

Vezikoureteralni refluks i poremećaji funkcije donjeg mokraćnog sustava

Andrea Cvitković Roić¹, Goran Roić², Bernardica Valent Morić³, Iva Palčić¹

Vezikoureteralni refluks, koji je posljedica kongenitalne anomalije vezikoureteralnog spoja, dobro je poznat entitet. U posljednjih nekoliko desetljeća raste spoznaja o uskoj povezanosti poremećaja funkcije donjeg mokraćnog sustava i vezikoureteralnog refluksa. Najčešći oblici poremećaja funkcije donjeg mokraćnog sustava koji su povezani s vezikoureteralnim refluksom nestabilni su mokraćni mjehur ("overactive bladder") i disfunkcijsko mokrenje. Brojni autori upućuju na povezanost refluksa s neneurogenim i neurogenim disfunkcijama donjeg mokraćnog sustava. U ovom preglednom radu željeli smo naglasiti važnost prepoznavanja poremećaja funkcije donjeg urotrakta u djece s vezikoureteralnim refluksom, s obzirom na to da je postojanje disfunkcije negativan prognostički čimbenik za spontano povlačenje vezikoureteralnog refluksa. Također, kirurško liječenje vezikoureteralnog refluksa u djeteta s poremećajem funkcije donjeg urotrakta često rezultira neuspjehom. Važno je rano dijagnosticirati disfunkciju donjeg mokraćnog sustava kod svakog djeteta s vezikoureteralnim refluksom zbog različitog dijagnostičkog i terapijskog pristupa.

Ključne riječi: vezikoureteralni refluks; mokraćni, mjegur, neurogeni

UVOD

Povezanost poremećaja donjeg mokraćnog sustava s uroinfekcijama, vezikoureteralnim refluksom (VUR) i oštećenjem bubrega u djece već je dugo dobro poznata (1-5). Svaka dugotrajna opstrukcija donjeg mokraćnog sustava, funkcionalna, anatomska ili neurogena, dovodi do anatomskih promjena mokraćnog mjehura koje predisponiraju nastanak VUR-a. Ova povezanost je najbolje prikazana kod djece s valvulama stražnje uretre i neurogenim mjehurom (6). Prije desetak godina razvoj urodinamske dijagnostike omogućuje sve bolje razumijevanje funkcionalnih poremećaja mokraćnog sustava, te je sve više dokaza da i poremećaj funkcije donjeg urotrakta kod inače zdrave djece može imati važnu ulogu u patogenezi refluksa.

Povezanost VUR-a i poremećaja funkcije donjeg mokraćnog sustava

Funkcionalni poremećaji mokraćnog sustava u djece često se susreću u nefrološkoj i urološkoj kliničkoj praksi. Klinički se manifestiraju kao dnevna i/ili noćna inkontinencija, učestalo ili rijetko mokrenje, hitnost, recidivirajuće infekcije mokraćnih putova, a tijekom vremena mogu dovesti do razvoja trabekuliranog mokraćnog mjehura, VUR-a i hidronefroze te do oštećenja bubrega (1, 7).

Sve više radova upućuje na povezanost funkcionalnih poremećaja s VUR-om i refluksnom nefropatijom (4, 7-11). VUR povezan s urodinamskim poremećajem donjeg urotrakta najčešće se javlja nakon druge godine života, s vrhuncem učestalosti od 4. do 6. godine, za razliku od kongenitalnog VUR-a koji se javlja u prvoj godini života (12, 13).

Najčešći neneurogeni poremećaj u djece je nestabilni mokraćni mjehur (overactive detrusor), koji se može klinički različito manifestirati, ovisno o ravnoteži između detruzora i vanjskog sfinktera te o volumenu kod kojeg se neinhirirane kontrakcije počinju javljati za vrijeme punjenja mjehura (4, 5). Kod oko 60-70% djece snažne kontrakcije detruzora nadvladaju otpor vanjskog sfinktera i klinički se manifestiraju kao jedan od oblika inkontinencije urina. Prema podacima iz literature čak oko 1/3 djece nema inkontinenciju zbog snažnih kontrakcija vanjskog sfinktera koje dovode do značajnog povišenja intravezikalnog tlaka i do nastanka tra-

¹ Poliklinika za dječje bolesti Helena, Zagreb

² Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb

³ Dom zdravlja Zagreb Centar, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Andrea Cvitković Roić, Poliklinika za dječje bolesti Helena, Svetice 36, 10000 Zagreb, E-mail: andreack@workmail.com

Primljeno/Received: 17. 6. 2013., Prihvaćeno/Accepted: 11. 9. 2013.

bekulacija, sakula, divertikula, refluksa ili opstrukcije na razini ureterovezikalnog spoja (4).

Isprekidano i frakcionirano mokrenje različiti su oblici disfunkcijskog mokrenja karakteriziranog pojačanom aktivnošću zdjelčnih mišića za vrijeme mikcije (1, 13). Oko 75% djece s isprekidanim mokrenjem ima i neinhbirane kontrakcije mokraćnog mjehura, dok kod frakcioniranog mokrenja detruzor može biti hipoaktivan, mokrenje rijetko, često potpomognuto abdominalnom muskulaturom.

Postoje i drugi rjeđi oblici funkcionalnih poremećaja. Zajednička urodinamska značajka svih funkcionalnih poremećaja donjeg mokraćnog sustava je funkcionalna infravezikalna opstrukcija, koja je patofiziološki značajna kao i opstrukcija kod organske ili neurogene bolesti. Svaka dugotrajna opstrukcija izlaza mjehura dovodi do hipertrofije glatkog mišića i promjena u matriksu vezivnog tkiva (14, 15). U početku detruzor reagira pojačanom aktivnošću, ali tijekom vremena gubi kontraktilnost. Povećano pericelularno nakupljanje kolagena tipa III. unutar detruzora najvećim je dijelom odgovorno za smanjenje rastezljivosti u opstruiranom mjehuru (16). Krajnji rezultat je trabekulirani mokraćni mjehur zadebljane stijenke, s niskom rastezljivošću kod niskog kapaciteta i slabom kontraktilnošću, ili dilatirani mjehur tanke stijenke s niskom rastezljivošću kod visokog kapaciteta i gotovo bez kontraktilne funkcije. Ove promjene mjehura uzrokuju i inkompetenciju ureterovezikalnog spoja, koja može dovesti do razvoja VUR-a. Nakon nastanka anatomskih promjena na vezikoureteralnom spoju povišen intravezikalni tlak tijekom neinhbiranih kontrakcija pospješuje i podržava VUR (4).

Učestalost poremećaja funkcije donjeg mokraćnog sustava kod djece s VUR-om

Allen i Koff su prvi upozorili na uzročnu povezanost disfunkcije donjeg mokraćnog sustava i VUR-a u djece (17, 18), što je poslije potvrđeno i u drugim radovima (3, 7-9, 19). Prevalencija disfunkcije mjehura kod djece s VUR-om vrlo je različita (7, 20-22). Razlog tako široke varijabilnosti u učestalosti je primjena različitih kriterija pri izboru bolesnika prema spolu, dobi, stupnju refluksa i definiciji disfunkcija mjehura. U studijama u kojima je disfunkcija mjehura dijagnosticirana samo klinički incidencija je najniža (18-52%) (21), dok je u onima u kojima je kod sve djece s refluksom obavljena urodinamika 38-75% vezikoureteralnih refluksa povezano s disfunkcijskim mokrenjem (7, 20, 22). Naši rezultati pokazuju da je refluks prisutan u 30% djece s nestabilnim mjehurom i 58% djece s disfunkcijskim mokrenjem. U skupini ispitanika bez inkontinencije ili drugih kliničkih simptoma koji bi upućivali na disfunkciju mjehura, kod koje je glavna indikacija za urodinamsko ispitivanje bio isključivo

VUR nakon druge godine života, uredan nalaz urodinamike nađen je u samo 25% djece. Čak 42% imalo je nestabilni mjehur, a 33% disfunkcijsko mokrenje bez kliničkih simptoma u smislu inkontinencije ili otežanog mokrenja (10, 11).

Na životinjskom modelu uočeno je da funkcionalna opstrukcija u fazi mikcije, kao kod disfunkcijskog mokrenja, dovodi do jačih anatomskih promjena stijenke mjehura i vezikoureteralnog spoja više nego ona u fazi punjenja kod nestabilnog mjehura (23). Naši rezultati potvrđuju ova zapažanja. U naših ispitanika s nestabilnim mokraćnim mjehurom češći je jednostrani refluks (67%) i refluks nižeg stupnja (I-II.) (90%). Kod djece s disfunkcijskim mokrenjem češći je obostrani refluks (53%), dok je refluks III.-IV. stupnja nađen u čak 42% djece (10, 11).

I drugi autori su uputili na povezanost između funkcionalnih poremećaja donjeg urotrakta i vezikoureteralnog refluksa (12, 20, 24, 25-29). Homsy je opisao sedmero djece kod koje je primarni refluks regredirao tijekom nekoliko godina antibiotske profilakse, da bi se ponovo javio uz inkontinenciju hitnosti u dobi od 4-5 godina. Urodinamsko ispitivanje u te djece pokazalo je znakove nestabilnog mjehura i refluks se povukao u 80% uz antikolinergike (24). Drugi autori su također našli da je kod djece s nestabilnim mokraćnim mjehurom refluks najčešće unilateralan i nižeg stupnja (20, 25). U oba rada nađena je veća učestalost refluksa višeg stupnja i oštećenja bubrega kod djece s pojačanom aktivnošću vanjskog sfinktera pri mokrenju.

Naziv disfunkcijski eliminacijski sindrom (engl. *dysfunctional elimination syndrome*, DES) u literaturi je prvi uveo Koff 1998. godine. DES označava rijetko mokrenje, opstipaciju i često simptome pojačanog rada detruzora (3). Našao je da DES ima oko 46% djece s primarnim refluksom. Prvi je istaknuo važnost liječenja opstipacije kao značajnog uzročnog faktora u nastanku i podržavanju refluksa. Našao je da učestalost uroinfekcija i spontani nestanak refluksa ovise o tome ima li dijete ili nema DES. Također je našao da djeca koja imaju samo nestabilni mokraćni mjehur (engl. *overactive detrusor*) uz refluks imaju najmanji rizik od ponavljanih uroinfekcija.

Važnost prepoznavanja poremećaja funkcije donjeg urotrakta u djece s VUR-om

Prepoznavanje urodinamskog poremećaja donjeg urotrakta kod djece s VUR-om glavni je preduvjet njihovog uspješnog liječenja, jer će pristup djetetu ovisiti o tipu i stupnju disfunkcije mjehura. Djeca s VUR-om i urodinamskim poremećajem zahtijevaju kompleksniji terapijski pristup koji, ovisno o tipu poremećaja, uključuje reedukaciju, uroterapiju, antikolinergike, alfa-blokatore, kolinergike, biofeedback, intermitentnu kateterizaciju ili operativni zahvat. U nizu radova naglašena je nužnost liječenja disfunkcije donjeg urotrakta

prije kirurškog liječenja VUR-a zbog veće mogućnosti spontanog nestanka refluksa i čestog neuspjeha operativne intervencije (18, 20-22, 24, 30-33). Još prije dva desetljeća uočeno je da perzistiranje VUR-a ili razvoj dilatacije uretera nakon operativne korekcije VUR-a može biti povezano s neprepoznatim i netretiranim funkcionalnim poremećajem. Allen je pokazao da je učestalost neuspjeha kirurške terapije refluksa uz disfunkcijsko mokrenje čak 30% (18). Drugi autori su potvrdili ove rezultate (30, 31). Posljednjih godina studije pokazuju i da je uspjeh endoskopskog liječenja refluksa manji nakon druge injekcije kod djece s disfunkcijom mjehura (32). U radu se ne analiza koji su tip disfunkcije imala djeca.

Koff i Murtagh su pokazali da su u slučaju istodobnog javljanja refluksa i nestabilnog mjehura antibiotska profilaksa i antikolinergici četiri puta smanjili učestalost uroinfekcija i tri puta povećali stupanj povlačenja refluksa u usporedbi s kontrolnom skupinom (7). Osobito je značajno da spontani nestanak refluksa u djece s disfunkcijom mjehura nije povezan sa stupnjem refluksa, što je suprotno od prognoze u djece s refluksom bez disfunkcije kod koje viši stupnjevi refluksa imaju znatno manju mogućnost za spontano povlačenje. Scholtemeijer i Nijman su pokazali da kod svih stupnjeva refluksa nakon liječenja nestabilnosti mjehura dolazi do nestanka refluksa u 40% i do smanjenja stupnja refluksa kod 40% (22).

ZAKLJUČAK

Sve više je dokaza da poremećaji funkcije donjeg urotrakta imaju ulogu u patogenezi VUR-a. Stoga je urodinamsko ispitivanje važno u procjeni djeteta s refluksom, posebno onog dijagnosticiranog nakon druge godine života. Točna procjena tipa urodinamskog poremećaja dat će nam mogućnost individualnog pristupa svakom djetetu radi planiranja što uspješnijeg liječenja. VUR ne možemo više opisivati kao isključivo anatomska anomaliju, odnosno nekompetentnu valvulu vezikoureteralnog spoja, nego kao rezultat različitih procesa koji uključuju imunitet, funkciju detruzora i mišića zdjelice, disfunkcionalnog mokrenja i opstipacije.

Kratice:

VUR – vezikoureteralni refluks

DES – disfunkcijski eliminacijski sindrom

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Svi autori su jednako doprinijeli izradi članka/All authors have equally contributed to the work

Prvi autor je na kraju tumačio podatke i donio zaključak rada/The first author is eventually interpreted the data and reached a conclusion of work

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili the Unified Competing Interest form na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Sillen U, Hansson E, Hermansson G, Hjalmas K, Jacobsson B, Jodal U. Development of the urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. Br J Urol. 1996;78:596-601. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410X.1996.14417.x>
2. Lal R, Bhatnagar V, Mitra DK. Upper-tract changes after treatment of posterior urethral valves. Pediatr Surg Int. 1998;13:396-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s003830050348>
3. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. J Urol. 1998;160:1019-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62686-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62686-7)
4. Wan J, Greenfield SP. Pediatric urodynamics. In: Blaivas J, Chancellor M, editors. Atlas of urodynamics. Baltimore; Williams and Wilkins: 1996:251-71.
5. Mattiasson A, Djurhuus JC, Fonda D, Lose G, Nordling J, Stohrer M. Standardization of outcome studies in patients with lower urinary tract dysfunction: a report on general principles from the Standardisation Committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 1998;17:249-53. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6777\(1998\)17:3<249::AID-NAU9>3.0.CO;2-D](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1520-6777(1998)17:3<249::AID-NAU9>3.0.CO;2-D)
6. Cvitković A, Bastić M, Bahtijarević Z, Fattorini I. Neurogeni mokraćni mjehur u djece - naša iskustva. Paediatr Croat. 2003;47:199-202.
7. Koff SA, Murtagh DS. The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. J Urol. 1983;130:1138-40.
8. Mayo ME, Burns MW. Urodynamic studies in children who wet. Br J Urol. 1990;65:641-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1990.tb14837.x>
9. Allen TD. Voiding dysfunction and reflux. J Urol. 1992;148:1706-7.
10. Cvitković A, Marić S. Vezikoureteralni refluks u djece s urodinamskim poremećajima. Paediatr Croat. 2002;46:1-5.
11. Cvitković A, Bahtijarević Z, Bastić M, Marić S, Fattorini I. Funkcionalni poremećaji donjeg mokraćnog sustava u djece sa inkontinencijom urina. Paediatr Croat. 2001;45:123-4.
12. Hellerstein S, Linebarger J. Voiding dysfunction in pediatric patients. Clin Pediatr. 2003;42:43-9. <http://dx.doi.org/10.1177/000992280304200107>
13. Nev'eus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the standardisation committee of the International Children's Continence Society. J Urol. 2006;176:314-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00305-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00305-3)
14. Cvitković A, Brkljac B, Ivanković D. Sonographic measurement of detrusor muscle thickness in healthy children. Pediatr Nephrol. 2001;16:1122-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s004670100042>

15. Cvitkovic A, Brkljacic B, Ivankovic D, Grga A. Ultrasound assessment of detrusor muscle thickness in children with non-neuropathic bladder/sphincter dysfunction. *Eur Urol.* 2002;41:214-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838\(01\)00023-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838(01)00023-9)
16. Landau EH, Jayanthi VR, Churchill BM, Shapiro E, Gilmour RF, Khoury AE, Macarak EJ, McLorie GA, Steckler RE, Kogan BA. Loss of elasticity in dysfunctional bladders: urodynamic and histochemical correlation. *J Urol.* 1994;152:702-5.
17. Koff SA, Lapides J, Piazza DH. Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincter obstruction. *J Urol.* 1979;122:373-6.
18. Allen TD. The non-neurogenic neurogenic bladder. *J Urol.* 1977;117:232-8.
19. Weerasinghe N, Malone S. The value of videourodynamics in the investigation of neurologically normal children who wet. *Br J Urol.* 1993;71:539-42. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1993.tb16022.x>
20. Nielsen JB, Djurhuus JC, Munch Jorgensen T. Lower urinary tract dysfunction in vesicoureteral reflux. *Urol Int.* 1984;39:29-31. <http://dx.doi.org/10.1159/000280939>
21. Snodgrass W. Relationship of voiding dysfunction to urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Urol.* 1991;38:341-4. [http://dx.doi.org/10.1016/0090-4295\(91\)80148-Z](http://dx.doi.org/10.1016/0090-4295(91)80148-Z)
22. Scholtmeijer RJ, Nijman RJ. Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study after three years of follow-up. *Urology.* 1994;43:714-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0090-4295\(94\)90194-5](http://dx.doi.org/10.1016/0090-4295(94)90194-5)
23. Jorgensen TM, Mortensen J, Nielsen K, Djurhuus JC. Pathogenic factors in vesico-ureteral reflux. *Scand J Urol Nephrol.* 1984;18:43-8. <http://dx.doi.org/10.3109/00365598409182162>
24. Homsy YL, Nsouli I, Hamburger B, Laberge I, Schick E. Effects of oxybutinin on vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 1985;134:1168-71.
25. Griffiths DJ, Scholtmeijer RJ. Vesicoureteral reflux and lower urinary tract dysfunction: evidence for 2 different reflux dysfunction complexes. *J Urol.* 1987;137:240-4.
26. Hoebeke P, Van Laecke E, Van Camp C, Raes A, Van De Walle J. One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. *BJU Int.* 2001;87:575-80. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410X.2001.00083.x>
27. Shaikh N, Hoberman A, Wise B. Dysfunctional elimination syndrome: is it related to urinary tract infection or vesicoureteral reflux diagnosed early in life? *Pediatrics.* 2003;112:1134-7. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.112.5.1134>
28. Chen JJ, Mao W, Homayoon K, Steinhardt GF. A multivariate analysis of dysfunctional elimination syndrome, and its relationships with gender, urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 2004;171:1907-10. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000120288.82950.a2>
29. Ural Z, Ulman I, Avnoglou A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic low urinary tract dysfunction in children. *J Urol.* 2008;179:1564-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.11.095>
30. Noe NH. The role of dysfunctional voiding in failure or complication of ureteral reimplantation for primary reflux. *J Urol.* 1985;143:1172-5.
31. Hinman F, Bauman FW. Complications of vesicoureteral operations from incoordination of micturition. *J Urol.* 1976;116:638-43.
32. Higham-Kessler J, Reinert SE, Snodgrass WT, et al. A review of failures of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer microspheres. *J Urol.* 2007;177:710-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.082>
33. Palmer LS, Franco I, Rotario P, et al. Biofeedback therapy expedites the resolution of reflux in older children. *J Urol.* 2002;168:1699-703. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64392-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64392-3)

SUMMARY

Vesicoureteral reflux and lower urinary tract dysfunction

Andrea Cvitković Roić, Goran Roić, Bernardica Valent Morić, Iva Palčić

Vesicoureteral reflux as a consequence of congenital anomaly of vesicoureteral junction is a well-known entity. During the last decades, there is growing evidence of a close relationship between lower urinary tract dysfunction and vesicoureteral reflux. The most common types of lower urinary tract dysfunctions associated with vesicoureteral reflux are overactive detrusor and dysfunctional voiding. Many authors have shown association of reflux with neurogenic and non-neurogenic dysfunctions of lower urinary tract. In this review article, we want to point out the importance of lower urinary tract dysfunction recognition in children with vesicoureteral reflux, since the existence of bladder dysfunction is a negative prognostic factor for spontaneous resolution of vesicoureteral reflux. Also, surgical treatment of vesicoureteral reflux in a child with lower urinary tract dysfunction carries a high risk of failure. Early diagnosis of lower urinary tract dysfunction in each child with reflux is important because of different diagnostic and therapeutic approach.

Keywords: vesico-ureteral reflux; urinary, bladder, neurogenic