

CRISTIAN BERGHEA-NEAMȚU¹, OLGA CÎRSTEA², LUMINIȚA DOBROTĂ¹

REFLUXUL VEZICOURETERAL PEDIATRIC

*Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină¹
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" Chișinău²*

REZUMAT

Cuvinte-cheie: reflux vezicoureteral, imagistică, opțiuni terapeutice.

Actualitatea temei. Refluxul vezicoureteral este o afecțiune prezentă de la naștere (chiar din perioada fetală) care, pe parcursul perioadei copilăriei, conduce la o morbiditate substanțială, respectiv infecția de tract urinar și cicatrizarea renală. **Materialul și metoda** constau în inventarierea datelor din literatura medicală recentă privind clasificarea, fiziopatologia, etiologia, epidemiologia, datele clinice, imagistica, tratamentul și monitorizarea pe termen lung a refluxului vezicoureteral la copil. **Rezultate.** Standardul de diagnostic este reprezentat de imagistică, prin evidențierea gradelor de severitate ale refluxului vezicoureteral. **Concluzii.** Opțiunea terapeutică și monitorizarea pe termen lung se stabilesc în funcție de gradele de severitate ale refluxului.

SUMMARY

PEDIATRIC VESICOURETRAL REFLUX

Key words: vesicoureteral reflux, imaging, therapeutic options.

Theme topicality. Vesicoureteral reflux is a condition present from birth (even from the fetal period) which, during childhood, leads to a substantial morbidity, namely urinary tract infection and kidney scarring. **Material and methods** consist in inventory of recent literature medical data on classification, pathophysiology, etiology, epidemiology, clinical data, imaging, treatment and long-term monitoring of vesicoureteral reflux in children. **Results.** The diagnostic standard is represented by imaging, by highlighting the degrees of severity of the vesicoureteral reflux. **Conclusions.** The therapeutic option and long-term monitoring are determined by the severity of the reflux.

Introducere.

Refluxul vezicoureteral (RVU) este o afecțiune anatomică și funcțională care poate duce la o morbiditate substanțială, atât infecția acută, cât și sechele ale nefropatiei de reflux (hidronefroză). Hidronefroza este adesea identificată prenatal prin intermediul ultrasonografiei. Dacă standardul de diagnostic în infecția de tract urinar (ITU) include prezența piuriei, bacteriuriei cantitative (urocultura), la baza diagnosticului RVU stau studiile imagistice. Protocolul de tratament în ITU urmărește infecția acută, infecția recurentă și situațiile particulare (bacteriuria asimptomatică). Opțiunile de tratament în RVU includ chirurgia antireflux deschisă, printr-o abordare extravezicală sau intravezicală, și tratamentul antireflux endoscopic.

Clasificarea RVU este următoarea:

1.1. Reflux primar, cu tract urinar inferior care funcționează normal

1.2. Reflux secundar, asociat sau cauzat de un tract urinar inferior obstrucționat sau cu funcționalitate redusă (valve uretrale posterioare).

În ambele condiții, joncțiunea ureterovezicală (JUV) nu funcționează ca o valvă unidirecțională, oferind bacterii-

lor tractului urinar inferior acces la tracturile superioare sterile.

Fiziopatologie.

Ureterul distal normal trece printr-un tunel submucos înainte de a se deschide în lumenul vezicii urinare prin orificiul ureteral. Dacă lungimea tunelului submucosal sau suportul său muscular sunt inadecvate, mecanismul valvei este incompetent, rezultând reflux. Măsurările anatomice sugerează că raportul dintre lungimea tunelului și diametrul ureteral trebuie să fie de cel puțin 5:1 pentru a preveni refluxul. Această observație fundamentală este baza pentru aproape toate procedurile chirurgicale pentru corectarea tulburării.

Dincolo de stadiul fetal, refluxul anatomic singur produce rareori leziuni renale (cicatrizare renală). Cicatrizarea poate rezulta dintr-un singur episod de pielonefrită, în special la pacienții foarte tineri. Ransley și Risdon au numit această întâmplare drept efectul „big bang”¹¹. Cele mai multe cicatrice tind să apară la polii renali, unde anatomia papilelor renale permite fluxul de urină în canalele colectoare. Acest fenomen este denumit reflux intrarenal și el facilitează accesul bacteriilor patogene.

Etiologie.

Nu se cunoaște cauza defectului refluxului primar. Existența unei componente genetice este indicată de rata mare de reflux la rudele pacienților cu reflux, dar mecanismul de transmitere nu este clar. A fost investigată și posibilitatea ca ITU să provoace reflux, deoarece refluxul a fost detectabil doar în timpul unui episod de cistită. Cu toate acestea, majoritatea specialiștilor consideră că ITU și RVU sunt variabile independente.

Epidemiologie.

Prevalența generală a RVU nu este cunoscută, deoarece mulți copii sunt asimptomatici, iar testele invazive necesare pentru diagnostic sunt efectuate numai atunci când sunt indicate clinic. Incidența refluxului este clar influențată de factori genetici. Frații copiilor cu RVU au un risc de 25-33% de a avea și ei RVU, în timp ce descendenții părinților cu reflux au o incidență de 66% (mai mare la sexul feminin). Chiar și atunci când sunt asimptomatici, acești frați și descendenți pot avea reflux de grad înalt și adesea au cicatrice renale la evaluare.⁸

RVU este mai frecventă la sugari, prevalența scăzând odată cu vârsta. Studii au raportat cifre de prevalență de 70% la pacienții mai mici de 1 an, 25% la pacienții cu vârsta de 4 ani, 15% la cei cu vârsta de 12 ani și 5,2% la pacienții adulți.¹³ Sexul masculin este mai susceptibil de a avea RVU (29% față de 14% la sexul feminin) și grade mai mari de RVU diagnosticate la vârste tinere, dar rezolvarea chirurgicală este mai facilă.

(DMSA) a demonstrat că singurul factor de risc independent pentru formarea cicatricelor renale după pielonefrită acută a fost prezența RVU. Gradul de reflux a fost asociat semnificativ cu prevalența cicatricelor renale. VCUG este recomandat după confirmarea primului episod acut de infecție cu scintigrafie DMSA.¹⁰

Criteriul standard în diagnosticul RVU este VCUG care oferă detalii anatomice precise și permite clasificarea refluxului în cinci grade (figura 1):¹⁷

- gradul I - reflux în ureter nondilatată; pelvisul renal și calicele sunt normal configurate anatomic
- gradul II - reflux în pelvisul renal și calice fără dilatație
- gradul III - reflux cu dilatație ușoară până la moderată și redresare minimă a ureterului și pelvisului renal, iar calicele sunt aplatizate
- gradul IV - reflux cu tortuozitate ureterală moderată și dilatare a pelvisului și calicelor
- gradul V - reflux cu dilatație severă de ureter, pelvis și calice.

Gradele IV și V de reflux poartă numele de reflux dilatant, având în vedere ectazia impresionantă a sistemului uretero-pielo-caliceal.

Scintigrafia renală cu DMSA are două indicații principale:

- identificarea și monitorizarea cicatrizării renale;
- instrument de diagnostic al episoadelor de pielonefrită acută.

În ultimul timp, tomografia computerizată cu emisie unică de fotoni (SPECT) tinde să ofere o rezoluție și o precizie mai mare în detectarea cicatrizării renale.

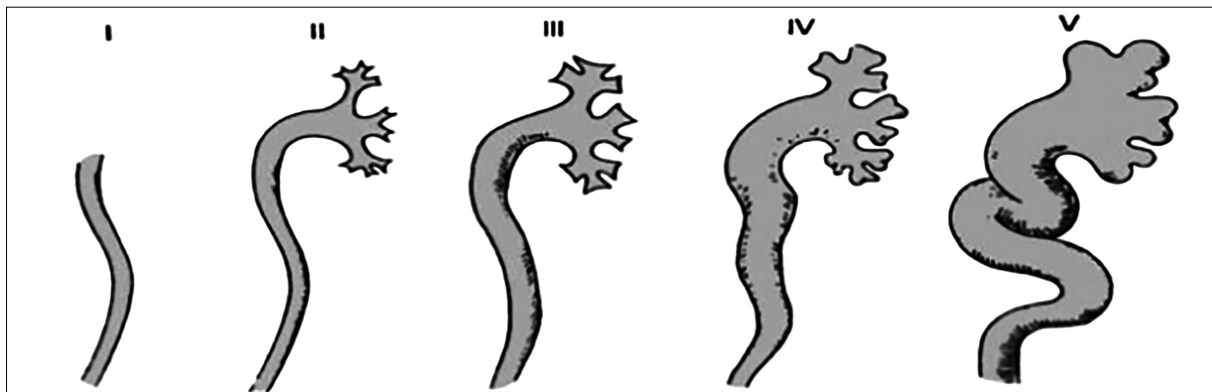


Fig. 1. Gradele de reflux vezico-ureteral

Date clinice.

Simptomatologia este variabilă: de la pacienți asimptomatici până la sensibilitate abdominală, în flancuri și posibilă palpabilitate a rinichilor. Diagnosticul depinde, în esență, de investigațiile imagistice.

Imagistica.

Imagistica este baza diagnosticului și a managementului RVU: ultrasonografia renală și vezicală, uretrocistografia micțională (VCUG). Imagistica este indicată la toți copiii mai mici de 5 ani, copii de orice vârstă cu ITU febrilă și băieți de orice vârstă cu ITU. În plus, copiii cu hidronefroza identificată prenatal trebuie evaluați postnatal.

Utilizarea scintigrafiei cu acid dimercaptosuccinic

Cistoscopia a fost considerată mult timp a fi un element de bază de evaluare pentru RVU. S-a crezut că poziția și forma orificiilor ureterale sunt corelate cu gradul și prognosticul RVU. Cistoscopia este uneori efectuată în momentul intervenției chirurgicale de reimplant ureteral pentru a identifica anomalii anatomice suplimentare, cum ar fi duplicarea și ectopia ureterală. Cu toate acestea, în evaluarea RVU nu este necesară cistoscopia.

Tratament.

Tratamentul copiilor cu RVU are ca scop prevenirea infecțiilor renale, afectării rinichilor și a complicațiilor leziunilor renale. Opțiunile de tratament includ supravegherea, terapia medicală și terapia chirurgicală. Walker a

rezumat principiile generale ale managementului la copiii cu RVU, după cum urmează:¹⁵

- rezoluția spontană a RVU este frecventă la copiii mici, dar este mai puțin frecventă la pubertate;
- este puțin probabil ca refluxul sever să se rezolve spontan;
- refluxul steril, în general, nu duce la nefropatie de reflux;
- profilaxia cu antibiotice pe termen lung la copii este sigură;
- chirurgia pentru corectarea RVU este salvatoare.

Rezolvarea RVU depinde de numeroși factori, inclusiv vârsta, sexul, gradul de reflux, episoadele de ITU din istoricul personal, precum și alți factori. În general, RVU de grad scăzut (grad I-II) are rate mari de rezoluție spontană (de obicei > 80%).

Deși nu s-au efectuat studii care să stabilească eficacitatea antibioterapiei profilactice pentru prevenirea ITU sau a cicatrizării renale, câteva decenii de practică clinică au demonstrat că profilaxia antibiotică este de obicei bine tolerată, iar clinicienii ar prefera, de obicei, să ofere cel puțin un tratament decât să nu ofere niciunul.

Tratamentul medical cu antibiotice profilactice rămâne elementul principal al managementului inițial al RVU. Deoarece RVU se rezolvă spontan la majoritatea copiilor, managementul medical permite ca istoricul natural să își urmeze cursul, oferind, în același timp, o măsură de protecție împotriva ITU recidivante și a leziunilor renale.

Profilaxia trebuie începută odată ce un copil a finalizat tratamentul ITU inițial, de atac, și continuată cel puțin până când imagistica evidențiază RVU. Dacă nu se observă RVU, profilaxia este întreruptă. Dacă RVU este prezent, antibioticele profilactice sunt continuate până când este prezentă una din următoarele situații:

- RVU s-a rezolvat spontan
- RVU este corectat chirurgical
- vârsta mare, când profilaxia nu mai este considerată necesară.

Practic, toți copiii cu diagnostic de reflux de gradele I-IV, precum și unii cu reflux de gradul V, necesită tratament antibiotic, cu doză la o pătrime din doză terapeutică de atac. Urmărirea imagistică se face cu ultrasonografie renală și VCUG la fiecare 12-18 luni.

La băieții cu RVU persistent, care nu au avut ITU recurente, antibioticele sunt deseori întrerupte pe măsură ce băieții se apropie de pubertate.

Rolul profilaxiei antibiotice nu este pe deplin elucidat. Mai multe studii nu au reușit să găsească nicio evidență de scădere a incidenței ITU la copiii cu RVU care primesc antibiotice.

În 2014, au fost publicate rezultatele studiului Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR).¹ Acest studiu randomizat, controlat, a arătat că profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol a fost asociată cu o scădere cu aproximativ 50% a incidenței ITU recidivante la copiii cu RVU, în comparație cu placebo. Nu

a fost observată însă nicio diferență de cicatrizare renală între grupurile de studiu.¹

Unii autori au sugerat că profilaxia continuă cu doze reduse de antibiotice poate avea un efect negativ asupra creșterii copiilor cu RVU.⁷ Cu toate acestea, alte studii nu au găsit nicio dovadă că profilaxia afectează creșterea în greutate.⁵ Controversele privind profilaxia antibiotică pentru ITU există încă, în ciuda faptului că rolul antibioticelor în tratamentul acut al ITU nu este discutabil, și că neinstituirea antibioterapiei adecvate în ITU este asociată cu cicatrizare renală.

Tehnica endoscopică. Cea mai amplă schimbare în tratamentul RVU a fost creșterea rapidă a utilizării tratamentului endoscopic, cu dextranomer/copolimer al acidului hialuronic (DHA).¹² Beneficiile tratamentului endoscopic sunt: timp procedural scurt, morbiditate scăzută, rată de succes comparabilă cu tehnica deschisă și păstrarea opțiunii pentru reparații chirurgicale deschise ulterioare.

Unii clinicieni pledează pentru tratamentul endoscopic ca tratament inițial pentru RVU recent diagnosticat. Tehnicile endoscopice implică injectarea unei substanțe voluminoase în peretele posterior muscular al joncțiunii ureterovezicale. Efectul „bulking” rezultă comprimarea lumenului ureteral și oferă un substitut pentru susținerea musculară normală a ureterului transmural. O metaanaliză a peste 5.000 de pacienți care au urmat un tratament endoscopic cu injectare a constatat o rată de succes de 74% după o injecție și 85% după mai multe injecții.⁶ Majoritatea studiilor au stabilit că ratele de succes sunt mai mici la pacienții cu grade mari de RVU (adică, foarte probabil, pacienții care au nevoie de chirurgie antireflux): 63% după o injecție pentru RVU de gradul IV.⁶

Copolimerul polialcoolic poliacrilat (PPC) a fost studiat ca agent de încărcare alternativ.^{3,9,16} Rezultatele sugerează că PPC este asociat cu rate de succes mai mari decât DHA, dar cu un risc mai mare de obstrucție JUV.

Copiii care urmează tratament antireflux endoscopic au nevoie de urmărire continuă. Ei necesită imagini postprocedurale, inclusiv VCUG la 3-4 luni. Pacienții trebuie să continue profilaxia antibiotică până la confirmarea rezoluției RVU.

Studiile privind injecția endoscopică de DHA au descoperit că 25% dintre copiii cu RVU considerat vindecat la VCUG inițial (la 3-4 luni) au recidivat la VCUG de la 12 luni. Motivele eșecului tardiv al terapiei endoscopice sunt incerte, dar pot include reabsorbția materialului injectat, migrarea materialului injectat sau factori secundari care țin de pacient. Unii clinicieni recomandă VCUG suplimentar la 12-18 luni după tratamentul endoscopic din cauza îngrijorărilor legate de durabilitatea implantului DHA. Efectele adverse întârziate ale terapiei antireflux DHA par a fi mai puțin frecvente. Cu toate acestea, unele studii au observat că implanturile DHA se pot calcifica producând un aspect înșelător la examinarea computer tomografică.

Chirurgia antireflux deschisă.

Indicațiile includ următoarele:

- ITU febrilă avansată, în ciuda profilaxiei antibiotice adecvate;

- reflux sever (gradul V sau gradul IV, bilateral), care este puţin probabil să se rezolve spontan, mai ales dacă este prezentă cicatrizarea renală;
- reflux uşor sau moderat la sexul feminin ajuns la pubertate, în ciuda mai multor ani de observaţie;
- nerespectarea tratamentului antibiotic profilactic sau a programelor de supraveghere;
- aspect renal de cicatrice noi.

Practic, tehnica antireflux deschisă implică reconstrucţia JUV pentru a crea un tunel submucos prelungit pentru ureter, care funcţionează ca o valvă unidirecţională pe măsură ce vezica se umple.

Deşi mai multe studii au arătat că o intervenţie chirurgicală antireflux scade incidenţa pielonefritei, studiile randomizate ale profilaxiei antibiotice versus terapia chirurgicală plus profilaxia antibiotică nu au arătat diferenţe în dezvoltarea ITU afebrile, cicatrizare renală sau insuficienţa renală.

Reparaţie intravezical .  n abordarea intravezical , vezica este deschisă anterior printr-o incizie abdominală mică.

printr-un tunel submucos, iar meatul este suturat într-o nouă poziţie la capătul tunelului. Rata de succes raportată cu această tehnică se situează, de asemenea, în intervalul 97-99%.

Reparaţie extravezical . Abordarea extravezical  a fost dezvoltată în efortul de a evita timpul  i morbiditatea asociată cu cistotomia  i anastomoza ureterală necesară pentru reparaţia intravezical . Este deosebit de utilă la pacienţii cu reflux unilateral. Reparaţia Lich-Gregoire abordează vezica prin retroperitoneu. Deşi rezultatele timpurii au fost dezamăgitoare, experienţa  i modificările ulterioare au demonstrat rate de succes comparabile cu cele ale tehnicilor intravezicale standard. O complicaţie a abordării extravezicale este retenţia urinară postoperatorie, care se rezolvă, în general, în mod spontan.

Implantarea ureterală laparoscopică asistată de robot

Deşi reimplantarea ureterală deschisă este în continuare standardul de aur chirurgical în tratamentul RVU, există o opţiune pentru reimplantarea ureterală laparoscopică asistată robotic (RALUR).^{2,14}

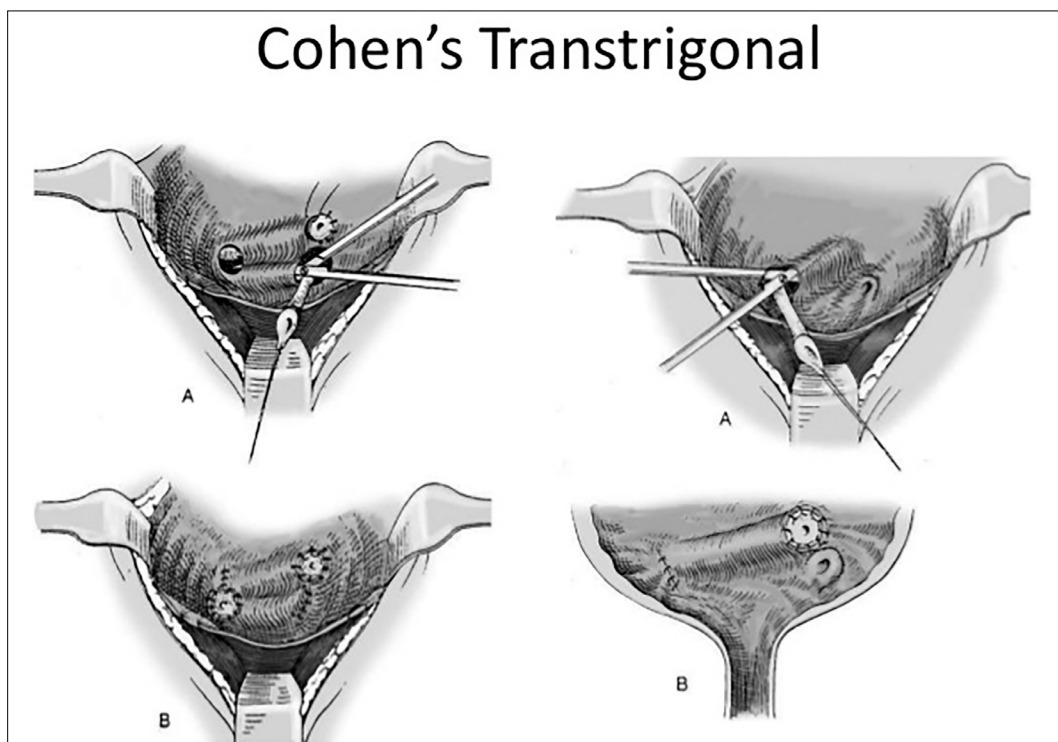


Fig. 2. Tehnica chirurgicală Cohen

Ureterele sunt separate de inserţiile lor la muşchii vezicii urinare  i ţesutul conjunctiv  i se repoziţioneaz  sub un tunel submucosal pentru a crea raportul 5:1 necesar.

Procedura Politano-Leadbetter, dezvoltată în anii '50, este operaţia prototip intravezical . Această procedură are o rată de succes de 97-99%.

Procedura a suferit modificări în timp prin tehnica  ncruciat  Cohen (figura 2), care este probabil cea mai populară reparaţie intravezical  efectuată astăzi.  n această reparaţie, se foloseşte hiatusul muscular original, dar ureterul este disecat de inserţiile sale  i tras prin trigon

Monitorizare pe termen lung.

Copiii cu tratament medical pentru RVU sunt monitorizaţi anual. Evaluarea de rutină include examenul complet de urină  i urocultura, imagistica adecvată  i măsurarea tensiunii arteriale.

După corecţia chirurgicală a RVU, pacienţii sunt monitorizaţi în clinică la 2-6 s pt m ni de la externare, prin scintigrafie renală pentru a exclude obstrucţia tractului superior. Pacienţii continuă să primească antibiotice profilactice până la a doua vizită, după 3-6 luni postoperator, moment în care se efectuează VCUG.

Concluzii.

Refluxul vezicoureteral este o afecțiune anatomică și funcțională care predispune, pe de o parte, la infecție urinară, pe de altă parte la cicatrizare renală. Simptomatologia este nespecifică, standardul de diagnostic fiind asigurat de explorarea imagistică, în funcție de care se stabilesc și gradele de severitate ale refluxului vezico-ureteral. Mijloacele terapeutice sunt stabilite ținând cont de severitatea refluxului: medical – profilaxie antibiotică, corecție chirurgicală endoscopică sau deschisă. Managementul se face etapizat, în funcție de gradul refluxului și rezolvarea terapeutică.

Bibliografie

1. **RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, and colab. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014 June 19. 370 (25): 2367-76. [Medline] [Text complet]
2. Boysen WR, Akhavan A, Ko J, Ellison JS, et al. Prospective multicenter study on robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation (RALUR-EV): Outcomes and complications. *J Pediatr Urol*. 2018 14 June (3): 262.e1-262.e6. [Medline]
3. De Badiola FI, Soria R, Vagni RL, et al. Results of Treatment of Grades IV and V Vesicoureteral Reflux with Endoscopic Injection of Polyacrylate Polyalcohol Copolymer. *Front Pediatr*. 2013. 1:32. [Medline]
4. Edmondson JD, Alpert SA, Hanna MK, et al. Multi-institutional experience with PIC cystography--incidence of occult vesicoureteral reflux in children with febrile urinary tract infections. *Urology*. 67 Mars 2006 (3): 608-11. [Medline]
5. Edmonson MB, Eickhoff JC. Weight Gain and Obesity in Infants and Young Children Exposed to Prolonged Antibiotic Prophylaxis. *JAMA Pediatr*. 2017 Feb 1. 171 (2): 150-156. [Medline]
6. Elder JS, Caldamone AA, Cendron M, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol*. 2006 Feb 175 (2): 716-22. [Medline]
7. Guidos PJ, Arlen AM, Bonnett MA, et al. Impact of continuous low-dose antibiotic prophylaxis on growth in children with vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol*. 2018 July 23. [Medline]
8. Hunziker M, Colhoun E, Puri P. Renal cortical abnormalities in siblings of index patients with vesicoureteral reflux. *Pediatrics*. 2014 133 April (4): e933-7. [Medline]
9. Kocaoglu C. Endoscopic treatment of grades IV and V vesicoureteral reflux with two bulking substances: Dextranomer hyaluronic acid copolymer versus polyacrylate polyalcohol copolymer in children. *J Pediatr Surg*. 51 October 2016 (10): 1711-5. [Medline]
10. Lee YJ, Lee JH, Park YS. Risk Factors for Renal Scar Formation in Infants With First Episode of Acute Pyelonephritis: A Prospective Clinical Study. *J Urol*. 2012 Mars 187 (3): 1032-6. [Medline]
11. Ransley PG, Risdon RA. Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the acute pyelonephritic scar. *Kidney Int*. 1981 December 20 (6): 733-42. [Medline]
12. Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. *Pediatrics*. 2010 May. 125 (5): 1010-9. [Medline]
13. Smellie JM, Bryant TN, Prescod NP, et al. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol*. 1998 12 November (9): 727-36. [Medline]
14. Timberlake MD, Peters CA. Current status of robotic-assisted surgery for the treatment of vesicoureteral reflux in children. *Curr Opin Urol*. 2017 27 January (1): 20-26. [Medline]
15. Walker RD. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children. Gillenwater JY, Grayhack JT, eds. *Adult and pediatric urology*. 3. ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1996. 2259-96
16. Warchol S, Bombiński P, Krzemień G, et al. 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. [Medline]
17. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). The International Reflux Study in Children. *J Urol*. 1992 14 November (5 Pt 2): 1667-73. [Medline]