

Σωτήριος Μπόγρης

M.D. Ph.D. FEBU FEAPU

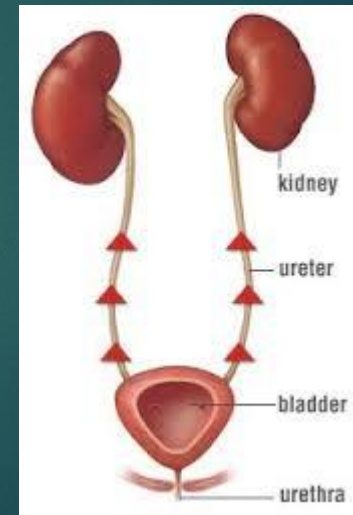
Χειρουργός Ουρολόγος Παιδων / Εφήβων

ΚΥΣΤΕΟΟΥΡΗΤΗΡΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ (ΚΟΠ)



Παλινδρόμηση

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

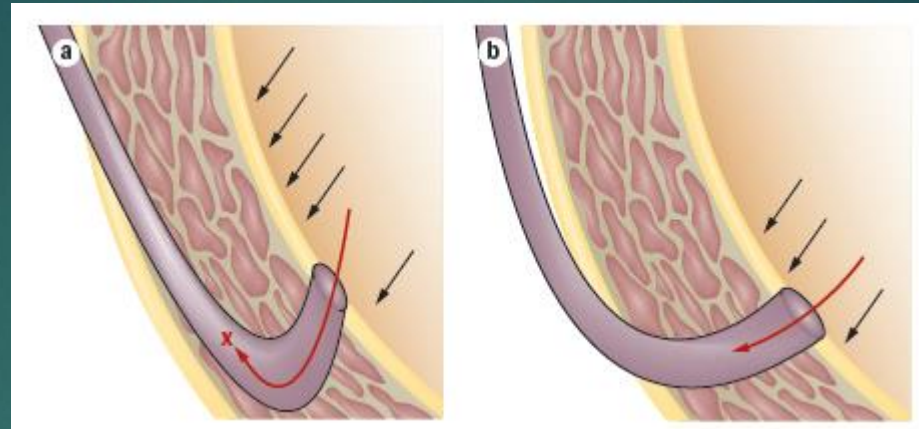


- Εμφάνιση : λοίμωξη – προγεννητική υδρονέφρωση
- 1-6% των παιδιών και συσχετίζεται με ΝΑ στο 7-17%¹⁻²
- 10-30% < 5 ετών με λοίμωξη (4 × θήλεα- 85%)³
- Οικογενής (10-15%) αδέρφια 45%

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

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

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



Αιτιολογία

- Τεχνητός ανατομικός ενεργητικός παράγοντας
- Τεχνητός ανατομικός παθητικός παράγοντας

- ▶ 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

Τι προκαλεί ;

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

Ουρολοίμωξη

7

- 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)

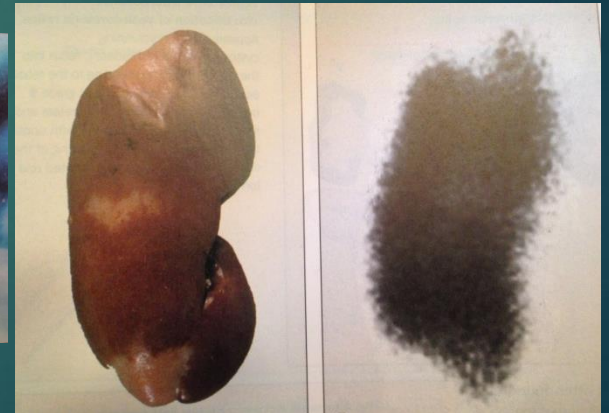
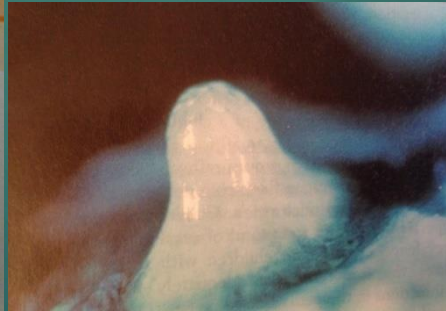
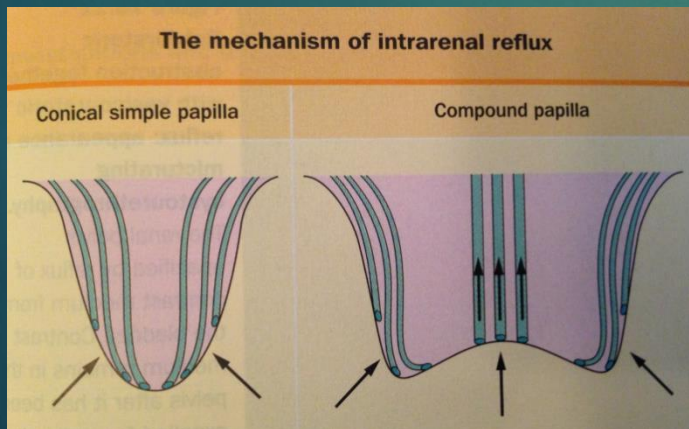
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις στο 30-50% με ΚΟΠ ²

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

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

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

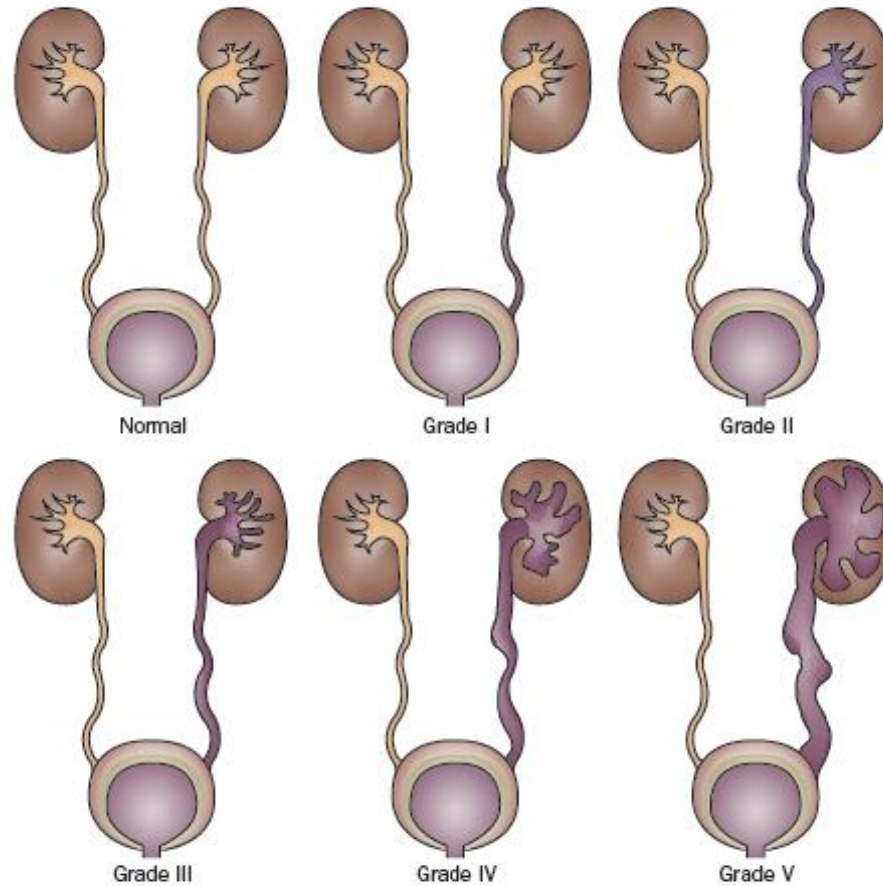


Figure 2 | International Reflux Grading System.

Κυστεογραφία – VCUG/MCUG

11





ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Διαχωρισμός ασθενών σε ομάδες

Ομάδα με υποψία ΚΟΠ προγεννητικά

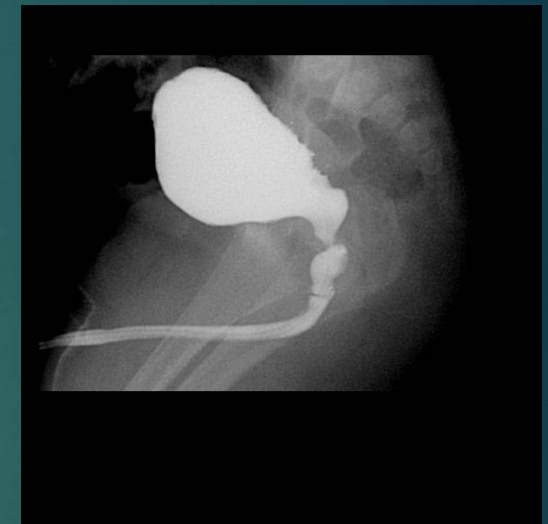
ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ¹³ ΥΔΡΟΝΕΦΡΩΣΗ

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].

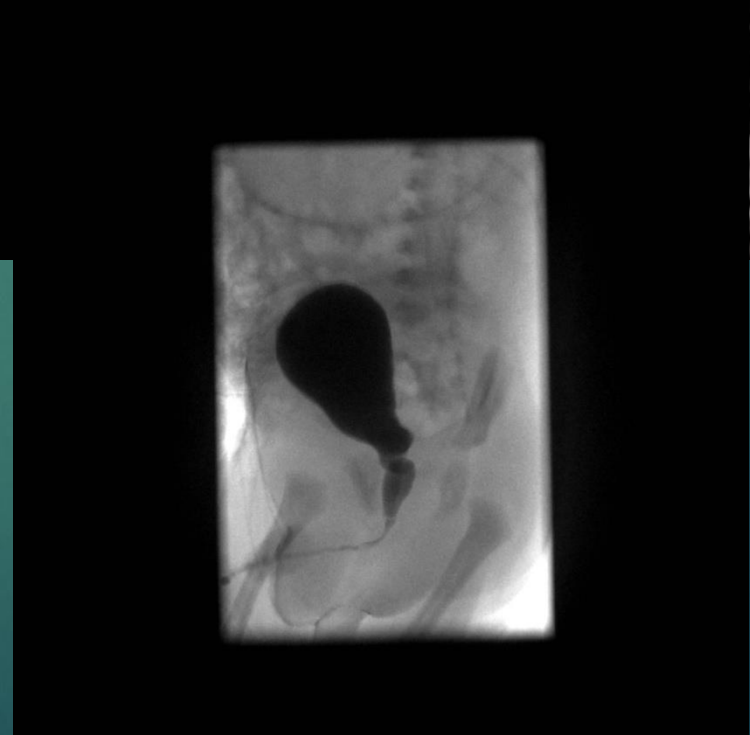
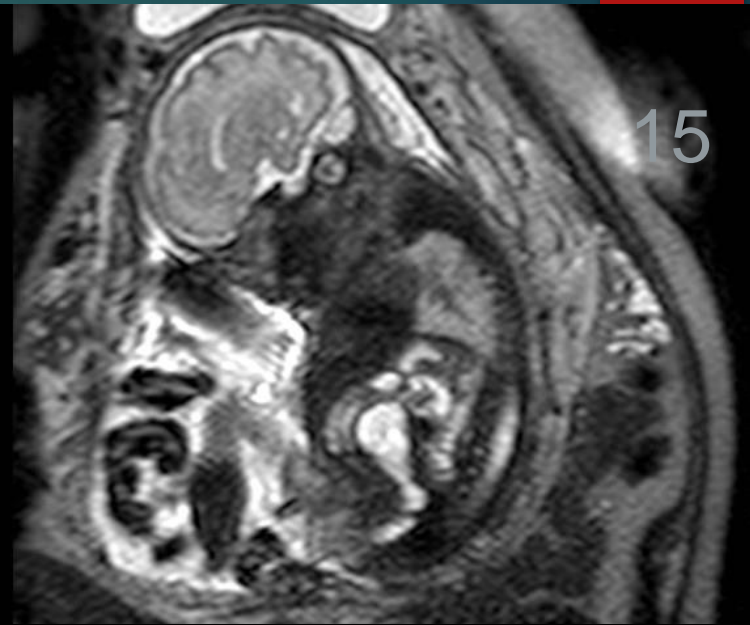
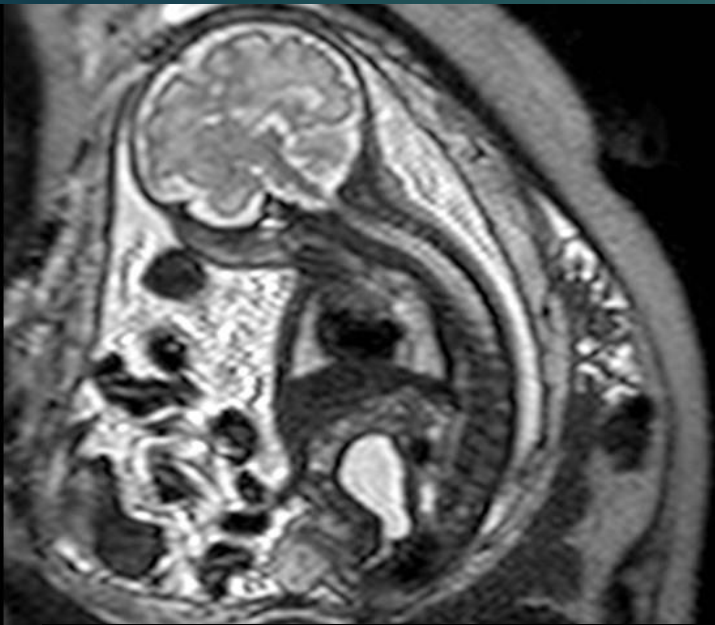


Nguyen H. et al J P Urol 2014. 10, 982-989

- 10-40% Προγεννητική υδρονέφρωση “ in utero ”

Πρωτοπαθή ΚΟΠ

Προφίλ ασθενούς : αγόρια με μεγάλου βαθμού ΚΟΠ άμφω



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

- 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

18

- Ομάδα με υποψία ΚΟΠ προγεννητικά

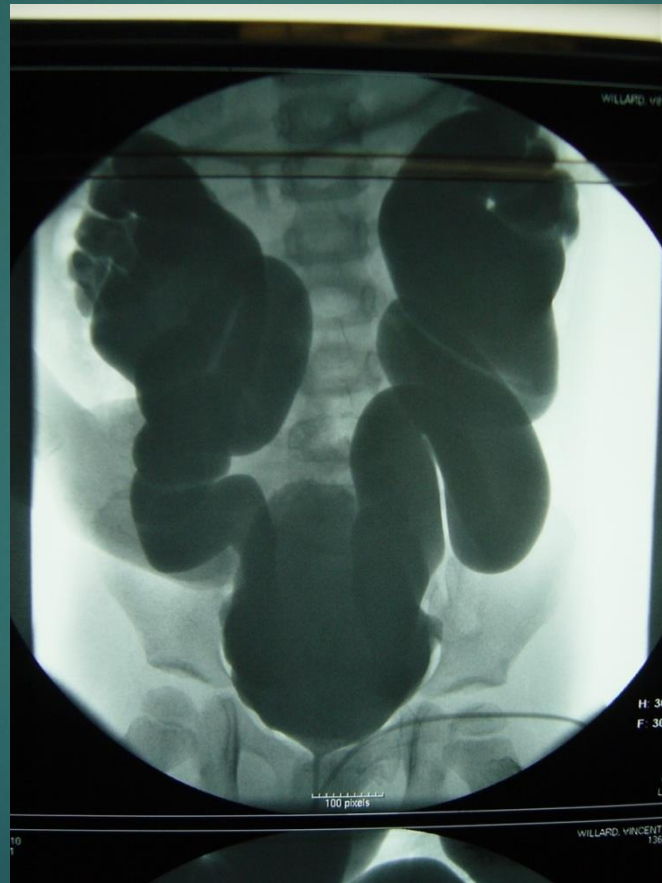
± 25% υδρονέφρωση προγεννητικά (7 mm ΠΟ Ø)

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)

VCUG (κυστεοουρηθρογραφία)

Άμεση RNC (Ραδιοισοτοπική κυστεογραφία)

Έμμεση κυστεοουρηθρογραφία (DTPA-MAG3)

VUS (υπερηχογραφική κυστεοουρηθρογραφία)

MRVCUG

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

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

VUS vs VCUG¹

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

¹ Darge 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



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 ^a	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.

- Πότε κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια κυστεοουρηθρογραφίας σε νεογνά κάτω των 6 μηνών βάσει 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



28

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.

Febrile Urinary Tract Infections: Clinical and Laboratory Diagnosis, Imaging, and Prognosis

Alberto Edefonti, MD,^{*} Francesca Tel, MD,^{*} Sara Testa, MD,^{*} and Diego De Palma, MD[†]

Table 3 Imaging Recommendations of 5 Guidelines

Guidelines	Ultrasound	Voiding Cystogram	Late DMSA Scan
RCH	Yes	If boys < 6 mo of age or positive findings on ultrasonography or both	No ★
NICE			
< 6 mo	Yes	If positive findings on ultrasonography or atypical UTI or both ^a	If atypical UTI ^a ★
≥ 6 mo	If atypical UTI ^a	If children with risk factors ^b	If atypical UTI ^a ★
TDA	No	If positive remarkable findings on DMSA scintigraphy	If positive remarkable findings on DMSA scintigraphy
AAP	Yes	If positive findings on ultrasonography	No ★
ISPN	Yes	If positive findings on ultrasonography or children with risk factors ^c	If positive findings on ultrasonography or for VUR or both ★

RCH, Royal Children's Hospital, Melbourne; TDA, top-down approach; ISPN, International Society of Pediatric Nephrology.

^aSeriously ill, poor urine flow, abdominal or bladder mass, raised creatinine levels, septicemia, failure to respond to correct antibiotic treatment within 48 hours, or infection with non-*Escherichia coli* organisms.

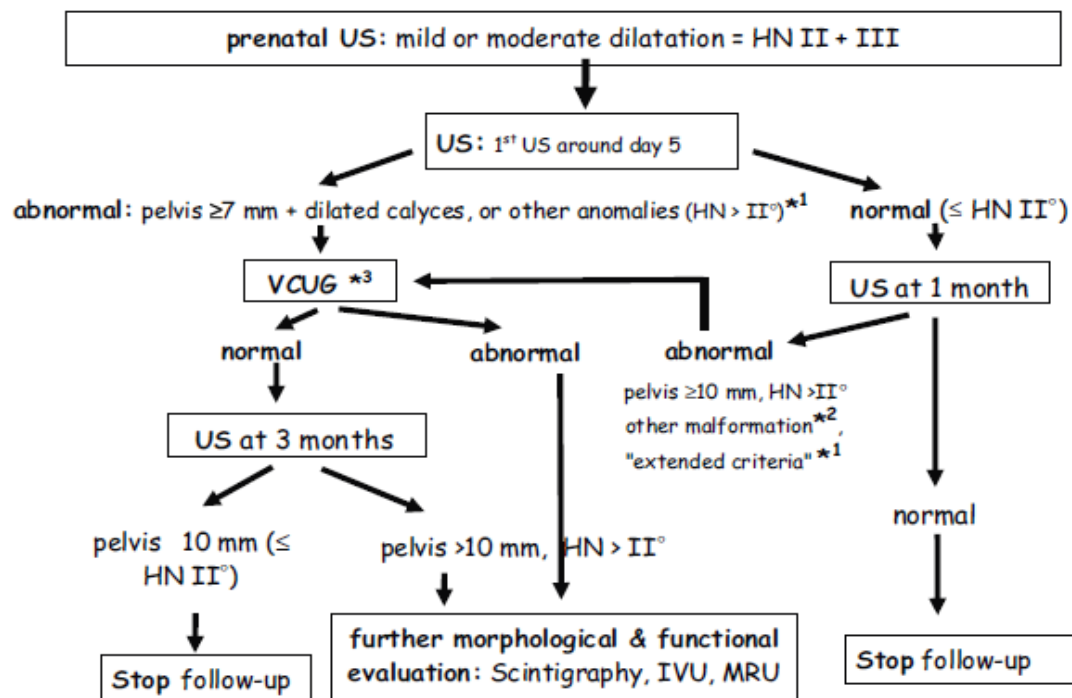
^bDilatation on ultrasonography, poor urine flow, non-*Escherichia coli* infection, or family history of VUR.

^cAbnormal prenatal ultrasonography of the urinary tract, family history of VUR, septicemia, renal failure, age < 6 months in a male infant, likely noncompliance of the family, abnormal bladder emptying, no clinical response to correct antibiotic treatment within 72 hours, or non-*Escherichia coli* infection.

Imaging recommendations in paediatric uroradiology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007

Michael Riccabona • Fred E. Avni •

Fig. 5 Postnatal imaging algorithm in mild or moderate fetal HN (IVU intravenous urography, MCDK multicystic dysplastic kidney, MRU magnetic resonance urography)



*1 use extended US criteria considering urothelial sign, kidney size & structure, etc

*2 US genitography: in all patients with single kidney, MCDK, ectopic kidneys etc

*3 ce-VUS can be used in girls and for screening populations

Pediatr Radiol (2008) 38:138–145
DOI 10.1007/s00247-007-0695-7

REVIEW

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, Zucchetto 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

32

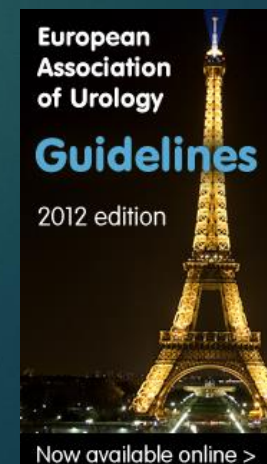
NICE 2007	σε νεογνά < 6 μηνών με εικόνα άτυπης λοίμωξης, υποτροπιάζουσες και παθολογικό Υπερηχογράφημα	6/12- 3 ετών με παθολογικό υπερηχογράφημα , οικ. Ιστορικό ΚΟΠ, όχι E. Coli
AAP 2011	Σε όλα με παθολογικό Υπερηχογράφημα και/ ή επιπλεγμένες και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις	(μέχρι 2 ετών με εμπύρετο)
ESPR 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!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!**

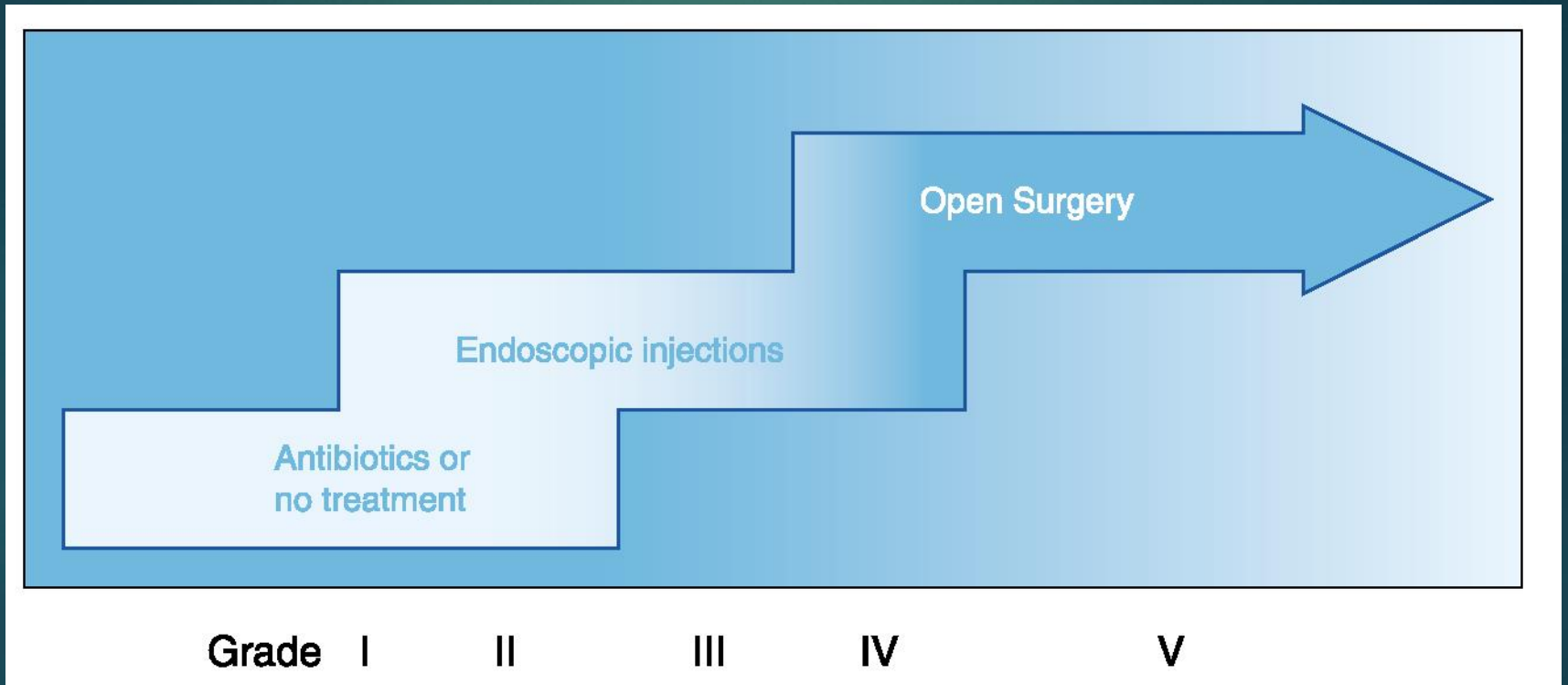
- ▶ The conservative approach includes watchful waiting, intermittent or continuous antibiotic prophylaxis and bladder rehabilitation in those with LUTD (55,57-60).

*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



AUA Guidelines

▶ ΧΜΠΦ

< 1 έτους

III-V βαθμού

< 1 έτους BBD + λοίμωξη

Παράγοντες διαχείρισης

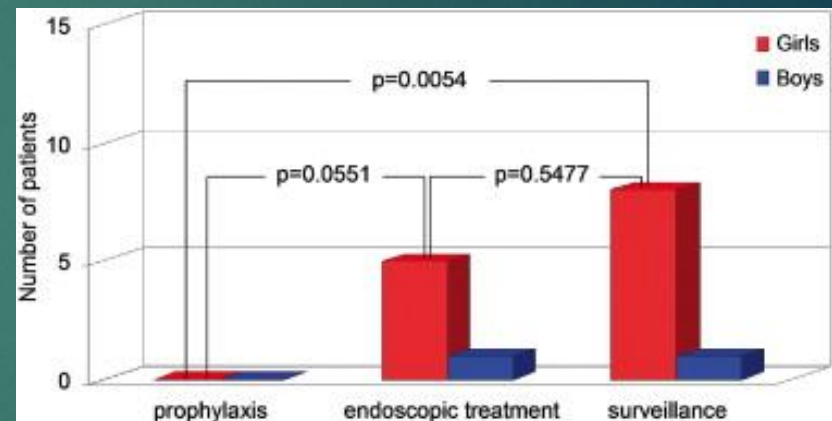
- Εμφάνιση λοιμώξεων (πορεία νόσου)
- Βαθμός ΚΟΠ
- Παρουσία νεφρικών βλαβών
- Νεφρική λειτουργία του άλλου νεφρού
- ΚΟΠ μονόπλευρη ή άμφω (laterality)
- Λειτουργικότητα ούρησης (LUTD)
- Ανωμαλίες ουροποιητικού
- Προγεννητικό ιστορικό
- Ηλικία
- Φύλο
- Συμμόρφωση και προτιμήσεις γονέων

Watchful waiting σε ΚΟΠ III 39

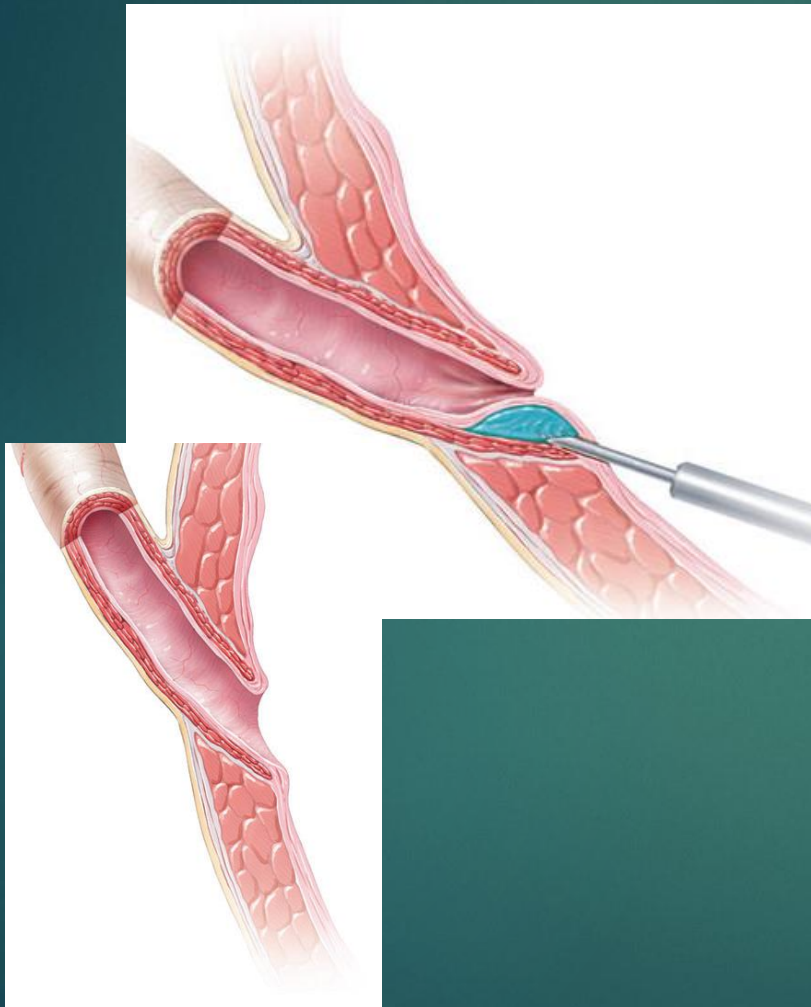


- ΥΟ 30-57%
- ΥΟ υπο ΧΜΠ 19%
- Νεφρικές βλάβες 11.8%

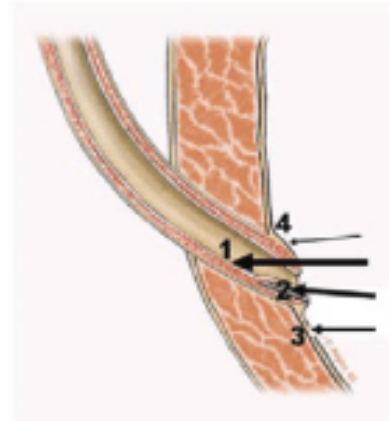
- ΚΟΠ 3ου -5ου



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



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.

Ενδοσκοπική έγχυση Vs ΧΜΠΦ

41

- ▶ 46-100% επιτυχία
- ▶ Systematic review 47 studies 77% / ουρητήρα
- ▶ 2^η έγχυση αυξάνει το ποσοστό επιτυχίας
- ▶ Όχι στατιστικά σημαντική διαφορά στην μείωση των υποτροπιάζουσων λοιμώξεων (Swedish Reflux Study)

% επιτυχίας μετά Θεραπεία με μια έγχυση

Βαθμός ΚΟΠ συρητήρα)	% επιτυχία (ανά
I	79%
II	79%
III	72%
IV	62%

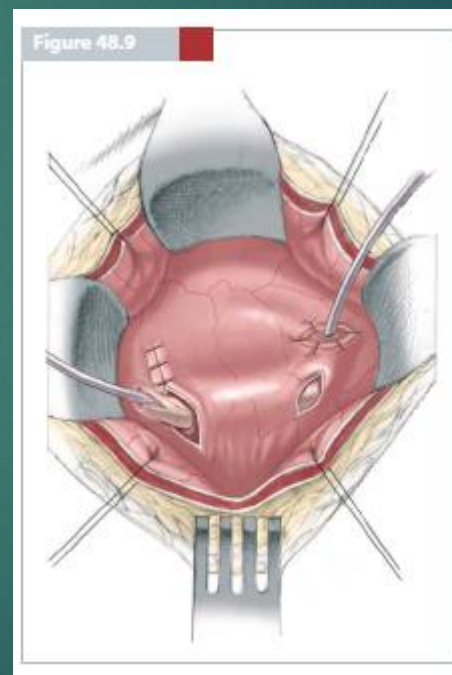
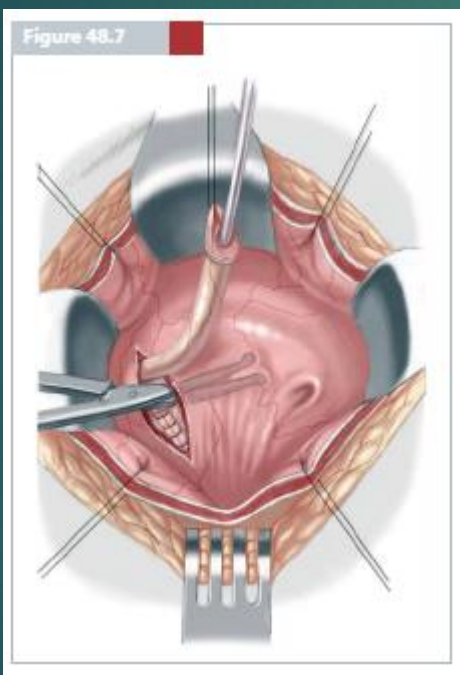
- Η χειρουργική θεραπεία ως θεραπεία εκλογής για ΚΟΠ **δεν φαίνεται να τροποποιεί τα αποτελέσματα σχετικά με...**¹
 - α. τον ρυθμό ανάπτυξης των νεφρών και την πρόοδο σε νεφρική ανεπάρκεια
 - β. τα ποσοστά εμφάνισης νέων νεφρικών ουλών
 - γ. τα ποσοστά εμφάνισης αρτ. Υπέρτασης

¹ Austin and Cooper Urol Clin N Am 2010;37

χειρουργική Vs φαρμακευτική θεραπεία

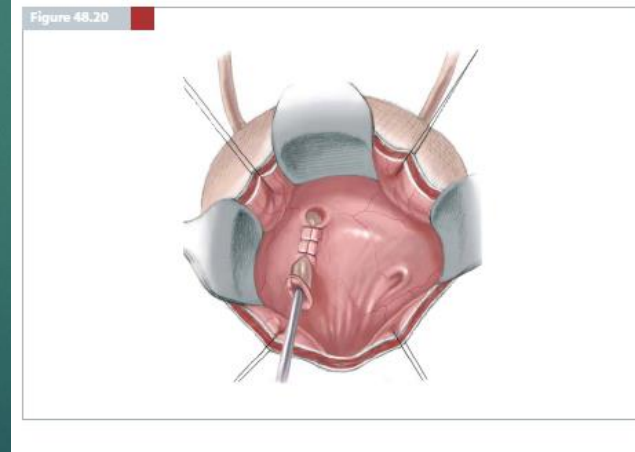
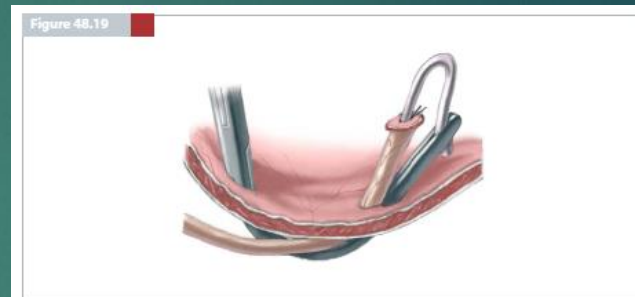
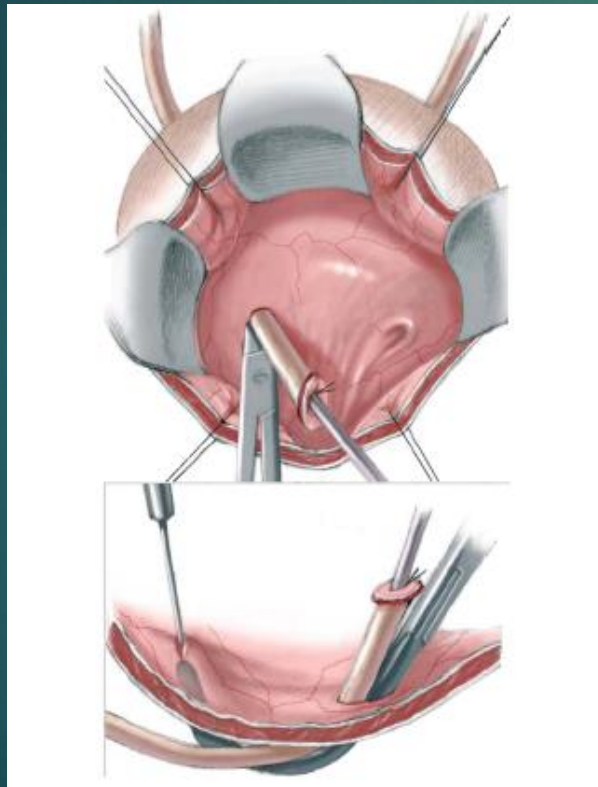
- ▶ Στην μελέτη International Reflux Study ο μέσος όρος εμφάνισης λοίμωξης στην πενταετία και για τα δύο σκέλη αυτής ήταν 30%.

Χειρουργική Θεραπεία COHEN

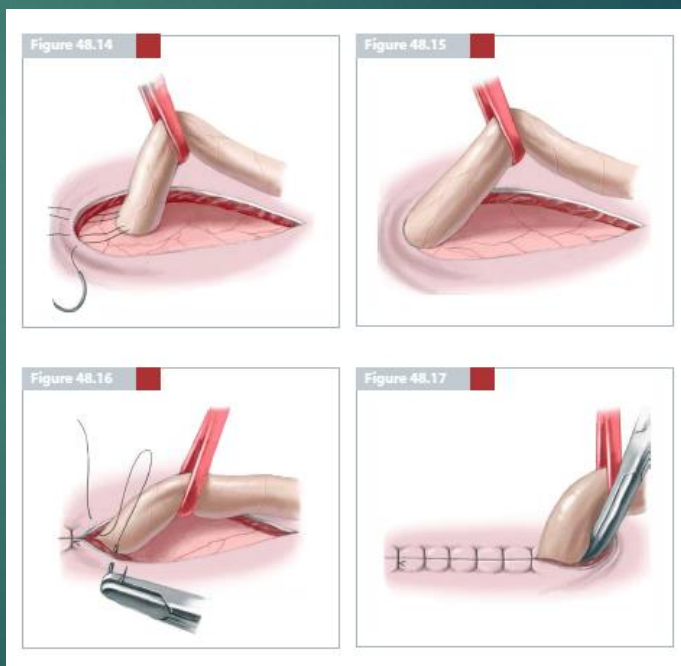
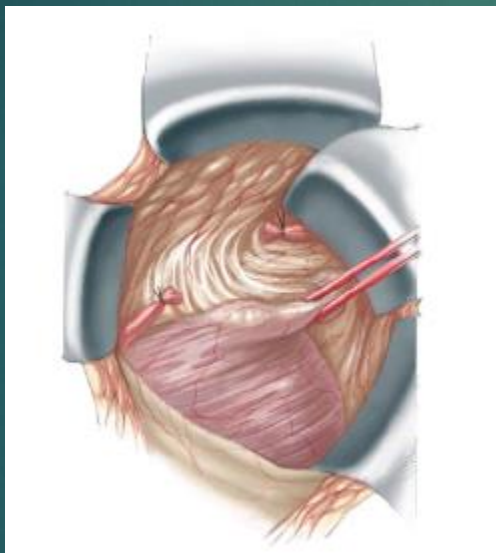


Χειρουργική Θεραπεία Leadbetter-Politano

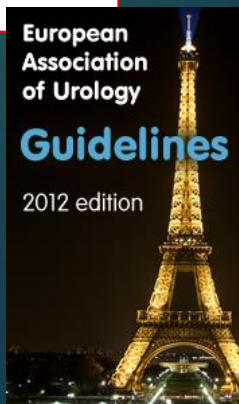
46



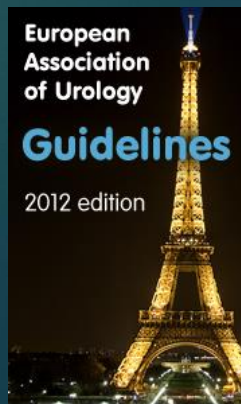
χειρουργική Θεραπεία Lich-Gregoir Εξωκυστική



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

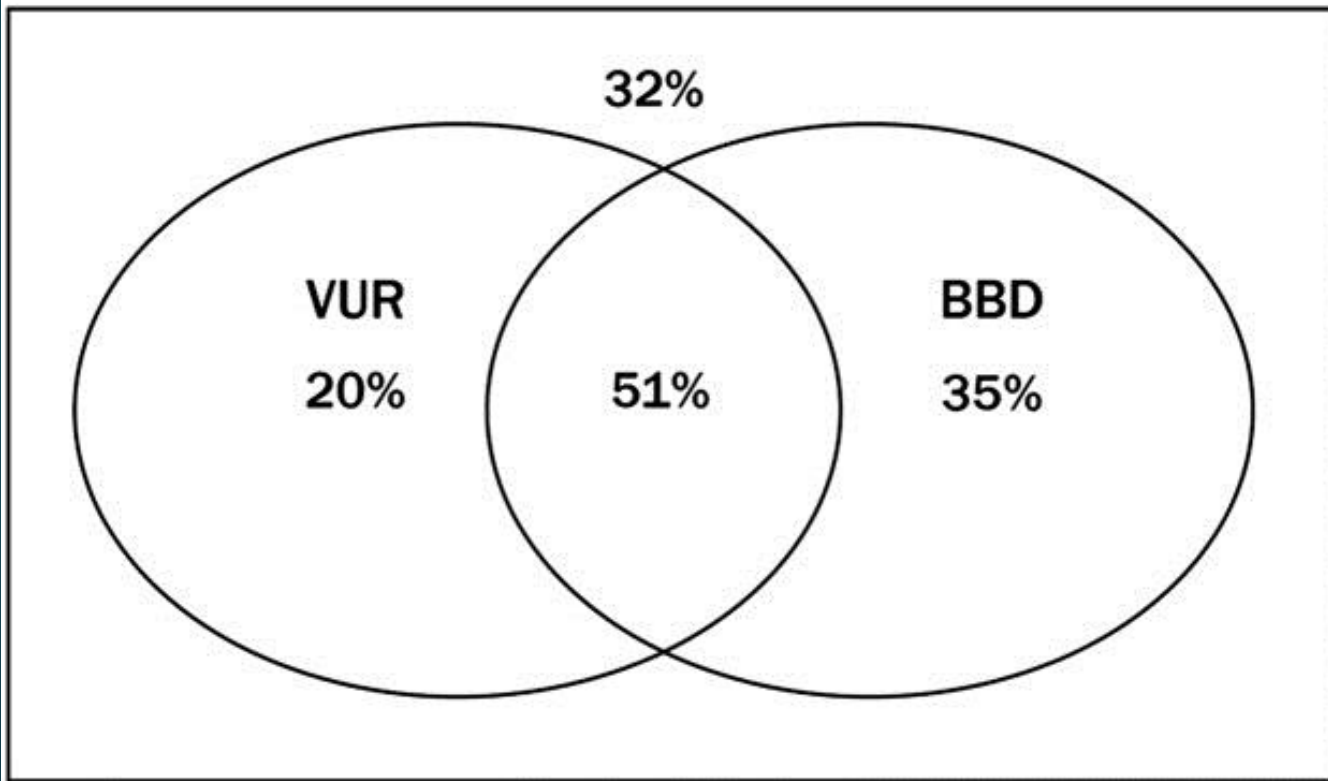


Pediatrics. 2016 Jan; 137(1):

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



Recommendations for the management of vesicoureteric reflux in childhood

51

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 >

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

¹ Zilberman 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