

VEZIKOURETERALNI REFLUKS - STARA I NOVA TEMA

DANICA BATINIĆ*

U članku se iznose suvremena saznanja o vezikoureteralnom refluksu i ukazuje na neka otvorena pitanja o njegovoj etiologiji, patofiziologiji, dijagnostici, prirodnom tijeku, posljedicama i izboru liječenja. U budućnosti je potrebno još studija o odnosu refluksa i disfunkcije donjeg mokraćnog sustava, uzrocima njegova spontanog nestanka porastom dobi, činiteljima rizika ožilčenja bubrega, novim dijagnostičkim metodama, posebno ultrazvuku i radionuklidnim tehnikama.

Deskriptori: VEZIKOURETERALNI REFLUKS; ETIOLOGIJA; PATOFIZIOLOGIJA; DIJAGNOSTIKA; LIJEČENJE

Uvod

Vezikoureteralni refluks (VUR) je prvi put dijagnosticiran četrdesetih godina prošlog stoljeća i ubrzo prepoznat kao uzrok kroničnog pijelonefritisa, arterijske hipertenzije i bubrežnog zatajenja (1, 2). Od tada ne prestaje biti predmetom interesa generacija pedijataru, nefrologa, urologa i kirurga. Iz brojnih studija puno se saznalo o njegovoj etiologiji, epidemiologiji, patofiziologiji, prirodnom tijeku i posljedicama. Ipak, i danas ima otvorenih pitanja. Osnovno neslaganje je kako ga liječiti, da li konzervativno, liječenjem i sprečavanjem uroinfekcija čekajući da on spontano nestane ili pak operativno rješavajući ga odmah i time unaprijed otklanjajući moguće posljedice.

Svrha je ovog rada da kritičkim pregledom literature iznese suvremena saznanja o VUR-u i ukaže na neka otvorena pitanja koja se odnose na njegovu pravu narav, tj. kako nastaje, odnos prema uroinfekciji i disfunkciji donjeg mokraćnog sustava, na koji način može nestati spontano, zašto se može pojavlji-

vati intermitentno, koga i kada pregledati, kako procijeniti rizik trajnih posljedica. Odgovori na ta pitanja približavaju nas odgovoru na ono temeljno, kako liječiti djecu s VUR-om.

Podaci iznešeni u ovom pregledu odnose se na primarni VUR. Sekundarni VUR povezan s malformacijskim sindromima, neurogenim mjehurom, valvulama stražnje uretre je isključen iz rasprave.

Kako VUR nastaje?

U normalnom mokraćnom sustavu vezikoureteralni spoj funkcionira kao valvula koja onemogućava povrat mokraće. Kompetencija valvularnog mehanizma je određena dužinom i promjerom submukoznog/intravezikalnog segmenta uretera, te integritetom detrusora koji daje oslonac intravezikalnom ureteru (3-5). Zahvaljujući građi vezikoureteralnog spoja s kosim tokom intravezikalnog uretera i mišićnim nitima uretera koje se nastavljaju u mišić detrusora sve do unutarnjeg ušća uretre, intravezikalni ureter pri normalnom mokrenju povećava svoju funkcionalnu dužinu. Progresivni porast mišićnih stanica uretera od 12. tjedna gestacije do 12. godine života te istovremeno produljenje intravezikalnog uretera s porastom dobi povećava efikasnost valvularnog mehanizma (6).

Prema tradicionalnom gledištu VUR je posljedica urođene mane vezikoureteralnog spoja uzrokovane pogrešnim embrionalnim razvojem ureteralnog pupoljka (7). Ureteralni pupoljak određuje naime razvoj uretera i ipsilateralnog bubrega. Mjesto izlaska ureteralnog pupoljka iz Wolffovog kanala je najvjerojatnije genetski određeno. Ukoliko ureteralni pupoljak iziđe preblizu budućeg mokraćnog mjehura, ušće uretera u mjehuru će biti pomaknuto lateralno, a intravezikalni segment uretera skraćen što dovodi do VUR-a. Kako rastući ureteralni pupoljak stimulira razvoj nefrogenog tračka i stvaranje bubrega, razvoj će takvog bubrega biti slabiji, nastati će displazija. U svom najtežem obliku anomalni razvoj će rezultirati u teškom VUR-u prisutnom već na porodu te smanjenim bubrezima oštećene funkcije (8-12).

Jedna od kontraverznih točaka u razmatranju patogeneze VUR-a je da li i kojoj mjeri uroinfekcija pridonosi pojavi VUR-a. U eksperimentu na životinjama pokazano je da upalni edem u području vezikoureteralnog spoja može uzrokovati prolazni VUR (13). U do sada jednoj kliničkoj studiji o tom problemu iz 1974. se našlo da je VUR prisutan u vrijeme infekcije nestao 4-6 tjedana po izliječenju (14). Kasnije se našlo da uroinfekcija ometa peristaltiku uretera (15). To je, iako se općenito uroinfekcija ne smatra glavnim činiocem u pojavi

* Referentni centar za dječju nefrologiju
Republike Hrvatske,
Klinike za pedijatriju Šalata, Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Danica Batinić
Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Šalata 4

VUR-a, navelo neke autore na sugestiju da bi upalni edem vezikoureteralnog spoja i/ili promijenjena funkcija uretera mogli poremetiti marginalno kompetentni vezikoureteralni spoj i dovesti do VUR-a (16). Drugi pak drže da su VUR i uroinfekcija dvije nezavisne varijable, iako se često pojavljuju zajedno (17).

U novije je vrijeme bolje poznavanje urodinamike u djece donijelo drugačija razmišljanja o patogenezi VUR-a. Pokazalo se da bi disfunkcija donjeg mokraćnog sustava mogla imati važnu ulogu u nastanku VUR-a. Ona se nalazi u 16-100% djece s VUR-om iznad 3 godine (18-22). Dva se oblika disfunkcije povezuju s VUR-om (23, 24). To su nestabilni mjehur i disfunkcijsko mokrenje. Nestabilni mjehur je karakteriziran tzv. neinhibiranim kontrakcijama detrusora (kontrakcijama koje nisu inhibirane iz viših moždanih centara) za vrijeme njegova punjenja koje prate simultane kontrakcije vanjskog sfinktera uretre u pokušaju da se održi kontinencija. Nestabilnost mjehura je i normalno česta pojava u prijelaznoj fazi od infantilnog automatizma mjehura do adultnog tipa mokrenja. Usporeno sazrijevanje kontrole nad automatizmom mjehura onemogućava nestanak neinhibiranih kontrakcija koje bi normalno nestale sazrijevanjem inervacije. Disfunkcijsko je mokrenje pak karakterizirano voljnom kontrakcijom vanjskog sfinktera uretre za vrijeme pražnjenja mjehura. Drži se da je to stečeni poremećaj naučen u odgovoru na neinhibirane kontrakcije detrusora, koji postaje manifestan u vrijeme kad je već uspostavljena kontrola mokrenja. U oba slučaja, i kod nestabilnog mjehura i kod disfunkcijskog mokrenja, nastaje funkcionalna opstrukcija tijekom mokraće. Visok intravezikalni tlak stvoren opstrukcijom uzrokuje zadebljanje stjenke mjehura, stvaranje divertikula i konačno poremećaj vezikoureteralnog spoja što može dovesti do VUR-a (25). Ovaj model se prema najnovijim saznanjima može primijeniti i na dojenčad s teškim VUR-om prisutnim već na porodu. Do nedavno se nije uopće mislilo da bi dojenčad mogla imati disfunkciju donjeg mokraćnog sustava obzirom na infantilni automatizam mjehura. VUR je u toj grupi djece smatran kongenitalnom anomalijom vezikoureteralnog spoja. Kako se radi o pretežito muškoj djeci, postavila se hipoteza da bi

VUR mogao biti posljedica i tranzitorne *in utero* opstrukcije izlaza mjehura koja se mogla dogoditi za vrijeme složenog embrionalnog razvitka uretre (26). Urodinamske su studije pokazale da u ove dojenčadi može postojati disfunkcija donjeg mokraćnog sustava i uz to i nestabilnost mjehura (tzv. hiperkontraktibilni mjehur) i disfunkcijsko mokrenje (27-30). Uz to se našlo da je zid mjehura u te djece zadebljan što podupiru pretpostavku o funkcionalnoj opstrukciji kao patogenetskom činiocu u pojavi VUR-a (31).

Koliko je VUR čest i kod koga se pojavljuje

Učestalost VUR-a u općoj populaciji je nepoznata, ali je vjerojatno niska. U zdrave djece se procjenjuje na 0,4-1,8% (32). Nasuprot tome u selekcioniranoj populaciji djece sa simptomatskim uroinfekcijama je visoka i iznosi 30-50% s nešto većim udjelom djevojčica (33, 34). VUR je najčešći uzrok antenatalne hidronefroze, u čak 40% primjera. Može ga se očekivati i u djece s asimptomatskom bakterijurijom i to u 21-35% djevojčica školske dobi, te 2,4% dječaka i 0,9% djevojčica dojenačke dobi (35-39). Također je čest među srodnicima bolesnika s VUR-om. Tako se rizik među braćom i sestrama djeteta s VUR-om procjenjuje na 50%, a među potomcima roditelja s VUR-om na 1:2 (40, 41). Faktor naslijeđa je očito značajan. U obiteljima s VUR-om našla se veća učestalost određenih HLA tipova (HLA A9, B12, B8, BW15) (42). Segregacijske analize upućuju na monogensko dominantno naslijeđe (43). Učestalost gena je procijenjena na 1:600, što bi značilo da je VUR najčešća dominantno nasljedna bolest ljudskog roda. Kandidata za taj gen je više. Nedavno je nađen lokus na kromosomu 1, ali i 12 dodatnih širom genoma što bi upućivalo na genetičku heterogenost (44). Dosta je istraživana povezanost gena koji su aktivni u embriogenezi mokraćnog sustava kao što su PAX2, KGF receptor (FGFR2) i GDNF receptor (RET) i VUR-a (45, 46). Iako su mutacije tih gena nađene u malformacijskim sindromima koji pored drugih anomalija imaju i VUR ova povezanost nije potvrđena i za primarni VUR. Na kraju VUR se može očekivati i u oko 14-50% djece s disfunkcijom donjeg mokraćnog sustava (47, 48).

Dijagnoza VUR-a, koga i kada treba ispitati, izbor dijagnostičke metode

VUR se najčešće dijagnosticira nakon uroinfekcije. Može ga se očekivati u 30-50% djece nakon prve uroinfekcije (33, 34). U toj će populaciji i do 30% imati ožiljenje bubrega. Među onima s težim VUR-om taj se postotak penje na 50%. Razumljivo je stoga opće slaganje da treba ispitati svu djecu s uroinfekcijom. Kako je VUR najznačajniji čimlac u ožiljenju bubrega bilo bi poželjno da ga se dijagnosticira što ranije, po mogućnosti prije prve infekcije. Screening opće populacije dakako nije moguć, ali je moguće ispitati rizične skupine. To su novorođenčad s antenatalnom hidronefrozu, srodnici djece s VUR-om, djeca s disfunkcijom donjeg mokraćnog sustava. U novije se vrijeme u pojedinim centrima na taj način otkrije i do 50% bolesnika.

Tradicionalna metoda za dijagnozu VUR-a je mikcijska cistouretrografija (MCUG) (49). Kasnije su se pojavile i druge, direktna i indirektna radionuklidna mikcijska cistografija (RMCUG) (50), ultrazvučni prikaz uz pomoć ehokonstrastnih sredstava (51), kolor doppler prikaz (52), kombinirane morfološke i funkcionalne urodinamske studije (videocistometrija) (53), te poboljšane stare metode, kao što su pulsna fluoroskopija (54), tzv. tailored low-dose MCUG (55), ciklična MCUG (56), ciklična RMCUG (57). Svaka od njih ima svoje prednosti i mane, a za neke je još rano dati konačni sud. MCUG jedina omogućuje stupnjevanje VUR-a i detekciju intrarenalnog refluksa. Omogućuje ispitivanje uretre i promjena na mjehuru izazvanih disfunkcijom. Argument protiv nje je radijacijska doza. RMCUG pak uz znatno nižu radijacijsku dozu omogućuje kontinuirani prikaz cijelo vrijeme pretrage, daje kvantitativne podatke kao što su kapacitet mjehura, volumen mjehura pri kojem se javlja VUR, maksimalni refluktirajući volumen, rezidualni volumen i dr. od kojih neki imaju prognostički značaj za nestanak/perzistiranje VUR-a (58, 59). Nije međutim moguće stupnjevanje VUR-a niti analiza morfologije mjehura i uretre. VUR prvog stupnja se može i previdjeti. Stupanj invazivnosti je sličan onom MCUG. U novije je vrijeme sve popularniji prikaz ultrazvukom uz pomoć ehokonstrastnih sredstava. Prednost

je dakako da nema zračenja, no invazivnost je slična onoj MCUG i RMCUG. Prikaz manjeg VUR-a, stupnjevanje, procjena mjehura i uretre su otežani. Također metoda je jako ovisna o iskustvu ispitivača i nerijetko nije dovoljno reproducibilna. Stoga je se za sada ne smatra prikladnom za rutinsko ispitivanje VUR-a.

U izboru metode valja voditi računa o prednostima i manama svake od njih. Važnu ulogu tu ima i lokalna tradicija, iskustvo i znanje. MCUG i RMCUG ne treba smatrati kompetitivnim metodama, već prije komplementarnim. Općenito je prihvaćeno da bi MCUG trebala biti standardna metoda za inicijalno ispitivanje, dok bi se RMCUG koristila u praćenju bolesnika, te screeningu srodnika djece s VUR-om.

Valja istaknuti da postoji velika varijabilnost u detekciji VUR-a, osobito manjih, koja je neovisna o upotrijebljenoj metodi, a koja bi mogla biti odraz varijabilnosti samog VUR-a. Dobro je poznato da VUR prisutan jednog dana ne mora biti prisutan drugog, da se može javljati intermitentno, da može mijenjati stupanj. U tome od utjecaja mogu biti diureza, položaj tijela, intravezikalni tlak (60-62). Pacijenti s negativnim nalazom još uvijek imaju potencijal za pojavu VUR-a u drugim fiziološkim okolnostima. Stoga ispitivanje koje pokazuje da "nema VUR-a" zapravo znači "VUR nije dokazan".

Trajne posljedice VUR-a, procjena rizika

Neprepoznat i neliječen VUR dovodi do uroinfekcije i potencijalno pijelonefritisa koji završava u oštećenju bubrega, što kasnije može biti uzrokom hipertenzije, bubrežnog zatajenja, komplikacija u trudnoći i fetalne smrti. Godine 1973. je predložen naziv refluks nefropatija (RN) da se opiše grubo, nepravilno ožiljenje bubrega vezano uz VUR i infekciju (63). Ta stečena RN javlja se pretežito u djevojčica s blažim do umjerenim VUR-om iza dojenačke dobi segmentalnim ožiljcima bubrega. Bubrezi su inicijalno normalni. Infekcija je, prije nego VUR, najvažniji patogenetski faktor u nastanku RN što znači da se lezija može spriječiti. Ožiljenje je posljedica povrata inficiranog urina u

pelvikalicealni sustav i dalje kanalikularni sustav bubrega kroz tzv. refluktirajuće papile (64, 65). Refluktirajuće papile svojom građom, ravnom namjesto koničnom površinom na koju se tubuli otvaraju pod pravim kutom, omogućuju neometan povrat urina u tubule, tzv. intrarenalni refluks. Time je određeno mjesto upalnog procesa koji u konačnici dovodi do segmentalnog ožiljka parenhima koji se poteže klinasto od vrha u papili do baze na vanjskoj konturi bubrega. Histološke značajke ovog tipa RN su: infiltracija intersticija upalnim stanicama, zadebljanje tubulske bazalne membrane, atrofija epitela, kolaps lumena pojedinih tubula, dilatacija drugih tubula s atrofičnim epitelom, eozinofilnim cilindrima, zadebljanje intime i medije arteriola i arterija, periglomerularna fibroza, kolaps i hijalinizacija glomerularnih klupka te kompenzatorna hipertrofija susjednog zdravog tkiva. Kasnije se vidjelo da se oštećenje bubrega može javiti uz VUR i bez infekcije, u dojenčadi s prenatalnom hidronefrozom (66-68). U tom je slučaju "ožiljenje" zapravo displazija uslijed spomenutog pogrešnog razvoja ureteralnog pupoljka. To se stanje naziva kongenitalnom RN. Bubrež je tu generalizirano smanjen, glatkih kontura što je u suprotnosti sa segmentalnim ožiljcima stečene RN.

RN se može očekivati u čak 30%, a u djece s težim VUR-om i do 50% slučajeva (69). Češća je u ženskog spola, no u muškog je spola veća učestalost opsežnih promjena i s tim u vezi hipertenzije i kroničnog bubrežnog zatajenja. Hipertenzija se javlja u 5-27% djece, dok je u odraslih prevalencija mnogo viša, 38-50% (70, 71). Kronično bubrežno zatajenje se razvija u 10-24% bolesnika, uglavnom u odrasloj dobi. S druge strane u oko 5-12% bolesnika koji uđu u program dijalize i transplantacije uzrok je RN (72).

Klasično se stečena RN dijagnosticira intravenskom urografijom. Tipičan nalaz je fokalno stanjenje parenhima (uvlačenje lateralne konture bubrega) s deformacijom pripadajućih čašica (73). Moguće je međutim da se ožiljenje ne vidi i do 2 godine nakon epizode pijelonefritisa koja ga je izazvala. U novije se vrijeme u dijagnostici RN sve više koriste Tc-99m-DMSA scintigrafija. Prednosti su joj manje zračenje, da nema

alergijskih reakcija, otklanjanje problema slabijeg prikaza bubrega zbog sadržaja crijeva, mogućnost ispitivanja funkcije svakog bubrega zasebno. Nedostatak joj je slab prikaz pelvikalicealnog sustava. Usporedbe dvaju metoda prikaza pokazuju bolju osjetljivost scintigrafije (69). Međutim, značaj lezija koje se vide na scintigrafiji a ne i na urografiji je nejasan. Velik broj scintigrafskih abnormalnosti može naime praviti problem u razlikovanju pravog ožiljenja od nesigifikantnih promjena. Ostaje da se vidi hoće li kompjutorizirana analiza DMSA scintigrafije otkloniti ovaj problem. Drugi nedostatak scintigrafije je da obostrano simetrično oštećenje može proći nezapaženo. S druge strane kad je scintigrafski nalaz normalan on ukazuje na nizak rizik oštećenja bubrega puno prije nego urografija. Na kraju valja naglasiti da dvije metode imaju različitu fiziološku osnovu. DMSA se veže za tubulske stanice i daje prikaz funkcionirajuće tubulske mase, dok urografija daje prvenstveno informacije o strukturi. Stoga su one prije komplementarne nego li kompetitivne.

Ultrazvučno ispitivanje je neosporno prvi način prikaza bubrega u akutnoj fazi uroinfekcije i jednostavan, neinvazivan i pouzdan način da se utvrdi dilatacija mokraćnog sustava. Međutim ga se ne može preporučiti za ispitivanje post-pijelonefritičkih oštećenja bubrega. Kolor i power doppler prikaz sa mjerenjem protoka uz upotrebu ehokontrastrnih sredstava će se možda pokazati vrijednom za identifikaciju akutne upale bubrega. Potencijal trodimenzionalnog ultrazvuka u identifikaciji ožiljenja nije još ispitivan.

U novije vrijeme su ispitivani i drugi načini prikaza, kao spiralni CT sa i bez kontrasta, MRI, no rezultati ne dopuštaju donošenje zaključaka (74, 75). U našem Centru u Klinici za pedijatriju služimo se u analizi bubrega pogođenih VUR-om novom vlastitom metodom, Tc-99m-DTPA scintigrafijom s dekonvolucijskom analizom i funkcionalnim prikazima srednjeg vremena prolaska radiofarmaka, što nam je omogućilo bolje sagledavanje urodinamskih učinaka VUR-a i bolju detekciju intrarenalnog refluksa (76).

Kongenitalna RN se dijagnosticira fetalnim ultrazvukom (8-12). Nova,

usavršena aparatura omogućuje dobar prikaz fetalnih bubrega još prije 20 tjedna gestacije. Rutinska kontrola trudnoća, a posebno screening visokorizičnih obitelji s VUR-om, omogućuju rano prepoznavanje potencijalno ugrožene novorođenčadi koja će zahtijevati daljnju obradu. Najčešći patološki nalaz jest hidro(uretero)nefroza. U oko 40% takve novorođenčadi se po porodu nađe većinom teški VUR (IV i V stupnja u 60% slučajeva) i već snižena bubrežna funkcija na DMSA scintigrafiji. Bubrezi su tu mali, glatkih kontura, bez fokalnih defekata karakterističnih za stečenu RN.

Kako procijeniti rizik ožiljenja u svakom pojedinom slučaju? Da li je svaki VUR štetan za bubrege? To su u praksi najvažnija pitanja jer se na temelju toga odlučuje o načinu liječenja. Pokazano je da za sprečavanje ožiljenja bitno važna profilaksa uroinfekcije. Međutim, neka djeca već imaju kongenitalno "ožiljenje", a pokazano je i da se pijelonefritičko ožiljenje može razviti i bez VUR-a. Očito su dakle važni i virulencija bakterija i prijemчивost domaćina. Na temelju dosadašnjih studija može se zaključiti da vrlo vjerojatno sva djeca s VUR-om imaju rizik ožiljenja u slučaju akutnog pijelonefritisa. Nije potvrđeno da je rizik veći u djece ispod 1 godine starosti. Nađeno je da postoji pozitivna korelacija RN s težinom VUR-a, zakašnjenjem u liječenju, brojem pijelonefritičkih epizoda, postojanjem disfunkcije donjeg mokraćnog sustava. U novije se vrijeme od koristi u procjeni rizika RN pokazalo određivanje polimorfizma angiotenzin-konvertirajućeg enzima. DD genotip nosi deveterostruko veći rizik RN. U procjeni da li je aktualna uroinfekcija cistitis ili pijelonefritis, pored klasičnih laboratorijskih nalaza (C-reaktivni protein i dr.) najkorisnija je DMSA scintigrafija. Valja međutim naglasiti da se kasnije normalizira i preko 60% patoloških nalaza, pa ju je bolje odložiti 2 mjeseca po infekciji.

Prirodni tijek VUR-a, strategija liječenja

Puno je raspravljano o liječenju VUR-a. Nema slaganja o optimalnom liječenju. Glavne sporne točke su da li i kada poduzeti operativno liječenje, te koliko treba trajati konzervativno liječenje uroprofilaksom. Velike retrospektivne, prospektivne i randomizirane stu-

dije pokazale su da VUR, općenito gledano, ima tendenciju spontanog nestanka porastom dobi (77-82). Što je VUR veći to su te šanse manje. Tako VUR I stupnja nestaje u 80%, II stupnja u 60%, III stupnja 50%, IV stupnja 25%, dok VUR V stupnja ne nestaje praktički niti u jednog djeteta. Za nestanak nerijetko treba pričekati dugo, sve do adolescencije. Izuzetak je VUR IV i V stupnja u dojenčadi s antenatalnom hidronefrozom, u koje nestaje i u 35% primjera do navršene 1. godine života (9). Nije se našla razlika u postotku nestanka VUR-a obzirom na dob u kojoj je on dijagnosticiran. To znači da primjerice VUR III stupnja dijagnosticiran u 10. godini života ima isto tako 50% šansi da nestane kao što je i općeniti postotak za taj stupanj VUR-a. To bi možda značilo da treba pričekati do adolescencije. Pokazano je da trajna antibiotska profilaksa sprečava ožiljenje bubrega u većine djece bez obzira na stupanj VUR-a. U djece s kongenitalnim VUR-om sprečava dodatna oštećenja bubrega postnatalnim infekcijama. Nije se našla značajna razlika u pogledu stvaranja novih ožiljaka, progresije već postojećih ožiljaka ili rasta bubrega između bolesnika liječenih uroprofilaksom i onih liječenih kirurški, različitim antirefluksnim operacijama. Jedina signifikantna razlika između djece liječene medikamentno i kirurški bila je značajno manji broj pijelonefritičkih epizoda nakon operacije. Stvaranje novih ožiljaka nije tako često i vezano je uz tzv. probojne (engl. breakthrough) infekcije. One se javljaju u oko 10% djece bez obzira na stupanj VUR-a, no češće su među djecom s VUR-om IV i V stupnja, u koje se mogu javiti u do 36% slučajeva. U 95% slučajeva radi se o djevojčicama. Ne završavaju sve probojne infekcije ožiljenjem što se može dobro pratiti scintigrafski. Neki su našli da se novi ožiljci više ne javljaju iza 5. godine života, dok to drugi osporavaju.

Što bi dakle bilo optimalno liječenje VUR-a, profilaksa uroinfekcije ili operacija? Uroprofilaksa zahtjeva pridržavanje svakodnevnog uzimanja lijekova, redovite kontrole urina i kontrolne MCUG ili RMCUG jednom godišnje. Stoga, kad se preporuča profilaksa mora računati da se neki bolesnici neće pridržavati uputa i da će time ostati praktički neliječeni. Načelno bi profilaksa trebala trajati dok traje VUR. Za sada

nema načina da se procjeni koji pacijenti ne trebaju profilaksu jer nisu skloni uroinfekcijama i/ili ožiljenju, pa bi se ona kod njih mogla i ukinuti. Neki uzimaju kao kriterij nestanka VUR-a dva negativna nalaza cistograma u razmaku od po godinu dana. Neka sredina bi mogla biti 4-5 godina, prije nego bi se, u slučaju da VUR nije nestao, prekinula profilaksa i odlučilo na operaciju, ali nema dovoljno argumenata za taj stav. Današnji stav prema operaciji je, na temelju rezultata spomenutih studija, da je, kad god je to moguće, treba izbjeći. S druge strane operacije su u gotovo 100% slučajeva uspješne, pa čak i male dojenčadi (83). U novije vrijeme su se, kako bi se izbjegla operacija, pojavile endoskopske metode rješavanja VUR-a, no uspješnost posebice dugotrajna, nije kao kod operacije (84). Procjena kome predložiti operaciju treba biti dobro odvagana. Operaciju bi trebalo predložiti kod VUR-a IV i V stupnja, gdje su šanse spontanog nestanka vrlo male. Da li bi kriterij za takvu odluku trebale biti i probojne uroinfekcije otvoreno je pitanje. Imajući na umu odnos VUR-a i disfunkcije donjeg mokraćnog sustava svakako bi trebalo liječiti disfunkciju. Pokazano je da uspješno liječenje disfunkcija donjeg mokraćnog sustava ubrzava nestanak VUR-a (85). Liječenje već prisutne RN usmjereno je na kontrolu hipertenzije.

LITERATURA

1. Weiss S, Parker F. Pyelonephritis: its relation to vascular lesions and to arterial hypertension. *Medicine (Baltimore)* 1939; 18: 221-315.
2. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesicoureteric reflux. *Clin Radiol* 1960; 11: 219-31.
3. Gruber CM. The uretero-vesical valve. *J Urol* 1929; 22: 275-92.
4. Hutch JA. Theory of maturation of the intravesical ureter. *J Urol* 1961; 86: 534-8.
5. Zatz LM. Combined physiologic and radiologic studies of bladder function in female children with recurrent urinary tract infections. *Invest Urol* 1965; 3: 278-308.
6. Cussen Lj. The structure of the normal human ureter in infancy and childhood. A quantitative study of the muscular and elastic tissue. *Invest Urol* 1967; 5: 179-94.
7. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: A correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975; 114: 274-80.

8. Anderson PA, Rickwood AM. Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol* 1991; 67: 267-71.
9. Gordon AC, Thomas DF, Arthur RJ, Irving HC, Smith SE. Prenatally diagnosed reflux: A follow-up study. *Br J Urol* 1990; 65: 407-12.
10. Risdon RA. The small scarred kidney in childhood. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 361-4.
11. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang ACH. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 1993; 187: 157-60.
12. Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola A, Caccamo ML, Castellani MR, Assael B. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr* 1994; 124: 726-30.
13. Auer J, Seager LD. Experimental local bladder edema causing urine reflux into ureter and kidney. *Proc Soc Exp Biol Med* 1936; 35: 361.
14. Hanna MK. Occult reflux-a prospective study. *J Urol* 1974; 131: 105A.
15. Hellström M, Jodal U, Mårild S, Wettergren B. Ureteral dilatation in children with febrile urinary tract infection or bacteriuria. *AJR* 1987; 148: 483-6.
16. Ransley PG. Vesicoureteric reflux. In: Williams ID, Johnston JH, editors. *Paediatric urology*. 2nd ed. London: Butterworth Scientific, 1982: 151-65.
17. Gross GW, Lebowitz RL. Infection does not cause reflux. *AJR* 1981; 137: 929-32.
18. Taylor CM, Corkery JJ, White RHR. Micturition symptoms and unstable bladder activity in girls with primary reflux. *Br J Urol* 1982; 54: 494-8.
19. Koff SA, Murtagh DS. The uninhibited bladder in children: Effect of treatment of recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. *J Urol* 1983; 130: 1138-41.
20. Snodgrass W. Relationship of voiding dysfunction to urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Urol* 1991; 38: 341-4.
21. van Gool JD, Hjälmås K, Tamminen-Möbius T, Olbing H. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148: 1699-702.
22. Scholtmeijer RJ, Nijman RJM. Reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study after three years of follow-up. *Urology* 1994; 43: 714-8.
23. van Gool JD. Dysfunctional voiding: a complex of bladder sphincter dysfunction, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Acta Urol Belg* 1995; 63: 27-33.
24. Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. *J Urol* 1992; 148: 1703-6.
25. Jørgensen TM, Mortensen J, Nielsen K, Djurhuus JC. Pathogenic factors in vesico-ureteral reflux. *Scand J Urol Nephrol* 1984; 18: 43-8.
26. Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola A, Caccamo ML, Castellani MR, Assael B. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr* 1994; 124: 726-30.
27. Sillén U, Hjälmås K, Aili M, Bjure J, Hanson E, Hansson S. Pronounced detrusor hypercontractility in infants with gross bilateral reflux. *J Urol* 1992; 148: 598-9.
28. Sillén U, Bachelard M, Hansson S, Hermansson G, Jacobson B, Hjälmås K. Videocystometric recording of dilating reflux in infancy. *J Urol* 1996; 155: 1711-5.
29. Chandra M, Maddix H, McVicar M. Transient urodynamic dysfunction of infancy: Relationship to urinary tract infections and vesicoureteral reflux. *J Urol* 1996; 155: 673-7.
30. Yeung CK, Godley ML, Ho CKW, Ransley PG, Duffy PG, Chen CN et al. Some new insights into bladder function in infancy. *Br J Urol* 1995; 76: 235-40.
31. Yeung C, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. Reflux in infants with prenatally diagnosed hydronephrosis. *Proceedings of the American Academy of Pediatrics, Section of Urology, Louisiana, 1991*.
32. Bailey RR. Vesicoureteral reflux in healthy infants and children. In: Hodson J, Kincaid-Smith P, editors. *Reflux Nephropathy*. New York, Masson, 1979; 59-61.
33. Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand ICS, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int* 1975; 8: S65-S72.
34. Hansson S, Bollgren I, Jacobsson B, Esbjörner E, Mårild S. Urinary tract infections in children below two years of age: a quality assurance project in Sweden. *Acta Paediatr* 1999; 88: 270-4.
35. Savage DC, Wilson MI, McHardy M, Dewar DA, Fee WM. Covert bacteriuria of childhood. A clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child* 1973; 48: 8-20.
36. Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. I. Clinical and laboratory findings. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 425-31.
37. Anonymous. Newcastle Asymptomatic Bacteriuria Research Group: asymptomatic bacteriuria in school children in Newcastle upon Tyne. *Arch Dis Child* 1975; 50: 90-102.
38. Cardiff-Oxford Bacteriuria Study Group. Sequelae of covert bacteriuria in schoolgirls. *Lancet* 1978; 1: 889-93.
39. Jodal U, Hellström M, Mårild S, Wettergren B. Bacteriuria during the first year of life. In: Kass EH, Svanborg Edén C, editors. *Host-parasite interactions in urinary tract infections*. Chicago, Chicago University Press, 1989; 23-5.
40. Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 148: 1739-42.
41. Kenda RB, Fettich JJ. Vesicoureteric reflux and renal scars in asymptomatic siblings of children with reflux. *Arch Dis Child* 1992; 67: 506-8.
42. Bailey RR, Janus E, McLoughlin K, Lynn KL, Abbott GD. Familial and genetic data in reflux nephropathy. U: Hodson CJ, Heptinstall RN, Winberg J (ur). *Reflux Nephropathy Update*, Basel, Karger 1984; 40-51.
43. Chapman CJ, Bailey RR, Janus ED, Abbott GD, Lynn KL. Vesicoureteric reflux: Segregation analysis. *Am J Med Genet* 1985; 20: 577-84.
44. Feather SA, Malcolm S, Woolf AS. Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous with a locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1420-5.
45. Eccles MR, Bailey RR, Abbott GD, Sullivan MJ. Unravelling the genetics of vesicoureteric reflux: A common familial disorder. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1425-9.
46. Feather SA, Woolf AS, Allison J, Barratt TM, Blaydon DC, Malcolm SM. Exclusion of key nephrogenesis genes as candidates for familial vesicoureteric reflux (VUR). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 288A.
47. Mayo ME, Burns MW. Urodynamic studies in children who wet. *Br J Urol* 1990; 65: 641-5.
48. Sujka S, Piedmonte MR, Greenfield SP. Enuresis and the voiding cystourethrogram: a re-evaluation. *Urology* 1991; 38: 139-42.
49. International Reflux Study in Children. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 1985; 15: 105-9.
50. Chapman SJ, Chantler C, Haycock GB, Maisey MN, Saxton HM. Radionuclide cystography in vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child* 1988; 63: 650-71.
51. Darge K. Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 52-60.
52. Matsumoto T, Fukushima K, Motoyama H, Higuchi E, Kato H. Colour flow imaging for detection of vesicoureteral reflux. *Lancet* 1996; 347: 757.
53. Scholtmeijer RJ, Nijman RJM. Vesicoureteric reflux and videodynamic studies: results of a prospective study after three years of follow up. *Pediatr Urol* 1994; 43: 714-8.
54. Hernandez RH, Goodsitt M. Reduction of radiation dose in pediatric patients using pulsed fluoroscopy. *AJR* 1996; 167: 1247-53.
55. Kleinman PK, Diamond DA, Karellas A, Spevak MR, Nimkin K, Belanger P. Tailored low-dose fluoroscopic voiding cystourethrography for the reevaluation of vesicoureteral reflux in girls. *AJR* 1994; 162: 1151-4.

56. Jequier S, Jequier JC. Reliability of voiding cystourethrography to detect reflux. *AJR* 1989; 153: 807-10.
57. Fettich JJ, Kenda RB. Cyclic direct radionuclide voiding cystography: increasing reliability in detecting vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 337-8.
58. Maizels M, Weiss S, Conway JJ, Firlit CF. The cystometric nuclear cystogram. *J Urol* 1979; 121: 203-5.
59. Nasrallah PF, Conway JJ, Lowell RK, Belman AB, Weiss S. Quantitative nuclear cystogram. *Urology* 1978; 6: 654-8.
60. Ekman H, Jacobsson B, Koch NG, Sundin T. High diuresis, factor in preventing vesicoureteral reflux. *J Urol* 1966; 95: 511-5.
61. Kogan SJ, Sigler L, Levitt SB, Reda EF, Weiss R, Greifer I. Urinary tract infection and reflux. *J Urol* 1986; 136: 325-8.
62. Van Gool JD, Hjälmås K, Tamminen-Möbius T, Olbing H. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148: 1699-700.
63. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis - reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1: 132-41.
64. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology in infants and young children. *Urol Res* 1975; 3: 111-3.
65. Funston MR, Cremin BJ. Intrarenal reflux - Papillary morphology and pressure relationships in children's necropsy kidneys. *Br J Radiol* 1978; 51: 665-70.
66. Heptinstall RH. Pyelophritis: Pathologic features. U: Heptinstall RH (ur) Pathology of the Kidney, Boston: Little Brown and Co 1992; 1489-561.
67. Risdon RA, Yeung CK, Ransley PG. Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: A clinicopathological study. *Clin Nephrol* 1993; 40: 308-14.
68. Hinchliffe SA, Chan YF, Jones H, Chan N, Kreczy A, van Velzen D. Renal hypoplasia nad postnatally acquired cortical loss in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 439-44.
69. Stokland E, Hellström M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Evaluation of DMSA scintigraphy and urography in assessing both acute and permanent renal damage in children *Acta Radiol* 1998; 39: 447-52.
70. Heale WF. Hypertension and reflux nephropathy *Aust Paediatr J* 1977; 13: 56-9.
71. Zhang Y, Bailey RR. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J* 1995; 108: 142-44.
72. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood. *Br med J* 1989; 299: 703-6.
73. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesicoureteric reflux. *Clin Radiol* 1960; 2: 219-31.
74. White KS. Helical/spiral CT scanning: a pediatric radiology perspective. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 5-14.
75. Lonergan GJ, Pennington DJ, Morrison JC, Haws RM, Grimley MS, Kao TC. Childhood pyelonephritis: comparison of gadolinium-enhanced MR imaging and renal cortical scintigraphy for diagnosis. *Radiology* 1998; 207: 377-84.
76. Poropat M, Batinić D, Bašić M, Nižić Lj, Dodig D, Milošević D, Votava-Raić A, Težak S, Vrljićak K, Huić D, Medvedec M. Tc-99m DTPA renal scintigraphy using deconvolution analysis with six functional images of the mean time to evaluate acute pyelonephritis. *Clin Nucl Med* 1999; 24:120-2.
77. Lenaghan D, Whitaker JG, Jensen F, Stephens FD. The natural history of reflux and long-term effects of reflux on the kidney. *J Urol* 1976; 115: 728-30.
78. Aladjem M, Boichis H, Hertz M, Herzfeld S, Raviv U. The conservative management of vesicoureteric reflux: a review of 121 children. *Pediatrics* 1980; 65: 78-80.
79. Edwards D, Normand ICS, Prescod N, Smellie JM. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J* 1977; 2: 285-8.
80. Arant BS. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: follow up studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Group. *J Urol* 1992; 148: 1683-7.
81. Birmingham Reflux Study Group. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. *Br Med J* 1987; 295: 237-41.
82. Smellie JM, Tamminen-Möbius T, Olbing H, Claesson I, Wikstad I, Jodal U et al. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe reflux: radiological renal findings. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 223-30.
83. Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results: International Reflux. Study in children - United States branch. *J Urol* 1992; 148: 1674-5.
84. Läckgren G, Wählin N, Stenberg A. Endoscopic treatment of children with vesico-ureteric reflux. *Acta Paediatr suppl* 1999; 431: 62-71.
85. Sillen U. Bladder dysfunction in children with vesico-ureteric reflux. *Acta Paediatr suppl* 1999; 431: 40-47.

Summary

VEZIKOURETERAL REFLUX - OLD AND NEW THEME

D. Batinić

This article reviews the current concepts about vesicoureteral reflux and point to some unanswered questions about its etiology, pathophysiology, diagnostics, natural course, consequences and treatment modalities. In future more studies are needed in order to better determine its relationship to lower urinary tract dysfunction, causes of its cessation with age, risk factors for renal scarring, new diagnostic methods, especially ultrasonography and radionuclide techniques.

Descriptors: VESICOURETERAL REFLUX; ETIOLOGY; PATHOPHYSIOLOGY; DIAGNOSTICS; TREATMENT