

Konzervativno ali kirurško zdravljenje otrok s prirojenimi nepravilnostmi sečil?

Conservative or surgical management of children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract?

Gregor Novljan, Robert Kordič

Izvleček

Prirojene nepravilnosti sečil so najpogostejši vzrok končne ledvične odpovedi pri otrocih. Ključnega pomena sta zgodnje diagnosticiranje in ustrezno zdravljenje in pogosto vključujeta sodelovanje različnih specialistov. Obravnava osnovne razvojne motnje je lahko konzervativna, kirurška ali kombinirana. Vedno zdravimo tudi zaplete in morebitne pridružene zdravstvene težave. Zaradi obsežnosti tematike smo se osredotočili na obravnavo otrok in kirurško zdravljenje tistih primerov, pri katerih indikacija za kirurško zdravljenje ni povsem jasna. Ker je obravnava otrok z obstruktivno nefropatijo in motnjo v delovanju spodnjih sečil opisana v ločenih prispevkih, na tem mestu prikazujemo zdravljenje otrok z multicistično displastično ledvico (tj. displazijo ledvic) in otrok s prirojenim vezikoureteralnim refluksom. Opisujemo konzervativno vodenje in način kirurškega zdravljenja ter navajamo nekaj novejših spoznanj glede indikacij za kirurško zdravljenje. Najboljšega načina zdravljenja teh otrok še vedno ne poznamo natanko. Vsekakor je potreben individualni pristop. Cilj zdravljenja je ohranitev delovanja ledvic.

Ključne besede: prirojene nepravilnosti sečil, multicistično displastična ledvica, vezikoureteralni refluks, otroci, zdravljenje.

Abstract

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are the most common cause of end-stage renal failure in children. Timely diagnosis and appropriate treatment are crucial and usually involve the collaboration of different healthcare professionals. Managing the primary developmental disorder can be conservative, surgical, or combined. We must also consider and address the possible complications and any associated health issues of the child. Due to the broad subject matter, we decided to narrow our focus on the management and surgical treatment of those cases where the indication for surgical treatment is unclear. Since the treatment of children with obstructive nephropathy and lower urinary tract dysfunction is described in separate articles, we were left with presenting the treatment of children with multicystic dysplastic kidneys (i.e., dysplastic kidney) and children with congenital vesicoureteral reflux. Conservative management and surgical treatment methods are described, and we provide some recent insights into the indications for surgery. The optimal treatment of these children still needs to be clarified. An individual approach is crucial, and maintaining kidney function is the primary goal of therapy.

Key words: congenital anomalies of the kidney and urinary tract, multicystic dysplastic kidney, vesicoureteral reflux, children, treatment.

Uvod

Prirojene nepravilnosti sečil (*angl.* congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT) vključujejo različne razvojne nepravilnosti in so najpogostejši vzrok končne ledvične odpovedi pri otrocih, zlasti v povezavi z obstruktivno urinsko odtočno motnjo (*angl.* urinary outflow obstruction, UOO).

S kliničnega vidika vse prirojene nepravilnosti niso enako pomembne. Nekatere so le razvojne različice, ki ne povzročajo zdravstvenih težav (npr. podvojen votli sistem ledvic), druge pa so vzrok okvare ledvičnega delovanja in lahko privedejo do okužbe sečil (*angl.* urinary tract infection, UTI) ali drugih zapletov. Razvojne motnje so lahko enostranske ali dvostranske, hkrati pa so lahko prisotne različne nepravilnosti, bodisi na isti strani ali na kontralateralni strani (npr. displazija ledvic s pridruženim vezikoureternim refluksom (VUR)).

Zaradi obsežnosti tematike smo se omejili na obravnavo otrok in kirurško zdravljenje tistih primerov, pri katerih indikacija za kirurško zdravljenje ni vedno jasna. Pri ekstrofiji sečnega mehurja ali pri valvuli zadnje sečnice je vedno potrebno kirurško zdravljenje. Izpustili bomo tudi tiste razvojne motnje, pri katerih specifično zdravljenje večinoma ni potrebno (npr. agenezija, podkvasta ledvica ali podvojitve votlega sistema brez drugih pridruženih nepravilnosti). V primeru pridruženih težav obravnavo otroka opredelimo z vrsto pridružene nepravilnosti, kot so VUR, UOO, odsotnost funkcionalnega tkiva (t. i. afunkcija) in kombinacija navedenega. Ker je obravnavo otrok z UOO in motnjami delovanja spodnjih sečil predstavljena v ločenih prispevkih, smo se osredotočili na obravnavo otrok z multicistično displastično ledvico (tj. displazijo ledvic) in otrok s prirojenim VUR.

Displazija ledvic in multicistično displastična ledvica

Definicija

Displazija ledvic je posledica nepravilnega razvoja ledvičnega tkiva, ki ga lahko spremljata nastanek cist in zmanjšano ledvično delovanje. Obsega spekter kliničnih pojavov, med katere prištevamo hipoplazijo, cistično displazijo in aplazijo. Multicistično displastična ledvica (*angl.* multicystic dysplastic kidney, MCDK) je najhujša oblika ledvične displazije, ki jo opredeljujejo multiple, nepovezane ciste različne velikosti, ki jih centralno povezuje displastično ledvično tkivo brez normalnega pielokalicealnega sistema. Običajno je prisoten atretičen sečevod in takšna ledvica ne deluje (tj. je afunkcionalna). Pojavi se pri približno 1 na 4000 živorojenih otrok. Nekoliko pogostejša je pri dečkih (1,5 : 1) in na levi strani. Prizadetost je lahko enostranska ali obojestranska. Običajno se pojavi sporadično, vendar ne moremo izključiti prizadetosti drugega družinskega člana. Lahko spremlja nekatere sindromske bolezni (npr. Alagillov sindrom, Beckwith-Wiedemannov sindrom, asociacija VACTERL, MODY5, sindrom s hipoparatiroidizmom, naglušnostjo in ledvično prizadetostjo (GATA3)).

Klinična slika in zapleti

Enostranska MCDK je pogosto brezsimptomna in lahko ostane neprepoznana do odraslosti. Redko zaradi učinka mase in pritiska na sosednje organe povzroča ledvene bolečine ali težave pri dihanju. Danes jo večinoma odkrijemo z ultrazvočnim pregledom (UZ) že med nosečnostjo. Pridružene nepravilnosti sečil so prisotne pri približno 50 % otrok (1). Najpogostejše na kontralateralni ledvici odkrijemo pridruženi VUR (17–20 %) ali pieloureterno stenozo (4–12 %) (2, 3). VUR je lahko

prisoten tudi v prizadeto ledvico (4), običajno je nizke stopnje in pogosto spontano izzveni. V eni od raziskav ugotavljajo, da je VUR stopnje 1–2 izzvenel v skoraj 90 %, VUR višje stopnje pa v 50 % (5). Pridružene nepravilnosti na kontralateralni ledvici naj bi bile manj pogoste v primeru popolne atrezije ledvičnega meha in pri veliki prizadeti ledvici (6). Kontralateralna ledvica je običajno kompenzatorno večja.

Klinične težave se kažejo predvsem v obliki ledvene bolečine, UTI, povišane krvnega tlaka, pojava proteinurije, maligne bolezni v prizadeti ledvici in težav s hranjenjem ali dihanjem zaradi pritiska povečane ledvice na izhod iz želodca in na diafragmo. UTI se pojavijo pri približno 5 % otrok, pretežno v kontralateralni ledvici, saj prizadeta ledvica običajno nima razvitega pielokalicealnega sistema (7). V prizadeti ledvici se lahko oblikuje tudi absces. Povišan krvni tlak ugotavljamo pri približno 20 % otrok s multicistično displastično ledvico, pogostejše ob pridruženi nepravilnosti v kontralateralni ledvici (8). Prisotne so lahko tudi spremembe notranjih spolovil (4). V prizadeti ledvici se lahko pojavijo kalcinacije.

Diagnosticiranje

Pri otroku opravimo osnovne laboratorijske preiskave in spremljamo krvni tlak. Prva slikovna preiskava je navedeno UZ, ki prikaže številne nepravilno razvrščene ciste različnih velikosti, ki jih ločuje malo ali nič hiperehogenega parenhima. Votlega sistema običajno ne prepoznamo. Mikcijska cistografija (npr. cUMCG) za izključitev VUR danes ni več obvezna preiskava in jo svetujemo pri otrocih po preboleli UTI ali s patološkim izvidom UZ (npr. hidronefroza) (9). Izkazalo se je, da VUR v kontralateralni ledvici ne poveča tveganja UTI ali brazgotinjenja (2). Odsotnost delovanja prizadete ledvice običajno potrdimo s scintigrafsko preiskavo ledvic. Bolj povedna je statična scintigrafija z DMSA. Če UZ prikaže pielokalicealni sistem ali

je vidna dominantna centralna cistična formacija, težko razlikujemo med MCKD in displazijo ledvic z UOO. V tem primeru je metoda izbire dinamična scintigrafija ledvic z MAG-3. V primeru hidronefroze prikaže tanek periferni obroč aktivnosti, ki ga pri multicistično displastični ledvici ne vidimo. Na Pediatrični kliniki v Ljubljani največkrat opravimo dinamično scintigrafijo ledvic z MAG-3. V izkušenih rokah ima že zgolj UZ veliko napovedno vrednost in ob hkrati normalnem UZ izgledu sečnega mehurja nekateri MCDK ne potrjujejo s scintigrafijo (10). Cistoskopija je indicirana redko.

Zdravljenje je lahko konzervativno ali kirurško

Konzervativno zdravljenje

Specifičnega zdravljenja ni, razen v primeru redkih zapletov (npr. okužba, povišan krvni tlak). Pri zdravljenju zapletov se držimo ustreznih uveljavljenih smernic. Bolnike sledimo vseživljenjsko, saj je ob singularni delujoči ledvici tveganje za pojav hipertenzije, proteinurije in slabšanje ledvičnega delovanja večje, zlasti ob pridruženih nepravilnostih na kontralateralni ledvici (3). Na Pediatrični kliniki v Ljubljani vsaj enkrat letno opravimo pregled urina in izmerimo krvni tlak, obdobje pa nadzorujemo tudi serumsko koncentracijo dušičnih retentov. Kontrolni UZ v zgodnjem otroštvu opravimo vsaj enkrat letno, kasneje obdobje. Otroke, pri katerih se razvije kronična ledvična bolezen (KLB), obravnavamo po uveljavljenih smernicah.

Otrok s MCDK ima samo eno delujočo ledvico. Svetujemo zdrav življenjski slog brez pretiranega vnosa soli in beljakovin. Svetujemo redno telesno dejavnost. Stroge omejitve pri športnih dejavnostih, da bi preprečili poškodbe singularne ledvice, večinoma niso indicirane. Pri kontaktnih športih sicer priporočajo individualno presojo. Med bolj tvegane športe uvrščamo ekstremno gorsko kolesarjenje, sankanje in smu-

čanje (zlasti deskanje) ter jahanje. Največ pomembnih poškodb ledvic je sicer posledica prometnih nesreč. Najzključimo z mislijo Kanadskega združenja za urologijo: »Športne poškodbe glave so izrazito pogostejše kot poškodba ledvic. Čeprav imamo samo eno glavo, športnih dejavnosti ne omejujemo. Zakaj bi jih potem pri singularni ledvici (11)?«

Napoved izida konzervativnega zdravljenja

Pri večini otrok se MCDK postopno zmanjša ali povsem resorbira. Do 10 % prenatalno odkritih MCDK lahko že na prvem UZ po rojstvu ne zaznamo več (12). Pri spremljanju 260 otrok z MCDK so opazili, da ob prvem letu starosti niso več zaznali 18 % prizadetih ledvic, 31 % jih ni bilo več videti pri treh letih in 54 % pri petem letu starosti (7). Pri velikih MCDK (> 5 cm) je verjetnost resorpcije v prvih 10 letih življenja manjša kot pri manjših izhodiščnih velikostih (12).

Napoved izida je odvisna od tega, ali je prizadetost enostranska ali obojestranska ter od prisotnosti in izraženosti pridruženih nepravilnosti. Večina otrok z enostransko MCDK nima kliničnih težav. Obojestranska prizadetost pogosto povzroči smrt otroka že pred rojstvom ali kmalu po rojstvu. Če sta pri živorojenem otroku prizadeti obe ledvici, je lahko prisotna Potterjeva sekvenca in življenje brez kroničnega nadomestnega zdravljenja ni mogoče.

Rezultati nedavne metaanalize kažejo, da bi sledenje večine otrok s MCKD lahko omilili. Pojavnost arterijske hipertenzije je bila 3,2 % in pojavnost maligne bolezni 0,04 %. Predlagani algoritem sledenja teh otrok ne vključuje rutinske nefrektomije, temveč konzervativni pristop s strukturiranim spremljanjem (13).

Kirurško zdravljenje

Vloga nefrektomije pri MCDK je sporna. Tradicionalni razlogi za nefrektomijo so bili bolečine v trebuhu ali ledjih, okužbe, povišan krvni tlak ali preprečitev

razvoja maligne bolezni ledvic. Tako v primeru okužbe kot pri povišanem krvnem tlaku je razmislek o nefrektomiji upravičen le, če okužba vključuje prizadeto ledvico oziroma je prizadeta ledvica vzrok povišanega krvnega tlaka. Prisotnost VUR v ipsilateralni ledvici, pielonefritis v kontralateralni ledvici in ponavljajoči se cistitisi niso indikacija za nefrektomijo. V primeru VUR v kontralateralno ledvico praviloma svetujemo protibakterijsko zaščito vsaj v zgodnjem otroštvu, ko je tveganje brazgotinjenja največje. Poleg tega seveda svetujemo tudi vse druge ukrepe za preprečevanje UTI.

Najpomembnejša dilema glede nefrektomije je, ali na ta način resnično preprečimo pojav maligne bolezni v prizadeti ledvici. Ker odsotnost urina iz prizadete ledvice onemogoča citološko analizo urina, dokaz prisotnosti malignih sprememb temelji na slikovnem diagnosticiranju. Retroperitonealna umščenost preprečuje zanesljivo odkrivanje majhnih malignih sprememb. Ker so tudi v maligni spremembi prisotne ciste, je razlikovanje dodatno oteženo. Tudi če MCDK z UZ ne zaznamo več, ni nujno, da je bila resorpcija popolna, saj lahko ostane manjši fokus ledvične strome za maligno preobrazbo. Možni maligni bolezni sta predvsem nefroblastom (Wilmsov tumor) in ledvično celični karcinom.

Kljub navedenemu v sistematičnem pregledu 26 raziskav pri približno 1000 otrocih s MCDK niso potrdili nobene-ga primera Wilmsovega tumorja (14). To je v skladu z nekoliko starejšo analizo Ameriškega registra otrok z MCDK (7). Kanadsko urološko združenje v obnovljenih smernicah za obravnavo otrok z MCDK iz leta 2015 ne vključuje rutinske nefrektomije za preprečevanje maligne bolezni, saj ocenjuje, da je tveganje majhno (15). Na Pediatrični kliniki v Ljubljani nefrektomije ne opravljamo rutinsko, ampak le ob pojavu težav ali zapletov. Svetujemo pa UZ sledenje na 6–12 mesecev vsaj do petega leta starosti oziroma do resorpcije prizadete ledvice.

Kirurško zdravljenje izbire je nefrektomija (odstranitev ledvice). Če se odločimo za nefrektomijo, lahko uporabimo klasično kirurško tehniko, laparoskopsko tehniko ali robotsko asistirano tehniko. Izbira metode je odvisna od otrokove starosti in njegovega splošnega zdravstvenega stanja, od velikosti in lege prizadete ledvice ter od razpoložljive opreme in izkušenosti kirurga. Nefrektomija se pri otrocih na splošno dobro obnese, odstranitev nefunkcionalne ledvice pa običajno ne povzroča pomembnih dolgoročnih zdravstvenih težav. Ker pristopa, ki bi ustrezal vsem, ni, se glede kirurške tehnike odločamo za vsak primer posebej. V zadnjih letih so vse bolj priljubljene minimalno invazivne tehnike.

Vezikoureterni refluks

Definicija

Vračanje seča iz sečnega mehurja nazaj v sečevode (VUR) lahko privede do UTI in brazgotinjenja ledvičnega tkiva. VUR lahko nastane sekundarno zaradi anatomske ali funkcionalne motnje v odtoku seča iz sečnega mehurja (npr. valvula zadnje sečnice, nevrogena disfunkcija mehurja s povečanim tlakom v mehurju), medtem ko je primarni VUR posledica prirojene anatomske motnje na ureterovezikalnem spoju. Tradicionalno poznamo pet stopenj VUR, pri čemer je VUR najbolj izrazit pri peti stopnji (16).

Klinična slika in zapleti

Povezanost med VUR, UTI in brazgotinjenjem ledvic s posledično KLB je dokazana in potrjena. Glavni dejavniki, ki prispevajo k nastanku refluksne nefropatije, so stopnja VUR, starost ob odkritju in zlasti ponavljajoče se UTI. V sklopu refluksne nefropatije razlikujemo med pridobljenim brazgotinjenjem ledvic kot posledico recidivnih UTI ob VUR (pogostejše pri deklicah) in med prirojeno displastično ledvico s pridruženim VUR z UTI ali brez UTI

(večkrat pri dečkih), kar je pogostejši vzrok končne ledvične odpovedi (17). Verjetno je pomembnejši dejavnik tveganja končne ledvične odpovedi slabo izhodiščno delovanje displastičnih ledvic s pridruženim VUR kot sama prisotnost VUR (18).

Diagnosticiranje

VUR dokažemo z mikcijsko cistografijo. Preiskavi, ki ju danes uporabljamo v ta namen, sta ciklična ultrazvočna mikcijska cistografija (cUMCG) in rentgenska mikcijska cistouretrografija (MCUG). Glavna prednost prve metode je, da ne vključuje ionizirajočega sevanja, glavna prednost druge pa, da najbolje prikaže anatomske ustroj sečil, vključno s sečnico. Z vse bolj zmogljivimi UZ napravami in izkušnostjo preiskovalca se ta prednost izgublja.

Preiskavo cUMCG opravimo po prvem pojavu UTI pri otrocih z enim od sledečih dejavnikov tveganja – ultrazvočno ugotovljeno razširitev votlega sistema ali ledvične brazgotine, netipičnim ali neobičajno hudim potekom UTI, povzročenim z neobičajnimi bakterijami, in/ali pozitivno družinsko anamnezo glede VUR. Opravimo jo tudi pri vseh otrocih s ponavljajočimi se UTI, tudi ob normalnem ultrazvočnem izvidu. MCUG danes izvajamo manj pogosto, večinoma ob sumu na motnjo delovanja spodnjih sečil (npr. obstruktivna motnja iztoka iz sečnega mehurja) ali na željo urologa pred predvidenim kirurškim posegom, običajno po predhodnem dogovoru na konziliju. Odločitev o morebitnem dodatnem diagnosticiranju urotrakta (npr. scintigrafija ledvic, MR-urografija, cistoskopija) in spremljanju teh otrok sta odvisni od izvidov opisanih osnovnih preiskav.

Zdravljenje je lahko konzervativno ali kirurško

O najboljšem načinu zdravljenja otrok z VUR še ni jasnega odgovora. Tudi tu je potreben individualni pristop. Osnovni cilj zdravljenja je preprečevanje braz-

gotinjenja in ohranitev delovanja ledvic. Zato moramo pravočasno odkriti tiste otroke, ki potrebujejo zgodnje ukrepanje. Možnosti zdravljenja so spremljanje brez ukrepov, dolgotrajna protibakterijska zaščita, kirurško zdravljenje ter kombinacija zaščite in kirurškega zdravljenja.

Konzervativno zdravljenje

Konzervativno zdravljenje vključuje pozorno spremljanje, občasno ali stalno protibakterijsko zaščito in standardno ali specialno uroterapijo pri bolnikih z motnjami v delovanju spodnjih sečil. Za vodenje otrok z okvarjenim ledvičnim delovanjem veljajo smernice za obravnavo otrok s kronično ledvično boleznijo.

Pozorno spremljanje

Pomembni sta takojšnje prepoznavanje in čimprejšnje zdravljenje morebitne recidivne UTI. Svetujemo redno in popolno praznjenje sečnega mehurja brez zadrževanja mikcij, redno odvajanje blata ter primerno hidracijo. Glede tega se pogovorimo s starši in jim opišemo klinične simptome in znake UTI. Svetujemo spremljanje urina in urinokulture pri izbranem zdravniku ob vsakem morebitnem kliničnem sumu na UTI. Pri majhnih otrocih, ki še niso usvojili nadzora nad odvajanjem vode in blata, odsvetujemo kopanje v javnih bazenih.

Protibakterijska zaščita

Z zaščitnim zdravljenjem želimo preprečiti UTI in morebitne dolgoročne posledice zaradi brazgotinjenja ledvic. Dokazov o uspešnosti, na katerih bi temeljila trdna in enotna doktrina o uporabi protibakterijske zaščite pri otrocih, ni. Dostopni dokazi ne upravičujejo njene široke uporabe. Vse več je celo poročil, ki njeno uporabo omejujejo na izbrane skupine bolnikov (npr. bolnike s hudo obstruktivno uropatijo) (19). Tudi trajanje protibakterijske zaščite je enako slabo opredeljeno kot indikacije za njeno uporabo. Načeloma

se zdi smiselno, da z njo nadaljujemo, dokler ne izzvenijo razlogi, zaradi katerih je bila uvedena.

V nedavnem sistematičnem pregledu literature, ki je vključeval 1076 otrok z VUR, niso potrdili pomembnega učinka zaščitnega zdravljenja na pojavnost ledvičnih brazgotin (18). V randomizirani kontrolirani multicentrični evropski raziskavi (PREDICT) so 24 mesecev spremljali 292 dojenčkov (75 % dečkov) z VUR visoke stopnje (3–5), ki do vključitve v raziskavo še niso preboleli UTI. Pri otrocih, ki so prejeli protibakterijsko zaščito, so zabeležili približno 10 % manj prvih UTI. Zaščitno zdravljenje ni vplivalo na pojav novih brazgotin. Prav tako pojav novih brazgotin ni bil povezan z UTI. Največji učinek protibakterijske zaščite so zabeležili pri deklicah z VUR stopnje 4–5. Kljub navedenemu avtorji navajajo, da njihovi rezultati ne podpirajo široke uporabe protibakterijske zaščite (20).

Na Pediatrični kliniki v Ljubljani uvedemo protibakterijsko zaščito pri vseh otrocih, ki so preboleli febrilno UTI, imajo dokazan VUR (> stopnje 2) in še niso usvojili normalnega vzorca praznjenja sečnega mehurja in odvajanja blata (tj. imajo plenice). Zaščitno zdravljenje načeloma ukinemo, ko otrok doseže ta razvojni mejnik – ne glede na stopnjo VUR (21). Pri starejših otrocih z usvojenim nadzorom nad odvajanjem vode in blata se za zaščitno zdravljenje odločimo glede na stopnjo VUR, klinični potek (recidivne UTI) in morebitno prizadetost ledvičnega tkiva ter glede na pridružene motnje spodnjih sečil. Pri teh otrocih je sicer indicirano kirurško zdravljenje, če je seveda možno.

Pri novorojenčkih, pri katerih se v sklopu diagnosticiranja prenatalne hidronefroze odločimo za cUMCG in ki še niso preboleli febrilne UTI, uvedba zaščite pred cUMCG ni obvezna, razen v primeru hude hidronefroze (UTD-3). Ko pri novorojenčku, ki še ni prebolel febrilne UTI, dokažemo VUR, svetujemo zaščitno zdravljenje, če je VUR

stopnje 3–5, medtem ko pri VUR stopnje 1–2 ni obvezna (22).

Pri nas za antibiotično zaščito uporabljamo trimetoprim/sulfametoksazol ali nitrofurantoin (do 2.–3. meseca starosti cefaclor, ko ne smemo uporabiti prejšnjih dveh zdravil). Spremljamo serumsko koncentracijo kreatinina (tj. ocenimo GFR), krvni tlak in morebitno proteinurijo ter predvidimo kontrolni ultrazvočni pregled s posebnim poudarkom na ledvičnem tkivu.

Napoved izida konzervativnega zdravljenja

Smiselnost konzervativnega zdravljenja lahko utemeljimo z dejstvom, da več kot 50 % VUR izzveni ali se zmanjša do petega leta starosti (nekoliko pogostejše pri deklicah) in da retrogradni tok sterilnega urina brez povečanega tlaka v sečnem mehurju ni škodljiv za ledvično tkivo. Spontana regresija je odvisna predvsem od stopnje VUR (VUR stopnje 1–3 do 80 %; VUR stopnje 4–5 30–50 % (22)). Večjo verjetnost spontane regresije imajo brezsimptomni otroci s prenatalno ugotovljeno hidronefrozo ali obremenilno družinsko anamnezo glede VUR in odkritjem VUR pred prvim letom starosti, zlasti pri dečkih (23). Pri otrocih z obojestranskim VUR visoke stopnje in s pridruženimi boleznimi spodnjih sečil (npr. nevrogena disfunkcija spodnjih sečil, valvula zadnje sečnice) je stopnja spontane regresije majhna. Pri dečkih z VUR in brez recidivnih UTI se po petem letu starosti za kirurško zdravljenje ne odločimo (22). Pri deklicah so mnenja deljena.

Desetletno pozorno sledenje otrok z VUR visoke stopnje in ohranjenim izhodiščnim delovanjem ledvic ter ob skrbnem nadzoru in takojšnji obravnavi recidivnih UTI glede končnega ledvičnega delovanja in nastanka novih brazgotin med kirurškim in konzervativnim zdravljenjem ni pokazalo pomembnih razlik (International Reflux Study in Children) (24). Če je otrok z VUR 1–2 leti po preboleli UTI brez recidivnih UTI, brez znakov okvare ledvic in ima nor-

malen UZ izvid, sledenje večinoma ni več potrebno.

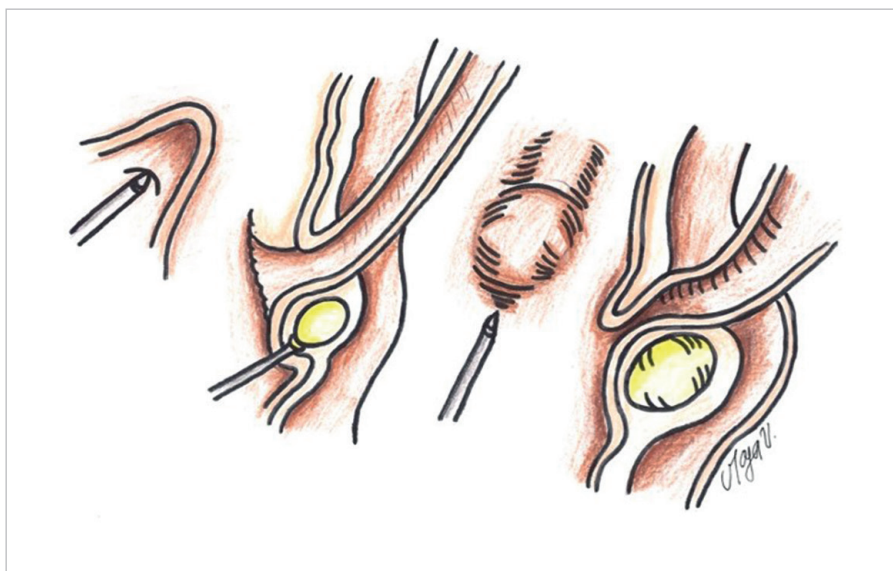
Kirurško zdravljenje

Pri otrocih s ponavljajočimi se UTI kljub protibakterijski zaščiti, pri otrocih z VUR visoke stopnje, pri otrocih s pridruženimi nepravilnostmi sečil (npr. valvula zadnje sečnice, podvojitve sečevoda, paraureteralni divertikel) in pri otrocih z znaki okvare ledvic (KLB) se po posvetu z urologom individualno dogovorimo za kirurško zdravljenje VUR. Odločitev za kirurško zdravljenje VUR je odvisna tudi od otrokove starosti, predhodnih kirurških posegov, pridruženih bolezni, dogovora s starši oziroma skrbniki ter od zmožnosti bolnikovega sodelovanja. Kirurško zdravljenje je lahko endoskopsko, klasično kirurško, laparoskopsko ali robotsko asistirano.

Po priporočilih ob indikaciji kirurško zdravljenje VUR opravimo šele po 12. mesecu starosti, ko je sečni mehur dovolj velik, da poseg opravimo uspešno in antirefluksno. To velja predvsem za odprti kirurški pristop (npr. Cohen), medtem ko se za endoskopsko zdravljenje v določenih primerih lahko odločimo tudi prej. Na izbiro kirurškega zdravljenja (endoskopsko ali klasično kirurško) vplivajo stopnja VUR, morebitna pridružena obstrukcija ureterovezikalnega spoja in premer sečevoda.

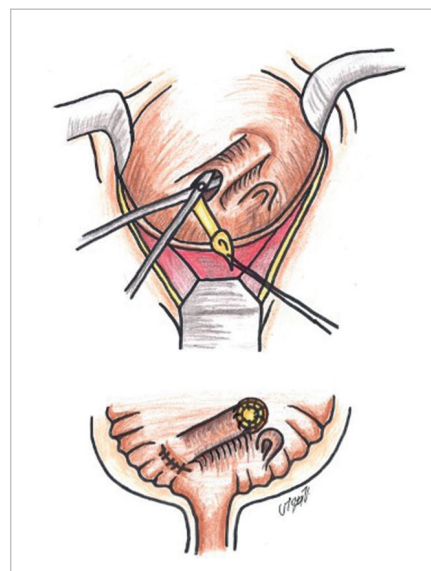
Endoskopsko zdravljenje VUR

Metodo poznamo že več desetletij. V tem času so uporabljali različne materiale, kot so politetrafluoroetilen (PTFE), avtologno maščevje, kolagen, silikon, hondrociti, dekstranomer hialuronske kisline (Deflux®) in v zadnjem času polialkohol/poliakrilat kopolimer hidrogel (Vantrix®) (25). Najboljše rezultate so dosegli s PTFE (26), ki ga zaradi nevarnosti migracije delcev pri otrocih ne uporabljamo. Omenjene materiale s cistoskopom vbrizgamo submukozno pod intramuralni del sečevoda (Slika 1). Vbrizgana snov privzdigne ustje sečevoda, s čimer preprečimo retrogradni tok seča nazaj v sečevod, medtem ko



SLIKA 1. ENDOSKOPSKO ZDRAVLJENJE VUR S SUBMUKOZNO APLIKACIJO POLNILA (Z DOVOLJENJEM AVTORICE: MAJA VELIMIROVIČ, DR. MED.).

FIGURE 1. ENDOSCOPIC TREATMENT OF VUR WITH SUBMUCOSAL APPLICATION OF THE FILLING AGENT (WITH AUTHOR'S PERMISSION: MAJA VELIMIROVIČ, DR. MED.).



SLIKA 2. KIRURŠKO ZDRAVLJENJE VUR PO COHEN-U (INTRAVEZIKALNA TRANSTRIGONALNA NEOIMPLANTACIJA) (Z DOVOLJENJEM AVTORICE: MAJA VELIMIROVIČ, DR. MED.).

FIGURE 2. SURGICAL TREATMENT OF VUR ACCORDING TO COHEN (INTRAVESICAL TRANSTRIGONAL NEO-IMPLANTATION) (WITH AUTHOR'S PERMISSION: MAJA VELIMIROVIČ, DR. MED.).

je tok seča navzdol še vedno neoviran.

Uspešnost endoskopskega zdravljenja je 78,5 % pri VUR stopnje 1–2, 72 % pri VUR stopnje 3, 63 % pri VUR stopnje 4 in 51 % pri VUR stopnje 5 (27). Če je prvo vbrizganje neuspešno, je drugo uspešno v 68 % in tretje v 34 %. Uspešnost tovrstnega zdravljenja je manjša pri podvojitvi sečevodov in pri pridruženih nevrogenih disfunkcijah spodnjih sečil, ter nikoli ne doseže uspešnosti zdravljenja s klasičnimi kirurškimi metodami. Zaplet tovrstnega zdravljenja je lahko ureterovezikalna obstrukcija, zlasti pri VUR visoke stopnje, širšem sečevodu in pri uporabi polnila Vantris® (28). Poseg poteka v splošni anesteziji v okviru enodnevne bolnišnične obravnave.

Klasična operacija VUR

S kirurškim zdravljenjem tvorimo anti-refluksni valvularni mehanizem tako, da podaljšamo submukozni del sečevoda v steno sečnega mehurja. To lahko napravimo intravezikalno ali ekstravezikalno z odprto kirurško tehniko, laparoskopsko ali z uporabo robota.

Uspešnost kirurškega zdravljenja VUR je 92–98 % (ne glede na izbrano metodo) (29).

Klasična odprta operacija. Najpogosteje uporabljana kirurška tehnika za korekcijo VUR je intravezikalna transtrigonalna reimplantacija sečevodov po Cohenu (Slika 2). Njena pomanjkljivost je, da je sečevod kasneje v življenju težko dostopen (npr. za endoskopske posege). Tudi suprahialna tehnika po Politano-Leadbetterju je odlična, a jo spremlja nekaj več zapletov. »Psoas hitch« implantacija sečevoda je prihranjena za bolnike, pri katerih je potrebna recidivna operacija oz. pri bolnikih s krajšim sečevodom. Ekstravezikalna implantacija sečevoda po Lich-Gregoiru je odlična metoda, predvsem za VUR nižje stopnje. Ta poseg pa ni primeren za obojestransko kirurško korekcijo VUR zaradi tveganja prehodnega pooperativnega zastajanja urina (30).

S klasično odprto operacijo praviloma zdravimo VUR stopnje 4–5. Poznamo več tehnik (npr. Cohen, Lich-Gregoir) s podobno uspešnostjo. Sečevod na

novo všijemo v steno sečnega mehurja, ekstravezikalno ali intravezikalno. Stena sečnega mehurja prevzame vlogo nepovratnega ventila in prepreči retrogradni tok seča. Če je sečevod močno razširjen, ga zožimo. V sečevod vstavimo uretarni kateter, s čimer razbremenimo mesto anastomoze. Predel ob sečnem mehurju dreniramo z drenom, v sečni mehur pa vstavimo urinski kateter. Odprto kirurško zdravljenje je izjemno uspešno z malo zapleti. Najpogostejši zapleti so vnetja rane, stenoze s posledično obstrukcijo sečevoda in poškodba sosednjih struktur. Bolnišnično zdravljenje je daljše (do 7 dni). V tem času otrok na oddelku poleg protibolečinskega zdravljenja prejema še antiholinergik oksibutinin, infuzije kristaloidov in protimikrobna zdravila.

Laparoskopska operacija. Reimplantacijo (intravezikalno in ekstravezikalno) sečevodov danes izvajamo tudi laparoskopsko (največkrat po Lich-Gregoiru) ali robotsko asistirano. Te kirurške metode danes še niso zlati standard zdravljenja VUR in imajo ob nekaj prednostih pred odprtimi kirurškimi pose-

gi tudi pomanjkljivosti. Laparoskopski posegi so tehnično zahtevni, dražji, trajajo dlje, učna krivulja pa je položna. Čas okrevanja je krajši kot pri klasični odprti tehniki, zapleti pa so v večini enaki. Bolj primerni so za večje otroke.

Zaključek

V prispevku navajamo argumente za konzervativno zdravljenje in argumente za kirurško zdravljenje otrok z multicitistično displastično ledvico in/ali vezikoureteralnim refluksom. V resnici ne gre za »tekmovanje« dveh načinov zdravljenja, ki se tudi ne izključujeta. Vsak pristop ima svoje prednosti in pomanjkljivosti. V obeh primerih odločitev glede kirurškega zdravljenja sprejmemo za vsakega otroka posebej in s sodelovanjem specialistov različnih strok, pri čemer upoštevamo otrokovo zdravstveno stanje ter možne koristi in tveganja kirurškega posega. Primarni cilj je ohraniti delovanje ledvic ter zaščititi otrokovo zdravje in njegovo dobro počutje.

Literatura

- Atiyeh B, Husmann D, Baum M. Contralateral renal abnormalities in multicystic-dysplastic kidney disease. *J Pediatr* 1992; 121(1): 65–67.
- Aslam M, Watson AR, Trent, Anglia MSG. Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. *Arch Dis Child* 2006; 91(10): 820–823.
- Mansoor O, Chandar J, Rodríguez MM, Abitbol CL, Seeherunvong W, Freundlich M, et al. Long-term risk of chronic kidney disease in unilateral multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 597–603.
- Merrot T, Lumenta DB, Tercier S, Morisson-Lacombe G, Guys JM, Alessandrini P. Multicystic dysplastic kidney with ipsilateral abnormalities of genitourinary tract: experience in children. *Urology* 2006; 67(3): 603–607.
- Miller DC, Rumohr JA, Dunn RL, Bloom DA, Park JM. What is the fate of the refluxing contralateral kidney in children with multicystic dysplastic kidney? *J Urol* 2004; 172: 1630–1634.
- Bloom DA, Brosman S. The multicystic kidney. *J Urol* 1978; 120(2): 211–215.
- Wacksman J, Phipps L. Report of the Multicystic Kidney Registry: preliminary findings. *J Urol* 1993; 150(6): 1870–1872.
- Seeman T, John U, Blahova K, Vondrichova H, Janda J, Misselwitz J. Ambulatory blood pressure monitoring in children with unilateral multicystic dysplastic kidney. *Eur J Pediatr* 2001; 160(2): 78–83.
- Sarhan OM, Alghanbar M, Alsulaim A, Alharbi B, Alotay A, Nakshabandi Z. Multicystic dysplastic kidney: Impact of imaging modality selection on the initial management and prognosis. *J Pediatr Urol* 2014; 10(4): 645–649.
- Whittam BM, Calaway A, Szymanski KM, Carroll AE, Misseri R, Kaefer RM, et al. Ultrasound diagnosis of multicystic dysplastic kidney: is a confirmatory nuclear medicine scan necessary? *J Pediatr Urol* 2014; 10(6): 1059–1062.
- Psooy K, Franc-Guimond J, Kiddoo D, Lorenzo A, MacLellan D. Canadian Urological Association Best Practice Report: Sports and the solitary kidney - What primary caregivers of a young child with a single kidney should know (2019 update). *Can Urol Assoc J* 2019; 13(10): 315–317.
- Hayes WN, Watson AR, Trent, Anglia MSG. Unilateral multicystic dysplastic kidney: does initial size matter? *Pediatr Nephrol* 2012; 27(8): 1335–1340.
- Chang A, Sivananthan D, Nataraja RM, Johnstone L, Webb N, Lopez PJ. Evidence-based treatment of multicystic dysplastic kidney: a systematic review. *J Pediatr Urol* 2018; 14(6): 510–519.
- Narchi H. Risk of Wilms' tumor with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90(2): 147–149.
- Psooy K. Collaboration with the Pediatric Urologists of C. Multicystic dysplastic kidney (MCDK) in the neonate: The role of the urologist. *Can Urol Assoc J* 2016; 10: 18–24.
- Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol* 1985; 15(2): 105–109.
- Dillon MJ, Goonasekera CD. Reflux nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12): 2377–2383.
- Hewitt I, Montini G. Vesicoureteral reflux is it important to find? *Pediatr Nephrol* 2021; 36(4): 1011–1017.
- Autore G, Bernardi L, Ghidini F, La Scola C, Berardi A, Biasucci G, et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Urinary Tract Infections in Children: Guideline and Recommendations from the Emilia-Romagna Pediatric Urinary Tract Infections (UTI-Ped-ER) Study Group. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12: 1040–1064.
- Morello W, Baskin E, Jankauskiene A, Yalcinkaya F, Zurowska A, Puccio G, et al. Antibiotic Prophylaxis in Infants with Grade III, IV, or V Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med* 2023; 389(11): 987–997.
- Kitchens DM, Herndon A, Joseph DB. Outcome after discontinuing prophylactic antibiotics in children with persistent vesicoureteral reflux. *J Urol* 2010; 184(4 Suppl): 1594–1597.
- Miyakita H, Hayashi Y, Mitsui T, Okawada M, Kinoshita Y, Kimata T, et al. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux. *Int J Urol* 2020; 27(6): 480–490.
- Hollowell JG. Outcome of pregnancy in women with a history of vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2008; 102(7): 780–784.
- Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(6): 785–792.
- Dogan HS, Altan M, Citamak B, Bozaci AC, Koni A, Tekgul S. Factors affecting the success of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and comparison of two dextranomer based bulking agents: does bulking substance matter? *J Pediatr Urol* 2015; 11(2): 90 e91–95.
- Puri P, Granata C. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene. *J Urol* 1998; 160: 1007–1011; discussion 1038.
- Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol* 2006; 175(2): 716–722.
- Chertin B, Mele E, Kocherov S, Zilber S, Gerocarni Nappo S, Capozza N. What are the predictive factors leading to ureteral obstruction following endoscopic correction of VUR in the pediatric population? *J Pediatr Urol* 2018; 14(6): 538 e531–538 e537.
- Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results: International Reflux Study in Children--United States branch. *J Urol* 1992; 148): 1674–1675.
- Lipski BA, Mitchell ME, Burns MW. Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. *J Urol* 1998; 159(3): 1019–1021.

doc. dr. Gregor Novljan, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Klinični oddelek za nefrologijo,
Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Ljubljana, Slovenija in
Medicinska fakulteta, Univerza v
Ljubljani, Ljubljana, Slovenija
gregor.novljan@kclj.si

Robert Kordič, dr. med.

Oddelek za otroško kirurgijo, Kirurška
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
Klinični oddelek za urologijo, Kirurška
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
Ljubljana, Slovenija in
Medicinska fakulteta, Univerza v
Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

prispelo / *received*: 29. 9. 2023
sprejeto / *accepted*: 16. 10. 2023

Novljan G, Kordič R. Konzervativno ali kirurško zdravljenje otrok s prirojenimi nepravilnostmi sečil? *Slov Pediatr* 2023; 30(4): 231–237. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2023-4-12>.