

**VEZIKOURETERALNI REFLUKS: ETIOLOGIJA, DIJAGNOSTIKA I PODJELA**JAKOV TODORIĆ<sup>1</sup>, DRAŽEN BUDIMIR<sup>1</sup>, MARJAN SARAGA<sup>2</sup>, ĐURĐICA KOŠULJANDIĆ<sup>2</sup>, ADELA ARAPOVIĆ<sup>2</sup>, TOMISLAV ŠUŠNJAR<sup>1</sup>, DAVOR TODORIĆ<sup>1</sup>, DUBRAVKO FURLAN<sup>1</sup>, KLAUDIO PJer MILUNOVIĆ<sup>1</sup>, JAKOV MEŠTROVIĆ<sup>1</sup>, ZENON POGORELIĆ<sup>1</sup>

*VUR u dječjoj dobi je najčešća nakaznost mokraćnog sustava koja zahvaća oko 1-2% djece. Nosi potencijalno ozbiljne posljedice po tkivo bubrežnog parenhima. Svaki VUR je posljedica insuficijentnog vezikoureteralnog spoja, bilo primarnog ili sekundarnog uzroka. Najčešće je povezan s upalom mokraćnog sustava koja može dovesti do refluksne nefropatije i pijelonefritisa s ožiljavanjem bubrega koja u konačnici rezultira s bubrežnom bolešću. Zato je vrlo bitno kod svakog febrilnog stanja djeteta isključiti infekcije mokraćnog sustava, a samim time i vezikoureteralni refluks. Rana dijagnoza uključuje laboratorijsku dijagnostiku i ultrazvuk mokraćnog sustava. Kod muške djece već nakon prve infekcije treba tragati za nakaznostima mokraćnog sustava, dok je kod ženske djece recidiv infekcije mokraćnog sustava je indikacija za daljnje dijagnostičke pretrage. Preporučene dijagnostičke pretrage pri dijagnosticiranju nakaznosti, i VUR-a su: ultrazvuk mokraćnog sustava, mikcijska cistouretrografija (MCUG), direktna radionuklidna cistografija (DRNC-a) ili statička scintigrafija bubrega, dinamička scintigrafija bubrega, ultrazvučna cistografija te cistoskopija. U novije vrijeme za dijagnozu, stupnjevanje a i praćenje vezikoureteralnog refluksa koristi se i ultrazvučna cistografija koja u odnosu na MCUG ima prednost zbog izostanka ionizirajućeg zračenja i navodno ima veću osjetljivost. Svakom nejasnom febrilnom stanju djeteta treba pristupiti ozbiljno jer se u pozadini možda krije infekcija mokraćnog sustava, koja je nakon respiratornih infekcija druga po učestalosti kod djece. Tako kod 30% djece koja se obrađuju zbog infekcije mokraćnog sustava postoji vezikoureteralni refluks. Vezikoureteralni refluks treba što prije dijagnosticirati i liječiti da bi se spriječile posljedice kao ožiljavanje bubrega a samim time arterijska hipertenzija i kronična bubrežna bolest.*

Deskriptori: VEZIKOURETERALNI REFLUKS, DJECA, DIJAGNOSTIKA, LIJEČENJE

**Uvod**

Vezikoureteralni refluks (VUR) je unatražni tijek mokraće iz mjehura u ureter, a i u bubreg. Najčešća je nakaznost mokraćnog sustava i zahvaća oko 1-2% sve djece. Svaki je vezikoureteralni refluks posljedica insuficijentnog vezikoureteralnog spoja (bilo da je primarni ili sekundarni) koji je uzrokom infekcije mokraćnog sustava odnosno pijelonefritisa sa stvaranjem ožiljaka bubrežnog parenhima tj. refluksnom nefropatijom. Neliječen ponekad dovodi do bubrežne

hipertenzije i zatajenja bubrega (1, 2). Primarni vezikoureteralni refluks nastaje kao posljedica kratkog submukoznog odsječka uretera, slabosti trigonuma, malpozicije ušća uz divertikule ili anomalija samog ušća. Sekundarni refluks je posljedica neke druge nakaznosti mokraćnog sustava (infravezikalna stenozna, dvostruki kanalni sustav, neurogeni mjehur itd.). Glavno obilježje sekundarnog VUR-a je povećanje intravezikalnog tlaka bez obzira na uzrok. Međunarodna klasifikacija dijeli vezikoureteralni refluks na pet stupnjeva na temelju mikcijske cistouretrografije (3).

Manja djeca su podložnija refluksu zbog relativno kraćeg submukoznog odsječka uretera. Kod djece s infekcijom mokraćnog sustava, učestalost refluksa je 29% kod muške djece, a 14% kod ženske djece (4). U braće i sestara djece s VUR-om pojavljuje se u 25-33% i obično su visokog stupnja s ožiljcima na bubregu. U roditelja koji imaju VUR vjerojatnost

da će i djeca imati VUR je 66% osobito ako VUR ima majka (5,6). Refluksna nefropatija je otkrivena u 26% simptomatske i 7% asimptomatske braće i sestara. Zbog toga se preporučuje pregled roditelja, braće i sestara. Liječenje VUR-a može biti konzervativno, operacijsko, endoskopsko i laparoskopsko. Tradicionalno se nakon neuspjelog konzervativnog liječenja niskim dozama antibiotika i uroantiseptika pristupalo operacijskom liječenju. Unatrag tridesetak godina do danas endoskopsko liječenje VUR-a postaje sve više prihvatljivo, osobito kroz uvođenje mikroinvasive kirurgije. Toj činjenici pridonosi i neškodljivost najnovijeg sredstva za uvećanje tkiva, odnosno spoja dvaju polisaharida: dekstrana i hijaluronske kiseline (7). Prije ovih spojeva koristili su se teflon, silikonski gel i govedji kolagen koji radi stvaranja granuloma, migriranja i alergijskih reakcija nisu preporučeni od FDA.

<sup>1</sup>Odjel za dječju kirurgiju  
Klinički Bolnički Centar Split  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu  
<sup>2</sup>Klinika za dječje bolesti,  
Klinički bolnički centar Split  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Adresa za dopisivanje:  
Klaudio Pjer Milunović, M.D.  
Odjel za dječju kirurgiju  
Klinički Bolnički Centar Split  
21000 Split, Spinčićeva 1  
E-mail: mklaudiopjer@yahoo.com

### Patofiziologija i etiologija vezikoureteralnog refluksa

Nakon što ureter pristupi na mjehur, probija mišić (hijatus), dolazi do sluznice, prolazi ispod sluznice prema distalno, tvori tzv. submukozni tunel, i otvara se u mjehur (ušće). Ukoliko je dužina submukoznog tunela nedostatna, ventilni mehanizam je nekompetentan i nastaje refluks. Dužina podsluzničnog tijekom uretera je od presudne važnosti za ventilni mehanizam vezikoureteralnog utjecati. Važnu ulogu ima i Belov mišić koji je produžetak longitudinalne muskulature uretera prema vratu mjehura, te stanje mišićne stijenke mjehura u području hiatusa i iza submukoznog tijekom uretera. Na temelju proučavanja ventilnog mehanizma znamo da je za njegovo normalno funkcioniranje potrebna dužina submukoznog dijela od najmanje pet promjera uretera (8). Upravo na dužinu submukoznog dijela uretera se može utjecati prilikom klasičnog kirurškog ili endoskopskog liječenja. Zbog dinamičke opstrukcije normalnom tijekom mokraće dolazi do infekcije i pijelonefritisa sa stvaranjem ožiljaka u bubrežnom parenhimu. Ožiljci mogu nastati od samo jedne epizode pijelonefritisa (tzv. big bang efekt). Ožiljci su najviše lokalizirani na polovima bubrega zbog anatomskih odnosa. Promjene koje se događaju kod djece s VUR-om nastaju zbog akutne infekcije i posljedica su refluksne nefropatije: smanjenje koncentracije urina (proporcionalno stupnju refluksa) i smanjenje glomerularne filtracije koja pada proporcionalno sa stupnjem ožiljenja bubrežnog tkiva. Dolazi do smanjenja bubrežnog i somatskog rasta. Refluksna nefropatija može biti uzrok povišenog krvnog tlaka, osobito ako su ožiljci prisutni u oba bubrega što na kraju rezultira s pojavom kronične bubrežne bolesti.

### Podjela vezikoureteralnog refluksa:

Prema nastanku se vezikoureteralni refluks dijeli na primarni i sekundarni. *Primarni vezikoureteralni refluks* je prirođeni defekt submukoznog dijela uretera (kratak submukozni odsječak, okomiti utok u mokraćni mjehur, slabost trigonuma). *Sekundarni refluks* nastaje kod neke

druge stečene bolesti ili neke pridružene nakaznosti mokraćnog mjehura koja po- diže intravezikalni tlak. Tako kod dvo- strukog kanalnog sustava gornje ušće ima kratak submukozni odsječak, zbog čega je gotovo uvijek refluksno. Kod ne- urogenog mjehura i infraveziklane op- strukcije refluks nastaje zbog povećanog intravezikalnog tlaka koji dekompenzira vezikoureteralni spoj.

U oba slučaja kod primarnog i se- kundarnog refluksa dolazi do uzlazne infekcije inače sterilnog gornjeg dijela mokraćnog sustava s posljedicama po bubrežni parenhim. Prema fazi mokrenja u kojoj se javlja VUR može biti pasivni i aktivni. *Pasivni* je refluks kada se pojav- ljuje već pri punjenju mjehura, *aktivni* je kada se pojavljuje samo kod pražnjenja mjehura. Prema IRSC (International Re- flux Study Committee) podjeli, refluks se na temelju mikcijske cistouretrografije (MCUG) dijeli na pet stupnjeva:

- I stupanj, djelomično ispunjeni nedi- latirani ureter
- II stupanj, ispunjen ureter i pijelon s čašicama, bez dilatacije
- III stupanj, dilatirane čašice, ali oš- trih rubova
- IV stupanj, jača dilatacija zatupljenih čašica
- V stupanj, izrazita hidronefroza s tortuoznim ureterom

### Klinička slika

Najčešće se manifestira kliničkom slikom infekcije mokraćnog sustava. Klinička slika infekcije može varirati od gotovo asimptomatske do teškog pijelonefritisa. Bolest je često karakterizi- rana nespecifičnim simptomima, poput povraćanja, proljeva, neraspoloženosti djeteta i lošim napredovanjem. Rijetko su simptomi infekcije mokraćnog susta- va kod malog djeteta patognomonični i specifični. Refluksna nefropatija se može manifestirati s arterijskom hipertenzijom sve do dekompenzacije srca (što je vrlo rijetko) ili možemo imati sliku uremije s bubrežnim zatajenjem. Rijetko možemo imati djecu sa sterilnim refluksom, koja se žale na nejasne bolove u slabinama i

koja imaju mokrenje u dva navrata zbog odložene drenaže mokraće iz gornjih di- jelova kanalnog sustava. Potrebno je na- glasiti da kod svakog djeteta s nejasnim febrilnim stanjem treba isključiti infek- ciju mokraćnog sustava.

### Dijagnostička obrada

*Laboratorijski nalazi:* krv i urin (KKS, CRP, urea, kreatinin, urin, UK itd.), ukazuju na upalu i stanje bubrežne funkcije.

*RTG dijagnostika:* Zlatni standard za dijagnozu i stupnjevanje refluksa je mikcijska cistouretrografija (MCUG). Radi se kada se dijete oporavi od infek- cije, jer zbog djelovanja endotoksina iz bakterija može doći do slabljenja ure- talne muskulature što može dovesti do lažnog prikazivanja VUR-a višeg stup- nja. Prednost ove pretrage je što se može procijeniti anatomija uretera, mjehura i uretre.

*DRNC-a (direktna radionuklidna cistografija).* U mokraćni mjehur se in- stilira topla fiziološka otopina s Tc-99m pertehnetatom čija se raspodjela prati gama kamerom. Ova pretraga ima viso- ku osjetljivost za VUR. Prednost u od- nosu na MCUG je što je izloženost zra- čenju znatno manja (200 puta), može se kvantificirati volumen refluksa što nije moguće niti s jednom drugom pretra- gom. Nedostatak ove pretrage je što ne daje anatomske prikaz uretera, mjehura i uretre. Ovom metodom se refluks dijeli na mali, srednji i veliki stupanj. DRNC- a je vrlo prikladna za praćenje VUR-a, kako kod konzervativnog tako i nakon operacijskog liječenja.

*Statička scintigrafija (DMSA-TC- 99m dimerkaptosukcinična kiselina)* je metoda kojom prikazujemo stanje bu- brežnog parenhima. Područja akutne upale ili ožiljaka bubrežnog parenhima ne primaju ovaj radiofarmak pa se lako prepoznaju kao "hladna područja". Na ovaj način možemo pratiti stvaranje pa- renhimnih ožiljaka na bubregu kao pos- ljedicu infekcija mokraćnog sustava tj. VUR-a. Ovom pretragom možemo va- zualizirati težinu refluksne nefropatije i samim time procijeniti potrebu za kirur- škim liječenjem.

*Ultrazvučne pretrage:* U dijagno- stici infekcije mokraćnog sustava ultra- zvučna pretraga ima važnu ulogu. Kod 74% djece s VUR-om standardni UZ je normalan. Najnovija dijagnostička me- toda je *ultrazvučna kontrastna cistogra- fija* koja ne koristi ionizirajuće zračenje i stoga u mnogim zapadnoeuropskim centrima uvelike zamjenjuje ranije nave- dene metode. Zadnjih godina došlo je do revolucionarnog napretka ultrazvučne dijagnostike VUR-a zahvaljujući razvoju takozvane kontrast-osjetljive ultrazvuč- ne tehnologije te razvojem ultrazvučnog kontrastnog sredstva druge generacije. Ultrazvučna kontrastna sredstva druge generacije baziraju se na galaktozi s mi- kro mjehurićima stabiliziranim slojem palmitinske kiseline.

Ovakav kemijski sastav kontrastnog sredstva omogućuje dugo trajanje kon- trasta nakon aplikacije preko 30 minuta te homogenim kontrastnim prikazom znatno olakšava detekciju refluksa. Ko- rištenje kontrast-osjetljivog softvera vrlo značajno reducira količinu potrebnog kontrasta kao i duljinu trajanja pretrage, a kodiranje bojom danog kontrastnog sredstva izrazito povećava njegovu uoč- ljivost na podlozi crno-bijelog ultrazvuč- nog prikaza. Osjetljivost ove metode viša je oko 10% u usporedbi s mikcijskom cistouretrografijom. Ova je tehnologija omogućila visoku kontrastnu rezoluciju uz redukciju artefakata, te vrlo visoku osjetljivost postupka. U mokraćni mje- hur se pomoću katetera uvodi ultrazvuč- ni kontrast i s ultrazvučnom sondom se kontinuirano prati tijek bojom kodiranog kontrasta u mokraćnom mjehuru, mokra- ćovodima i kanalnom sustavu bubrega.

Određivanje stupnja vezikourete- ralnog refluksa tijekom ultrazvučne ci- stografije (VUS) i kontrastno osjetljive ultrazvučne cistografije (ceVUS) podu- darno je sa stupnjevanjem tijekom mik- cijske cistouretrografije i dijeli se u pet stupnjeva, a temelji se na pojavi bojom kodiranog ultrazvučnog kontrastnog sredstva u ureterima i kanalnom susta- vu bubrega te stupnju njihova prošire- nja. Nažalost, ultrazvučna tehnologija s kontrastnim softverom kao i ultrazvučna kontrastna sredstva druge generacije se zbog svoje visoke cijene još uvijek ne koriste rutinski u većini naših ustanova.

Glavne indikacije za ovu metodu su:

- infekcija mokraćnog sustava kod dje- vojčica kao i kod dječaka koji nemaju zadebljanu stjenku mokraćnog mje- hura;
- prenatalno dijagnosticirana hidrone- froza;
- kontrolna cistografija kod djece sa refluksom;
- postoperativno praćenje refluksa;
- probir kod djece sa obiteljskim rizi- kom za refluks.

Zbog svoje neinvazivnosti, odnosno nekorištenja štetnog ionizirajućeg zrače- nja, ultrazvučna kontrastna cistografija s kontrastima druge generacije uz kon- trast-osjetljivi (ceVUS) kod većine djece će nadomjestiti invazivnije metode koje koriste štetno ionizirajuće zračenje, a uz vrlo visoku dijagnostičku pouzdanost (9, 10).

### Urodinamičke studije

Urodinamičke studije mogu otkri- ti funkcionalni poremećaj donjeg dijela mokraćnog sustava, kako zbog prirode- nih nakaznosti (spina bifida, meningo- mielocela i sl.) tako i disfunkcije samog mokraćnog mjehura. Nestabilnost detru- sora je čest nalaz u djece s VUR-om i u neke djece liječene antikolinergicima, može rezultirati nestankom refluksa.

### Zaključak

Kod svake infekcije mokraćnog su- stava moramo misliti na vezikoureteralni refluks. S obzirom da oko 30% infekci- ja mokraćnog sustava ima, kod muškog djeteta, u podlozi vezikoureteralni re- fluks, a pravilo je da kod prve infekci- je mokraćnog sustava u muškog djeteta treba tragati za vezikoureteralnim re- fluksom, svakako treba izabrati manje invazivne i manje štetne pretrage da bi dokazali postojanje vezikoureteralnog refluksa. Kod ženskog djeteta traganje za VUR-om počinje nakon druge infekcije mokraćnog sustava. Kada se postojanje VUR-a potvrdi tada se u dijagnostiku uključuju i druge agresivnije metode da bi se patološko stanje što bolje definiralo.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa. Authors declare no conflict of interest.

### LITERATURA

1. Jacobson SH, Hansson S, Jakobson B. Vesi- co-ureteric reflux: occurrence and long term risks. *Acta Paediatr* 1999; 431: 22-30.
2. Riccabona M. Management of recurrent uri- nary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Cur Opin Urol* 2000; 10: 25-8.
3. International reflux study comitee. Medical versus surgical treatment of primary vesi- coureteral reflux. *J Urol* 1981; 125: 277-9.
4. Puri P, Cascio S, lasknmandas S. Urinary tract infection and renal damage in sibling vesi- coureteral reflux. *J Urol* 1998; 160: 1028-30.
5. Valle JP, Valle MP, Greenfield SP. Contem- porary incidence of morbidity related to vesi- coureteral reflux. *Urology* 1999; 53: 812-5.
6. Wan J, Greenfield SP, Talley M, Ng M, Zerlin M, Ritchey ML, Bloom D. Sibling reflux: a dual center retrospective study. *J urol* 1996; 156: 677-9.
7. Biočić M, Todorčić J, Budimir D, Cvitković RA, Pogorelić Z, Jurić I, Šušnjarić T. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children with subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection: a single-centre, 7-year experience. *Can J Surg* 2012; 55: 301-6.
8. Paquin AJ. Ureterovesical anastomosis. The description et evaluation of a technique. *J Urol* 1959; 82: 573-5.
9. Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A, Lorengan G. Vesicoureteral reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethorography. *Radiology* 2001; 221: 359-65.
10. Valentini AL, De Gaetano AM, Destito C, Ma- rino V, Minordi LM, Marano P. The accuracy of voiding urosonography in detecting vesi- coureteral reflux: a summary of existing data. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 380-4.

*Summary*

VESICoureTERAL REFLUX: ETIOLOGY, CLASIFICATION AND DIAGNOSTIC INVESTIGATION

*J. Todoric, D. Budimir, M. Saraga, Đ. Košuljandić, A. Arapović, T. Šušnjar, D. Todoric, D. Furlan, K. Pjer Milunović, J. Meštrović, Z. Pogorelić*

*VUR is the most common childhood anomaly of the urinary tract that affects about 1-2% of children. It carries potentially serious consequences for the renal parenchyma. Each VUR is caused by insufficient ureterovesical junction, either primary or secondary. VUR is most often associated with urinary tract infections, which can lead to reflux nephropathy and pyelonephritis with renal scarring, which ultimately results in hypertension and renal failure. Therefore it is very important to exclude urinary tract infection for each child with fever and thus vesicoureteral reflux. Early diagnosis includes laboratory diagnostics and ultrasound of the urinary tract. In males, first urinary tract infection is an indication for investigation of the urinary tract malformation, while in female recurrent urinary tract infection is an indication for further diagnostic tests. After calming the acute infection we need to do further diagnostic treatment, which includes micturating cystourethrography (MCUG), a direct radionuclide cystography (DRNC), optionally DMSA scintigraphy. In recent years, for the diagnosis, staging and follow-up of vesicoureteral reflux ultrasound cystography can be used. Ultrasound cystography has greater sensitivity and absence of ionizing radiation compared with micturating cystourethrography. Each unclear febrile condition of the child should be taken seriously because the background may hide urinary tract infection. Thus, in 30% of children treated for urinary tract infection vesicoureteral reflux can be found. Vesicoureteral reflux should be as soon as possible diagnosed and treated to prevent the consequences of a renal scarring and thus hypertension and chronic renal failure.*

Descriptors: VESICoureTERAL REFLUX, CHILDREN, DIAGNOSTIC, INVESTIGATION

*Primljeno/Received: 14. 3. 2014.*

*Prihvaćeno/Accepted: 28. 3. 2014.*