

Σωτήριος Μπόγρης *M.D. Ph.D. FEBU FEAPU*

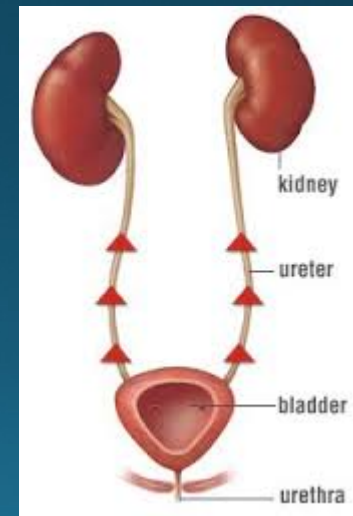
Χειρουργός Ουρολόγος Παιδων/Εφήβων

Κυστεοουρητηρική Παλινδρόμηση (ΚΟΠ)



Παλινδρόμηση

- – αντίθετη φορά των ούρων
- Μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα
- νεφροπάθεια από παλινδρόμηση (Reflux Nephropathy : lack consensus)



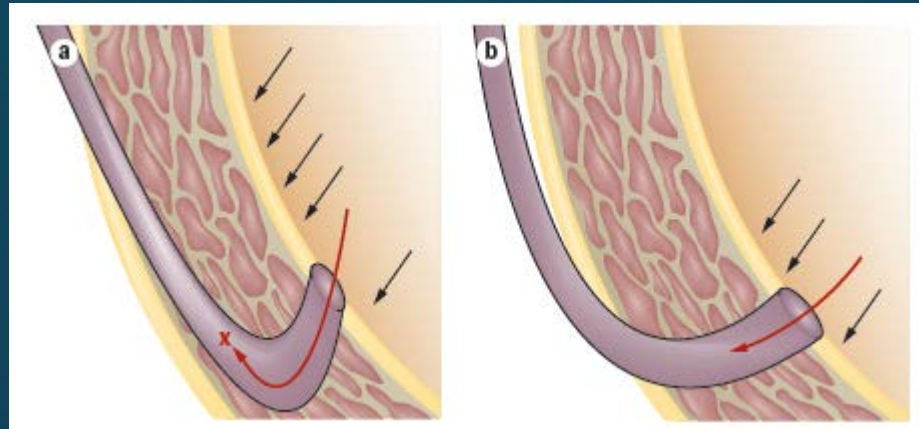
επιδημιολογία

- Εμφάνιση : λοίμωξη – προγεννητική υδρονέφρωση
- συσχετίζεται με ΝΑ στο 7-17%¹⁻²
- 10-30% < 5 ετών με λοίμωξη (4 × θήλεα- 85%)³
- Οικογενής (10-15%) αδέρφια 45%

¹Cooper et al. Urol Clin North Am 2004;31

²Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral reflux. J Am Soc Nephrol 2008;19

³Hodson et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, issue 3



Αιτιολογία

- Τεχνητός ανατομικός ενεργητικός παράγοντας
- Τεχνητός ανατομικός παθητικός παράγοντας

Αιτιολογία

- Πρωτοπαθής ΚΟΠ
 - α. "λάθος" σχηματισμός της *Κυστεοουρητηρικής συμβολής* (ΚΟΣ)
 - β. Ατελή ανάπτυξη της ΚΟΣ
- Δευτεροπαθής ΚΟΠ
 - α. νευρογενής κύστη
 - β. μη-νευρογενής νευρογενής κύστη (BBD)
 - γ. διπλασιασμός ΠΚΣ με διπλό ουρητήρα
 - δ. υποκυστική απόφραξη
 - ε. διαταραχές συνδετικού ιστού

1 Cooper C. Nature reviews Urology 2009;6

Τι προκαλεί;

- Λοίμωξη ουροποιητικού
 - Ενδονεφρική παλινδρόμηση
-
- Νεφρικές ουλές
 - Υπέρταση
 - ↓ ανάπτυξη νεφρού
 - Νεφρική ανεπάρκεια

Ουρολοίμωξη

- 80% υπεύθυνο βακτήριο Esch. Coli ¹
- Η υποτροπή είναι πιο συχνή στα κορίτσια από ότι στα αγόρια. ²
- Παράγοντες κινδύνου θεωρούνται ²
 1. Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ)
 2. Ασταθής ουροδόχος κύστη (νευρογενής – μη νευρογενής)
 3. Προηγούμενη λοίμωξη ουροποιητικού (φυσιολογικό ουροποιητικό – με υδρονέφρωση προγεννητικά)
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις στο 30-50% με ΚΟΠ ²

¹Rushton HG. Pediatric Clinics of North America 1997;44(5)

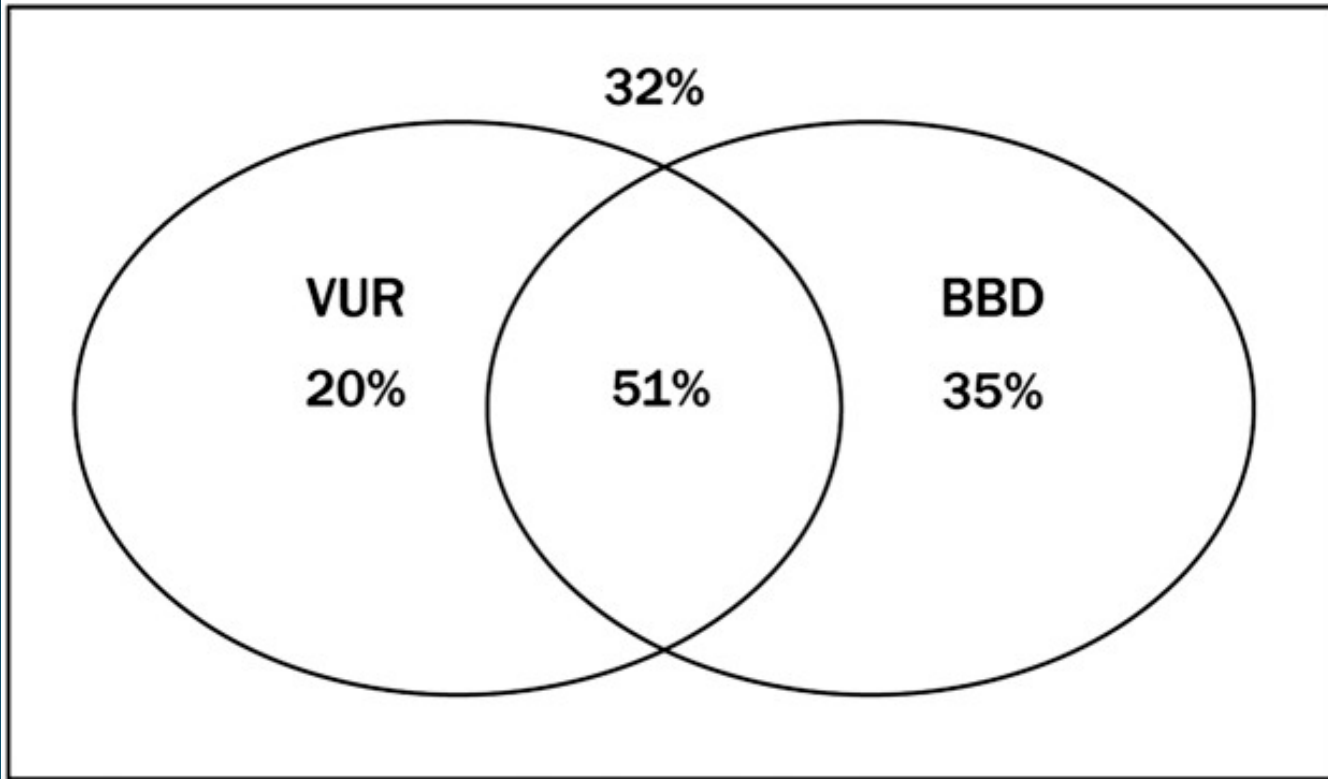
²Williams G, Craig JC. Cochrane review The Cochrane Library 2011(3)

Pediatrics. 2016 Jan; 137(1):

Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction

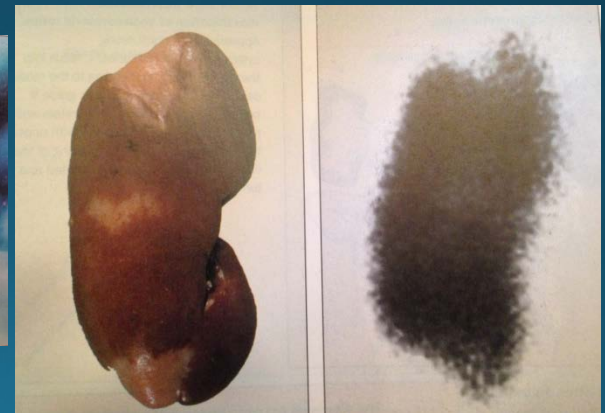
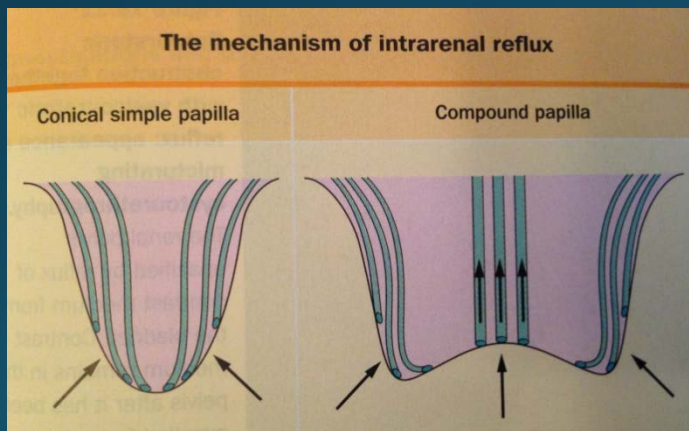
Nader Shaikh, MD et al.

Incidence of Recurrent UTI in Toilet-Trained Children Not on Antimicrobial Prophylaxis



Reflux nephropathy – ενδονεφρική παλινδρόμηση

- 30-60% των παιδιών έχουν ήδη δυσπλαστικούς νεφρούς κατά την παρουσίαση
- Βλάβη εγκαθίσταται στους πόλους των νεφρών



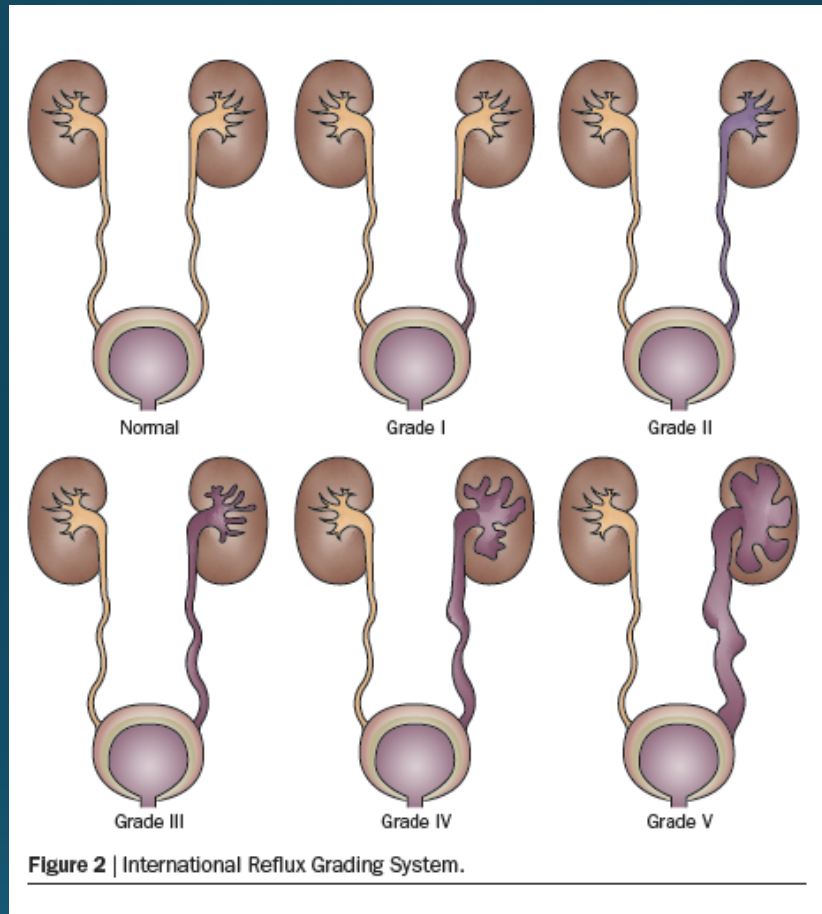
Αυτόματη ίαση χωρίς θεραπεία

- Παράμετροι
 - α. ηλικία
 - β. **βαθμός**
 - γ. φύλο
- Grade I-II ~ 80%
- Grade III ~ 40%
- Grade IV ~ 20%
- Grade V ~ 10%

Hodson et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, issue 3

28% ποσοστό (ρυθμού) αυτόματης ίασης της ΚΟΠ ανά έτος

Σταδιοποίηση



Lebowitz et al. *Pediatr. Radiol.* 1985;15

Κυστεογραφία –VCUG/MCUG





ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Διαχωρισμός ασθενών σε ομάδες

Ομάδα με υποψία ΚΟΠ προγεννητικά

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΔΡΟΝΕΦΡΩΣΗ

Συχνότητα

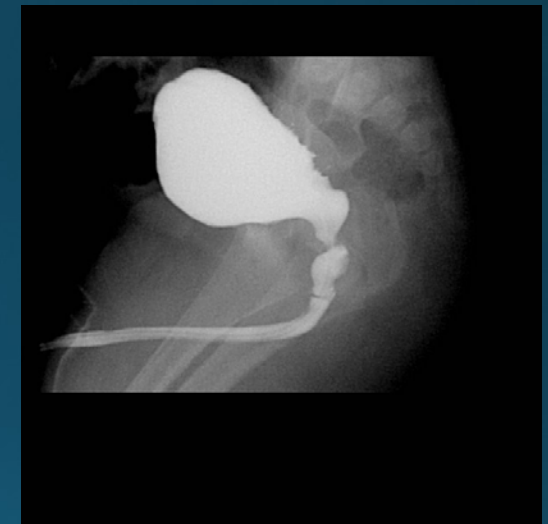


Table 1 Etiology of urinary tract dilation detected on antenatal ultrasound.

Etiology	Incidence (%)
Transient/physiologic	50–70
Ureteropelvic junction obstruction	10–30
Vesicoureteral reflux	10–40
Ureterovesical junction obstruction/megaureter	5–15
Multicystic dysplastic kidney disease	2–5
Posterior urethral valves	1–5
Ureterocele, ectopic ureter, duplex system, urethral atresia, Prune belly syndrome, polycystic kidney diseases, l cysts	Uncommon

Adapted from Nguyen et al. 2010 [16].

Nguyen H. et al J P Urol 2014. 10, 982-989

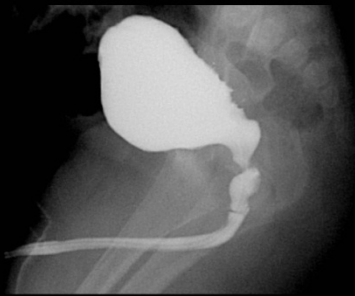
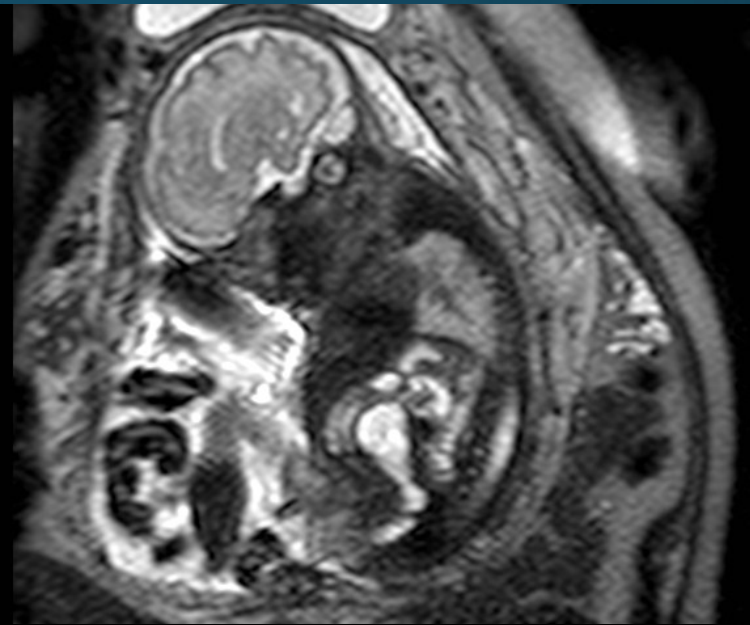
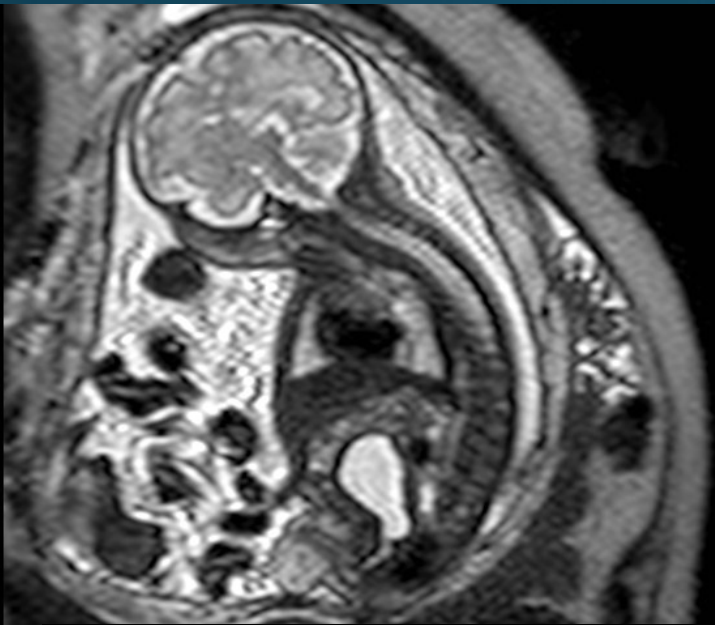
ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- 10-40% Προγεννητική υδρονέφρωση “ in utero ”

Πρωτοπαθή ΚΟΠ

Προφίλ ασθενούς : αγόρια με μεγάλου βαθμού ΚΟΠ
άμφω

Elder 1992



Pediatr Nephrol (2010) 25:1687–1692
DOI 10.1007/s00467-010-1543-9

ORIGINAL ARTICLE

Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux

Serge Grazioli • Paloma Parvex • Laura Merlini •
Christophe Combescure • Eric Girardin

Προγεννητικά

- 2.5-5% στο 2^ο τρίμηνο κύησης
- Το E US δεν μπορούσε να προβλέψει αυτή την ομάδα
- Cut-off point 7 mm ΑΠ Ø πιθανόν προβλέπει (σχετική ικανότητα)
- Cut-off point 10 mm ΑΠ Ø είναι εργαλείο διάγνωσης μεγάλου βαθμού ΚΟΠ

Διαχωρισμός ασθενών σε ομάδες

- Ομάδα με υποψία ΚΟΠ προγεννητικά

± 25% υδρονέφρωση προγεννητικά (7 mm ΠΟ Ø)

Σοβαρή ΚΟΠ (> III βαθμού) --- (10 mm ΠΟ Ø)

Δυσπλαστικά νεφρά

Επί ανωμαλίας της κύστης

Υπερισχύουν τα αρρενα έμβρυα



- Ομάδα με ΚΟΠ μετά την γέννηση

Διάγνωση μετά από λοίμωξη

- ▶ Άρρενα 2/12-8 έτη
Φυσιολογικοί νεφροί - Υπέρταση
Δυσπλαστικοί νεφροί (νεφρική ανεπάρκεια)
- ▶ Άλγος οσφυϊκό
Όχι σοβαρή ΚΟΠ (Υπερηχογράφημα)
Θήλεα 2-8 έτη (νεογνά 4:1 Θ/Α)

Διάγνωση

VCUG (κυστεοουρηθρογραφία)

Άμεση RNC (Ραδιοισοτοπική κυστεογραφία)

Έμμεση κυστεοουρηθρογραφία (DTPA-MAG₃)

VUS (υπερηχογραφική κυστεοουρηθρογραφία)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

- VCUG
- 3-4 εβδομάδες μετά την λοίμωξη
- Υδροστατική πίεση

- Θερμοκρασία σκιαγραφικού μέσου
- 2-3 επαναλήψεις- κύκλοι ούρησης

VUS vs VCUG ¹

- Ευαισθησία 86% - 93%
- *μειονέκτημα* μορφολογία ουρήθρας

¹Darge K. Pediatr Radiol 2008;38

AAP UTI Guidelines - 2011

Action Statement 6

- VCUG should **not** be performed routinely after the first febrile UTI
- VCUG is indicated if the RBUS shows **hydronephrosis**, scarring or other findings suggestive of high grade VUR or obstruction
- Further evaluation should be conducted if there is **recurrence** of febrile UTI



Children's National

SHEIKH ZAYED INSTITUTE *for* Pediatric Surgical Innovation

www.ChildrensNational.org

Imaging strategies

Children with cystitis/lower urinary tract infection should undergo ultrasound (within 6 weeks) only if they are younger than 6 months or have had recurrent infection. No other investigations are required for any child with cystitis/lower urinary tract infection unless they have recurrent UTI and/or abnormality on ultrasound, in which case late DMSA should be considered

Children younger than 6 months	Responds well to treatment within 48 hours without any features for atypical and/or recurrent UTI	Atypical UTI	Recurrent UTI
Ultrasound during the acute infection	No	Yes ^b	Yes
Ultrasound within 6 weeks	Yes ^a	No	No
DMSA 4–6 months following the acute infection	No	Yes	Yes
MCUG	No	Yes ★	Yes ★

^a If abnormal consider MCUG.

^b In a child with a non-*E. coli* UTI, responding well to antibiotics and with no other features of atypical infection, the ultrasound can be requested on a non-urgent basis to take place within 6 weeks.

Children 6 months or older but younger than 3 years	Responds well to treatment within 48 hours without any features for atypical and/or recurrent UTI	Atypical UTI	Recurrent UTI
Ultrasound during the acute infection	No	Yes ^b	No
Ultrasound within 6 weeks	No	No	Yes
DMSA 4–6 months following the acute infection	No	Yes	Yes
MCUG	No	No ^a	No ^a

* While MCUG should not be performed routinely it should be considered if the following features are present: dilatation on ultrasound; poor urine flow; non-*E. coli* infection; family history of VUR.
^a In a child with a non-*E. coli* UTI, responding well to antibiotics and with no other features of atypical infection, the ultrasound can be requested on a non-urgent basis to take place within 6 weeks.

Children 3 years or older	Responds well to treatment within 48 hours without of features for atypical and/or recurrent UTI	Atypical UTI	Recurrent UTI
Ultrasound during the acute infection	No	Yes ^{a,b}	No
Ultrasound within 6 weeks	No	No	Yes ^a
DMSA 4–6 months following the acute infection	No	No	Yes
MCUG	No	No	No

* Ultrasound in toilet-trained children should be performed with a full bladder with an estimate of bladder volume before and after micturition.
^a In a child with a non-*E. coli* UTI, responding well to antibiotics and with no other features of atypical infection, the ultrasound can be requested on a non-urgent basis to take place within 6 weeks.

Διάγνωση

- Πότε κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια κυστεοουρηθρογραφίας σε νεογνά κάτω των 6 μηνών βάση των οδηγιών από το “ N I C E ” ;

α. όταν το υπερηχογράφημα είναι παθολογικό

β. σε άτυπη λοίμωξη ουροποιητικού καθώς και σε υποτροπιάζουσες

Urinary tract infection in children diagnosis, treatment and long-term management



Clinical Guideline August 2007 Funded to produce guidelines for the NHS by National Institute of Clinical Excellence NICE

Table 6.12 Definitions of atypical and recurrent UTI

Atypical UTI includes:

- seriously ill (for more information refer to 'Feverish illness in children' (NICE clinical guideline 47)
- poor urine flow
- abdominal or bladder mass
- raised creatinine
- septicaemia
- failure to respond to treatment with suitable antibiotics within 48 hours
- infection with non-*E. coli* organisms.

Recurrent UTI:

- two or more episodes of UTI with acute pyelonephritis/upper urinary tract infection, or
- one episode of UTI with acute pyelonephritis/upper urinary tract infection plus one or more episode of UTI with cystitis/lower urinary tract infection, or
- three or more episodes of UTI with cystitis/lower urinary tract infection.

Pediatrics. 2013 Mar

Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation.

La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, Puccio G, Toffolo A, Zucchetta P, Mencarelli F, Marsciani M, Dall'Amico R, Montini G.

RCT

- ▶ 304 ασθενείς, ηλικίας : 2-36 /12
- ▶ US – MCUG – DMSA – L DMSA

	NICE	AAP	TDA	ISPN
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΚΟΠ	90%	90%		
ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΚΟΠ			76%	
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΝΦΒ				86%
ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΝΦΒ			100%	

Απεικόνιση : Κυστεογραφία

NICE 2007	σε νεογνά < 6 μηνών με εικόνα άτυπης λοίμωξης, υποτροπιάζουσες και παθολογικό Υπερηχογράφημα	6/12- 3 ετών με παθολογικό υπερηχογράφημα , οικ. Ιστορικό ΚΟΠ, όχι E. Coli
AAP 2011	Σε όλα με παθολογικό Υπερηχογράφημα και/ ή επιπλεγμένες και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις	(μέχρι 2 ετών με εμπύρετο)
ESPR 2007	Παθολογικό Υπερηχογράφημα (HN II) την 5 ^η ή 30 ^η ημέρα ζωής	(εάν προγεννητικό ιστορικό)

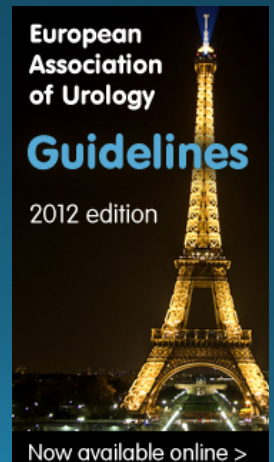
Θεραπεία ?

- Συντηρητική (Παρακολούθηση + ΧΜΠ)
(CAP continuous antibiotic prophylaxis)
- Χειρουργική θεραπεία
- *Observation ---- Watchful waiting (WAW) ? (2011) EAU*
- **ΑΓΙΑΣΜΟΣ!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!**

- The conservative approach includes watchful waiting, intermittent or continuous antibiotic prophylaxis and bladder rehabilitation in those with LUTD (55,57-60).

*Eur Urol. 2012 Sep;62(3):534-42. Epub 2012 Jun 5.
EAU Guidelines on vesicoureteral reflux in children.*

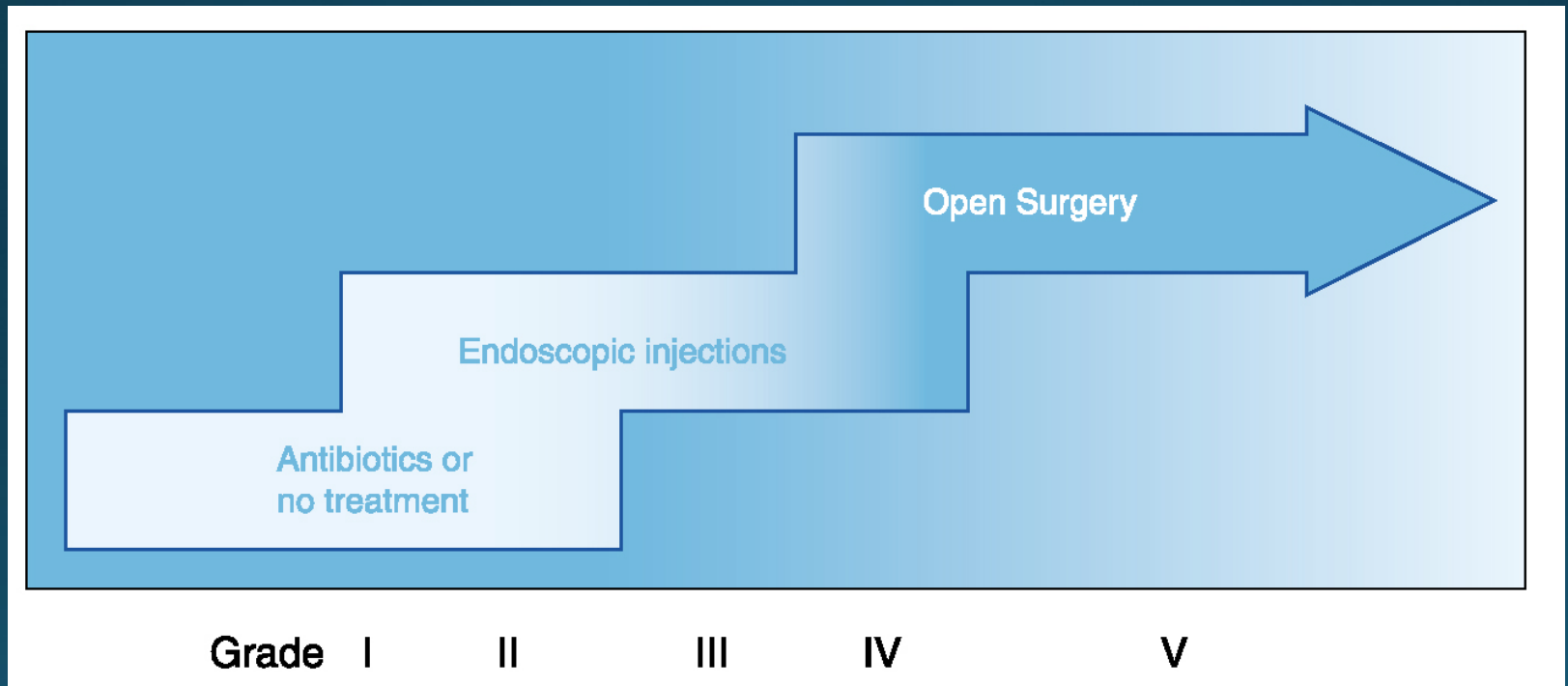
Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Stein R, Dogan HS.



Χειρουργική Θεραπεία - Ενδείξεις

- Υποτροπιάζουσες εμπύρετες λοιμώξεις υπο ΧΜΠ
- Επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, εμφάνιση νέων ουλών
- Προτίμηση γονέων – χειρουργού
- Πτωχή συμμόρφωση στην ΧΜΠ- παρακολούθηση
- Μεγάλου βαθμού ΚΟΠ 5^{ου} ή άμφω 4^{ου}
- Μεγάλη ηλικία παιδιού- έφηβοι

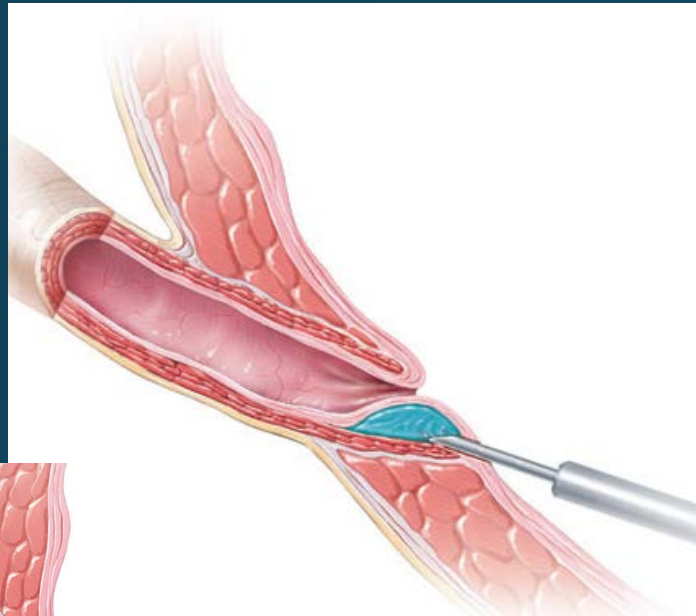
Θεραπεία



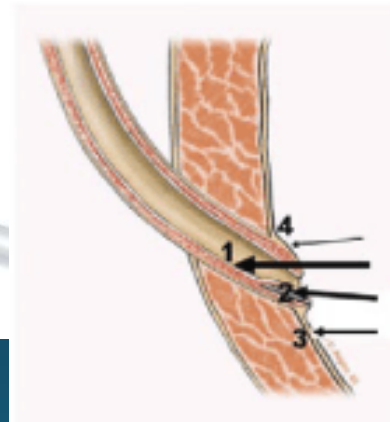
Παράγοντες διαχείρισης

- Εμφάνιση λοιμώξεων (πορεία νόσου)
- Βαθμός ΚΟΠ
- Λειτουργία ούρησης (LUTD)
- Παρουσία νεφρικών βλαβών
- Νεφρική λειτουργία του άλλου νεφρού
- ΚΟΠ μονόπλευρη ή άμφω (laterality)
- Ανωμαλίες ουροποιητικού
- Προγεννητικό ιστορικό
- Ηλικία
- Φύλο
- Συμμόρφωση και προτιμήσεις γονέων

Ενδοσκοπική Θεραπεία



Needle Placement Algorithm



- Double HIT Method*
1. Intraureteric Proximal (HIT)
 2. Intraureteric Distal (HIT)
- Alternative Methods*
3. Subureteric (STING)
 4. Superior Tunnel

FIGURE 2. Needle placement algorithm for the endoscopic treatment of VUR. Sites 1 and 2 comprise the Double HIT method, while sites 3 and 4 are rarely used.

Χειρουργική Θεραπεία

- Η χειρουργική θεραπεία ως θεραπεία εκλογής για ΚΟΠ **δεν φαίνεται να τροποποιεί τα αποτελέσματα σχετικά με...**¹

α. τον ρυθμό ανάπτυξης των νεφρών και την πρόοδο σε νεφρική ανεπάρκεια

β. τα ποσοστά εμφάνισης νέων νεφρικών ουλών

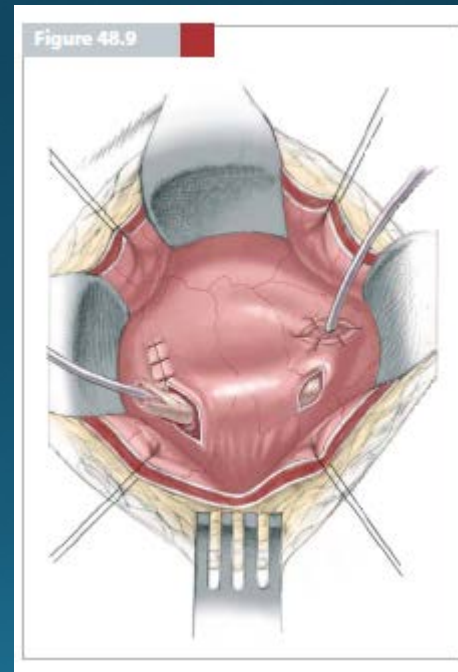
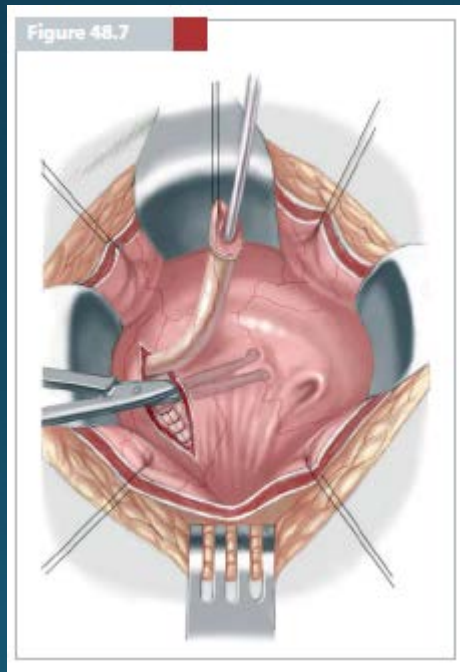
γ. τα ποσοστά εμφάνισης αρτ. Υπέρτασης

¹ Austin and Cooper Urol Clin N Am 2010;37

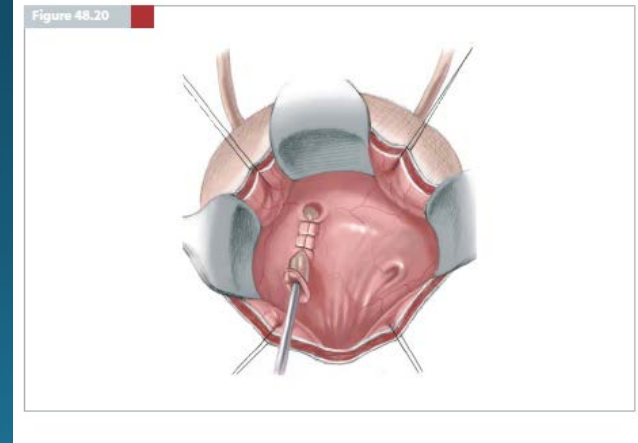
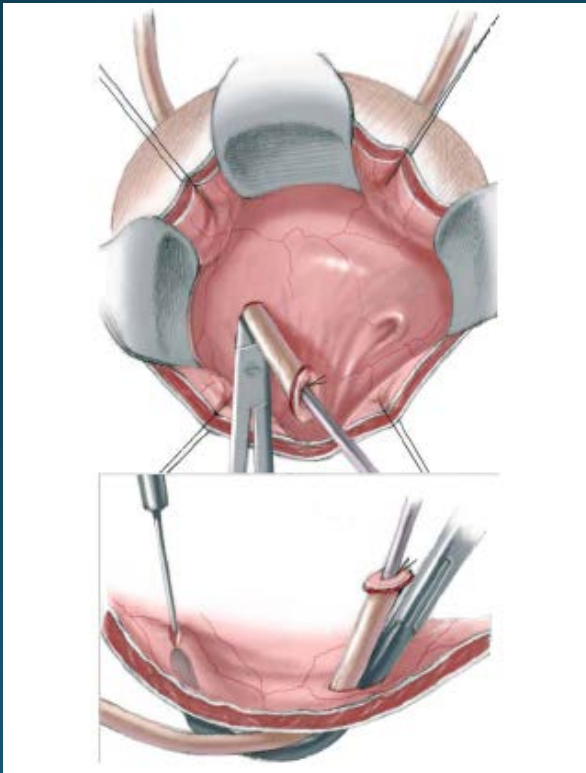
χειρουργική Vs φαρμακευτική θεραπεία

- Στην μελέτη International Reflux Study ο μέσος όρος εμφάνισης λοίμωξης στην πενταετία και για τα δύο σκέλη αυτής ήταν 30%.

Χειρουργική Θεραπεία COHEN



Χειρουργική Θεραπεία Leadbetter-Politano



χειρουργική Θεραπεία Lich-Gregoir Εξωκυστική

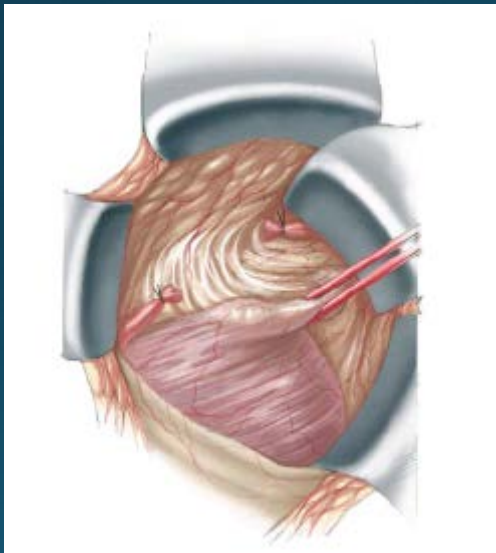


Figure 48.14



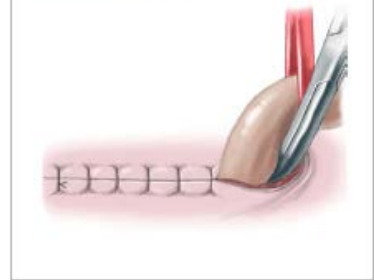
Figure 48.15



Figure 48.16



Figure 48.17



The Swedish infant high-grade reflux trial: Study presentation and VUR outcome

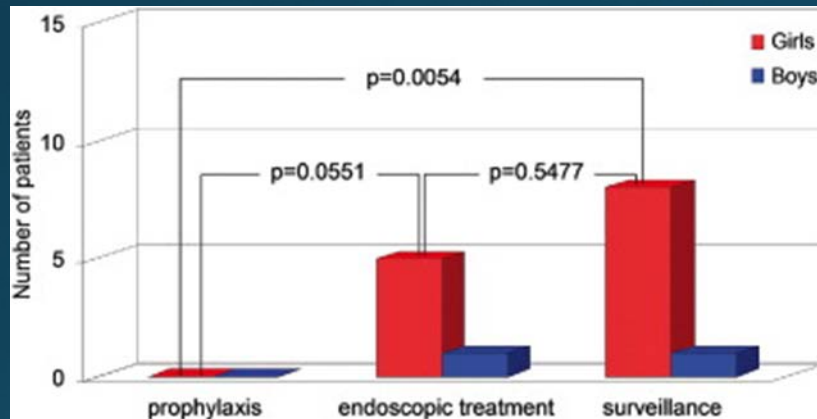
- Rct endoscopic therapy **ET** vs prophylaxis
- Παιδιά < 1 έτους με ΚΟΠ 4-5 ου
- 100% ΚΟΠ 4^{ου} ----- 31% ΚΟΠ 5^{ου} αμφω

- **ET**

Λιγότερες Λοιμώξεις , νεφρικές βλάβες και
Αυξημένα % ίασης σε 4^{ου} και 5^{ου} (unilateral)

The Swedish Reflux trial: Review of a randomized controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux.

- > 1 έτους 3^{ου} – 4^{ου} ΚΟΠ
- 69 ΧΜΠ --- 66 ΕΤ --- 68 Ww



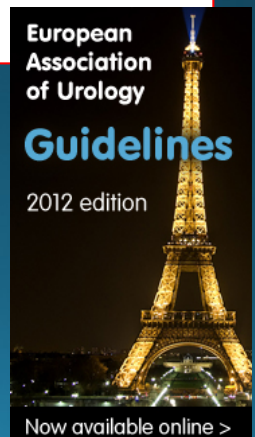
Νεφρικές βλάβες

- Λιγότερες υποτροπές λοιμώξεων στα θήλα

Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S (2010) The Swedish reflux trial in children. J Urol 184:286–291

Risk Group	presentation	Initial intervention	comment	Follow-up
------------	--------------	----------------------	---------	-----------

Moderate	Symptomatic male or female patients after toilet-training with low-grade reflux, abnormal kidneys with or without LUTD	Choice of treatment is controversial. Endoscopic treatment may be an option. LUTD treatment should be given if needed.		Follow-up for UTI, LUTD, and kidney status until after puberty
Moderate	All symptomatic patients with normal kidneys, with low-grade reflux, with LUTD	Initial treatment is always for LUTD with or without CAP		Follow-up for UTI and LUTD



Risk Group	presentation	Initial intervention	comment	Follow-up
------------	--------------	----------------------	---------	-----------

Low	All symptomatic patients with normal kidneys, with low-grade reflux, with no LUTD	No treatment or CAP	If no treatment is given, parents should be informed about risk of infection	Follow-up for UTI
Low	All asymptomatic patients with normal kidneys with low-grade reflux	No treatment or CAP in infants	If no treatment is given, parents should be informed about risk of infection	Follow-up for UTI

European Association of Urology

Guidelines

2012 edition



Now available online >

Recommendations for the management of vesicoureteric reflux in childhood

In all children presenting at age 1-5 years, CAP is the preferred option for initial therapy. For those with high-grade reflux or abnormal renal parenchyma, surgical repair is a reasonable alternative. In patients with lower grades of reflux and without symptoms, close surveillance without antibiotic prophylaxis may be an option.

- ΧΜΠ 1-5 ετών , προτεινόμενη αρχική θεραπεία
- χειρ. Αποκατάσταση Υψηλού βαθμού ΚΟΠ + ΝφΒ
- χαμηλού βαθμού ΚΟΠ χωρίς συμπτώματα παρακολούθηση χωρίς ΧΜΠ

European
Association
of Urology

Guidelines

2012 edition

Now available online >

ΚΟΠ + ενήλικες

- ΑΥΑ ¹ Πότε επεμβαίνουμε ;
 - α. > ΙΙΙου ΚΟΠ
 - β. Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις
 - γ. Νεφρικές ουλές

¹Zilberman et al. Adv Urol 2008;36

A minimally invasive treatment option for grades II-IV vesicoureteral reflux (VUR)

Help a child avoid being a repeat offender, arrest febrile UTIs



Description

iReflux: urethral reflux calculator for predicting the risk for breakthrough urinary tract infections in children with primary vesicoureteral reflux, urethral reflux