

ANGELA CIUNTU^{1,3}, NINEL REVENCO^{1,3}, JANA BERNIC^{2,3},
TATIANA CALISTRU¹, TATIANA BUZURNIUC¹

EVOLUȚIA REFLUXULUI VEZICURETERAL ASOCIAT CU DISFUNCȚIE A VEZICII URINARE LA COPIL (CAZ CLINIC)

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

²Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”,

³IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

EVOLUTION OF VESICURETERAL REFLUX ASSOCIATED WITH BLADDER DYSFUNCTION IN CHILDREN (CLINICAL CASE)

Key words: vesicoureteral reflux, urinary tract infection, renal scarring, chronic kidney disease.

Vesicoureteral reflux (VUR) is the most common uropathy in children and is characterized by the retrograde passage of urine from the bladder into the upper urinary tract. Ongoing monitoring of the overall health and disease progression in patients with VUR and bladder-bowel dysfunction (BBD), early administration of antibacterial treatment will prevent long-term renal damage and the development of complications such as renal scarring, hypertension and end-stage renal disease (ESRD).

РЕЗЮМЕ

ЭВОЛЮЦИЯ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА, СВЯЗАННОГО С ДИСФУНКЦИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, инфекции мочевых путей, рубцовые изменения в почечной паренхиме, хроническая болезнь почек.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) является наиболее распространенной уропатией ребенка, для которого характерен ретроградный заброс мочи из мочевого пузыря в верхние мочевые пути. Повреждение почек и развитие осложнений таких как рубцовые изменения в почечной паренхиме, артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек (ХБП) терминальной стадии может быть предотвращено применением на ранних стадиях антибактериального лечения и постоянным мониторингом состояния здоровья и развития заболевания у пациентов с ПМР и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НДМП).

REZUMAT

Cuvinte-cheie: reflux vezicoureteral, infecții ale tractului urinar, cicatrice renale, boală renală cronică.

Refluxul vezicoureteral (RVU) este cea mai frecventă uropatie a copilului și se caracterizează prin trecerea retrogradă a urinei din vezica urinară în tractul urinar superior. Monitorizarea permanentă a stării de sănătate și a evoluției bolii la pacienții cu RVU și disfuncție neurogenă a vezicii urinare (DVU), aplicarea tratamentului antibacterian precoce permite prevenirea leziunilor renale pe termen lung și dezvoltarea complicațiilor prin cicatrice renale, hipertensiune arterială și boală renală cronică (BRC) terminală.

Introducere. Refluxul vezicoureteral (RVU) este cea mai frecventă afecțiune a copilului. Ea se caracterizează prin fluxul retrograd de urină acumulată în vezica urinară spre calicele renale sau către rinichi (reflux intrarenal) prin unul sau ambele uretere din cauza incompetenței mecanismului de valvă al joncțiunii uretero-vezicale sau ca urmare a anomaliilor anatomice la nivelul vezicii urinare și al uretrei posterioare [1, 2].

În funcție de etiologie, RVU poate fi clasificat în două tipuri: primar și secundar. RVU primar se dezvoltă ca urmare a unui mecanism de prevenire deteriorat sau imatur din cauza anomaliilor congenitale anatomice sau funcționale. RVU secundar se datorează unui defect al acestui mecanism de prevenire cauzat de obstrucția organică și/sau disfuncția neurologică (valvă uretrală posterioară, diverticul uretral anterior, hipoplazie uretrală și vezică neurogenă) la nivelul tractului urinar inferior [3].

În funcție de momentul apariției, RVU poate fi *pasiv* – apare la umplerea pasivă a vezicii urinare, indiferent de timpul micțiunii, *activ* – apare în timpul golirii vezicii urinare, și *mixt* – se înregistrează și în timpul umplerii vezicii urinare, și în timpul micțiunii. Conform clasificării efectuate de Grupul Internațional de Studiu al RVU, există cinci grade de reflux, în funcție de umplerea retrogradă a sistemului colector renal și de gradul dilatării acestuia [4].

RVU apare la 36-56% dintre copiii cu infecții ale tractului urinar (ITU), iar rata de detecție crește odată cu vârsta mai timpurie a debutului ITU; RVU a fost detectat la 70% din pacienții cu ITU dacă debutul a fost la vârsta fragedă, 25% cazuri – debutul la vârsta de 4 ani, 15% – debutul la vârsta de 12 ani și, respectiv, 5,2% la vârsta adultă.

RVU apare în mai mult de 46,0% cazuri, fiind o complicație frecventă a malformațiilor renourinare la pacienții cu ureter dublu și în 16,1% cazuri la cei cu obstrucție a joncțiunii pielo-ureterale. Studii prin metaanaliză au demonstrat că 24% din 770 de pacienți cu agenezie renală unilaterală au prezentat RVU [5].

RVU constituie un factor de risc pentru pielonefrită recurentă și cicatrice renale ulterioare [6]. Riscul de cicatrice renale crește odată cu severitatea refluxului. Conform studiului *Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux* (RIVUR), a existat o creștere a cicatricelor renale ulterioare, detectate prin scintigrafia renală cu acid dimercaptosuccinic (DMSA), cu o rată de la 4 până la 11% după 2 ani de supraveghere medicală [7].

Metaanaliza studiilor recente a demonstrat că prevalența disfuncției vezicii urinare la pacienții cu RVU primar a variat de la 18 la 91% [8, 9].

Scopul studiului este de a prezenta particularitățile clinico-evolutive ale refluxului vezicoureteral, asociat cu disfuncția vezicii urinare.

Material și metode. Un pacient, în vârstă de 11 ani de sex masculin, a fost internat în IMSP IM și C cu acuze la febră (până la 39°C), disurie, dureri suprapubiene,

micțiuni rare, senzație de disconfort la urinare. Potrivit anamnezei bolii, copilul este bolnav timp de 5 ani, când au apărut primele simptome ale bolii: febră până la 39-40°C, dureri abdominale și suprapubiene, micțiuni rare, fiind examinat uro-nefrologic și stabilit diagnosticul clinic de reflux vezicoureteral bilateral, gradul I, pielonefrită recidivantă, funcția rinichilor păstrată. A urmat tratament cu uroseptice. Copilul provine din a III-a sarcină, a III-a naștere, născut la termenul de 40 de săptămâni, cu greutatea la naștere de 3750 g și lungimea 55 cm. Examenul clinic relevă tegumente roz-pale, curate. Auscultativ, zgomotele cardiace sunt clare, ritmice, sonore. FCC – 72 b/min, T/A – 105/75 mmHg. La palpație, abdomenul suplu, moale, sensibil în regiunea suprapubiană. Semnul Giordano – pozitiv, preponderent pe dreapta. Micțiunile rare (2-3 ori 24 h), cu efort; senzație de disconfort la urinare.

Rezultate. Hemoleucograma: hemoglobina – 120 g/l; eritrocite – $4,0 \times 10^{12}/L$; IC – 0,92; leucocite – $9,2 \times 10^9/L$; nesegmentate – 9%; segmentate – 51%; eozinofile – 4%; limfocite – 32%; monocite – 4%; VSH – 9 mm/h. Analiza biochimică a sângelui: ureea – 6,7 mmol/l; creatinina – 46 mmol/l; rata de filtrație glomerulară (RFG) – 105 ml/min/1,73 m². Sumarul urinei pe fondul tratamentului cu uroseptice – fără modificări. Urocultura: creștere bacteriană nu se atestă. Ultrasonografia tractului urinar: rinichiul drept 86 x 41 mm, parenchimul – 12 mm, bazinetul pe dreapta – 10 mm, ureter jos – 7 mm; rinichiul stâng – 104 x 44 mm, parenchimul – 12 mm, bazinetul – 14 mm, ureter jos – 12 mm, multiple ecouri liniare în vezica urinară, pereții cu contur dublu.

Cistoureterografia micțională: La umplerea pasivă a vezicii urinare date de RVU nu se decelează. În timpul micțiunii se înregistrează RVU, gr. V pe dreapta, gr. II pe stânga, activ. Uretra contrastată, fără modificări patologice (fig. 1).

Urografia intravenoasă, proba ortostatică: Sistemul calice-bazinet bilateral dilatat, deformat. Uretere contrastate, hipotone bilateral. Ureterohidronefroză bilaterală, gr. II pe dreapta, gr. III pe stânga (fig. 2).

Scintigrafia dinamică renală: Rinichiul stâng se vizualizează în loc tipic, conturul clar, mărit în dimensiuni. Repartizarea PRF neregulată pronunțată, nivelul de acumulare normal. Procesul filtrării glomerulare și evacuării RF-ului încetinit. Reținerea îndelungată a PRF în calice, bazinet și de-a lungul ureterului. Rinichiul drept se vizualizează în loc tipic, conturul clar, mărit în dimensiuni. Repartizarea PRF neregulată, nivelul de acumulare scăzut moderat. Reținerea îndelungată a PRF în calice, bazinet și de-a lungul ureterului.

Datele evolutive, clinice și paraclinice au permis stabilirea diagnosticului clinic: Reflux vezicoureteral bilateral, gradul V pe dreapta, gradul II pe stânga. Ureterohidronefroză bilaterală, gradul II pe dreapta, gradul III pe stânga. Pielonefrită cronică, evoluție recidivantă cu dereglarea funcției de filtrație și excreție. Nefroscleroză pe dreapta. Vezică urinară neurogenă hipotonică, hiporeflexă.

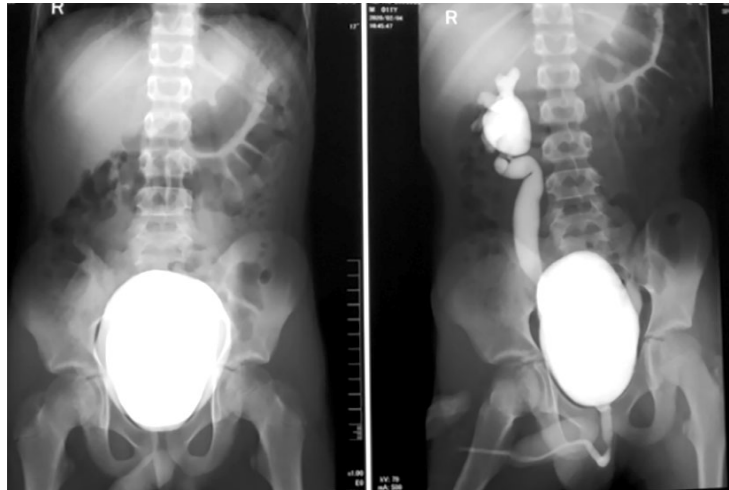


Fig. 1. Cistouretrografie micțională. La umplerea pasivă a vezicii urinare date de RVU nu se decelează. În timpul micțiunii se înregistrează RVU, gr. V pe dreapta, gr. II pe stânga, activ. Uretra contrastată, fără modificări patologice



Fig. 2. Urografie i/v, proba ortostatică. Sistemul calice-bazinet bilateral dilatat, deformat. Uretere contrastate, hipotone bilateral. Ureterohidronefroza bilaterală, gr. II pe dreapta, gr. III pe stânga

A fost administrat tratament cu cefotaxim, furagin, neiromidin, aevit, nefroprotectoare. Cu ameliorare clinico-paraclinică copilul a fost externat la domiciliu, indicându-se continuarea tratamentului cu uroseptice și nefroprotectoare, monitorizarea sedimentului urinar și a funcției renale.

Pentru evaluarea clinico-paraclinică și aprecierea tacticii de tratament pacientul a fost internat repetat în serviciul de urologie al IMSP, IMȘC, CNȘP de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”. Cistografia micțională a determinat faza de umplere a vezicii urinare cu contur neregulat, dublu al vezicii urinare, ceea ce relevă persistența vezicii urinare neurogene (fig. 3). Cistografia micțională efectuată în timpul micțiunii a evidențiat conturul regulat al vezicii urinare; reflux vezicoureteral nu a fost înregistrat.

Uretra era contrastată pe tot traiectul, fără modificări patologice evidente (fig. 4).



Fig. 3. Cistografie micțională. Contur dublu, neregulat al vezicii urinare



Fig. 4. Cistografie micțională. Reflux vezicoureteral nu se înregistrează. Uretra contrastată pe tot traiectul

Pacientul a fost externat la domiciliu cu ameliorare clinicoparaclinică și următoarele recomandări: Regim forțat al urinării la fiecare 2-3 ore, cu excepția perioadei nocturne, Furagini 1-2 mg/kg/24h, nefroprotectoare, Neiromidin, electroforeză în regiunea vezicii urinare cu Sol. Prozerine 0,01% nr. 10, Stimularea vezicii urinare cu unde sinusomolare nr. 10 și reevaluare în dinamică după 3 luni.

Discuții. Datele unei metaanalize a nouă studii observaționale ce au inclus 1280 de copii cu ITU primare, au evidențiat un risc mai mare de cicatrice renale la copiii cu RVU, comparativ cu copiii fără RVU (41% vs 17%), riscul majorându-se odată cu creșterea gradului RVU. Prezența RVU gradul IV sau V a fost cel mai puternic predictor al cicatricelor renale, deși doar 4% dintre pacienți au prezentat acest grad de reflux [10].

Conform mai multor studii clinice, screeningul cu ultrasunete al rinichilor în 46-60% cazuri nu a detectat anomalii renourinare la pacienții cu RVU, ele fiind detectate doar la cistografia micțională. Precizia diagnosticării RVU bazată pe prezența/absența anomaliilor la ultrasonografia renală este redusă, având o sensibilitate de 18-46%, specificitate de 76-88%, valoare predictivă pozitivă de 24-66% și valoare predictivă negativă de 71-83% [11]. Cistografia micțională este standardul principal utilizat în diagnosticarea RVU. Oferă informații anatomice detaliate, permițând determinarea prezenței/absenței RVU, precum și date privind gradul de severitate în funcție de clasificarea internațională. Scintigrafia renală ^{99m}Tc-DMSA reprezintă un test de imagistică standard, utilizat pentru diagnosticarea afectării parenchimului renal și evaluarea funcției renale divizate și a cicatricelor renale la pacienții cu RVU [1]. Rata de rezoluție spontană a RVU la copiii cu vârste cuprinse între 1-4 ani a fost de 50%, cu o rată ușor mai mare pentru fete; rata a constituit 71% dacă RVU a fost de gradele I-III și 28% în cazul RVU de gradele IV-V; rata de rezoluție a fost ridicată la sugari, iar RVU a fost rezolvat cu o rată anuală de 9% după vârsta fragedă. De asemenea, supravegherea timp de 2 ani a demonstrat o rată de rezoluție spontană de 51% (72% pentru gradul I, 61% pentru gradul II, 49% pentru gradul III și 32% pentru gradul IV-V). Rata de rezoluție a fost mai mare atunci când gradul RVU era mai mic, RVU era bilateral (comparativ cu tipul unilateral), pacienții aveau vârste mai mici și RVU a fost detectat prin screening la pacienții cu hidronefroza fetală sau RVU familial suspectat [1].

Studii recente au demonstrat eficacitatea profilaxiei antibacteriene continue (PAC) în reducerea ITU recurente și importanța identificării RVU ca rezultat al ITU. O metaanaliză a șase studii care au evaluat eficacitatea PAC în rândul copiilor cu RVU fără dilatație (gradele I-II) și RVU dilatativ (gradele III-IV) a constatat că profilaxia cu antibiotice conferă un efect protector în ITU recurente la copiii cu RVU de grad înalt și scăzut [12].

Conform studiului *Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux* (RIVUR), cel mai mare studiu controlat, dublu orb, multicentric, efectuat la copiii cu vârsta cuprinsă între 2-27 de luni cu RVU de gradele I-IV, aflați la prima sau a doua ITU febrilă/asimptomatică, profilaxia ar trebui să aibă un caracter selectiv, bazat pe riscul de recurență al ITU. Astfel rata incidenței noilor cicatrice renale este identică în grupul copiilor cu sau fără profilaxie. Conform rezultatelor acestui studiu, profilaxia antibacteriană reduce riscul recurențelor cu 50%, în special la copiii cu ITU febril sau RVU dilatativ [7].

Un alt studiu, realizat de Hari și colab., a dat rezultate opuse metaanalizei. Astfel, datele studiului nominalizat au evidențiat o creștere cu 14,8% a riscului absolut de ITU la copiii care au fost supuși profilaxiei continue cu trimetoprim-sulfametoxazol, în comparație cu copiii care au primit placebo [13].

Cea mai recentă revizuire Cochrane asupra intervențiilor în RVU primar relevă că profilaxia cu antibiotice a avut o influență nesemnificativă asupra riscului de afectare renală pe termen lung la pacienții cu RVU monitorizați prin scanarea cu DMSA [14].

Studiile efectuate de Shaikh și colab. au demonstrat că pacienții cu RVU în asocieră cu disfuncții ale vezicii urinare (DVU) au cea mai mare rată de ITU recurente, comparativ cu cei cu RVU sau DVU [15]. O metaanaliză recentă a relevat un risc aproape de două ori mai mare al ITU recurente la pacienții cu RVU și DVU coexistente, comparativ cu pacienții ce prezentau doar RVU [9].

Reanalizând datele trialului RIVUR, Wang și colab. au arătat că profilaxia cu antibiotice este mai benefică în grupul de pacienți cu DVU, comparativ cu grupul fără DVU. Astfel, este extrem de importantă evaluarea copiilor pentru depistarea DVU în grupul care prezintă ITU, chiar și în prezența altor factori de risc anatomici, înainte de a decide strategia de management [16].

După rezoluția RVU, fie spontan sau prin intervenție chirurgicală, evaluarea clinicoparaclinică, inclusiv monitorizarea tensiunii arteriale, taliei, greutateii, funcției renale și a sumarului urinei, este recomandată anual, în cazul modificărilor anormale renale prezente la ultrasonografia renală sau la scanarea cu DMSA [17].

Concluzii. RVU și DVU sunt factori de risc pentru ITU recurente, mai ales atunci când apar în combinație. Monitorizarea permanentă a stării de sănătate și a evoluției bolii la pacienții cu RVU și DVU, aplicarea tratamentului antibacterian va permite prevenirea leziunilor renale pe termen lung și dezvoltarea complicațiilor prin cicatrice renale, hipertensiune arterială și boală renală cronică (BRC) terminală. Strategiile de prevenire a ITU recurente la pacienții cu RVU includ profilaxia antimicrobiană și tratamentul DVU.

BIBLIOGRAFIE

1. Miyakita H., Hayashi Y., Mitsui T., et al. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteralreflux. *International Journal of Urology*.2020; 27: 480-490.
2. Antoine E. Khoury., Darius J. Băgli. Vesicoureteral Reflux. Campbell Wallsh Urology. 2016; Chapter 137: 11^a Edition.
3. Khoury AE., Beagli DJ. Vesicoureteral Reflux. Campbell-Walsh Urology, Vol. 4, 10th edn. Philadelphia, Saunders. 2011, p.704.
4. Lebowitz RL., Olbing H., Parkkulainen KV., et al. International Reflux Study in Children: international system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol*. 1985;15:105-9.
5. Westland R., Schreuder MF., Ket JC., van Wijk JA. Unilateral renal agenesis:a systematic review on associated anomalies and renal injury.*Nephrol.Dial. Transplant*.2013;28: 1844-55.
6. Mattoo TK., Chesney RW., Greenfield SP., et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11:54.
7. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A., Greenfield SP., et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014; 370:2367.
8. Gaither TW., Cooper CS., Kornberg Z., Baskin LS., Copp HL. Risk factors for the development of bladder and bowel dysfunction. *Pediatrics*.2018; 141:e20172797.
9. Meena J., Mathew G., Hari P., et al.Prevalence of Bladder and Bowel Dysfunction in Toilet-Trained Children With Urinary Tract Infection and/or Primary Vesicoureteral Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis.*Front. Pediatr*.2020Mar 31;8:84.
10. Shaikh N., Craig JC., Rovers MM., et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr*. 2014; 168:893.
11. Kovanlikaya A., Kazam J., Dunning A., et al. The role of ultrasonography in predicting vesicoureteral reflux. *Urology*. 2014;84: 1205-10.
12. de Bessa J. Jr., de Carvalho Mrad F. C., Mendes E.F. et al. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2015; 193(5Suppl): 1772-7.
13. Hari P., Hari S., Sinha A. et al. Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2015;30: 479.
14. Williams G., Hodson EM., Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 20;2:CD001532.
15. Shaikh N., Hoberman A., Keren R., et al. Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction. *Pediatrics*.2016. 137:e20152982.
16. Wang ZT., Wehbi E., Alam Y., Khoury A. A reanalysis of the RIVUR trial using a risk classification system. *J Urol*.2018;199:1608-14.
17. Peters CA., Skoog SJ., et al. Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *AUA Journals*. 2017,p.30.