

Ευστάθιος Κουλουρίδης
Παθολόγος - Νεφρολόγος
Δ/ντής Μ.Τ.Ν. - Γ.Ν. Κέρκυρας

Κυστεοουρητηρική Παλινδρόμηση - Ουρολοιμώξεις Παιδικής ηλικίας - Χρόνια Πυελονεφρίτις

I. Κυστεοουρητηρική Παλινδρόμηση

Ο όρος κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ) υποδηλώνει την παλινδρόμηση ούρων στον ένα ή και στους δύο ουρητήρες, σε άλλοτε άλλο ύψος, κατά την διάρκεια της ούρησης.

Η διαταραχή αυτή αποτελεί την συχνότερη αιτία υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων κατά την παιδική ηλικία. Η σημασία της οφείλεται στο γεγονός ότι ανευρίσκεται σε ποσοστό 100 % σε όλες τις περιπτώσεις ατροφικής πυελονεφρίτιδας η οποίες διαγιγνώσκονται κατά την ενήλικη ζωή.

Στον φυσιολογικό άνθρωπο, σε όλες τις φάσεις της ζωής του, από την ενδομήτριο μέχρι την ενηλικίωση, δεν παρατηρείται παλινδρόμηση ούρων στους ουρητήρες χάρις στην παρουσία βαλβιδικού μηχανισμού ο οποίος αποφράσσει τα στόμια των ουρητήρων καθώς η κύστη γεμίζει με ούρα, στα μεσοδιαστήματα των ουρήσεων, και συσπάται για να κενωθεί κατά την ούρηση.

Η παλινδρόμηση των ούρων προλαμβάνεται χάρις στην ειδική ανατομική σχέση της τελικής μοίρας του ουρητήρα και του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης. Συγκεκριμένα το κυστικό άκρο του ουρητήρα εισέρχεται λοξά στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης και πορεύεται κάτω από τον κυστικό βλεννογόνο πριν εκβάλει στο εσωτερικό της.

Αποτέλεσμα της ανατομικής αυτής σχέσης είναι ότι καθώς η κύστη γεμίζει με ούρα πιέζεται η υποβλενογόνια μοίρα του ουρητήρα και αποφράσσεται ο αυλός του. Επιπρόσθετα κατά την διάρκεια της ούρησης η σύσπαση της μυϊκής στήβας της κύστης (εξωστήρας μυς) στραγγαλίζει το ενδοτοιχωματικό τμήμα του ουρητήρα, μειώνοντας συγχρόνως το μήκος του, και το αποφράσσει εντελώς.

Κατά τα ανωτέρω γίνεται εμφανές ότι η φυσιολογική σχέση του ενδοκυστικού τμήματος του ουρητήρα με την ουροδόχο κύστη παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην λειτουργία του συγκεκριμένου βαλβιδικού μηχανισμού. Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά την βρεφική ηλικία το μήκος της ενδοκυστικής μοίρας του ουρητήρα είναι μόλις 5 χιλιοστά και συνεχίζει αυξανόμενο μέχρι το 12ο έτος της ηλικίας οπότε και φθάνει στο τελικό μήκος των 13 χιλιοστών που έχει στον ενήλικα.

Οι διαταραχές της ενδοκυστικής πορείας του ουρητήρα αποτελούν την συχνότερη αιτία κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης. Οι συχνότερα απαντώμενες στα νεογέννητα και τα παιδιά είναι η απουσία, ολική ή μερική, της ενδοκυστικής μοίρας του ουρητήρα¹. Επίσης η παρουσία παραουρητηρικού εκκολπώματος της κύστης αλλά και η ίδια

η φλεγμονή της αποτελούν αιτίες παλινδρόμησης. Άλλες αιτίες είναι η παρουσία νευρογενούς κύστης, μετά από βλάβη του νωτιαίου μυελού, οι όγκοι της κύστης, η υπερτροφία του προστάτη και η λιθίαση της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού.

Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση μπορεί να εμφανίζεται επί απουσίας οποιασδήποτε ανωμαλίας της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού, χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής ΚΟΠ και απαντάται σε ποσοστό 1-2 % των νεογέννητων παιδιών².

Αμφιλεγόμενη παραμένει η σχέση μεταξύ ουρολοίμωξης και ΚΟΠ. Είναι πολύ πιθανό ότι η παρουσία ουρολοίμωξης προκαλεί οίδημα του κυστικού στομίου του ουρητήρα και σε συνδυασμό με το χαλαρό τοίχωμα της κύστης, όπως συμβαίνει στην νευρογενή κύστη, να προκαλείται κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση. Ο μηχανισμός αυτός είναι πιθανό ότι ισχύει και στην ΚΟΠ των παιδιών, δεδομένου ότι οι King και συνεργάτες απέδειξαν ότι σε 50 παιδιά με οξεία ουρολοίμωξη και ΚΟΠ η παλινδρόμηση υποχώρησε στα 44 από αυτά μετά την θεραπεία της λοίμωξης¹.

Η ΚΟΠ είναι συχνότερη στ' αγόρια απ' ότι στα κορίτσια (5/1) και έχει οικογενή χαρακτήρα. Η παρουσία συγκεκριμένων ιστικών αντιγόνων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA), όπως το A₉ και A₂₉ συνδυάζεται με αυξημένη συχνότητα ΚΟΠ³. Πρόσφατη μελέτη επτά οικογενειών, με παρουσία ΚΟΠ, έδειξε ότι η διαταραχή παρουσιάζει γενετική ετερογένεια και, στην περίπτωση των οικογενειών της μελέτης, οφείλονταν στην παρουσία μετάλλαξης στο χρωμόσωμα 1, χωρίς να αποκλείεται και η παρουσία φυλοσύνδετης μετάλλαξης⁴.

Η ΚΟΠ μπορεί να είναι μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη και παρουσιάζει διάφορους βαθμούς βαρύτητας. Ανάλογα με το ύψος της παλινδρόμησης, της διάτασης του ουρητήρα και του πυελοκαλυκικού συστήματος, όπως απεικονίζονται στην παλινδρομη κυστεο-ουρηθρογραφία, περιγράφονται πέντε (5) βαθμοί ΚΟΠ (Report of the International Reflux Study Committee, 1981):

Βαθμός I. Πλήρωση μόνον του ουρητήρα σε άλλοτε άλλο ύψος.

Βαθμός II. Πλήρωση του ουρητήρα και του πυελοκαλυκικού συστήματος χωρίς άλλες ανωμαλίες.

Βαθμός III. Βαθμός II συν ελαφρά αποστρωγγύλωση των καλύκων.

Βαθμός IV. Πλήρωση και διάταση του ουρητήρα και του πυελοκαλυκικού συστήματος με σημαντική αποστρωγγύλωση των καλύκων.

Βαθμός V. Μεγάλη διάταση και ελικοειδής πορεία του ουρητήρα, μεγάλη διάταση του πυελοκαλυκικού συστήματος και απώλεια του

σχήματος των καλύκων.

Η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ ΚΟΠ και πυελονεφρικών ουλών είχε εντοπιστεί από το 1903⁵, η συστηματική όμως μελέτη της σχέσης αυτής έγινε από τους Hodson και Edwards το 1960⁶.

Πληθώρα μελετών κατά το παρελθόν έχει εντοπίσει την αιτιολογική συσχέτιση της ΚΟΠ με την χρόνια πυελονεφρίτιδα στα εξής σημεία:

1. Παιδιά με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις παρουσιάζουν ΚΟΠ σε ποσοστό 30-50 %, ενώ σε παιδιά που παρουσιάζουν πυελονεφρικές ουλές αποδεικνύεται, με ανιούσα κυστεογραφία, η παρουσία ΚΟΠ σε ποσοστό 85-100 %. Όπου δεν διαπιστώνεται, ακτινολογικά, η παρουσία ΚΟΠ διαπιστώνονται, κυστεοσκοπικά, ανωμαλίες των ουρητήρων ενδεικτικές προηγηθείσας ΚΟΠ.
2. Σε παιδιά με αποδεδειγμένη ΚΟΠ απαντάται η παρουσία πυελονεφρικών ουλών σε ποσοστό 30-60 %.
3. Σε παιδιά με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις διαπιστώνεται η παρουσία πυελονεφρικών ουλών σε ποσοστό περίπου 25%.
4. Επί παρουσίας ΚΟΠ και μολυσμένων ούρων αναπτύσσεται διάταση των καλύκων και στην συνέχεια εμφανίζονται, συχνά, πυελονεφρικές ουλές. Πρέπει να τονιστεί όμως ότι πολλά παιδιά με ΚΟΠ δεν αναπτύσσουν πυελονεφρίτιδα, αντίθετα μάλιστα στο 80% των ουρητήρων με ΚΟΠ η παλινδρόμηση σταματά μετά από χημειοθεραπεία η αυτόματα με την πάροδο της ηλικίας.
5. Όλα τα στάδια πυελονεφρίτιδας, από την οξεία φλεγμονή μέχρι τον σχηματισμό ουλών, μπορούν να αναπαραχθούν σε πειραματόζωα μετά από πειραματική δημιουργία ΚΟΠ και μόλυνση των ούρων.

II. Ενδονεφρική παλινδρόμηση

Όπως εξετάθη ανωτέρω η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση είναι υπεύθυνη για την άνοδο των μικροβίων από την ουροδόχο κύστη μέχρι την νεφρική πύελο. Η εξάπλωση όμως των μικροβίων από την πύελο προς το νεφρικό παρέγχυμα είναι δυνατή μόνον εφ' όσον υπάρχει παλινδρόμηση ούρων από την πύελο προς το νεφρικό παρέγχυμα (ενδονεφρική παλινδρόμηση), μέσω των αθροιστικών σωληναρίων.

Υποψία για την ύπαρξη τέτοιου μηχανισμού είχε δημιουργηθεί από τα μέσα της δεκαετίας του '60 όταν, διάφοροι ερευνητές, παρατήρησαν ότι κατά την διενέργεια ανιούσας κυστεογραφίας σε παιδιά, με εκσεσημασμένη ΚΟΠ, συνέβαινε παλινδρομη πλήρωση, με σκιαγραφική ουσία, των νεφρικών σωληναρίων από την κορυφή των πυραμίδων μέχρι το ύψος του νεφρικού φλοιού^{6,7,8}.

Ευθύς εξ' αρχής παρατηρήθηκε ότι η ενδονεφρική παλινδρόμηση ήταν περισσότερο συχνή στον άνω και στον κάτω πόλο των νεφρών, στις θέσεις δηλαδή όπου παρατηρείται συχνότερα η παρουσία ουλών στην εγκατεστημένη χρόνια πυελονεφρίτιδα. Φυσικό ήταν να δημιουργηθεί η υποψία αιτιολογικής συσχέτισης των δύο αυτών φαινομένων και έμενε να επακολουθήσει η πειραματική τους απόδειξη.

Πράγματι οι Hodson και συν. σε δύο θαυμάσιες πειραματικές μελέτες απέδειξαν, χωρίς αμφιβολία, την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ ενδονεφρικής παλινδρόμησης και της μετέπειτα δημιουργίας χρόνιων πυελονεφρικών ουλών^{9,10}.

Η πειραματική εργασία του Hodson και συν. έχει ως εξής: Οι ερευνητές αυτοί δημιούργησαν κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση σε νεαρά γουρούνια τοποθετώντας έναν μεταλλικό δακτύλιο στην οπίσθια ουρήθρα, για να προκαλέσουν κώλυμα στην αποχέτευση των ούρων τέμνοντας συγχρόνως τα κυστικά στόμια των ουρητήρων για να διευκολύνουν την παλινδρόμηση των ούρων μέχρι την νεφρική πύελο.

Μετά τους ανωτέρω χειρισμούς υπέβαλλαν τα πειραματόζωα σε παλινδρομη κυστεο-ουρηθρογραφία και διαπίστωσαν την παρουσία ΚΟΠ και ενδονεφρικής παλινδρόμησης η οποία εντοπιζόταν κυρίως στον άνω και κάτω πόλο των νεφρών και σε μικρότερη συχνότητα στις μεσαίες καλυκικές ομάδες.

Στην συνέχεια μόλυναν τα ούρα των πειραματόζωων και προκάλεσαν οξεία πυελονεφρίτιδα στις περιοχές ακριβώς όπου είχε παρατηρηθεί η παρουσία ενδονεφρικής παλινδρόμησης. Τρεις μήνες αργότερα διαπίστωσαν την παρουσία ουλών και συνοδό διάταση των καλύκων στις ίδιες περιοχές.

Οι Ransley και Risdon συνέχισαν τα πειράματα του Hodson και συν. και απέδειξαν ότι η ενδονεφρική παλινδρόμηση συνέβαινε σε ορισμένες μόνον θηλές και σε άλλες όχι. Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε τόσο στα νεαρά γουρούνια όσο και σε νεογέννητα παιδιά^{11,12,13}.

Σύμφωνα με τα ευρήματα των ανωτέρω ερευνητών οι ανθεκτικές σε παλινδρόμηση θηλές παρουσιάζουν κωνοειδές σχήμα και τα αθροιστικά σωληνάρια εκβάλλουν λοξά στην κορυφή των πυραμίδων, ενώ αντίθετα οι επιρρεπείς σε παλινδρόμηση θηλές παρουσιάζουν κυπελλοειδές σχήμα και η εκβολή των νεφρικών σωληναρίων γίνεται κάθετα στην επιφάνεια τους και τα στόμιά τους χαίνουν με αποτέλεσμα να ευνοείται η παλινδρόμηση ούρων στο νεφρικό παρέγχυμα.

Οι επιρρεπείς σε παλινδρόμηση θηλές εντοπίζονται συχνότερα στους πόλους των νεφρών, εκεί δηλαδή που παρατηρείται συχνότερα και η εντόπιση των πυελονεφρικών ουλών, ενώ αντίθετα οι ανθεκτικές εντοπίζονται συχνότερα στις μεσαίες καλυκικές ομάδες. Υπολογίζεται ότι στα 2/3

των ανθρώπινων νεφρών εντοπίζεται μία, τουλάχιστον, θηλή επιρρεπής σε ενδονεφρική παλινδρόμηση.

Από τα μέχρι τώρα εκτεθέντα γίνεται σαφές ότι για την άνοδο μικροβίων μέχρι το νεφρικό παρέγχυμα και την δημιουργία ουλών απαιτούνται δύο προϋποθέσεις:

1. Η ύπαρξη **κυστο-ουρητηρικής παλινδρόμησης** η οποία αποτελεί συγγενή ανατομική ανωμαλία της ενδοκυστικής μοίρας του ουρητήρα και επιτρέπει την άνοδο ούρων από την κύστη μέχρι την νεφρική πύελο, τα οποία φυσικά σε περίπτωση που είναι μολυσμένα συμπαρασύρουν μαζί τους και μικρόβια.
2. Η ύπαρξη **ενδονεφρικής παλινδρόμησης** η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία μορφολογικών ανώμαλων θηλών που επιτρέπουν την εξάπλωση μικροβίων εντός του νεφρικού παρεγχύματος επί παρουσίας υψηλών πιέσεων στην νεφρική πύελο.

Δημιουργείται όμως το ερώτημα σε ποια ηλικία του παιδιού εγκαθίστανται οι ουλές στο νεφρικό παρέγχυμα και εάν υπάρχει δυνατότητα να προληφθούν.

Στην πράξη αποδεικνύεται, συχνά, ότι στον πρώτο ακτινολογικό έλεγχο παιδιών που παρουσιάζουν ουρολοιμώξεις διαπιστώνεται ήδη η παρουσία ουλών στο νεφρικό παρέγχυμα, γεγονός το οποίο σημαίνει ότι οι ουλές αυτές δημιουργήθηκαν πολύ ενωρίς στην πρώτη νεογνική ηλικία του παιδιού.

Οι Rolleston και Bailey απέδειξαν, σε δικές τους μελέτες, ότι η δημιουργία ουλών μπορεί να επισυμβαίνει σε πολύ μικρή ηλικία, από 3 ημερών έως 12 μηνών^{14,15}. Το ερώτημα που προκύπτει είναι μέχρι ποια ηλικία δημιουργούνται νέες πυελονεφρικές ουλές στο παιδί. Η απάντηση στο ερώτημα αυτό είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, πάντως φαίνεται ότι μέχρι την ηλικία των δύο ετών έχει ήδη εγκατασταθεί η πλειονότητα των ουλών και πιθανώς να δημιουργούνται νέες μέχρι την ηλικία των τεσσάρων ετών, πέραν της οποίας η δημιουργία νέων ουλών θεωρείται μάλλον σπάνια, βεβαίως η άποψη αυτή ισχύει μόνον για την χρόνια πυελονεφρίτιδα εκ παλινδρομήσεως.

Τα παραπάνω ευρήματα οδήγησαν τους Ransley και Risdon να διατυπώσουν την θεωρία του **"μεγάλου κτυπήματος"** (The Big Bang Theory), σύμφωνα με την οποία παιδιά με κυστο-ουρητηρική παλινδρόμηση και ενδονεφρική παλινδρόμηση παρουσιάζουν ουρολοιμώξεις κατά την βρεφική και πρώτη νηπιακή ηλικία οι οποίες οδηγούν στην δημιουργία πυελονεφρικών ουλών, μέχρι την ηλικία των δύο ετών και σπανιότερα πέραν αυτής. Στην συνέχεια η βλάβη εξελίσσεται, ανεξάρτητα από την πρωταρχική αιτία, σε βαθμιαία ρίκνωση και καταστροφή του νεφρικού παρεγχύματος με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας σε κά-

ποια φάση της ζωής, είτε πολύ ενωρίς, εάν οι βλάβες είναι εκτεταμένες, είτε αργότερα κατά την ενήλικη ζωή¹³.

Οι πρώτες ουρολοιμώξεις μπορεί να είναι ασυμπτωματικές και να διαδράμουν απαρατήρητες, όμως σύμφωνα με την θεωρία αυτή η διαδικασία της ουλοποίησης θα εξελιχθεί στις θηλές οι οποίες παρουσιάζουν ενδονεφρική παλινδρόμηση ενώ οι ανθεκτικές στην παλινδρόμηση θηλές δεν παρουσιάζουν ουλοποίηση ανεξάρτητα από τον αριθμό των προσβολών ουρολοιμώξεων.

Ένα άλλο ερώτημα που παραμένει ανοικτό είναι κατά πόσο η δημιουργία νέων ουλών μπορεί να επεκτείνεται πέραν της ηλικίας των τεσσάρων ετών εφ' όσον παραμένει η παλινδρόμηση. Σύμφωνα με την άποψη του Coulthard¹⁶ η δημιουργία ουλών είναι εφικτή σε οποιαδήποτε ηλικία, επί παρουσίας ΚΟΠ και ενδονεφρικής παλινδρόμησης, όπως έχει αποδειχθεί με την εμφάνιση πυελονεφριτικών ουλών σε μεταμοσχευμένους νεφρούς όταν οι λήπτες παρουσιάζουν ΚΟΠ και ουρολοιμώξεις μετά την μεταμόσχευση¹⁷.

Το γεγονός ότι στην πλειοψηφία των κλινικών μελετών παρατηρείται η εγκατάσταση ουλών μέχρι την ηλικία των τεσσάρων ετών οφείλεται στο ότι είναι απίθανο να μην έχει προσβληθεί το παιδί που παρουσιάζει ΚΟΠ και ενδονεφρική παλινδρόμηση από κάποια ουρολοιμώξη μέχρι αυτή την ηλικία, δεδομένου ότι η παλινδρόμηση οδηγεί σε χρόνια κατακράτηση ούρων αφού μία ποσότητα ούρων, η οποία παλινδρομεί στον ουρητήρα, επανέρχεται στην ουροδόχο κύστη μετά την ούρηση. Στην συνέχεια, και εφ' όσον η παλινδρόμηση υποχωρήσει, ο νεφρός είναι ανθεκτικός στην δημιουργία νέων ουλών, έστω και εάν οι ουρολοιμώξεις συνεχίζονται, αφού δεν είναι πλέον δυνατή η άνοδος μικροβίων μέχρι το νεφρικό παρέγχυμα.

Η πρώτη παιδική ηλικία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ανάπτυξη ουλών μετά από λοίμωξη του νεφρικού παρεγχύματος εξ' αιτίας του γεγονότος ότι στην ηλικία αυτή οι νεφρώνες αυξάνονται ταχύτατα, σε όγκο και μέγεθος, κυρίως με αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα των επιθηλιακών κυττάρων τους η οποία όμως ευρίσκεται σε ισορροπία με την διαδικασία **απόπτωσης** (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) των εν λόγω κυττάρων¹⁸.

Η απόλυτα ισορροπημένη δραστηριότητα των δύο αυτών φαινομένων, **μίτωσης - απόπτωσης**, φαίνεται ότι είναι απαραίτητη για την ολοκλήρωση της διαδικασίας μετασχηματισμού (**remodelling**) των νεογενικών νεφρών στις απαιτήσεις των σωματομετρικών διαστάσεων του συγκεκριμένου οργανισμού. Έχει αποδειχθεί ότι πειραματόζωα τα οποία στερούνται το γονίδιο Bcl2, η πρωτεΐνη του οποίου αναστέλλει την διαδικασία απόπτωσης, αναπτύσσουν ταχύτατα εκσεσημασμένη νεφρική υποπλασία και πεθαίνουν λίγο μετά την γέννηση από νεφρική ανεπάρκεια¹⁹.

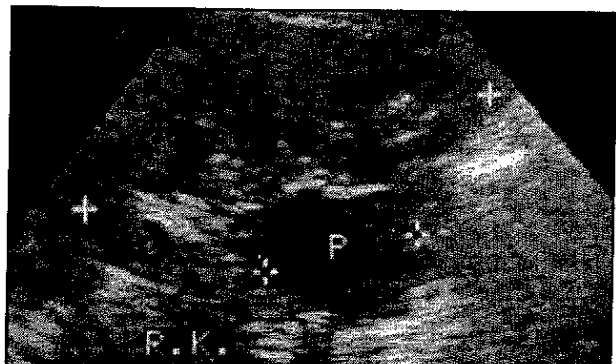
Σε πρόσφατα πειράματα σε νεαρά ποντίκια αποδείχθηκε ότι η πρόκληση οξείας πυελονεφρίτιδας οδηγεί σε ουλοποίηση του νεφρικού παρεγχύματος η οποία συνδυάζεται με μειωμένη κυτταρική σύνθεση DNA (μιτωτική δραστηριότητα) και αυξημένη αποπτωτική δραστηριότητα των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρώνων²⁰. Το περίεργο είναι ότι η διαταραχές αυτές παρατηρήθηκαν και σε περιοχές του νεφρικού παρεγχύματος όπου δεν υπήρχε εντόπιση της λοίμωξης.

Η εξήγηση που δίνεται στο παραπάνω φαινόμενο είναι ότι πιθανότατα η παρουσία της λοίμωξης οδηγεί στον σχηματισμό ουσιών με αυτοκρινική ή παρακρινική δράση οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη σύνθεση DNA και αυξημένη αποπτωτική δραστηριότητα. Τέτοιες ουσίες, οι οποίες έχουν εντοπιστεί στο νεφρικό παρέγχυμα μετά από λοίμωξη, είναι ο TGF-β1, η IL-1, η IL-6 και ο TNFα^{20,21}. Πρέπει όμως να επισημανθεί ότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης των εν λόγω ουσιών καθώς και ο παθογενετικός τους ρόλος στην δημιουργία ουλών του νεφρικού παρεγχύματος αποτελεί στην παρούσα φάση αντικείμενο έρευνας.

III. Διάγνωση

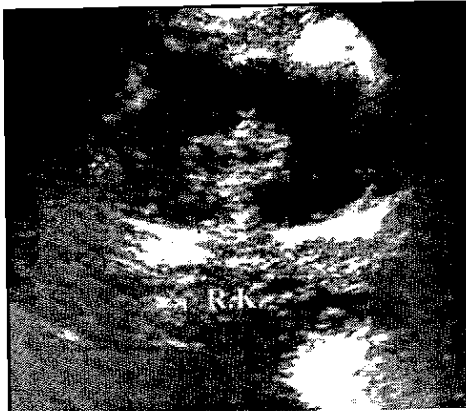
Η διαγνωστική προσέγγιση κάθε παιδιού, νεογέννητου ή μέχρι την ηλικία των τεσσάρων ετών, αμέσως μετά το πρώτο επεισόδιο ουρολοιμώξης πρέπει να στρέφεται σε δύο κατευθύνσεις: 1. Την διαπίστωση της παρουσίας ή μη ΚΟΠ και 2. Την διαπίστωση της παρουσίας ή μη πυολενεφριτικών ουλών στο νεφρικό παρέγχυμα.

Ο πρώτος στόχος επιτυγχάνεται με την χρήση των κλασικών απεικονιστικών μεθόδων που διαθέτουμε και κυρίως με την ανιούσα κυστεογραφία και την λήψη ακτινογραφιών κατά την ούρηση. Οι νέες απεικονιστικές μέθοδοι, όπως ο υπερηχογραφικός έλεγχος του ουροποιητικού συστήματος, μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την παρουσία ή όχι υδρονεφρωτικής διάταξης του πυελοκαλυκτικού συστήματος και των ουρητήρων, την παρουσία στένωσης της πύελοουρητηρικής συμβολής (**εικόνα 1**) ή άλλων ανω-



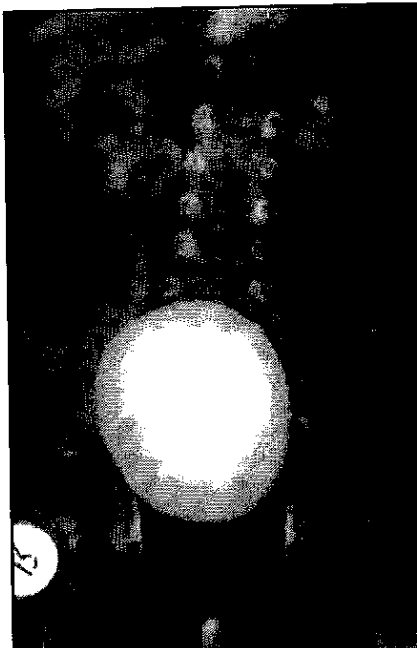
Εικόνα 1. Στένωση πυελοουρητηρικής συμβολής σε ενήλικη γυναίκα με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις (ιδία περίπτωση).

μαλιών της ουροδόχου κύστης, σε καμία όμως περίπτωση δεν υποκαθιστά την ανιούσα κυστεογραφία, αντίθετα μάλιστα πολλές φορές το υπερηχογράφημα νεφρών είναι φυσιολογικό ενώ η ανιούσα κυστεογραφία δείχνει την παρουσία ΚΟΠ (εικόνα 2).



Εικόνα 2. Φυσιολογικό υπερηχογράφημα δεξιού νεφρού αγοριού 12 μηνών με αμφοτερόπλευρη παλινδρόμιση. Ούδε εικόνα 3. (Ιδία περίπτωση).

Η ανιούσα κυστεογραφία αποτελεί καθοριστικής σημασίας διαγνωστική εξέταση η οποία θα αναδείξει την παρουσία ή όχι ΚΟΠ, την ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη εντόπισή της καθώς και τον βαθμό της παλινδρόμισης (εικόνα 3).

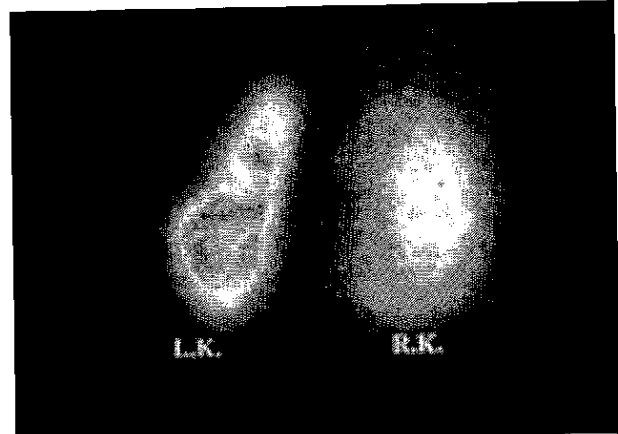


Εικόνα 3. Αμφοτερόπλευρη Κυστο-ουρητηρική παλινδρόμιση βαθμού II - III. Αγόρι 12 μηνών μετά από ένα επεισόδιο ουρολοίμωξης (Ιδία περίπτωση).

Ο δεύτερος στόχος επιτυγχάνεται είτε με την χρήση των παλαιών απεικονιστικών μεθόδων (ενδοφλέβια πυελογραφία) είτε των νεότερων όπως

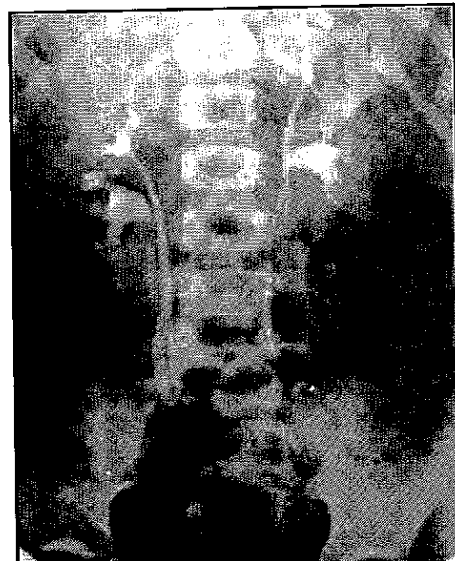
το στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών με DMSA (Dimercapto Succinic Acid).

Η χρήση του DMSA είναι ακριβότερη από την κλασική πυελογραφία και απαιτεί την παρουσία γ-κάμερας και την διαχείριση ραδιενεργού υλικού, είναι όμως ακίνδυνη για το παιδί, μπορεί να χρησιμοποιηθεί εύκολα και με ασφάλεια ακόμα και σε πολύ μικρά παιδιά και έχει μεγαλύτερη διαγνωστική ευκρίνεια στην ανάδειξη πυελονεφρικών ουλών (εικόνα 4).



Εικόνα 4. Στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών (DMSA) σε κορίτσι ηλικίας 14 ετών με αμφοτερόπλευρη ΚΟΠ και υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Είναι εμφανής η παρουσία εκτεταμένης απώλειας νεφρικού ιστού στον άνω πόλο του αριστερού νεφρού και μονήρης ουλής στον άνω πόλο του δεξιού νεφρού (Ιδία περίπτωση).

Η κλασική πυελογραφία, όμως, υπερτερεί στην ανάδειξη ανωμαλιών της νεφρικής πυέλου και των ουρητήρων όπως για παράδειγμα την παρουσία διπλού πυελοκαλυκικού συστήματος και ουρητήρων (εικόνα 5), στένωση πύελο-ουρητηρι-



Εικόνα 5. Διπλό πυελοκαλυκικό σύστημα και διπλοί ουρητήρες σε νεαρό κορίτσι με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις (Ιδία περίπτωση).

κής συμβολής κλπ.

Η ανάδειξη πυελονεφρικών ουλών στο DMSA γίνεται με την παρουσία "ψυχρών" περιοχών του νεφρικού παρεγχύματος (μειωμένος αριθμός σπιθηρισμών) ενώ στην ενδοφλέβιο πυελογραφία παρατηρούνται εντομές στο περίγραμμα του νεφρού οι οποίες αντιστοιχούν στο ύψος των νεφρικών καλύκων, που παρουσιάζουν ενδονεφρική παλινδρόμηση, και οι οποίες έχουν απολέσει το χαρακτηριστικό κυπελλοειδές σχήμα τους.

Η ίδια διαγνωστική προσπέλαση πρέπει να ακολουθείται και σε μεγαλύτερα παιδιά, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για αγόρια, τα οποία, ως γνωστόν, λόγω του μεγαλύτερου μήκους της ουρήθρας τους προστατεύονται περισσότερο από τα κορίτσια από την εμφάνιση ουρολοιμώξεων.

IV. Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να στοχεύει πρωτίστως στην προφύλαξη του νεφρικού παρεγχύματος από την δημιουργία νέων πυελονεφρικών ουλών και δευτερευόντως στην αντιμετώπιση της ΚΟΠ αφού είναι γνωστό ότι η ΚΟΠ υποχωρεί αφ' εαυτής, σε ποσοστό περίπου 71 %, προϊούσης της ηλικίας του παιδιού με μόνο θεραπευτικό μέτρο την εφαρμογή χημειοπροφύλαξης²².

Πληθώρα, καλά σχεδιασμένων, μελετών έχει αποδείξει ότι η χειρουργική αποκατάσταση της παλινδρόμησης δεν προσφέρει μεγαλύτερη προστασία στο παιδί, σε ότι αφορά την διάσωση του νεφρικού παρεγχύματος, από την εφαρμογή σχολαστικής φαρμακευτικής αγωγής και μακροχρόνιας χημειοπροφύλαξης για την αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων^{23, 24, 25, 26}.

Η τελική επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης, εάν θα είναι συντηρητική ή χειρουργική, θα εξαρτηθεί από την ηλικία του παιδιού (αποφυγή χειρουργικής αντιμετώπισης σε παιδιά μικρότερα των δύο ετών), την προτίμηση των γονέων, την διαθεσιμότητα έμπειρης χειρουργικής ομάδας, την συμμόρφωση του ασθενούς σε μακροχρόνια χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση.

Η φαρμακευτική αγωγή των επεισοδίων ουρολοιμώξεων, σε παιδιά με ΚΟΠ και παρουσία ή όχι πυελονεφρικών ουλών, περιλαμβάνει την χορήγηση μακροχρόνιας χημειοπροφύλαξης, βάσει αντιβιογράμματος. Τα επεισόδια συμπτωματικής ουρολοιμώξεως θεραπεύονται με κανονική δόση αντιβίωσης για 10-14 ημέρες και στην συνέχεια χορηγείται μία δόση φαρμάκου πριν από την νυχτερινή κατάκλιση για όσο χρονικό διάστημα διαρκεί η ΚΟΠ. Στην αρχή της θεραπείας πρέπει να γίνεται έλεγχος της ευαισθησίας του μικροβίου στο χορηγούμενο αντιβιοτικό ανά μήνα και στην συνέχεια ανά τρίμηνο.

Τα συνηθέστερα χορηγούμενα αντιβιοτικά, σε μακροχρόνια προφύλαξη, είναι ο συνδυασμός Τριμεθοπρίμης - Σουλφαμεθοξαζόλης (2/10 mg/kg/δόση) και η Νιτροφουραντοίνη (2 mg/kg/δόση). Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση κινολονών σε παιδιά λόγω του ότι αθροίζονται στους αυξητικούς χόνδρους των οστών και προκαλούν αναστολή της ανάπτυξής τους.

Η συχνότητα και η διάρκεια της απεικονιστικής παρακολούθησης του ουροποιητικού εξαρτάται από τον βαθμό της ΚΟΠ και από την ύπαρξη ή όχι ουλών. Η ανιούσα κυστεογραφία επαναλαμβάνεται μία φορά τον χρόνο, μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, προκειμένου να ελέγχεται η παρουσία ή όχι της ΚΟΠ. Εάν διαπιστωθεί υποχώρηση της παλινδρόμησης συνεχίζεται η χημειοπροφύλαξη για 3-6 μήνες και επαναλαμβάνεται μία ακόμα φορά η κυστεογραφία πριν διακοπεί η χορήγηση αντιβίωσης.

Η διενέργεια υπερηχο-γραφήματος ανά έτος ή κάθε δεύτερο έτος, κατά την διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής, βοηθάει στην αξιολόγηση της ανάπτυξης των νεφρών. Στο τέλος της φαρμακευτικής αγωγής επαναλαμβάνεται το σπινθηρογράφημα νεφρών με DMSA, προκειμένου να εντοπιστούν τα περιστατικά με εκτεταμένη ουλοποίηση του νεφρικού παρεγχύματος τα οποία στην συνέχεια θα παρακολουθούνται τακτικά για την πιθανότητα εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Η θεραπεία και παρακολούθηση των παιδιών που παρουσιάζουν ΚΟΠ και πυελονεφρικές ουλές είναι μακροχρόνια και επεκτείνεται πέραν της παιδικής ηλικίας, στην ενήλικη ζωή, ακόμα και εάν έχει υποχωρήσει η παλινδρόμηση. Τούτο διότι η απώλεια του νεφρικού ιστού δεν αποκαθίσταται ποτέ, αντίθετα μάλιστα συνεχίζει ες αεί παρά την απουσία του γενεσιουργού αιτίου έως ότου καταλήξει σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας.

Κακό προγνωστικό σημείο για την μετέπειτα εξέλιξη της χρόνιας πυελονεφρίτιδας αποτελεί η εμφάνιση Αρτηριακής Υπέρτασης και λευκωματουρίας. Ειδικά σε ότι αφορά την λευκωματουρία εάν είναι μεγαλύτερη του ενός γραμμαρίου/24-ωρο είναι πολύ πιθανόν ότι έχει επιπλακεί με την παρουσία εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης και η εξέλιξη σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας είναι πολύ γρήγορη.

Ακόμα και επί απουσίας των εν λόγω επιπλοκών οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται από την παρουσία νεφροσωληναριακών βλαβών οι οποίες προκαλούν αδυναμία συμπίκνωσης των ούρων, απώλεια νατρίου στα ούρα, υπερακαλιαιμία και οξέωση, γεγονός το οποίο τους καθιστά περισσότερο ευαίσθητους σε αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας.

Βιβλιογραφία

1. King LR et al.: Vesico-ureteral reflux: A classification based on the cause and the results of treatment. *JAMA* 203:169,1968.
2. Peters PC, Johnson DE, Jackson JH. (1967): The incidence of vesicoureteral reflux in the premature child. *J Urol* 97: 259-265.
3. The Kidney. Ed: BM Brenner, FC Rector, V II; pp 1571-1632. W. B. Saunders, 1981
4. Feather SA, Malcolm S, Woolf AS, Wright V, Blaydom D, Reid CJ, Flinter FA, Proesmians W, Devriendt K, Carter J, Warwicker P, Goodship TH, Goodship JA. Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous, with a locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet.* 2000 Apr; 66(4): 1420-5.
5. Hodson C.J. and Edwards D.: Chronic pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Clin. Radiol.* 2:19, 1960.
6. Broeur A.E., Goyer R. A. and Melick W.: A potential hazard of barium cystography. *Radiology* 85:1080, 1965.
7. Amar A.D.: Calicotubular backflow with vesico-ureteral reflux. *JAMA* 213:293,1970.
8. Rolleston G.L., Shanon F. T. and Utley W. L. F.: Relationship of infantile vesico-ureteral reflux to renal damage. *Br. Med. J.* 1:460,1970.
9. Hodson C. J., Maling T.M., McManamon P. J. and Lewis M. J.: The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br. J. Radiol.* 13 (Suppl.): 1, 1975.
10. Hodson C. J.: Reflux nephropathy. *Med. Clin. N. Am.* 62:1201, 1978.
11. Ransley P. G.: Intrarenal reflux: anatomical, dynamic and radiological studies. Part I. *Urol. Res.* 5:61,1977.
12. Ransley P. G. and Risdon R. A.: The pathogenesis of reflux nephropathy. *Br. J. Radiol.* 14 (Suppl.) I, 1978.
13. Ransley P. G. and Risdon R. A.: The renal papilla, intrarenal reflux, and chronic pyelonephritis. In Hodson C. J. and Kincaid-Smith P. (eds): *Reflux Nephropathy*. Masson Publishing USA, Inc., New York, 1979, p. 126.
14. Rolleston G.L., Shannon F.T. and Utley W.L.: Follow-up of vesicoureteral reflux in the newborn. *Kidney Int.* 8:S59, 1975.
15. Bailey R.R.: An overview of reflux nephropathy. In Hodson C. J. and Kincaid-Smith P. (eds): *Reflux Nephropathy*. Masson Publishing USA, Inc., New York, 1979, p. 3
16. Coulthard MG. Do kidneys outgrow the risk of reflux nephropathy? *Pediatr. Nephrol.* 17(7): 477-80, 2002.
17. Howie AJ, Buist LJ, Coulthard MG. Reflux nephropathy in transplants. *Pediatr Nephrol* 17(7): 485-90, 2002.
18. Savill J.: Apoptosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 5:12-21, 1994.
19. Veis DJ, Sorenson CM, Shuteter JR, Korsmeyer SJ.: Bcl-2 deficient mice demonstrate fulminant lymphoid apoptosis, polycystic kidneys and hypo pigmented hair. *Cell* 75:229-240, 1993.
20. Serlachius E, Sundelin B, Eklof AN, Jahnke M, Laestadius A, Aperia A.: Pyelonephritis provokes growth retardation and apoptosis in infant rat renal cortex. *Kidney Int* 51:1855-1862, 1997.
21. Rugo HS, O'Hanley P, Bishop AG, Pearse MK, Abrams JS, Howard M, O'Gara AO: Local cytokine production in a murine model of Escherichia coli pyelonephritis. *J Clin Invest* 89:1032-1039,1992.
22. Edwards D, Normand IC, Prescod N, Smellie JM. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J.* Jul 30; 2(6082): 285-8, 1977.
23. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years observation. Birmingham Reflux Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed.)* Jul 25;295(6592): 237-41, 1987.
24. Weiss R, Duckett J, Spitzer A, et al. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteric reflux (United States) - The international Reflux Study in Children. *I Urol* 148: 1667-1673, 1992.
25. Smellie JM. Commentary: management of children with severe vesicoureteral reflux. *J Urol* Nov; 148(5 Pt 2): 1676-78, 1992.
26. Olbing H, Hirche H, Koskimies O, Lax H, Seppanen U, Smellie JM, Tamminen-Mobius T. Renal growth in children with severe vesicoureteral reflux: 10-year prospective study of medical and surgical treatment. The International Reflux Study in Children (European Branch). *Radiology* 216:731-737, 2000.