχθησαν και αναλύθηκαν με έμφαση στη διαστρωμάτωση κινδύνου. Οι συγγραφείς αναγνωρίζουν ότι υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα υψηλού επιπέδου για να βασιστούν σαφείς προτάσεις, καθιστώντας απαραίτητη την επανεξέταση αυτού του θέματος τις επόμενες χρονιές. Δεν υπάρχει καθορισμένη βέλτιστη διαχείριση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (VUR) ή για τις διαγνωστικές διαδικασίες της νόσου, τις επιλογές θεραπείας ή την πιο αποτελεσματική θεραπεία.

Με τον προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου, η πρόωπη στρωματοποίηση θα πρέπει να επιτρέπει τον εντοπισμό ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης νεφρικών διαταραχών και λοιμώξεων (ιστορικό, φύλο, πλευρικότητα, ηλικία κατά την παρουσίαση, παρουσίαση συμπτωμάτων, στάδιο κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (VUR), διπλασιασμός και άλλες αποτυχίες εκκένωσης) του ουροποιητικού συστήματος. Η απεικόνιση είναι η βάση για τη διάγνωση και την περαιτέρω διαχείριση. Οι τυπικές εξετάσεις απεικόνισης περιλαμβάνουν υπερηχογραφία νεφρού και ουροδόχου κύστης, κυστεοουρηθρογραφία κενού και πυρηνική νεφρική σάρωση. Υπάρχει ένας καλά τεκμηριωμένος σύνδεσμος με τη δυσλειτουργία του κάτω ουροποιητικού συστήματος (LUTD). Οι ασθενείς με δυσλειτουργία του κάτω ουροποιητικού συστήματος (LUTD) και εμπύρετη λοιμώδη λοίμωξη του ουροποιητικού (UTI) είναι πιθανό να εμφανιστεί κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR). Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί μέσω μιας ουροδυναμικής μελέτης σε συνδυασμό με μια ουροδυναμική έρευνα. Η έγκαιρη λήψη ιστορικού κληρονομικότητας είναι ενδεδειγμένη.

Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει προσεκτική αναμονή, διακοπτόμενη ή συνεχή προφύλαξη από αντιβιοτικά και αποκατάσταση κύστης σε ασθενείς με δυσλειτουργία του κάτω ουροποιητικού συστήματος (LUTD). Ο στόχος της συντηρητικής προσέγγισης είναι η πρόληψη της εφηβικής εμπύρετης λοιμώδους λοίμωξης του ουροποιητικού (UTI), καθώς η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR) δεν θα βλάψει τα νεφρά όταν δεν υπάρχει μόλυνση. Οι επεμβατικές θεραπείες περιλαμβάνουν την ένεση των παραγόντων διόγκωσης και την επανεμφύτευση του ουρητήρα. Η επανεμφάνιση μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας διάφορες χειρουργικές προσεγγίσεις, με πρόσφατη εστίαση στις ελάχιστες επεμβατικές τεχνικές. Η βασική αρχή για τη διαχείριση των παιδιών που παρουσιάζουν κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR) πρέπει να είναι η κατευθυντήρια αρχή για την αντιμετώπιση των περιπτώσεων με κλινικό στάδιο χαμηλό (I – II) και αυτών που απαιτούν άμεση παρέμβαση.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

AAP. SUBCOMMITTEE ON URINARY TRACT INFECTION. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *Pediatrics*. 2016 Dec. 138 (6)

Abdelhalim A, Khoury AE. Critical appraisal of the top-down approach for vesicoureteral reflux. *Investig Clin Urol*. 2017 Jun. 58 (Suppl 1):S14-S22.

Ahmed M, Eggleston D, Kapur G, Jain A, Valentini RP, Mattoo TK. Dimercaptosuccinic acid (DMSA) renal scan in the evaluation of hypertension in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2008;23:435–8.

American Academy of Pediatrics. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics*. 1999;103:843–52

Asgari SA, Asl AS, Safarinejad MR, Ghanaei MM. High success rate with new modified endoscopic treatment for high-grade VUR: A pilot study with preliminary report. *J Pediatr Urol*. 2015 Sep 25.

Bell FG, Wilkin TJ, Atwell JD. Microproteinuria in children with vesicoureteric reflux. *British Journal of Urology*. 2016;58:605–9.

Blais AS, Bolduc S, Moore K. Vesicoureteral reflux: From prophylaxis to surgery. *Can Urol Assoc J*. 2017 Jan-Feb. 11 (1-2Suppl1):S13-S18

Coulthard MG, Verber I, Jani JC, et al. Can prompt treatment of childhood UTI prevent kidney scarring? *Pediatr Nephrol*. 2009;24:2059–63.

Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics*. 2007;120:e922–8.

Estrada CR Jr, Passerotti CC, Graham DA, Peters CA, Bauer SB, Diamond DA, et al. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. *J Urol*. 2009 Oct. 182(4):1535-41.

Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *The Journal of urology*. 2009;181:290–7. discussion 7–8.

Gonzalez E, Papazyan J-P, Girardin E. Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. *The Journal of urology*. 2005;173:571–4. discussion 4–5.

Hains DS, Cohen HL, McCarville MB, Ellison EE, Huffman A, Glass S, et al. Elucidation of Renal Scars in Children With Vesicoureteral Reflux Using Contrast-Enhanced Ultrasound: A Pilot Study. *Kidney Int Rep*. 2017 May. 2 (3):420-424.

Hewitt IK, Zucchetta P, Rigon L, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics*. 2008;122:486–90.

Ismaili K, Hall M, Piepsz A, et al. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *The Journal of pediatrics*. 2006;148:222–7.

Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan 7. 11 (1):54-61.



Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov 10.

Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15. 6:CD001532.

Pecile P, Miorin E, Romanello C, et al. Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics*. 2009;124:23–9.

Peters CS, Skoog SJ, Arant BS, et al. Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. AUANET.org. Available at [http://www.auanet.org/guidelines/vesicoureteral-reflux-\(2010-reviewed-and-validity-confirmed\)](http://www.auanet.org/guidelines/vesicoureteral-reflux-(2010-reviewed-and-validity-confirmed)). 2010; Reviewed and Validity Confirmed 19/11/2019

Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *The Journal of urology*. 2010;184:1134–44.

Prasad MM, Cheng EY. Imaging studies and biomarkers to detect clinically meaningful vesicoureteral reflux. *Investig Clin Urol*. 2017 Jun. 58 (Suppl 1):S23-S31.

Ristola MT, Hurme T. Consequences of following the new American Academy of Pediatrics guidelines for imaging children with urinary tract infection. *Scand J Urol*. 2015 Oct. 49 (5):419-23.

Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;126:1084–91.

Simoese Silva AC, Silva JMP, Diniz JSS, et al. Risk of hypertension in primary vesicoureteral reflux. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2007;22:459–62.

Skoog SJ, Peters CA, Arant BS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *The Journal of urology*. 2010;184:1145–51

Smellie JM, Normand C. Reflux nephropathy in childhood. Hodson CJ, Kincaid-Smith P, eds. *Reflux Nephropathy*. New York, NY: Masson Publishing USA; 1979. 14-20.

Stark TW, Lacy JM, Preston DM. Management of Vesicoureteral Reflux by Endoscopic Injection of Dextranomer/Hyaluronic Acid in Adults. *Rev Urol*. 2016. 18 (1):46-50.

Susan L, Furth AGA, Jerry-Fluker Judith, Schwartz George J, Benfield Mark, Kaskel Frederick, Wong Craig, Mak Robert H, Moxey-Mims Marva, Warady Bradley A. Metabolic Abnormalities, CVD Risk Factors and GFR Decline in Children with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology (CJASN)* 2011 In press.

Warchoń S, Krzemień G, Szmigielska A, Bombiński P, Toth K, Dudek-Warchoń T. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using polyacrylate-polyalcohol copolymer (Vantris): 5-years of prospective follow-up. *Cent European J Urol*. 2017. 70 (3):314-319.

Wu C-Y, Chiu P-C, Hsieh K-S, Chiu C-L, Shih C-H, Chiou Y-H. Childhood urinary tract infection: a clinical analysis of 597 cases. *Acta Paediatr Taiwan*. 2004;45:328–33.