

UNIVERSITATEA „OVIDIUS” CONSTANȚA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ

REZUMAT

TEZĂ DE DOCTORAT

*CONSIDERAȚII PRIVIND INFECȚIILE URINARE
NESPECIFICE LA COPIII CU REFLUX
VEZICOURETERAL*

Conducător Științific:

Profesor Universitar Dr. VIOREL TODE

Doctorand:

Dr. BĂDESCU ANCA GABRIELA

CONSTANȚA
2013

Cuprins

Lista abrevierilor folosite în lucrare	7
Capitolul 1. Introducere.....	8
1.1 Importanța tezei	8
1.2 Organizarea tezei	9
Bibliografie selectivă	9
A. Partea Generală	
Capitolul 2. Date Generale.....	11
2.1 Definiția infecției de tract urinar și a refluxului vezicoureteral	11
2.2 Istoric	11
2.3 Epidemiologia infecției de tract urinar.....	13
2.4 Epidemiologia refluxului vezicoureteral	13
2.5 Considerații de genetică și biologie moleculară în infecțiile de tract urinar și refluxul vezicoureteral	14
Bibliografie selectivă	15
Capitolul 3. Embriologia, anatomia și fiziologia joncțiunii ureterovezicale.....	18
3.1 Embriologia joncțiunii ureterovezicale	18
3.2 Anatomia joncțiunii ureterovezicale.....	23
3.3 Histologia joncțiunii ureterovezicale.....	29
3.4 Fiziologia joncțiunii ureterovezicale.....	31
3.5 Particularități ale aparatului urinar la copil.....	35
Bibliografie selectivă	38
Capitolul 4. Fiziopatologia infecției de tract urinar și a refluxului vezicoureteral.....	40
4.1 Fiziopatologia infecției de tract urinar.....	40

4.1.1. Clasificarea infecțiilor de tract urinar.....	40
4.1.2. Etiologia infecțiilor de tract urinar.....	40
4.1.3. Patogenia infecțiilor de tract urinar.....	41
4.2 Fiziopatologia refluxului vezicoureteral	44
4.2.1. Clasificarea refluxului vezicoureteral	45
4.2.2. Gradele de reflux vezicoureteral.....	46
4.2.3. Etiopatogenia refluxului vezicoureteral.....	48
4.3 Asocierea infecției de tract urinar cu refluxul vezicoureteral.....	50
4.4 Nefropatia de reflux.....	54
4.5 Hipertensiune arterial.....	58
4.6 Insuficiența renală.....	58
Bibliografie selectivă	59

Capitolul 5. Clinica infecțiilor de tract urinar și a refluxului vezicoureteral.....	61
5.1 Semiologia legată de infecțiile de tract urinar.....	61
5.2 Semiologia refluxului vezicoureteral.....	62
5.3 Explorarea paraclinică în infecțiile de tract urinar și refluxul vezicoureteral.....	63
5.3.1. Investigațiile de laborator.....	63
5.3.2. Explorarea imagistică în refluxul vezicoureteral la copil.....	69
5.3.3. Explorarea funcțională în refluxul vezicoureteral la copil.....	79
5.3.4. Diagnosticul antenatal în refluxul vezicoureteral la copil.....	80
5.4 Diagnosticul diferențial al refluxului vezicoureteral primar.....	81
5.4.1. Duplicația pieloureterală.....	81
5.4.2. Ureterul ectopic.....	83
5.4.3. Megaureterul.....	84
5.4.4. Ureterocelul.....	85
5.4.5. Valvele de uretră posterioară	86
5.4.6. Vezica neurogenă.....	87

Bibliografie selectivă	88
------------------------------	----

Capitolul 6. Tratamentul infecției de tract urinar și a refluxului vezicoureteral.....90

6.1 Managementul terapeutic în refluxul vezicoureteral.....	90
---	----

6.2 Tratamentul medical în refluxul vezicoureteral. Tratamentul infecției de tract urinar	92
--	----

6.2.1. Tratamentul episodului acut de infecție de tract urinar.....	92
---	----

6.2.2. Terapia de profilaxie a recidivelor infecțiilor de tract urinar.....	93
---	----

6.3 Tratamentul chirurgical în refluxul vezicoureteral.....	95
---	----

6.3.1. Considerații generale	95
------------------------------------	----

6.3.2. Tehnici chirurgicale în refluxul vezicoureteral.....	99
---	----

6.3.3. Tehnici chirurgicale asociate în RVU	104
---	-----

6.4 Tratamentul endoscopic în refluxul vezicoureteral.....	106
--	-----

Bibliografie selectivă	109
------------------------------	-----

B. Partea Personală

Capitolul 7. Scopul Lucrării	112
---	------------

Capitolul 8. Material și metode de studio.....	115
---	------------

8.1. Alegerea și prezentarea loturilor de studio.....	115
---	-----

8.2. Alegerea și prezentarea metodelor de studio.....	118
---	-----

8.3. Interpretarea scintigrafică în evoluția cazurilor de RVU.....	122
--	-----

8.4. Alegerea metodelor statistice.....	125
---	-----

Bibliografie selectivă	127
------------------------------	-----

Capitolul 9. Analiza comparativă a loturilor de studio.....	129
--	------------

9.1.Compararea lotului 1 martor de copii cu ITU fără substrat de RVU diagnosticat cu lotul 2 de copii cu ITU pe fond de RVU.....	129
--	-----

Capitolul 10. Analiza lotului 2 a cazurilor cu ITU și RVU.....	187
10.1. Caracteristici comune ale cazurilor din lotul 2 de studio.....	187
10.2. Evoluție și tratament în lotul 2 de studio.....	221
10.2.1. Evoluția subplotului M de copii cu ITU și RVU tratați medical exclusiv	225
10.2.2. Evoluția subplotului K de copii cu ITU și RVU ce au beneficiat și de tratament chirurgical alături de cel medical	242
10.2.2.1. Grupul IE de pacienți care au beneficiat de tratament endoscopic	243
10.2.2.2. Grupul R de pacienți care au beneficiat de tratament de reimplantare	254
10.3. Studiul scintigrafic al cazurilor din lotul 2 de studio.....	261
Capitolul 11. Discuții.....	270
11.1 Cazuri reprezentative.....	278
Capitolul 12. Concluzii.....	292
Bibliografie.....	295

INTRODUCERE

Importanța tezei

INFECȚIILE TRACTULUI URINAR (ITU) sunt boli inflamatorii de etiologie infecțioasă ale tractului urinar și/sau interstițiului renal. Infecția poate afecta rinichii (pielonefrită sau abces renal), sistemul colector (pionefroza), ureterele (ureterita), vezica urinară (cistita), uretra (uretrita). Prezența infecției la sugar trebuie să alerteze medicul pentru investigarea unei anomalii renourinare. Infecțiile de tract urinar sunt una dintre cele mai frecvente infecții ale copilăriei. Este un necaz al copilului, o grijă a părinților, și poate cauza leziuni renale permanente. (1)

REFLUXUL VEZICOURETERAL (RVU), cea mai frecventă uropatie malformativă a copilului, se evidențiază, în majoritatea cazurilor printr-o infecție urinară, prin examen ecografic sistematic și mult mai rar azi prin insuficiență renală cronică (tardiv).

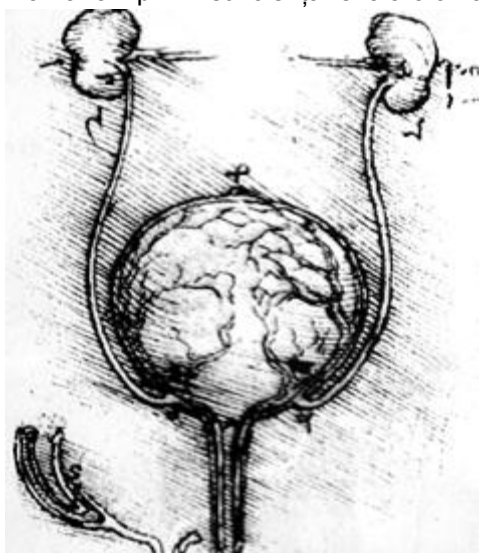


Fig.1. Leonardo da Vinci: gravură în colecția Muzeului regal din Londra

REFLUXUL VEZICOURETERAL constă din pasajul retrograd al urinei din vezică spre ureter, care în mod normal este prevăzut cu mecanism anatomic antireflux.(2) Acest reflux se produce uneori până în cavitățile renale, riscul în aceste cazuri fiind în primul rând infecțios, pielonefrita, ducând pe termen lung, în lipsa unui tratament corect la distrucția parenchimului renal, urmată de insuficiență renală. Observații asupra acestei patologii datează din perioada evului mediu, savantul Leonardo Da Vinci fiind primul care intuiește și prezintă boala într-o gravură care se păstrează la Muzeul Regal din Londra (figura 1).(3) Asocierea refluxului vezicoureteral cu infecția de tract urinar este recunoscută și poate duce la apariția unei nefropatii secundare caracterizate prin apariția de cicatrici renale, denumită nefropatie de reflux.

Sunt încă unele contradicții cunoscute în ceea ce privește atitudinea terapeutică pentru RVU, între pediatrii și chirurgii pediatrii, ce provin nu din interpretarea datelor de literatură ci probabil din existența unei cazuistici foarte heterogene întâlnite la noi.(4)

Încerc să prezint în această lucrare întâi un tablou general privind atât condițiile de diagnostic al infecțiilor de tract urinar cât și condițiile organice și fiziologice de diagnostic a RVU și apoi prin analiza loturilor de studiu să aduc un protocol unitar de diagnostic și tratament al cazurilor de ITU la copiii cu RVU, ținând cont atât de posibilitățile actuale de la noi, dar și de experiența școlii românești de pediatrie și de chirurgie pediatrică.

Organizarea tezei

Lucrarea am abordat-o încercând să definesc cât mai exact această entitate a RVU în condițiile asocierii cu infecțiile de tract urinar nespecifice.

În această teză am încercat să stabilesc criteriile clare de diagnostic al unui RVU atunci când avem un prim episod diagnosticat de ITU nespecific. Apoi, după stabilirea unui diagnostic precoce și corect, am ales să compar cazurile de RVU tratate medical și chirurgical pentru a preciza diferențele

dintre ele și să arăt încă o dată că tratamentul corect al infecțiilor urinare, profilaxia reinfecțiilor urinare poate duce la reducerea intervențiilor chirurgicale.

În acest scop am analizat un număr de cazuri de infecții de tract urinar nespecifice la copii cu RVU din mai multe centre din țară: din Clinica de Pediatrie a Spitalului de copii „Sf Maria” din Iași, din Clinica de Chirurgie Pediatrică a Spitalului de copii „Grigore Alexandrescu” din București și din Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța. Am studiat cazurile din punct de vedere al istoricului și diagnosticului unitar pentru toate cazurile, iar pentru indicația terapeutică, tratament și evoluție separat pentru cele tratate medical respectiv chirurgical asociat celui medical. Aceasta îmi permite o analiză mai detaliată și precisă acestor cazuri ce s-au dovedit a fi foarte heterogene.

Lista abrevierilor folosite în lucrare

ACE	enzimei de conversie a angiotensinei
AM	adrenomedulin
CR	cicatrici renale
E.coli	Escherichia coli
FDA	Food and Drug Administration
HTA	hipertensiune arterială
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1
i.v.	intravenos
IRC	insuficiență renală cronică
IRSC	„International Reflux Study in Children”
IRR	intrarenal reflux
ITU	infecția de tract urinar
JUV	joncțiunea uretero-vezicală
kgc	kilogram corp
mg	miligrame
NAPRTCS	„North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study”
NR	nefropatie de reflux
p.o.	per os (administrare orală)
RFG	rata de filtrare glomerulară
RS	renal scarring
RVU	reflux vezicoureteral
TJ Mij	tehnica jetului mijlociu
TPColect	tehnica punguței colectoare
UFC	unități formatoare de colonii
UPK3	uroplakin III
VEGF	factor de creștere endotelială

PARTEA PERSONALĂ

SCOPUL LUCRĂRII

În țara noastră am constatat lipsa unei atitudini medicale unitare în ceea ce privește diagnosticarea, tratamentul și urmărirea cazurilor de infecții de tract urinar, dar mai ales lipsa unui protocol de diagnostic la copii care asociau și RVU. O temă aprinsă de dezbateri între chirurgii pediatri și pediatrii o reprezintă selecționarea cazurilor ce ar putea beneficia doar de tratament medical sau de tratament asociat medical și chirurgical. Deși demonstrat eficient în prevenirea cicatricilor renale tratamentul de profilaxie a recidivelor infecțiilor urinare cu antibiotice pe termen lung voi încerca să fie mai bine definit în ceea ce privește durata de administrare și mijloacele de urmărire.

S-au exclus din studiu pacienții cu infecții de tract urinar specifice (sifilis, TBC, HIV).

În prezent arsenalul de diagnostic a fost îmbogățit cu ecografia fetală antenatală, importantă pentru diagnosticul și tratamentul precoce al RVU. Acești copii depistați antenatal au rămas asimptomatici mai mult timp decât cei depistați postnatal? Voi încerca să studiez aceste cazuri și să arăt cât aport are această investigație aflată în extindere la noi în țară în ultimii ani în monitorizarea acestor copii cu RVU. Arsenalul terapeutic chirurgical a fost îmbogățit cu tehnica de injectare subureterală endoscopică care extinde sfera tratamentului chirurgical, și la fel voi încerca să arăt dacă acest tratament aflat în implementare încă în unele centre universitare din țara noastră are rezultate importante în tratamentul curativ al RVU atunci când asociază și ITU.

O altă problemă urmărită în această lucrare a fost că o parte relativ importantă din aceste cazuri după stabilirea diagnosticului, după intervenția chirurgicală de încercare de rezolvare a refluxului vezicoureteral, au migrat. Astfel au fost monitorizate într-un număr mult mai mic, aparținătorii pacienților preferând de multe ori să meargă în alte centre medicale din țară, pentru confirmarea diagnosticului și secundar pentru monitorizarea tratamentului, revenind ulterior într-un număr mult mai mic. Lucrarea se dorește a fi un studiu multicentric și diferențiat, privind diagnosticul, terapia și monitorizarea infecțiilor de tract urinar și a refluxului vezicoureteral la copii din mai multe locuri din țară.

Rezultatele acestui studiu se bazează pe: analiza fișelor de observație ale pacienților și studiul fiecărui caz în parte; monitorizarea pe termen lung a pacienților; studii multicentrice;

În finalul acestei lucrări am încercat să realizez un protocol de diagnostic și conduită terapeutică pe baza rezultatelor acestui studiu, protocol ce ar putea fi utilizat atât în serviciile de pediatrie cât și în cele de chirurgie pediatrică din țara noastră.

MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

Alegerea și prezentarea loturilor de studiu

În această lucrare am ales să studiez un număr de 124 de pacienți internați în spitale din țara noastră pentru infecții de tract urinar nespecifice pe un fond de reflux vezicoureteral. Am ales copii internați în trei clinici din țară, în Secția 1 de Chirurgie a Clinicii de Chirurgie Pediatrică din Spitalul Clinic de Urgență Copii „Grigore Alexandrescu” din București, în Clinica de Pediatrie a Spitalului de Copii „Sfânta Maria” din Iași și Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța, unde îmi desfășor activitatea.

De asemeni au fost incluși în studiu 70 de copii Internați în spital pentru un prim puseu de ITU nespecifică dovedit imagistic că nu asociază RVU, pentru a compara caracteristicile clinice și paraclinice ale acestor copii cu lotul de 124 de copii ce asociau și RVU. Am ales să fac o paralelă între cazurile de ITU cu RVU ce au beneficiat de tratament medical exclusiv și cazurile de ITU cu RVU îngrijite medical asociat cu tratament chirurgical.

În aceste condiții am împărțit cei 124 de copii studiați în două loturi, un lot de copii tratați medical pentru profilaxia recidivelor infecțiilor urinare în condițiile existenței refluxului vezicoureteral după diagnosticarea certă a infecțiilor de tract urinar, și un lot de copii care după o perioadă de urmărire sub tratament medical corect condus, sau în cazul unui reflux vezicoureteral de grad mare au beneficiat și de tratament chirurgical.

Am ales alături de Spitalul Clinic din Constanța unde m-am format ca medic și unde îmi desfășor activitatea profesională, cele două clinici din țară, deoarece ele reprezintă centre tradiționale, moderne, performante și înalt profesionalizate. Astfel Clinica de Chirurgie Pediatrică „Grigore Alexandrescu” este locul care reușește să prezinte o adresabilitate ridicată a populației și deși deservește un spital de urgență cazurile chirurgicale ce îi sunt adresate o transformă în centru medical terțiar. Clinica de Pediatrie de la Iași, fiind o clinică cu specific de nefrologie pediatrică, cazurile de RVU diagnosticate și luate în urmărire și tratament aici beneficiază de o atitudine medicală unitară și coerentă.

Studiul s-a derulat pe o perioadă de 8 ani (2004-2011). Pacienții incluși în studiu au provenit după cum urmează:

- 27 de cazuri, provin din Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța, 14 din Clinica de Pediatrie și 13 din Clinica de Chirurgie Pediatrică, 4 dintre acești copii au fost diagnosticați antenatal,
- 38 de cazuri, provin din Spitalul Clinic de Urgență pentru copii „Grigore Alexandrescu” Clinica de Chirurgie Pediatrică, secția 1, din București, 8 dintre acești copii au fost diagnosticați antenatal,
- 59 de cazuri provin din Spitalul Clinic de Urgență pentru copii „Sfânta Maria” din Iași, Clinica de Pediatrie, 7 dintre acești copii au fost diagnosticați antenatal,
- 70 de cazuri, provin din Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța, Clinica de Pediatrie.

Lucrarea a fost structurată pe 2 mari studii critice retrospective. Primul studiu a comparat 2 loturi astfel: **lotul 1** de 70 de copii cu ITU nespecifice simple, ce nu asociau RVU cu **lotul 2** al celor 124 de copii cu ITU și RVU. Al doilea studiu a realizat o paralelă, analizând cel de-al doilea lot de 124 de cazuri cu ITU și RVU, încercând să stabilească niște caracteristici pentru fiecare centru universitar în parte.

La începutul studiului 2 s-au stabilit caracteristicile generale clinice și paraclinice de diagnostic al RVU la copiii cu ITU aflat sau nu la primul puseu, și apoi s-au analizat evoluția și conduita terapeutică, împărțind acest lot în **2 subloturi** astfel:

Primul sublot de studiu (sublotul M) a cuprins toate cazurile cu infecții de tract urinar pe un fond de RVU aflate în îngrijirea secțiilor clinice, fie că e vorba de RVU primar sau de RVU secundar care au fost tratate exclusiv medical. S-au tratat corect episoadele de infecțiile de tract urinar și în majoritatea cazurilor s-a instituit tratament corect de profilaxie a recidivelor infecțiilor de tract urinar, pentru a împiedica apariția cicatricilor renale și implicit a nefropatiei de reflux.

Cel de-al doilea sublot de studiu (sublotul K) format prin analiza tuturor cazurilor de RVU ce au beneficiat de tratament chirurgical, a cuprins cazuri de RVU care au fost inițial diagnosticate ca infecții de tract urinar, sau care au fost diagnosticate antenatal cu anumite malformații renale și la care s-a început profilaxia infecțiilor urinare încă de la naștere, și la care ulterior în timp relativ scurt de la naștere s-a diagnosticat o infecție de tract urinar.

Acest lot de studiu a fost subîmpărțit după tipul de tratament chirurgical urmat într-un **grup IE** (injectare endoscopică) de 31 de cazuri al pacienților ce au beneficiat de cistoscopie și injectare endoscopică, și un **grup R** (reimplantare antireflux) de 19 cazuri ce au beneficiat de reimplantare a ureterelor după diferite tehnici chirurgicale (tip Cohen, tip Politano, tip Lich-Gregoire). Eficiența tratamentului de injectare subureterală endoscopică a trebuit evaluat deoarece este o tehnică nou aplicată la noi. În formularea concluziilor privind acest lot de studiu mă bazez pe faptul că el a beneficiat de tratament endoscopic cu cea mai nouă substanță de tip collagen Vantris.

Acestea cazuri din **lotul 2** au fost împărțite în cazuri de RVU primar și RVU secundar conform normelor prezentate în literatura mondială. Astfel toate cazurile de duplicitate pieloureterală au fost considerate ca fiind cazuri de RVU primar asociate cu malformații de tract urinar, deoarece aceasta reprezintă malformația renală cea mai frecventă și ea determină așa cum am arătat o deschidere anormală a ureterului în vezică, atât în ceea ce privește locul de deschidere cât și lungimea tunelului submucos. Megaureterul este descris de diferite lucrări fie ca o cauză primară de RVU secundar fie ca o apariție secundară RVU primar, dar eu l-am analizat la fel ca fiind asociat cu RVU primar. Valva posterioară de uretră este o cauză reputată de RVU secundar. Vezica neurogenă apare ca o tulburare a complianței vezicale, cauză de RVU secundar. Cele două loturi au fost comparate în elementele specifice.

În această teză am urmărit eficiența modelului de diagnostic și tratament utilizat în clinici, iar în cazul pacienților cu RVU complicat (cazurile tratate chirurgical) am încercat să analizez cauzele evoluțiilor nefavorabile. În formularea concluziilor, am analizat rezultatele comparării celor două loturi de studiu, tocmai pentru a încerca să formulez un protocol corect de urmărire a infecțiilor de tract urinar la copii, și mai ales de diagnostic cât mai precoce a malformațiilor de tract urinar, și individualizat a refluxului vezicoureteral.

Am analizat eficiența tratamentului medical dar mai ales complianța la acest tratament, modul de înțelegere al părinților privind prognosticul pe termen lung a funcției renale a viitorului adult, particular la acești copii cu infecții de tract urinar pe fondul refluxului vezicoureteral.

Alegerea și prezentarea metodelor de studiu

Am efectuat cele două studii critice retrospective analizând datele culese din foile de observație și din fișele de urmărire. Fiecare pacient a fost studiat după un protocol pe care eu l-am considerat adecvat scopului lucrării, și care a inclus: vârsta, sexul, anamneza familială și personală, istoricul bolii, examenul clinic obiectiv, examene paraclinice, examinări imagistice, conduita terapeutică, evoluție. Repartiția pe grupe de vârstă am ales să o prezint diferit de normele uzuale formând grupe de vârstă specifice pentru a sublinia mai bine indicațiile de includere într-un grup de tratament sau altul. Astfel am analizat numărul de pacienți în 5 categorii de vârstă 0-12 luni, 1-3 ani, 3-5 ani, 5-12 ani și peste 12 ani. Am considerat vârsta de includere statistică vârsta din momentul primei luări în evidență în clinica în care a fost monitorizat. Ideea de clasare în aceste grupe de vârstă a fost preluată din literatura

pediatrică dat fiind particularitățile clinice și terapeutice ale acestor copii. **Protocolul** folosit de mine pentru a urmări cazurile a fost structurat astfel:

1. Analiza din punct de vedere al **datelor civice**: vârstă, sex, localitate de domiciliu, caz nou sau reevaluare, transfer în vederea reevaluării clinico-terapeutice
2. **Date anamnestice**. S-a pus un accent deosebit asupra întrebărilor puse aparținătorilor privind existența unor stări febrile neexplicate de alte decât cele presupus urinare. Obligatoriu a fost întrebată familia despre efectuarea unei ecografii antenatale a aparatului renourinar al fătului pe perioada sarcinii mamei, și dacă au fost depistate modificări.
3. **Motivele internării și istoricul bolii**. O parte foarte importantă a acestor studii a fost analiza comparativă a simptomelor și semnelor clinice care au trimis pacientul la spital, și cum au evoluat ele de la apariție și până la internare. Am urmărit: febra, tulburările de micțiune: polachiurie, disurie, durerile lombare, durerile abdominale, incontinența urinară, enurezisul diurn și/sau nocturn, urinile tulburi, hematuria macroscopică, mirosul fetid al scutecului la sugari și copiii mici, tulburările digestive: greață, vărsături, scaunele diareice, paloarea cutanată, hipotrofia staturoponderală, cefaleea, convulsiile.
4. **Date ale examenului clinic**: evaluare somatometrică: talie, greutate, măsurarea tensiunii arteriale, formațiuni palpabile abdominale sau lombare.
5. **Evaluare paraclinică**

Hemoleucograma (hematocrit, hemoglobină, formula leucocitară, trombocite), uree sanguină, creatinina serică, VSH, fibrinogen, proteina C reactivă, examenul sumar de urină, urocultura + antibiogramă

6. Evaluare imagistică

- Ecografie aparat renourinar
 - Radiografie renovezică simplă + UIV cu clișeu micțional și postmicțional
 - Cistografie micțională antero și/sau retrogradă
 - Cistoscopie
 - Scintigrafie Renală +/- Renogramă izotopică
7. **Conduita terapeutică** –tratamentul medicamentos, (ce cuprinde tratamentul puseului acut de ITU și tratamentul de profilaxie a recidivelor ITU), și tratamentul chirurgical, ce cuprinde injectarea endoscopică subureterală și/sau tratament chirurgical de reimplantare antireflux, și tratamentul chirurgical al afecțiunii de bază în cazurile de RVU secundar
 8. Evoluția cazurilor

ANALIZA LOTURILOR DE STUDIU

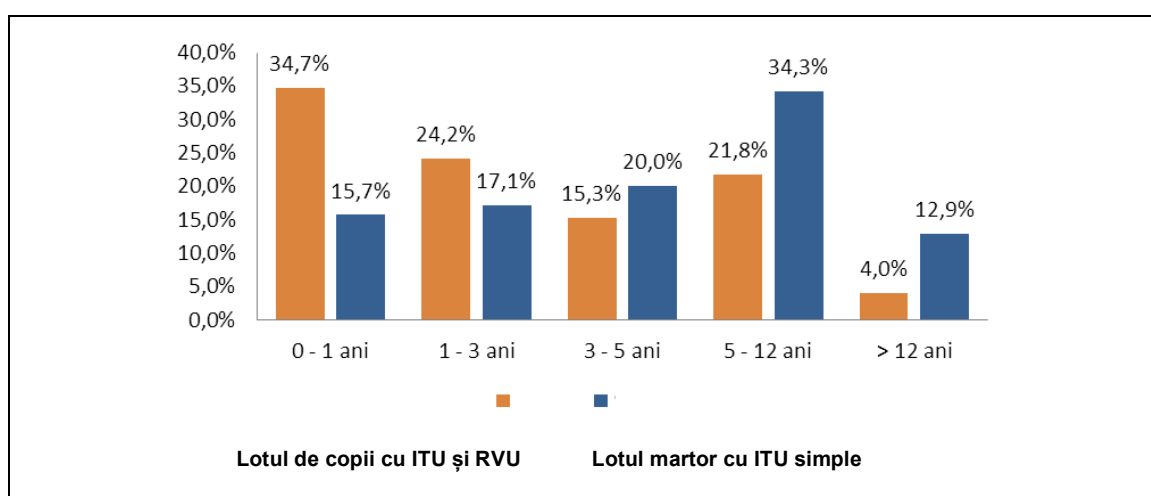
Compararea lotului 1 martor de copii cu ITU fără substrat de RVU diagnosticat cu lotul 2 de copii cu ITU pe fond de RVU

Pentru a stabili caracteristicile clinice, paraclinice și terapeutice ale copiilor cu infecții de tract urinar pe fondul unui reflux vezicoureteral, am urmărit comparativ un lot 1 martor format din copii internați în Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța pentru infecții de tract urinar simple, lot format dintr-un număr de 70 de copii.

Astfel am analizat comparativ sexul pacienților pe cele două loturi de copii, lotul copiilor cu ITU și RVU și lotul copiilor cu ITU simple nespecifice. Deși nesemnificativ statistic, putem spune în concordanță cu literatura că deși predomină fetele, mai mulți băieți au substrat malformativ al aparatului renourinar (41,9%) comparativ cu lotul martor (31,4%).

Analizând mediul de proveniență, am observat că pentru lotul cazurilor cu ITU și RVU am constatat un procent de 69,4% de copii ce provin din mediul urban, în timp ce pentru lotul martor procentul acestora este de 60,7%.

Pacienții incluși în studiu au fost împărțiți în următoarele grupe de vârstă: 0 - 1 an, 1 - 3 ani, 3 - 5 ani, 5 - 12 ani, și peste 12 ani. Analizând cele două loturi după grupele de vârstă am constatat rezultatele prezentate în tabelul de mai jos.



Grafic.1. Grupele de vârstă în cele 2 loturi

Simptome și semne clinice

O parte foarte importantă a acestui studiu a fost analiza comparativă a simptomelor și semnelor care au trimis pacientul la spital.

Febra. Analizând febra am constatat că pentru lotul pacienților cu ITU și RVU se observă un procent de 76,6% de pacienți cu febră, respectiv 23,4% dintre pacienți nu au prezentat febră. Pentru lotul celor cu ITU simple nespecifice, se observă un procent mai mare al celor fără febră, acestea reprezentând 60%, iar pacienții ce au prezentat febră, așa cum vom arăta în analiza următoare, că au ITU înalte sunt 40%. Se observă că există o asociere semnificativă statistic între prezența ITU pe fond de RVU și prezența febrei ca simptom. Se poate afirma astfel cu un grad mare de încredere ($p < 0,001$) că la copiii cu ITU pe fond de RVU apare cu precădere febra, deci frecvența infecțiilor înalte este mult mai mare în cazul copiilor cu RVU decât în cazurile de ITU simple.

Tulburările de micțiune. În continuare am studiat comparativ prezența tulburărilor de micțiune, disurie și polachiurie între loturile de copii diagnosticați cu RVU și lotul martor cu ITU simple. Aceste tulburări de micțiune sunt semne clinice esențiale în diagnosticul ITU dar greu de pus în evidență la sugari și copii mici.

Disuria. Supraveghind prezența disuriei am constatat că pentru lotul cazurilor cu ITU și RVU se observă un procent de 34,7% de pacienți cu disurie, respectiv 65,3% dintre pacienți fără disurie. Pentru lotul martor se observă un procent mai mare de copii cu disurie, acestea reprezentând 48,6%, iar pacienți fără disurie sunt doar 51,4%

Polachiuria. Această tulburare de micțiune specifică pentru ITU joase, dar prezentă și în cazul ITU înalte la copiii mai mari, arată prin analiza comparativă a loturilor de studiu că lotul de cazuri de ITU cu RVU, prezintă polachiurie în procent de 40,3%, față de 54,3% în lotul martor de ITU simple. Ceilalți copii nu au prezentat acest semn clinic.

Durerea lombară. Specifică pentru diagnosticul infecțiilor urinare, mai ales pe fond malformativ, în cazul copiilor cu infecții de tract urinar recidivante ar trebui să lărgască imediat sfera investigațiilor clinice și paraclinice spre refluxul vezicoureteral. **Durerea abdominală.** Nu există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește distribuția privind durerea abdominală între cele două loturi. ($p=0,936$).

Incontinența urinară. Analizată la copiii mai mari de 3 ani care au control sfincterian urinar, acest semn urinar a fost prezent în cele două loturi în procente asemănătoare. Incontinența urinară a fost prezentă la copiii cu ITU și RVU în procent de 4,8%, față de 2,9% în cazul lotului martor. După cum voi prezenta mai departe în studiu incontinența urinară a fost evidențiată în 4 cazuri în lotul cu ITU și RVU, la copii care prezentau RVU secundar (mielomeningocel operat, parapareză flască secundară unui traumatism medular). În lotul martor cele 2 cazuri care au prezentat incontinență urinară asociau retard psihomotor și tetrapareză spastică. Analizând incontinența urinară asociată în lotul de ITU cu RVU am constatat o asociere semnificativă statistic între prezența RVU secundar și prezența incontinenței urinare. Se poate afirma astfel ($p<0,001$) că în cazul lotului cu ITU cu RVU secundar prezența incontinenței urinare apare într-un procent de 33,3%, față de doar în 1,8% în cazul RVU primar.

Enurezisul. Enurezisul nocturn prezent, la copiii mai mari de 5 ani după noile studii în vigoare, a fost la fel studiat comparativ pe cele două loturi. Am constatat acest simptom, alături de incontinența urinară, mai ales în cadrul RVU secundar, produs prin tulburări anatomice și funcționale ale vezicii urinare, în procent ușor mai ridicat în cazul primului lot studiat. Se constată diferențe din punct de vedere statistic privind analiza enurezisului nocturn în cele două loturi, și în conformitate cu datele din literatură, este mai frecvent în cazul lotului 2 cu ITU și RVU. ($p=0,040$)

Hematuria macroscopică. Analizând prezența hematuriei macroscopice am constatat că pentru lotul cazurilor cu RVU se observă un procent de 4% de pacienți cu hematurie macroscopică, iar pentru lotul martor se observă un procent mai mare de copii cu hematurie macroscopică, acestea reprezentând 11,4%. ($p=0,048$)

Mirosul fetid al scutecului. Un semn clinic important pentru pediatrii privind orientarea diagnosticului de ITU la sugar și copilul mic este mirosul fetid al scutecului, posibil doar prin interogatoriul atent al aparținătorilor. Analizând descriptiv putem spune că din 73 copii cu vârsta sub 3 ani cu ITU și RVU, doar 36 au prezentat miros fetid al scutecului, ca semn de orientare spre ITU, față de 3 copii din cei 33 cu vârste sub 3 ani cu ITU simple. Se constată un procent relativ mare al celor cu RVU diagnosticați cu acest semn, față de cei cu ITU simple dovedind încă o dată vârsta mică de diagnostic al RVU. Se observă că există o asociere semnificativă statistic între prezența RVU și mirosul fetid al scutecului. ($p<0,001$)

Paloarea cutanată. Studiul a stabilit că lotul cazurilor cu ITU și RVU a prezentat un procent de 48,4% de pacienți cu paloare cutanată, iar pentru lotul martor cu ITU simple se observă un procent mai mic de pacienți cu paloare cutanată, acesta reprezentând doar 21,4%. Astfel există o asociere semnificativă statistic între prezența RVU și prezența paloarei cutanate. Se poate afirma astfel cu un grad mare de încredere ($p<0,001$) că în cazul lotului cu ITU cu RVU prezența paloarei cutanate este

mult mai mare decât în cazul lotului martor. Acest semn se poate discuta clinic. Copiii care pot ascunde RVU, prezintă paloare cutanată, și alături de următorul semn clinic hipotrofia staturoponderală, pot constitui semne distincte, foarte importante în diagnosticarea malformațiilor renale, respectiv a refluxului vezicoureteral, alături de infecțiile recidivante.



Fig. 2. Copil cu ITU recurente și RVU gradul I, cu antibioprolaxie cu hipotrofie staturoponderală – colecția Chirurgie Pediatrică Constanța (fetiță de 6 ani, talia=106cm, -1,8DS; greutate=14kg, -1,6DS;)

Hipotrofia staturoponderală. Cum am afirmat, hipotrofia staturoponderală, un semn important, în orientarea clinică a diagnosticului malformațiilor renourinare a fost studiat comparativ pe cele două loturi. Pentru lotul cazurilor cu ITU și RVU se înregistrează un procent de 43,5% de copii cu hipotrofie staturoponderală, în timp ce pentru lotul martor procentul acestora este doar de 20%. Se poate afirma astfel ($p < 0,001$) că pacienții cu infecții de tract urinar recidivante care prezintă și RVU sunt în general sub standardele OMS privind talia și greutatea, în timp ce copiii cu ITU simple sunt normal dezvoltăți staturoponderal într-un procent mult mai mare, cauzele hipotrofiei fiind nutriționale în celelalte cazuri, prin carențe alimentare.

Explorările paraclinice de laborator.

Trecând la **probele paraclinice**, am analizat hemoleucograma, comparativ în cele două loturi. Am studiat: hemoglobina, cu indicii eritrocitari (semn al anemiei carentiale și/sau inflamatorii), numărul de leucocite (leucocitoza), și numărul de trombocite.

Hemoglobina. La hemoglobina se observă o diferență semnificativă statistic între cele două loturi, pacienții cu RVU au valori semnificativ statistic mai mici ale hemoglobinei (11,35 mg/dl) comparativ cu lotul martor (11,82 mg/dl).

Numărul de leucocite. Foarte important în aprecierea prezenței unei infecții la copil, în acest caz a stabilirii tipului de infecție urinară, înaltă sau joasă, a arătat prezența leucocitozei în cazul lotului cu ITU și RVU. Valoarea medie a numărului de leucocite în cazul lotului cu ITU și RVU este 13249/mm³, față de o valoare medie normală în lotul martor (9980/mm³). Există o diferență semnificativă statistic între valorile numărului de leucocite măsurate la cele două loturi, în favoarea lotului 2 față de lotul 1. ($p < 0.001$). Numărul crescut de leucocite, alături de prezența febrei, studiată anterior, și a sindromului inflamator studiat mai jos, vin să confirme, ca și în literatura de specialitate că infecțiile urinare înalte, sunt mai frecvente atunci când sunt asociate cu reflux vezicoureteral.

Proteina C reactivă (PCR). Analizând prezența PCR am observat că deși efectuată în număr relativ redus, mai ales în lotul martor, pentru lotul cazurilor cu ITU și RVU se înregistrează un procent de 44,6% de copii cu PCR pozitiv, în timp ce pentru lotul martor procentul acestora este de 50%.

Importante în aprecierea funcției renale a copiilor din aceste loturi de studiu sunt și monitorizarea **ureei sanguine și a creatininei serice**, dar mai ales a clearance-ului la creatinină. În ambele loturi studiate, aceste probe paraclinice efectuate la toate cazurile studiate, au fost normale, pe toată perioada monitorizării cazurilor.

O altă etapă în acest studiu comparativ este analiza **probelor urinare**, foarte importante în susținerea diagnosticului pozitiv de infecție de tract urinar. **Examenul sumar de urină.** Am studiat examenul sumar de urină și am analizat, prezența proteinelor în urină, a leucocitelor, hematiilor, a nitriților și a bacteriilor în urina proaspătă centrifugată. **Proteinuria.** Prezența proteinuriei fiziologice (0-30 mg/ml urină), echivalentul urmelor fine de albumină s-a înregistrat în procente asemănătoare în cele două loturi, 16,1% față de 17,1% în lotul martor.

Testul pentru nitriți. Acest test numit și Greiss-test, ce detectează formarea nitriților prin reducerea nitraților de către bacterii este util pentru rapiditatea lui în orientarea diagnosticului de urgență în stările infecțioase severe cu localizare și etiologie neprecizată la sugar și copil. Pentru lotul cazurilor cu ITU și RVU se observă un procent de 79,5% de pacienți cu nitriți pozitivi, iar pentru lotul martor se observă un procent mai mic reprezentând 65,7%. Se constată diferențe semnificativ statistice între cele două loturi studiate, ceea ce arată că această probă trebuie luată în calcul și studiată atunci când nu avem rezultatul de urgență al uroculturii „gold standardul” infecțiilor urinare.

Leucocituria. Pentru lotul cazurilor cu ITU și RVU se observă un procent de 45,2% de pacienți cu leucocite frecvente în urină respectiv 51,6% dintre pacienți cu leucocite rare, și doar 3,2% cu leucocite absente în urină. Pentru lotul martor cu ITU simple, am observat un procent mai mare de cazuri cu leucocite frecvente în urină, acestea reprezentând 58,6%, iar numărul cazurilor cu leucocite rare în urină este de 28 (40%). Am analizat aceste leucocite în primele examene de urină cu ocazia primei internări. Urmărirea ulterioară a cazurilor cu ITU și RVU, a modificat aceste procente, unele cazuri au prezentat recidive ITU, iar în alte cazuri s-a remis RVU și ITU nu s-a mai repetat. ($p=0,017$) Se observă așadar că există o diferență semnificativă statistic între valorile leucocituriei măsurate la cele două loturi.

Prezența hematiilor în urină. Pentru lotul martor cu ITU simple am observat un procent de 11,4% de pacienți cu hematii frecvente în examenul sumar de urină respectiv 27,1% dintre pacienți cu hematii rare, și 61,4% cu hematii absente în urină. Pentru lotul cazurilor cu ITU și RVU a fost un procent mai mic de cazuri cu hematii frecvente în urină, acestea reprezentând doar 1,6% din cazuri, iar numărul cazurilor cu hematii rare în urină este de 26 (21%). Se observă că există o asociere semnificativă statistic între ITU simple și prezența hematiilor în urină. ($p=0,005$)

Bacteriuria. Un element important în sumarul de urină, alături de leucocite și testul de nitriți în orientarea rapidă a diagnosticului de infecție urinară este prezența bacteriilor frecvente în urină. Pentru lotul copiilor cu ITU și RVU, prezența bacteriilor frecvente este în procent de 50%, iar pentru lotul copiilor cu ITU simple este de 30%. ($p=0,025$)

Piuria. Am constatat importanța acestei probe în confirmarea diagnosticului de infecție de tract urinar simplă. Se poate afirma astfel ($p=0,004$) că ITU simple asociază piurie în procent de 100%.

Urocultura. Analizând urocultura, „gold standardul” diagnosticului în infecțiile de tract urinar, în cele două loturi am constatat că etiologia este dominată de E.coli. Acest germene este prezent în procent de 50% în lotul cazurilor cu ITU și RVU și 45,7% în lotul martor. Și în studiul nostru, se constată prezența Proteusului și a Klebsiellei, în etiologia infecțiilor urinare, în procente asemănătoare în cele 2 loturi. Proteusul a fost diagnosticat ca fiind prezent în 10 cazuri în lotul cu ITU și RVU, și în 4 cazuri în lotul cu ITU simple. Klebsiella a fost diagnosticată ca fiind prezentă în 8 cazuri în lotul cu ITU și RVU, și în 5 cazuri în lotul cu ITU simple. Analizând tabelul anterior observăm că în cazul lotului cu ITU și RVU se constată un număr de 20 de copii cu mai mulți germeni identificați în uroculturi pe parcursul monitorizării cazurilor respective.

Tabel.1.Etiologia ITU în cele 2 loturi

Urocultura- Etiologie	Loturi		Total
	Cazuri cu ITU și RVU	Lotul martor	
E.coli	62	32	94
Mai mulți germeni	20	0	20
Neidentificat (suprainfectată)	14	21	35
Proteus	10	4	14
Klebsiella	8	5	13
Enterococ	0	1	1
Campilobacter	1	0	1
Stafilococ auriu	1	0	1
Sterilă	8	7	15
Total	124	70	194

Tabel.2. Asocierea germenilor în etiologia ITU recidivante asociate RVU

E coli + Enterobacter	1
E coli + Proteus	6
E coli + Klebsiella	2
E coli + Candida	3
E coli + pseudomonas	3
Enterobacter + Klebsiella + Streptococ de grup D	1
E coli + pseudomonas + Klebsiella + Enterobacter	1
Enterobacter + candida + floră mixtă	1
Proteus + Klebsiella + Enterococ + floră mixtă	2

Analizând atent cazurile cu ITU și RVU privind etiologia infecțiilor urinare, cazurile cu malformații complexe, și cu RVU secundar, așa cum vom urmări în cea de a doua parte a lucrării, au arătat o asociere variabilă a germenilor, dar și în aceste cazuri E.coli a fost prezentă în majoritatea cazurilor. Există o asociere semnificativă statistic între prezența RVU și etiologia infecțiilor urinare. ($p=0,002$)

Explorări paraclinice imagistice

Ecografia abdominală. Analizându-se rezultatele, am constatat că pentru lotul cazurilor cu ITU și RVU se observă un procent de 88,62% de pacienți cu ecografie abdominală cu modificări privind aparatul renourinar, iar pentru lotul martor ecografiile cu modificări fiind prezente doar la 5 copii (7,14%). Ecografia renourinară a arătat modificări, variate în cele două loturi. Un număr important de copii, au prezentat ectazii bazinetale, uni sau bilaterale, care arată ușoară dilatație a bazinetului, explicată atunci când este asociată cu RVU, de variațiile fluxului urinar, datorate modificărilor anatomice descrise în RVU. Descrise în multe cazuri diferite grade de hidronefroză, putem spune că aceste cazuri când au fost diagnosticate cu RVU aveau deja modificări anatomice al aparatului urinar.

Cistografia retrogradă. Investigația imagistică care pune diagnosticul de reflux vezicoureteral, s-a efectuat din motive tehnice în lotul martor cu ITU simple, într-un număr de 37 de cazuri, mai ales în cazurile care s-au prezentat la al doilea puseu de infecție urinară, dar a fost în toate cazurile normală. Din cei 70 de pacienți, 52,86% dintre pacienții din lotul martor au efectuat cistografie micțională. În lotul 2 cu ITU și RVU cistografia retrogradă s-a efectuat în toate cazurile atât în momentul stabilirii diagnosticului cât și pentru monitorizarea cazurilor, așa cum voi prezenta în cea de a doua parte a studiului.

Urografia intravenoasă. La noi în țară, urografia intravenoasă cu substanță de contrast, rămâne încă o metodă utilizată pentru stabilirea atât a funcției renale, cât și a modificărilor morfologice ale aparatului renourinar. S-a efectuat UIV în lotul cazurilor cu ITU și RVU la un număr de 76 de copii,

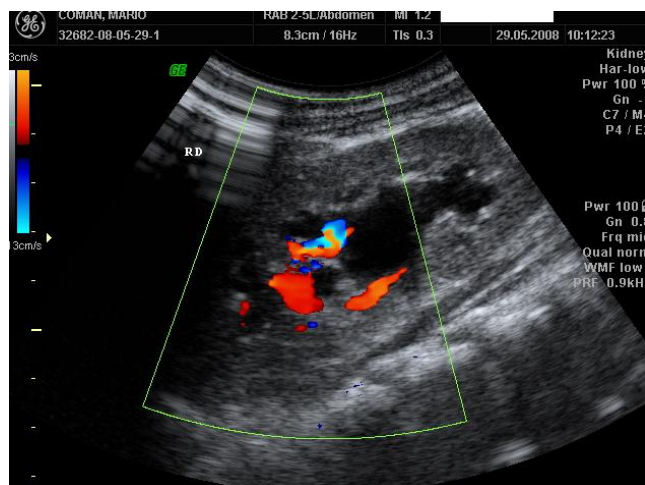


Fig. 3. Hidronefroză rinichi drept la un copil cu ITU și RVU – colecția Clinica de Chirurgie pediatrică Constanța

Fig. 4. Urografie intravenoasă normală la un copil de 3 ani, cu ITU simplă și rinichi unic congenital, colecția Clinica de Pediatrie Constanța



Tabel.3. Analiza malformațiilor renourinare asociate

Tipul de malformație renourinară prezent	Lotul		Total
	Cazuri cu ITU și RVU	Lotul martor	
TOTAL	124	70	194
Fără malformații	63	66	129
Malformații renale asociate	10	0	10
Hidronefroză unilaterală	13	3	16
Hidronefroză bilaterală	4	0	4
Ureterohidronefroză unilaterală	2	0	2
Ureterohidronefroză bilaterală	4	0	4
Megaureter congenital unilateral	4	0	4
Megaureter congenital bilateral	6	0	6
Duplicitate pieloureterală unilaterală	10	0	10
Duplicitate pieloureterală bilaterală	1	0	1
Duplicitate pielocaliceală unilaterală	2	0	2
Rinichi unic congenital	4	1	5
Displazie renală chistică unilaterală	1	0	1

iar în lotul martor la un număr de 28 de copii, la cei ce se prezentau la al doilea episod de infecție urinară înaltă. Am analizat malformațiile renourinare asociate, și am constatat la 4 copii din lotul martor malformații renourinare asociate asociate. La 3 copii s-a diagnosticat hidronefroza congenitală fără RVU asociat, iar un copil a fost diagnosticat cu rinichi unic congenital.

Conduita terapeutică. Conduita terapeutică și monitorizarea ulterioară a cazurilor a fost diferențiată pentru cele 2 loturi. Pentru cel de-al doilea lot, de cazuri cu ITU pe fond de RVU, vom studia tratamentul detaliat în a doua parte a lucrării.

Tratamentul aplicat la internarea în spital a cazurilor din lotul 1 de ITU nespecifice fără substrat de RVU a constatat în administrarea de antibiotice sau chimioterapice inițial empirică, și în cazurile în care antibiograma a evidențiat un germene ce a necesitat schimbarea antibioticului acesta a fost efectuat. S-au administrat antibiotice sau chimioterapice i.v. sau p.o pe o perioadă medie de 10 zile, cu o variație între 7 și 14 zile. După sterilizarea uroculturii la 7 zile, tratamentul a fost continuat ambulator, p.o., până la 14 zile cu controlul pacientului în spital la 14 zile. Deși inițial început empiric cu Ampicilină și/sau Gentamicină, după obținerea rezultatului uroculturii, s-a continuat tratamentul cu Ampicilină doar în 11 cazuri, asociat în 5 cazuri și cu Gentamicină, conform antibiogramei. După externarea din spital până la vindecarea completă a ITU, s-a continuat tratamentul cu antibiotice administrate p.o.

Tabel.4. Tratamentul administrat în spital pentru lotul cu ITU simple

Medicamentul administrat	Doza administrată	Modul de adm.	Număr cazuri
Ampicilină	50-100 mg/kgc/zi	i.v.	11
Gentamicină	5-7 mg/kgc/zi	i.v.	18
Acid nalidixic	5 mg/kgc/zi	p.o.	2
Ceftriaxonă	50-100 mg/kgc/zi	i.v.	14
Ceftazidim	50-100 mg/kgc/zi	i.v.	5
Ceftibuten	9 mg/kgc/zi	p.o.	7
Cefuroxim	20 mg/kgc/zi	p.o.	3
Trimetoprim-sulfametoxazol	3-5 mg/kgc/zi	p.o.	10

Tabel.5. Tratamentul administrat după externare până la vindecarea ITU simple

Medicamentul administrat	Doza administrată	Modul de administrare	Număr cazuri
Acid nalidixic	5 mg/kgc/zi	p.o.	8
Cefaclor	30-50 mg/kg/zi	p.o.	14
Ceftibuten	9 mg/kgc/zi	p.o.	16
Cefuroxim	20 mg/kgc/zi	p.o.	13
Trimetoprim-sulfametoxazol	3-5 mg/kgc/zi	p.o.	19

Studiind numărul de infecții urinare, pentru care s-au prezentat la spital copiii din lotul martor, am constatat că 20 de copii au prezentat cel puțin două episoade de infecții de tract urinar. La toți copiii s-a efectuat cistografia retrogradă care a fost normală, și după cum vom vedea mai departe în studiu au fost introduși într-un program de monitorizare, prin administrarea de antibiotice pentru profilaxia recidivelor. Am observat că deși 20 de cazuri au fost introduse în programul de profilaxie a recidivelor, doar 15 cazuri din lotul de ITU simple s-au prezentat la monitorizare, prin lipsa de complianță a aparținătorilor.

Tabel.6. Analiza numărului de episoade ITU în antecedentele lotului 1

Număr de episoade de ITU pentru care a fost internat	Frecvența	Procent	Procent din numărul de cazuri evaluate	Procent Cumulativ
1	44	62,9	68,8	68,8
2	5	7,1	7,8	76,6
3	5	7,1	7,8	84,4
4	8	11,4	12,5	96,9
5	1	1,4	1,6	98,4
6	1	1,4	1,6	100,0
Total	64	91,4	100,0	
Absența datelor	6	8,6		
Total	70	100,0		

Tabel.7. Tratamentul administrat pentru profilaxia recidivelor în lotul de ITU simple

Medicamentul administrat	Doza administrată	Modul de adm	Număr cazuri
Acid nalidixic	5 mg/kgc/zi	p.o.	1
Cefaclor	10-15 mg/kg/zi	p.o.	5
Ceftibuten	9 mg/kgc/zi	p.o.	1
Cefuroxim	5 mg/kgc/zi	p.o.	2
Trimetoprim-sulfametoxazol(sumetrolim)	1-2 mg/kgc/zi	p.o.	6

Analizând tabelul de mai sus, constatăm că conform antibiogramelor obținute după efectuarea uroculturilor, tratamentul de profilaxie a recidivelor s-a efectuat într-un procent asemănător cu cefaclor (33,33%) și sumetrolim (40%). În aceste cazuri, monitorizarea ulterioară, prin efectuarea uroculturilor lunar, a evidențiat recidive ale ITU în 2 cazuri, prin neadministrarea corectă a antibioprofilaxiei.

Monitorizarea ulterioară a cazurilor din lotul 1 cu ITU simple s-a efectuat în doar 28 de cazuri (15 cazuri au primit tratament de profilaxie a recidivelor) prin efectuarea lunară a uroculturii timp de doar 3 luni în 10 cazuri, și prin efectuarea lunară a uroculturii timp de 3 luni apoi la 3 luni până la 6 luni în 18 cazuri.

Analiza lotului 2 a cazurilor cu ITU și RVU

După cum am menționat în scopul lucrării în a doua parte a tezei am încercat să analizez o paralelă între cazurile de RVU tratate exclusiv medical (sublotul M) și cazurile tratate asociat și medical și chirurgical (sublotul K),

Repartiția pe sexe. Din punct de vedere al repartiției pe sexe se constată o ușoară dominanță a fetelor ce reprezintă global 58,1% din cazuri față de băieți ce reprezintă 41,9%. **Mediul de proveniență al copiilor din lotul 2.** Este dominat de mediul urban.

Vârsta luării în evidență a pacienților. Observăm că, la fel ca în literatura de specialitate grupa de vârstă la care a fost diagnosticată prima ITU în cazul acestor copii la care ulterior am diagnosticat RVU, este dominată de grupa de vârstă 0-1 an în lotul București (36,8%), și lotul Iași (54,2%). În cazul lotului Constanța, ITU a fost diagnosticată la prima internare în procent mai mare la grupa de vârstă 5-12 ani (33,3%), diferența față de grupa de vârstă 0-1 an fiind de un singur pacient.(29,6%).

Simptomele și semnele clinice prezente în momentul când a fost diagnosticat ITU și s-a ridicat suspiciunea de RVU din cele trei clinici au fost tratate global pentru fiecare clinică în parte.

Tabel.8. Prezența simptomelor și semnelor în cele 3 centre

		Centrul medical			Total
		București	Constanța	Iași	
Febră	Număr	29	22	44	95
	%	76.3%	81.5%	74.6%	76.6%
Disurie	Număr	12	13	18	43
	%	31.6%	48.1%	30.5%	34.7%
Polachiurie	Număr	16	14	20	50
	%	42.1%	51.9%	33.9%	40.3%
Dureri lombare	Număr	6	7	10	23
	%	15.8%	25.9%	16.9%	18.5%
Dureri abdominale	Număr	14	16	15	45
	%	36.8%	59.3%	25.4%	36.3%
Urini Tulburi	Număr	29	19	36	84
	%	76.3%	70.4%	61.0%	67.7%
Hematurie	Număr	2	2	1	5
	%	5.3%	7.4%	1.7%	4.0%
Enurezis	Număr	0	6	8	14
	%	0.0%	22.2%	13.6%	11.3%
Incontinență	Număr	0	2	4	6
	%	0.0%	7.4%	6.8%	4.8%
Miros fetid al scutecului	Număr	10	5	21	36
	%	26.3%	18.5%	35.6%	29.0%
Paloare cutanată	Număr	15	12	33	60
	%	39.5%	44.4%	55.9%	48.4%
Hipotrofie staturoponderală	Număr	16	12	26	54
	%	42.1%	44.4%	44.1%	43.5%
Cefalee	Număr	2	0	1	3
	%	5.3%	0.0%	1.7%	2.4%
Convulsii	Număr	0	0	2	2
	%	0.0%	0.0%	3.4%	1.6%
Tulburări digestive (vărsături și diaree)	Număr	16	5	17	38
	%	42.1%	18.5%	28.8%	30.6%

Probe paraclinice sanguine. Se constată însă global un număr de 77 de cazuri (62,1%) de anemie (carențială și intrinfecțioasă) cu valori ale Hb medii 11,235 g/dl, cu valoare minimă de 7,9 g/dl ce se corelează cu procentajul de hipotrofie staturoponderală determinat de evoluția suferinței renale (43,5%). Prezența leucocitozei se constată la 85 din cazurile studiate, media numărului de leucocite este de 13249/mm³, cu o valoare maximă de 34500/mm³. Am analizat valorile ureei sanguine și a creatininei serice. Am constatat o valoare medie a ureei sanguine de 0,29 g/l și o valoare medie a creatininei serice de 0,74 mg/dl. Pentru pacienții de la București „Grigore Alexandrescu” s-au constatat alterări ale acestor parametri tranzitor la 5 cazuri, în 4 cazuri la Iași și în 5 cazuri la Constanța, pacienți ce prezentau elemente diagnostice de pielonefrită acută. Într-un singur caz, al unui băiat de la Constanța diagnosticat tardiv cu megaureter bilateral, cu RVU bilateral gradul IV, care a beneficiat și de reimplantare ureterală bilaterală, urmărindu-l și după ieșirea din evidență de la pediatrie, după 16 ani, am constatat că a fost diagnosticat ulterior cu insuficiență renală cronică și a fost instituită dializa.

Au fost studiate și probele inflamatorii. **VSH** cu valori crescute au fost înregistrate la 20 (60,60%) de cazuri în loturile de la „Grigore Alexandrescu” cu valori > de 12 mm/1h valoarea maximă fiind de 102 mm/1h. În lotul de la Iași valori crescute au fost înregistrate la 28 (51,85%) de copii, cu o valoare maximă de 60 mm/1h, iar în lotul de la Constanța valoarea maximă a fost 54 mm/1h, 15 copii având VSH-ul crescut (55,55%). **Fibrinogenul** a fost dozat selecționat la „Grigore Alexandrescu”, fiind rezervat cazurilor ce prezentau un tablou clinic septic și s-au înregistrat creșteri în 16 cazuri cu valori între 256 și 783 mg%. La Spitalul „Sânta Maria” din Iași s-au înregistrat creșteri la 18 copii, valori maxime de 683 mg% cu o medie de 421 mg%. În lotul de la Constanța s-au înregistrat valori crescute la 9 copii, cu o maximă de 769 mg%, și o medie de 414 mg%. **Proteina C reactivă (PCR)** a fost determinată în cazurile de suspiciune de urosepsis când prin valori pozitive s-a marcat existența infecției cu posibilitate de evoluție septicemică. Situație constatată în cazul a 7 copii din lotul Constanța, a 16 copii din lotul București și a 28 de copii din lotul Iași, unde însă proba terapeutică constând în administrarea de antibiotic pe cale generală funcție de antibiogramă pe cultura urinară a permis aprecierea retroactivă a semnificației PCR.

La toți copiii din acest lot o evaluare anamnestică, clinică și paraclinică atentă a evidențiat prezența ITU. Astfel cu ocazia primului diagnostic, reinternări sau controale toți pacienții au prezentat la un moment dat examene de urină cu modificări semnificative pentru ITU. Am putut face în ceea ce privește sumarul de urină următoarele constatări: Proteinuria este prezentă în 18,4% cazuri lot București, 14,8% lot Constanța și 17% lot Iași. Leucocituria este prezentă la 38 de cazuri (89,5%) în lotul „Grigore Alexandrescu” și constant prezentă în lotul Constanța și Iași, iar piuria, adevăratul puroi în urină fiind descrisă în procente asemănătoare în cele 3 centre, între 57,9% și 71,1% din cazuri. Prezența **nitriților pozitivi**, pe examenul sumar de urină a fost constatată la 86,5% din pacienții din lotul Iași, 75% din cazuri din lotul Constanța și 72,2% lotul București, date concordante cu cele din literatura de specialitate.

Urocultura. Evaluarea statistică a germenului implicat în etiologia ITU este importantă în căutarea criteriilor de prognostic privind evoluția RVU, dar dificil de evaluat deoarece la pacienții cu RVU reinfecțiile sunt frecvente și pot implica germeni diferiți. Consider că ar putea să aibă o importanță mai mare germenii ce infectează tractul urinar la luarea în evidență în clinică, deoarece tulpina respectivă ar fi rezultatul selecției bacteriene până la instituirea unui tratament corect. Astfel au fost introduse în analiza statistică datele privind etiologia microbiană a ITU la prima internare în clinici. La „Grigore Alexandrescu” din 38 pacienți incluși în studiu doar 33 au fost decelați ca infectați în momentul primei internări. La „Sfânta Maria” din Iași la 8 pacienți urocultura a fost sterilă la prima internare, iar la Constanța 24 de pacienți, au fost decelați infectați la prima internare. Dar la toate cazurile cu uroculturi sterile la prima internare, au fost decelate infecții urinare în antecedentele copiilor respectivi.

Tabel. 9. Frecvența germenilor decelați în urocultură la prima internare

Tipul de germene		Centrul Medical			Total
		București	Constanța	Iași	
E.coli	număr	21	15	34	70
	% în centrul medical	55.3%	55.6%	57,6%	56.5%
Floră mixtă	număr	3	6	6	15
	% în centrul medical	7.9%	22.2%	10.2%	12.0%
Proteus	număr	7	0	3	10
	% în centrul medical	18.4%	0.0%	5.1%	8.0%
Klebsiella	număr	1	2	5	8
	% în centrul medical	2.6%	7.4%	8.5%	6.5%
Stafilococ auriu	număr	1	0	0	1
	% în centrul medical	2.6%	0.0%	0.0%	0.8%
Campilobacter	număr	0	0	1	1
	% în centrul medical	0.0%	0.0%	1.7%	0.8%
Enterobacter	număr	0	1	2	3
	% în centrul medical	0.0%	3.7%	3.4%	2.5%
Sterilă	număr	5	3	8	16
	% în centrul medical	13.2%	11.1%	13.5%	12.9%
Total	număr	38	27	59	124
	% în centrul medical	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabel.10.Asocierile de germeni în cazurile din lotul București

Germeni prezenți pe perioada monitorizării	Nr.cazuri
E coli + Klebsiella	1
E coli + Candida	2
E coli + pseudomonas	1
E coli + Proteus	4

Pentru Clinica de Chirurgie „Grigore Alexandrescu” se remarcă o frecvență de 55,3%, mai scăzută față de datele de literatură a E. Coli (70-90%) și un procentaj mai mare de infecție cu Proteus 18,4%. Am constatat prezența unei flore mixte la 2 uroculturi succesive în 3 cazuri, iar prezența Klebsiellei doar într-un singur caz. Relația între prezența infecțiilor urinare în antecedente și urocultura pozitivă la prima internare semnalează că 86,8% dintre cazurile cu ITU în antecedente au încă uroculturi pozitive prin recidivă, prin recădere sau reinfecție. La un număr de 8 cazuri, pe perioada monitorizării s-au constatat reinfecții chiar sub un tratament corect administrat de profilaxie a recidivelor, cu alți ggermeni, cu Proteus s-au constatat reinfectări în 4 cazuri. În lotul din Clinica de Pediatrie Iași, infecția cu E.Coli este decelată într-un procent de 57,6% (34 de cazuri), iar infecția cu Klebsiella, Proteus, Enterobacter și Campilobacter să fie prezente la 11 cazuri. La Constanța, s-a menținut un procent asemănător al prezenței E.coli în etiologia infecției urinare la prima internare, de 55,6% , iar Klebsiella și Proteus într-un procent de 13,6%. Pe parcursul monitorizării cazurilor în trei cazuri am constatat reinfectări cu alți germeni, cu Proteus într-un caz și cu Candida în 2 cazuri.

Tabel.11. Asocierile de germeni în cazurile din lotul Iași

Germeni prezenți pe perioada monitorizării	Nr.cazuri
Klebsiella + proteus + enterococ + floră mixtă	2
Floră mixtă + candida + enterobacter	1
Floră mixtă + candida	1
E.coli + Enterococ + Streptococ de grup D	1
E.coli + Enterobacter + Pilocianic	1
E.coli + Enterococ + Pilocianic + Klebsiella	1
Enterobacter + E.coli	1
Proteus + E.coli	1

Explorarea Imagistică

Ecografia abdominală, (partea renovezicală) a devenit investigația de primă intenție în diagnosticul morfologic al aparatului urinar și în urmărirea evoluției pacientului renal. Din punct de vedere a sugerării diagnosticului de RVU antenatal creșterea experienței colegilor ecografiști vine să apropie practica medicală de la noi cu comunicările din literatura de specialitate. După cum am subliniat 18 copii au fost diagnosticați antenatal cu hidronefroză congenitală, uni sau bilaterală asociată sau nu cu ureter hipoton sau megaureter.

Cistografia retrogradă este examenul diagnostic în RVU. Este metoda de clasificare pe grade a RVU coform cu clasificarea în cinci grade a „International Reflux Study Committee” (IRSC). Am constatat un procent asemănător de cazuri în loturile studiate de cazuri cu RVU moderat, de gradul II și gradul III. Această constatare statistică are mai mică implicație practică de prognostic general, subliniată și de gradul mic de calculație din literatura de specialitate, deoarece doar simpla prezență a RVU implică riscul de ITU. O analiză a valorii prognostice a fiecărui grad în parte o voi detalia la analiza indicațiilor terapeutice defalcate pentru fiecare lot.

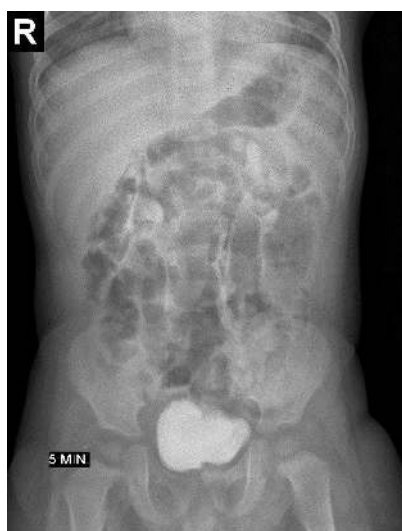


Fig.5



Fig.6



Fig.7



Fig.8



Fig.9



Fig.10

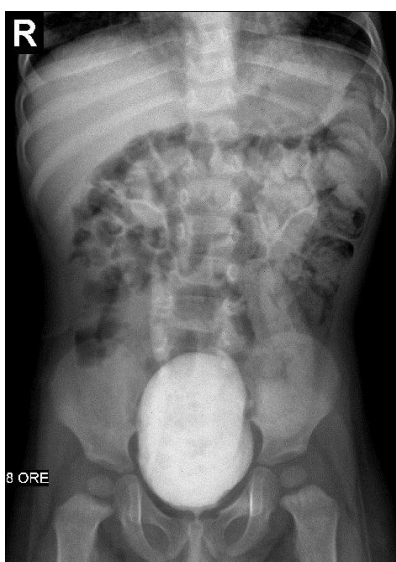


Fig.11

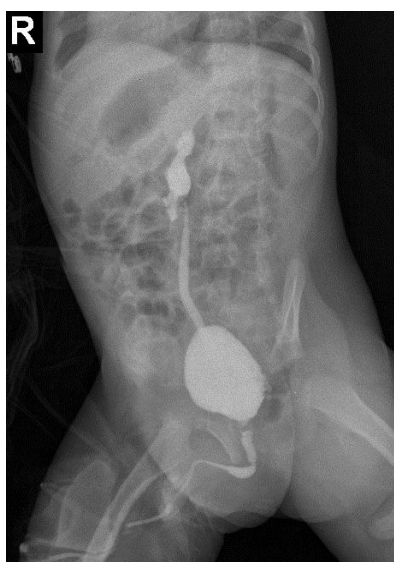


Fig.12

Fig.5-11. Urografie intravenoasă, colecția lași, hidronefroză bilaterală, megaureter bilateral,

Fig 12. Clișeu micțional - RVU unilateral drept primar,

Urografia intravenoasă, considerată la noi în țară încă regina investigațiilor imagistice a tractului urinar, în prezent tinde să fie detronată de ecografia abdominală și scintigrafia renală. Rămâne o investigație iubită pentru bogăția de date furnizate ce permite completarea evaluării complexității fiecărui caz. Cea mai mare importanță a urografiei o reprezintă la noi în țară încă posibilitatea tranșării tipului de RVU primar sau secundar pentru cazurile de megaureter, duplicație sau descoperirea unui rinichi unic congenital sau funcțional. Am urmărit în această lucrare, la fel ca și în literatura de specialitate, și cazuri la care UIV efectuată a fost normală, dar cistografia micțională retrogradă a evidențiat RVU primar unilateral gradul IV.

Scintigrafia renală statică cu ^{99m}Tc DMSA (technetiu marcat cu acid dimercapto-succinic) este cea care arată apariția și evoluția complicației curente a RVU, cicatricile renale, permițând aprecierea evoluției spre NR. **Scintigrafia renală dinamică** cu ^{99m}Tc DTPA, arată evoluția filtratului glomerular, apreciind exact funcția renală a rinichilor. În Clinica de Chirurgie „Grigore Alexandrescu” și la Spitalul „Sfânta Maria” Iași investigarea scintigrafică a fost studiată episodic și nesistematic, prin

acces deficitar la tehnică, fiind efectuată la un procent scăzut de cazuri. În Clinica Constanța investigarea scintigrafică prin ambele tehnici a fost accesibilă la un număr de 5 copii, datorită limitărilor tehnice. Așa cum voi prezenta ulterior un subcapitol, voi arăta importanța urmăririi scintigrafice privind rata de filtrare glomerulară a rinichilor copiilor cu RVU sub tratament.

Evoluție și tratament în lotul 2 de studiu cu ITU și RVU

Evoluția cazurilor și conduita terapeutică au fost analizate individual pentru fiecare din cele 2 subloturi de studiu (M și K) pentru a permite să precizăm mai bine criteriile de includere într-o categorie de tratament sau alta. Tot în acest scop am reluat pentru fiecare lot analiza repartiției în funcție de mecanismul de apariție a refluxului vezicoureteral. Am constatat un număr redus de copii cu RVU secundar, ținând cont de faptul că, în grupa celor cu RVU primar au fost incluși și copiii cu RVU primar asociat cu malformații ale aparatului urinar ca duplicațiile pieloureterale și pielocaliceale, megaureterul congenital, ureterocelul, ureterul ectopic.

Tabel.12.Clasificare RVU în funcție de tipul de afectare al rinichilor

Clasificare RVU în funcție de tipul de afectare al rinichilor		Centrul Medical			Total
		București	Constanța	Iași	
Bilateral	număr	12	9	28	49
	%	31.6%	33.3%	47.5%	39.5%
Unilateral	număr	26	18	31	75
	%	68.4%	66.7%	52.5%	60.5%
Total	număr	38	27	59	124
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Pacienții din studiu au beneficiat de **tratament cu antibiotice**. După cum se poate vedea din tabelul de mai jos 118 pacienți au beneficiat de tratament cu antibiotice la prima internare, cu antibiotice administrate pe cale orală, pe cale intravenoasă sau la început pe cale intravenoasă, iar după 72 de ore s-a continuat cu administrare pe cale orală. Durata tratamentului cu antibiotice a episodului acut de ITU a fost de 10-14 zile.

Tabel.13.Modul de administrare al antibioticului la pacienții cu ITU

Modul de administrare al antibioticului	Nr cazuri	%	% pentru cei care au primit tratament
intravenos	49	39.5	41.5
intravenos și per os	11	8.9	9.3
per os	58	46.8	49.2
Total cu tratament	118	95.2	100.0
Fără tratament	6	4.8	
Total cazuri	124	100.0	

În momentul stabilirii diagnosticului de ITU acută, s-a inițiat terapie cu antibiotice, oral sau intravenos, la început empiric, apoi conform antibiogramelor, de multe ori 3 zile intravenos, apoi oral

până la vindecarea completă a infecției urinare și sterilizarea uroculturii de control. După rezolvarea episodului acut toți pacienții au fost introduși în programul de antibioprolaxie al recidivelor infecțiilor urinare, cu antibiotice conform antibiografei în doze zilnice, administrate în priză unică, 1/3 din doză, de obicei seara. Pentru tratamentul refluxului vezicoureteral am analizat loturile din punct de vedere al tipului de tratament administrat pentru rezolvarea RVU, împărțindu-i în două sub grupe, o grupă care au beneficiat de tratament exclusiv medicamentos și o grupă care au beneficiat și de tratament chirurgical asociat.

Tabel.14. Tipul de tratament administrat

Tipul de tratament administrat	Număr cazuri	Procent
Tratament chirurgical asociat	50	40.3
Programați ulterior pentru tratament chirurgical	7	5.6
Tratament medical exclusiv	67	54.1
Total	124	100.0

Evoluția sublotului M de copii cu ITU și RVU tratați medical exclusiv, ce nu au beneficiat de tratament chirurgical pentru corectare RVU pe perioada studiului

Cuprinde 74 de pacienți aflați în urmărire și sub tratament medical pentru RVU. Dintre aceștia 7 pacienți au fost ulterior programați pentru tratament chirurgical, după ce sub tratament corect medical administrat pentru profilaxia recidivelor ITU nu s-a constatat o ameliorare a RVU și s-au putut programa cazurile pentru tratament chirurgical. Sublotul M cuprinde pacienți pediatrici, structurat din punct de vedere al repartiției pe sexe astfel: 28 băieți și 46 fete. Din studiul lotului rezultă un procent relativ mare al numărului de cazuri diagnosticat cu RVU la o vârstă mai mare de 5 ani, un număr de 23 de cazuri, un procent de 31% din cazuri, din care 10 cazuri au fost diagnosticate cu gradul IV și V.

Tabel.15. Repartiția pe grad de RVU și vârstă a cazurilor în tratament exclusiv medical

Vârstă/grad RVU	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Grad V
0-1 an	3	11	10	8	1
1-3 ani	1	5	2	3	1
3-5 ani	0	3	2	0	1
5-12 ani	1	9	1	9	0
>12 ani	0	1	1	1	0

Urmărirea pacienților din lot s-a făcut clinic urmărindu-se dezvoltarea somatică pe baza criteriilor antropometrice OMS urmărindu-se în special talia și greutatea, dezvoltarea neuromotorie și psihoafectivă. 12 dintre copii, 8 fete și 4 băieți au prezentat deficit de creștere cu curbă ponderală staționară în condițiile unei alimentații corecte încadrabile la malnutriție proteincalorică grad 1 (distrofie gradul I), toți acești copii asociind și anemie hipocromă feriprivă cu Hb sub 12 g/dl. Urmărirea biologică s-a făcut conform protocolului prin efectuarea ex sumar de urină și a uroculturii lunar. 2 copii au asociat și rahitism carențial comun. 32 de copii asociază anemie intrainfecțioasă, și cum am menționat 12 dintre aceștia au avut anemie mixtă intrainfecțioasă și carențială.

Etiologia ITU. Uroculturile pozitive repetate au fost constatate mai ales în cazurile cu RVU secundar sau RVU primar asociate cu malformații de căi urinare. Cum se poate vedea din tabelul de mai jos și în acest lot etiologia a fost dominată de E. Coli în procent de 63,5%. Dintre cei prezentați, 17

băieți și 33 de fete, la internare au prezentat febră mare, alături de tulburări de micțiune la copiii mai mari de 3 ani. Sugarii și copiii mici care nu aveau alte antecedente cunoscute de malformații urinare diagnosticate antenatal, alături de febră prezentau și o agitație inexplicată de alte cauze și un miros fetid al scutecului. A fost și un caz cu convulsii febrile la internare, ce nu prezenta alte semne clinice.

Tabel.16.Etiologia ITU în funcție de sexul copiilor

Etiologie/ sex	Feminin	Masculin
E.coli	30	17
Klebsiella	5	2
Campilobacter	1	0
Proteus	1	2
Mai mulți germeni în evoluție	5	4

Explorarea imagistică

Ecografia renovezicală. Din cele 74 ecografii efectuate la prezentare în acest lot au fost evidențiate în 44 de cazuri ectazii bazinetale uni sau bilaterale, în 11 cazuri pielon hidronefrotic grad 2-4 cu dispariția morfologiei triunghiulare și ureter post pelic cu diametrul crescut, hipoton vizibil pe toată lungimea. În 9 cazuri singurul semn ecografic l-a constituit rinichii hidronefrotici, în 10 din cazuri nu am avut prezente informații morfologice ecografice, ecografiile fiind normale. După cum putem observa au fost cazuri de RVU primar asociat cu malformații ale aparatului reno-urinar, ureterocel, duplicații uni sau bilaterale. Voi prezenta un caz al unui copil din Constanța diagnosticat cu megaureter obstructiv stâng și ureterocel stâng, care a fost diagnosticat și cu RVU gradul IV stâng, aflat în momentul studiului în tratament conservator de profilaxie a recidivelor infecțiilor urinare cu trimetoprim-sulfametoxazol sirop, 5ml/zi, administrat seara la culcare de 2 ani, și care a fost programat pentru intervenție chirurgicală (resecție de ureterocel și reimplantare antireflux tip Cohen).

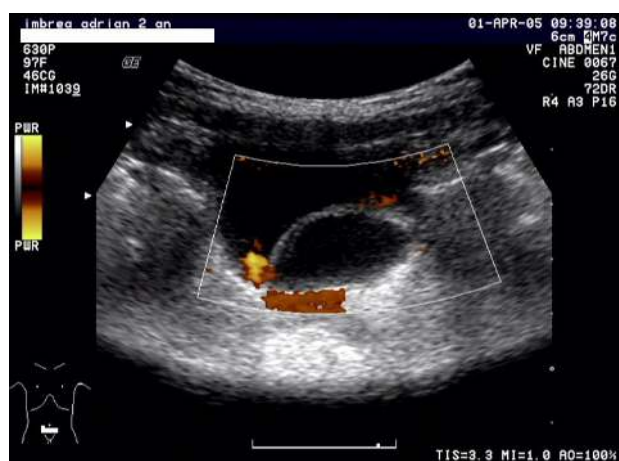


Fig.12. Ureterocel stâng la un caz cu RVU stâng gradul IV – colecția Clinica de Chirurgie Pediatrică Constanța

Cistografia retrogradă. S-a efectuat în afara puseului acut de ITU. Cu prilejul instalării sondei de cistografie, s-a recoltat și urină pentru urocultură. Au fost efectuate 74 cistografii retrograde cu substanță de contrast ce au permis diagnosticul și clasificarea gradului de reflux. În 5 cazuri RVU gradul I, în 29 de cazuri RVU gradul II, fără vizualizarea pielonului, în 16 cazuri RVU gradul III, în 21 de cazuri RVU gradul IV și în 3 cazuri RVU gradul V.

Urografia intravenoasă cu substanță de contrast. A fost efectuată în 41 de cazuri pentru elucidarea morfofuncțională cu Urografin sau Omnipache și a evidențiat modificări doar în 17 cazuri, în 24 de cazuri UIV fiind normală deși copiii aveau RVU, venind să confirme datele din literatură care spun că în unele cazuri deși UIV este normală, pacientul poate prezenta RVU, motiv pentru care este necesară obligatoriu cum am amintit efectuarea cistografiei.

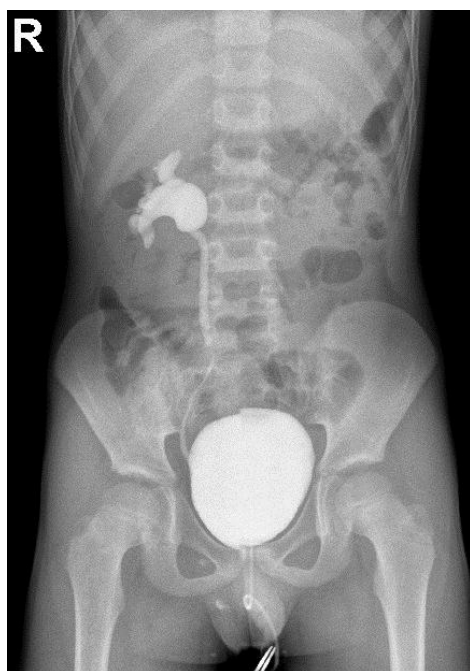


Fig.13



Fig.14

Fig.13-14 cistografie retrogradă clișee în dinamică, cu RVU unilateral drept gradul IV - colecția lași

Scintigrafia. În lotul studiat explorarea scintigrafică nu a putut fi efectuată decât în 13 cazuri. Principala informație fiind cea a filtratului glomerular, toate cazurile au prezentat o rată de filtrare glomerulară normală peste $100 \text{ ml/min/1,73m}^2\text{sc}$. În 3 cazuri s-au efectuat ambele tipuri de scintigrafii și statică și dinamică, în 2 din cele 3 cazuri pe scintigrafia statică s-au evidențiat cicatrici renale bilaterale, morfologic evidențiindu-se nefropatia de reflux, dar RFG a fost normă. Cel de-al treilea caz în care s-au efectuat ambele tipuri de scintigrafii a fost un caz diagnosticat tardiv la vârsta de 3 ani, cu RVU secundar gradul V unilateral, determinat de valvă de uretră posterioară, care deși la scintigrafia statică se evidențiau deja cicatrici renale stângi, rata de filtrare glomerulară era normală ($109 \text{ ml/min/1,73 m}^2\text{sc}$).

Conduita terapeutică. Tratamentul antiinfecțios a urmărit atât vindecarea ITU cât și profilaxia recidivelor ITU, factor de întreținere a RVU și eventual progresie a RVU spre NR. Am încercat un protocol în trei pași terapeutici:

1.În momentul diagnosticului de RVU copii din acest lot i-am împărțit în trei clase

- Infecție de tract urinar manifestă clinic și biologic 50 din 74 de cazuri,
- Infecție de tract urinar manifestă exclusiv prin urocultură 17 din 74 de cazuri,
- Infecție de tract urinar manifestă clinic dar cu uroculturi sterile, 7 din 74 de cazuri și cu anamneză de ITU recidivante.

2.Tratamentul episodului acut. Pacienții cu infecție de tract urinar manifestă clinic și/sau biologic au fost supuși unei cure cu antibiotice de 14 zile inițiată parenteral în 39 de cazuri, și continuată oral după externare, și exclusiv oral la 35 de copii cu toleranță orală bună și cu stare generală la internare bună. A fost administrată de primă intenție Ampicilină administrată intravenos în doză de $100 \text{ mg/kg corp/zi}$, în 78% din cazurile care au primit tratament i.v., dar evoluția ulterioară a copiilor și antibiograma obținută după urocultură a permis continuarea tratamentului cu ampicilină doar în 6 cazuri, dovedind rezistența crescută a germenilor din ultimii ani. În 39 (52,7%) de cazuri cefalosporinele de generația a

III-a au permis în funcție de antibiogramă pe germenele izolat din urocultură, vindecarea ITU. Terapia a urmărit acordarea dreptului la sterilizare urinară. S-au administrat intravenos în 33 de cazuri în doză de 50-100 mg/kg corp/zi, și în 3 cazuri p.o. în doză de 9 mg/kg corp/zi. La pacienții la care cum am afirmat starea generală a permis, am administrat de primă intenție cefalosporine de generația I în 12 cazuri, augmentin în 9 cazuri, nitrofurantoin în 3 cazuri, biseptol în 2 cazuri, loracarbef în 3 cazuri.

Tabel.17.Antibiotice folosite pentru vindecarea ITU acut la prima internare

Tipul de antibiotic	Calea de administrare	Nr cazuri	Doza în mg/kgcorp/zi
Ampicilină	i.v.	6	100
Ceftriaxonă	i.v.	31	50-100
Cefotaxim	i.v.	2	50-100
Ceftibuten	p.o.	6	9
Cefalexin	p.o.	2	30-50
Cefaclor	p.o.	10	30-50
Loracarbef	p.o.	3	15
Amoxicilină+clavulanat de potasiu	p.o.	9	50-70
Trimetoprim+sulfametoxazol	p.o.	2	5-8
Nitrofurantoin	p.o.	3	5

Monitorizarea cazurilor a arătat momente de reacutizare clinică și biologică care au fost sancționate de asemenea cu antibioticoterapie. Ampicilina a fost de asemenea de primă intenție – alegere empirică, fiind corectată pe antibiogramă pe germenele obținut prin urocultură, la fel ca și la prima internare în majoritatea cazurilor cu cefalosporinele de generația a III-a administrate i.v. sau p.o. cele care au permis sterilizarea episodului acut recidivant de ITU. Este bine de menționat că în 11 cazuri am constatat rezistență dezvoltată a germenilor la antibiotice pe parcursul urmăririi cazurilor, mai ales în cazul celor cu RVU secundar sau RVU primar asociat cu alte malformații reno-urinare, fiind necesar administrarea de antibiotice diferite pe parcursul internărilor pentru noi episoade de ITU și chiar de imipenem, un antibiotic de rezervă în 2 cazuri.

3.Tratamentul de întreținere, de profilaxie a recidivelor. Urmărește menținerea sterilizării. Constă în administrarea unui antibiotic-chimioterapic la 1/3 din doză în priză unică pe zi, de obicei seara la culcare. Având în vedere specificul vârstei, am constatat în studiu administrarea în majoritatea cazurilor de cefaclor (43 de cazuri). S-au administrat de asemenea nitrofurantoin în 4 cazuri trimetoprim în 9 cazuri, cefalexin în 2 cazuri, iar negram într-un singur caz. 8 copii nu au primit tratamentul de antibiopprofilaxie, deși a fost indicat din spital. Dintre aceștia, 3 cazuri nu s-au prezentat la evaluările ulterioare după stabilirea diagnosticului de RVU, iar ceilalți 5 copii prin lipsa de complianță a părinților nu au primit antibiopprofilaxia.

Monitorizare sublot M

În urma studiului efectuat am constatat 23 de cazuri în care RVU s-a remis, 51 de cazuri în care RVU a rămas persistent. Dintre copii cu RVU persistent, am observat că la 22 de copii (29,72%) s-a diminuat gradul de reflux pe perioada studiului, ei fiind majoritatea încă în observația clinicilor. Diminuarea gradului de reflux s-a stabilit prin efectuarea în dinamică a cistografiilor retrograde pe perioada monitorizării. Pacienților li s-au efectuat lunar uroculturi, dacă au fost pozitive au fost tratați corespunzător antibiogramelor. Au fost evaluați clinic și paraclinic la 3 luni, când pacienții din studiu au fost internați și li s-a efectuat bilanțul prezentat la începutul studiului (hemoleucogramă, probe inflamatorii, urée sanguină, creatinina serică, examenul sumar de urină, urocultura, ecografia abdominală). Cum am afirmat la începutul prezentării acestui lot de studiu, 7 copii, la care conform studiului RVU a fost persistent, cistografia retrogradă efectuată în dinamică a evidențiat același grad de RVU, au fost programați ulterior pentru intervenții chirurgicale endoscopice pentru rezolvarea RVU,

dar nu s-au mai întors pentru evaluare, iar 3 copii s-au prezentat la spital, s-a stabilit diagnosticul de RVU asociat ITU recidivante, s-a inițiat antibioprolaxia și ulterior nu au revenit la evaluarea clinică și paraclinică a RVU.

Pot afirma că în cazul copiilor la care s-a remis RVU, complianța părinților a fost prezentă, administrând copiilor antibioprolaxia în dozele recomandate, și acești copii nu au mai prezentat noi episoade de ITU diagnosticate clinic și/sau paraclinic. Analizând copiii la care RVU s-a remis am observat că la 69,56% din cazuri, vârsta de diagnostic a RVU la care ulterior RVU s-a remis, a fost sub 1 an, și la 82,6% vârsta a fost sub 3 ani, vârsta la care datele din literatură confirmă maturarea joncțiunii vezicoureterale.

Din punct de vedere al tipului de RVU primar sau secundar subplotul este distribuit astfel

Tabel.18.Distribuția RVU pe unități renale în subplotul M

	RVU primar	RVU secundar
unilateral drept	16	3
unilateral stâng	21	2
bilateral	26	6

În subplotul M studiat grupul copiilor cu RVU secundar prezintă următoarele cauze primare:

- 1 copil cu spina bifida ocultă L5-S1 cu tulburare de sensibilitate la nivelul perineului asociat cu vezică neurogenă de tip mixt.
- 1 copil cu sindrom Melnick-Fraser, retard psihomotor cu rinichi unic congenital stâng
- 3 copii cu sindrom de instabilitate vezicală prin disfuncție neurogenă a vezicii urinare
- 1 copil cu sindrom de instabilitate vezicală asociat cu duplicitate pieloureterală dreaptă
- 1 copil cu valvă de uretră posterioară care ulterior a fost programat pentru rezecție de valvă de uretră

Pacienții cu RVU secundar și asocieri patologice nu a beneficiat de indicație chirurgicală considerându-se că beneficiul obținut nu justifică un act chirurgical complex, astfel încât a fost luată decizia doar de includere în terapie anti ITU permanentă prin antibioprolaxie cum am menționat anterior. Toți acești copii dovedesc un grad de afectare neurologică a funcției vezicale fie organice fie secundară nematurizării neurologice a controlului micțiunii. Totuși 2 copii diagnosticați tardiv cu RVU secundar (1 copil la 7 ani și 1 copil la 11 ani), cu disfuncție neuromusculară a vezicii urinare, cu status neuropsihic normal, prin tratament asociat antibioprolaxiei cu Driptane am constatat după 2 ani de monitorizare corectă, alături de măsurile complementare indicate pe care le voi prezenta mai jos au dus la remiterea RVU.

Este important de precizat că din cei 11 copii cu RVU secundar, tratați exclusiv medical pentru RVU, 3 copii au beneficiat și de intervenții chirurgicale pentru afecțiunea de bază a copilului astfel:

- 1 copil a fost operat neonatal pentru mielomeningocel lombosacrat, dar totuși ulterior s-a dezvoltat disfuncția vezicală și s-a produs RVU,
- 1 copil a suferit traumatismul medular și ulterior, s-a complicat cu abces intratecal și s-a intervenit chirurgical pentru rezolvarea abcesului, iar paraplegia flască și disfuncția neurologică vezicală instalate secundar au dus la producerea de RVU,
- 1 copil diagnosticat cu valvă de uretră posterioară, s-a practicat rezecția de valvă de uretră și ulterior s-a diagnosticat și RVU.

Alături de tratamentul antibiotic corect administrat se combină obligatoriu cu măsuri de igienă generală. Astfel aparținătorii au fost învățați

- să se alerteze la primele semne și simptome de ITU și să efectueze uroculturi,
- să nu se utilizeze spumante de baie și spray-uri feminine,
- să le facă copiilor dușuri pentru igiena personală în locul băilor în cadă,
- să evite constipația copiilor.
- Fetele au fost învățate să-și facă toaleta zonei perineale utilizând ștergerea din față în spate,
- Copiii au fost încurajați să-și golească vezica la intervale regulate,

La cazurile cu rezistențe multiple, terapia dezinfectantă cu Urinex și terapia imunostimulatoare cu Urovaxon, s-au dovedit utile, în 3 cazuri.

Tabel.19 .Perioada de urmărire a copiilor tratați exclusiv medical

	Număr cazuri	Minim (luni)	Maxim (luni)	Media (luni)	Deviația Standard
Perioada de urmărire (luni)	74	1	72	20.92	14.408

Analizând tabelul de mai sus putem spune că acești copii din lotul tratat exclusiv medical, prin tratamentul episoadelor recurente de ITU acut, cu tratamentul continuu de antibioprolaxie, alături de metodele complementare prezentate mai sus, au fost studiați o perioadă medie de 20,92 luni, cu un minim de 1 lună și un maxim de 72 de luni.

Evoluția sublotului K (chirurgical) de copii cu ITU și RVU ce au beneficiat și de tratament chirurgical alături de cel medical

În continuare voi prezenta evoluția pacienților din studiu care au beneficiat de tratament chirurgical deschis și injectare endoscopică

Tabel.20.Numărul de pacienți ce au beneficiat de tratament chirurgical

Tratament chirurgical		Centrul Medical			Total
		București	Constanța	Iași	
DA	Număr	36	5	9	50
	%	94.7%	18.5%	15.3%	40.3%
NU	Număr	2	22	50	74
	%	5.3%	81.5%	84.7%	59.7%
Total	Număr	38	27	59	124
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Am putut observa că cei mai mulți pacienți care au beneficiat de tratament chirurgical, aveau RVU de grad III și IV, și după cum vom vedea mai departe în lotul București, 50% din pacienții cu RVU de gradul III au beneficiat de tratament chirurgical, pe când în lotul Iași proporția a fost egală pentru RVU de gradul III și IV (37,5%). Toți pacienții din acest sublot de tratamentul de antibioprolaxie arecidivelor ITU.

Grupul IE de pacienți care au beneficiat de tratament endoscopic

Tabel.21.Tratamentul endoscopic al RVU

Tratament endoscopic	Centrul Medical			Total
	București	Constanța	Iași	
Număr cazuri ce au beneficiat de tratament endoscopic	29	1	1	31
%	76,3%	3,7%	1.7%	25.4%
Număr total de cazuri	38	27	59	124
%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

La lotul Iași am constatat un caz la care s-a efectuat injectare endoscopică cu DEFLUX, o fetiță diagnosticată la naștere cu cloacă, operată neonatal, cu rinichi unic congenital drept, cu prima ITU diagnosticată la vârsta de 2 luni, cu RVU gradul IV drept secundar diagnosticat la vârsta de 6 luni, cu ureterohidronefroză dreaptă. După injectarea endoscopică, la vârsta de 7 ani, alături de antibioprolaxie corect administrată în doză unică seara, cu Ceclor 200 mg seara, am constatat la 1 an diminuarea gradului de RVU de la IV la III, iar la 2 ani de la injectare o reducere a RVU la gradul II, fără apariția de noi episoade de ITU sub antibioprolaxie corectă.

La lotul Constanța la fel am constatat un caz la care s-a efectuat injectare endoscopică cu DEFLUX, un băiat diagnosticat antenatal și confirmat neonatal cu hidronefroză congenitală bilaterală, luat în evidență de la vârsta de 2 luni când a fost diagnosticată prima infecție urinară cu E.coli, cu RVU gradul IV bilateral primar diagnosticat la vârsta de 3 luni.

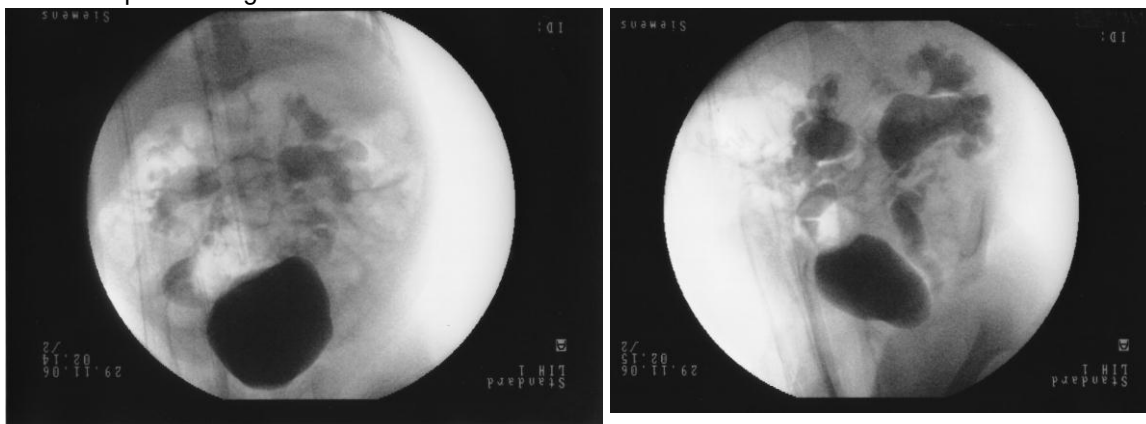
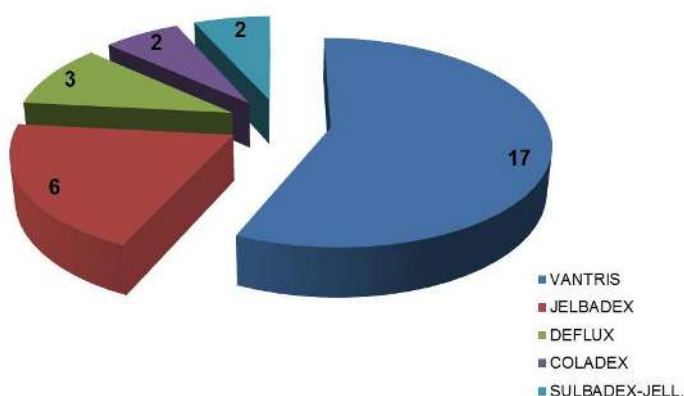


Fig15-16 Cistografie retrogradă - RVU gradul IV bilateral - colecția Clinica de Chirurgie Pediatrică Constanța

În lotul București am studiat cele mai multe cazuri cu RVU tratate prin injectare endoscopică. Pentru cazurile din studiu cu RVU primar am constatat un procentaj preponderent de indicație a injectării subureterale la gradele mici de reflux, gradele 2 și 3 atingând împreună un procentaj de 75,82%. În 4 cazuri a fost necesară recurgerea ulterioară la reimplantare tip Cohen pentru vindecarea RVU primar, evoluția fiind staționară după injectare. Cazul de la Iași fiind cu RVU secundar de grad IV ce a beneficiat de injectare endoscopică cum am prezentat mai sus, iar cazul de la Constanța fiind cu RVU bilateral primar de gradul IV.



Grafic.8. Tipul de substanță injectată endoscopic la lotul București

Analizând pacienții care prezintă RVU secundar am observat diferențe semnificative ce decurg din utilizarea metodei injectării endoscopice subureterale la aceste cazuri. Această atitudine este explicată de dorința de a utiliza tot arsenalul terapeutic disponibil, medical și chirurgical, la cazurile cele mai dificile în încercarea de a obține o reducere a gradului de reflux. Aceste cazuri asociau și alte malformații cum se poate vedea în tabelul de mai jos.

Tabel.22. Cazuri cu RVU secundar ce au beneficiat de tratament endoscopic

Sexul	Grad RVU	Malformații asociate
Feminin	Gr IV drept	Cloacă, rinichi unic congenital drept
Masculin	Gr IV stâng	Valvă de uretră posterioară, rinichi unic congenital stâng
Masculin	Gr IV bilateral	Valvă de uretră posterioară, megaureter bilateral
Masculin	Gr V stâng	Mielomeningocel lombosacrat operat, vezică neurogenă de tip mixt

Toate cazurile de RVU secundar prezentate au beneficiat și de intervenții chirurgicale complementare. Acest fapt se datorează recunoașterii de către pediatrii a necesității tratamentului bolii de bază pentru aceste cazuri, care este totdeauna chirurgical. Numărul de pacienți afectați de RVU primar în lotul pacienților la care s-a practicat injectare subureterală a fost de 27 iar pentru cazurile de RVU secundar de 4 pacienți. S-a utilizat metoda de injectate cistoscopică subureterală pentru RVU secundar la cei 4 pacienți, la 2 unilateral și la 2 bilateral. Cele două cazuri cu injectare unilaterală asociind și rinichi unic congenital.

Evoluția grupului IE a cazurilor tratate endoscopic

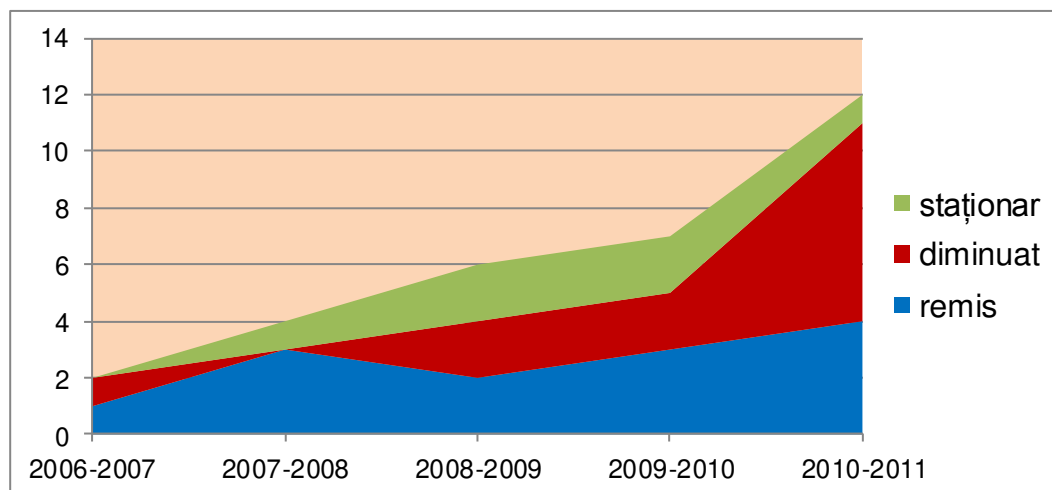


Fig.17. Aspect ecografic la 3 luni de la injectare cu VANTRIS colecția Clinica de Chirurgie Pediatrică Spitalul Grigore Alexandrescu București

După injectare, ecografia vezicală va demonstra nodulul de injectare, probă valoroasă privind corectitudinea amplasării subureterale și a menținerii substanței la locul de injectare

Astfel după prima injectare se constată pentru RVU primar o rată de vindecare de 44,44% față de cazurile de RVU secundar în care am constatat doar o diminuare a gradului de reflux.

Pentru cazurile de RVU atitudinea după controlul primei injectări la 3-6 luni, nu a fost unitară. Astfel 2 cazuri au beneficiat de o nouă injectare pe când la 4 cazuri s-a recurs direct la reimplantare chirurgicală. Șapte cazuri după eșecul injectării au fost pierdute din evidență iar un caz a fost scos din evidență fiind trecut la adulți. La 2 cazuri s-au practicat pielonefrostomie percutană ecoghidată inițială pentru conservarea funcției renale până la realizarea intervenției chirurgicale de injectare subureterală.



Grafic.9.Evoluția cazurilor injectate endoscopic

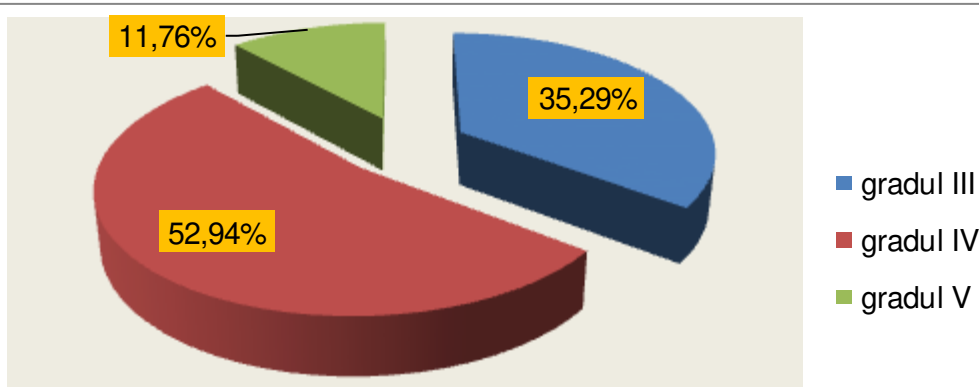
Astfel se constată o rată de vindecare a RVU primar globală după reinjectare de 48,14%. Din cele două reinjectări, doar într-un caz s-a remis RVU, în celălalt caz s-a diminuat gradul RVU. Apare necesară analiza datelor pe ani și grade de reflux pentru a determina mai bine factorii ce aduc succesul metodei. Se constată creșterea numărului de injectări subureterale pentru RVU asociat cu ITU recidivante. În grupa copiilor injectați în 2010-2011 (12 copii), la sfârșitul anului deja la 4 copii RVU era remis, la 7 diminuându-se gradul de RVU, deci putem spune că succesul metodei ajunge până la 91%, comparabil cu datele din literatură. Substanța folosită pentru injectare, în anul 2010-2011, a fost VANTRIS, un gel foarte bine tolerat de copii, și cu reacții adverse mult mai puține. Din punct de vedere a gradului de reflux am constatat reușita vindecării în 50% din cazuri pentru RVU primar grad II, 50% pentru gradul III și de doar 28% pentru gradul IV. În cazul pacienților cu RVU gradul V, s-a reușit doar diminuarea gradului de reflux într-un caz, ceea ce vine să confirme datele din literatura de specialitate care spun că gradele mari de reflux beneficiază de intervențiile chirurgicale de reimplantare.

În concluzie RVU primar beneficiază de injectarea subureterală cistoscopică pentru vindecare doar la cazurile cu grad mic și mediu. cazurile de RVU primar grad mare sunt puțin probabil a fi vindecate prin această metodă. Patru din cazurile de RVU primar la care s-a înregistrat eșecul injectării au fost toate reimplantate chirurgical tip Cohen. Analiza acestui lot de studiu vine să confirme eficacitatea injectării subureterale în vindecarea RVU, dar și să evidențieze necesitatea unei selecții atente a cazurilor incluse în tratament prin această tehnică.

Grupul R de pacienți care au beneficiat de tratament chirurgical de reimplantare

Tabel.23. Intervenții chirurgicale antireflux

Tipul intervenției chirurgicale antireflux		Centrul Medical			Total
		București	Constanța	Iași	
COHEN	Număr cazuri	10	4	2	16
	%	90.9%	100.0%	50%	82.4%
POLITANO	Număr cazuri	0	0	2	2
	%	0.0%	0.0%	50%	11.8%
LICH-GREGOIRE	Număr cazuri	1	0	0	1
	%	9.1%	0.0%	0.0%	5.9%
Total	Număr cazuri	11	4	4	19
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%



Grafic.10. Cazuri RVU primar reimplantate raportate la gradele de reflux

La analiza cazurilor ce au fost tratate prin reimplantare se constată raportat la sexul pacienților o dominare a băieților față de fete pentru RVU primar. Analiza repartției pe grupe de vârstă a demonstrat tendința de chirurgicalizare preponderent a cazurilor de RVU primar de grad mare. Gradul IV și V au totalizat 64,7% din cazuri. Gradele medii de RVU primar au fost incluse în tratament chirurgical după discuții între pediatrii și chirurghi deoarece noi pediatrii ne ocupăm de urmărirea lor după diagnosticare, prin instituirea tratamentului medical corect după antibiogramă al episoadelor de ITU acute și de profilaxie a recidivelor ITU.

Astfel criteriile de indicație chirurgicală au fost următoarele: lipsa de complianță la tratamentul medicamentos de profilaxie a recidivelor pe termen îndelungat, recidiva ITU sub tratament medicamentos corect administrat, preferința părinților și urmărirea prelungită a cazurilor.

La cazurile de RVU primar din acest lot studiat s-a asociat o malformație a aparatului renourinar în procent de 82%. Astfel s-au înregistrat 4 cazuri de duplicitate pieloureterală, 2 cazuri cu ureterocel, s-a constatat 1 caz de hipospadias, un caz RVU s-a manifestat pe rinichi unic congenital, dar cele mai

multe cazuri au asociat megaureter uni sau bilateral, fapt ce explică la fel ca în literatura de specialitate gravitatea acestor cazuri și necesitatea introducerii în protocol pentru intervenție chirurgicală imediată înaintea apariției nefropatiei de reflux. .

În acest lot tratamentul chirurgical practicat a constat într-o reimplantare antireflux (ureteroneocistostomie) în 19 de cazuri de RVU primar. Tehnica de reimplantare preferată a fost Tehnica Cohen, în 84% din cazuri, tehnica Politano în 2 cazuri și tehnica Lich-Gregoire într-un caz. Prezența unei injectări subureterale cistoscopice în antecedentele a 4 cazuri nu a mărit gradul de dificultate al operației.

La 2 cazuri s-a asociat fie o debridare dorsală Duhamel, 1 băiat, fie o liză a aderențelor vulvare, la o fetiță. Astfel au fost eliminați factori favorizanți ai ITU. La 4 cazuri s-au practicat pielonefrostomie percutană ecoghidată inițială pentru conservarea funcției renale până la realizarea intervenției chirurgicale de reimplantare.

Evoluția grupului R a cazurilor tratate prin reimplantare

Intervenția chirurgicală de reimplantare a ureterelor a avut succes primar în 6 cazuri, s-a diminuat gradul de RVU în 8 cazuri și a fost staționar în 5 cazuri. Din aceste cazuri 6 cazuri sunt încă în urmărire, iar 5 pacienți au fost pierduți din evidență după 3 luni. Prin urmare rata de succes a reimplantării atinge 82,31% pentru RVU primar. Majoritatea cazurilor au beneficiat de reimplantare tip Cohen, dar menționez că și un caz din cele două la care s-a intervenit chirurgical cu tehnica Politano s-a remis după intervenție, acesta având particularitatea să fie un copil diagnosticat la 3 ani cu ITU și RVU, cu rinichi unic congenital stâng și cu megaureter obstructiv stâng. Postoperator, după reimplantarea antireflux pentru RVU primar s-au înregistrat următoarele complicații: pierderi de urină prevezical în 4 cazuri, care s-au rezolvat spontan, sângerare vezicală 2 cazuri, febră postoperator în 11 cazuri, ITU postoperatorie în 2 cazuri și supurație parietală 1 caz.

Monitorizarea cazurilor din sublotul K ce au beneficiat de tratament chirurgical

Tabel.24.Perioada de monitorizare a sublotului k

	Nr. cazuri	Minimum	Maximum	Media	Deviația Standard
Perioada de urmărire (luni)	50	2	120	28.82	25.292

Analizând tabelul de mai sus putem spune că acești copii din lotul tratat asociat medical și chirurgical, prin tratamentul asociat chirurgical cu cel al episoadelor recurente de ITU acut, cu tratamentul continuu de antibioprolaxie preoperator și postoperator până la remiterea RVU, alături de metodele complementare prezentate mai sus, au fost studiați o perioadă medie de 28,82 luni, cu un minim de 2 luni și un maxim de 120 de luni.

Studiul scintigrafic al cazurilor din lotul 2

După cum am prezentat anterior o etapă importantă mai ales în urmărirea cazurilor de RVU este scintigrafia renală. La noi în țară din motive tehnice nu se poate realiza această monitorizare a funcției renale la standardele internaționale, și din acest motiv pentru a arăta tocmai importanța acestei intervenții am efectuat acest studiu. Scintigrafia statică este foarte importantă în demonstrarea

prezenței sau nu a cicatricilor renale, apărute de obicei după ITU recidivante, care atunci când sunt asociate cu alterarea funcției renale indică apariția nefropatiei de reflux.

Deși efectuată din motive tehnice la un număr redus de cazuri, am evidențiat cicatrici renale doar la un singur copil din lotul Constanța (din cei 5 studiați), pe când în cazul celor din lotul Iași din 9 copii, la 6 copii am constatat cicatrici renale, dar cu funcție renală normală.

Scintigrafia renală dinamică cu ^{99m}Tc DTPA [technetiu pentetat marcat cu acid dietilentriaminopentaacetic (acid pentetic)] este metodă de elecție pentru morfologia și funcția renală permițând prin informațiile privind filtratul renal, aprecierea exactă a funcției renale. Este știut că rata de apariție a complicațiilor severe a RVU ce pot evolua spre nefropatie de reflux crește exponențial sub valori de $70 \text{ ml/min/1,73 m}^2\text{s.c.}$. Fiind vorba de o metodă cu radiotrasor deci cu iradiere se consideră necesară efectuarea unei prime scintigrafii la diagnostic apoi pe parcurs în momentele de decizie terapeutică. Totuși putem spune că iradierea este mult mai mică comparativ cu urografia intravenoasă.

În Clinica de Chirurgie „Grigore Alexandrescu” și la Spitalul „Sfânta Maria” Iași investigarea scintigrafică a fost studiată episodic și nesistematic, prin acces deficitar la tehnică, fiind efectuată la un procent scăzut de cazuri cum s-a văzut în tabelele de mai sus. În Clinica Constanța investigarea scintigrafică prin ambele tehnici a fost accesibilă la un număr de 5 copii, datorită limitărilor tehnice. Analizând aceste 19 cazuri, am constatat în toate cazurile la efectuarea primei scintigrafii o funcție renală normală, cu o rată de filtrare glomerulară normală, cu câteva particularități pe care le voi prezenta mai jos. Un caz din Constanța diagnosticat antenatal cu hidronefroză bilaterală, confirmat prin ecografie efectuată neonatal, introdus de la naștere în profilaxia infecțiilor de tract urinar cu Sumetrolim, a fost diagnosticat și cu megaureter bilateral la vârsta de 2 luni, cistografia efectuată atunci a evidențiat RVU gradul V drept.

Tabel.25. Constatări scintigrafice cu $^{99m}\text{TcDMSA}$ în cele 3 centre

Scintigrafii statice cu $^{99m}\text{TcDMSA}$		Centrul Medical			Total
		București	Constanța	Iași	
DMSA fără cicatrici renale	Număr	5	4	3	12
	%	13.1%	14.8%	5.1%	9.7%
DMSA cicatrici renale bilaterale	Număr	0	1	3	4
	%	0.0%	3.7%	5.1%	3.2%
DMSA cicatrice renală dreaptă	Număr	0	0	2	2
	%	0.0%	0.0%	3.4%	1.6%
DMSA cicatrici renale stângi	Număr	0	0	1	1
	%	0.0%	0.0%	1.7%	0.8%
Total cazuri studiate	Număr	38	27	59	124
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

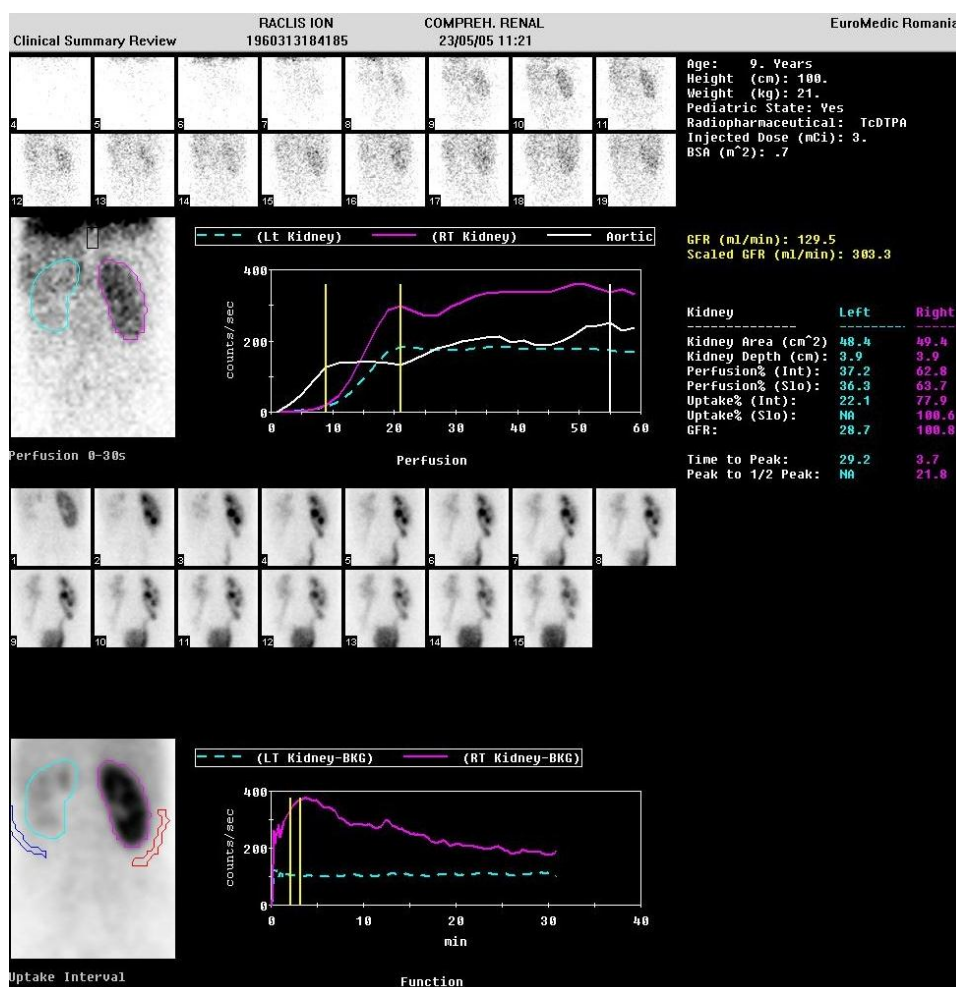


Fig.18. Scintigrafie renală dinamică cu TcDTPA, RVU gradul IV bilateral, cu megaureter bilateral. Rata de filtrare glomerulară = 129,5 ml/min, curbă tip II O'Reilly, - colecția Clinica de Chirurgie Pediatrică Constanța

Scintigrafia renală efectuată atunci a evidențiat o RFG de 78,8 ml/min, valoare care fiind la limita inferioară a normalului ridică probleme privind funcția renală a copilului pe termen lung. Fiind în continuare monitorizat, prin urocultură lunar, s-a diagnosticat ITU cu E.coli, care a fost tratată corect după antibiogramă, și s-a continuat profilaxia recidivelor cu Sumetrolim. Uroculturile ulterioare efectuate timp de 1 an nu au mai evidențiat alte pusee acute de ITU. S-a repetat scintigrafia dinamică la 1 an, după ce copilul a beneficiat de injectare cistoscopică subureterală dreaptă.

Studiind atent această scintigrafie putem constata că deși funcția renală este normală paraclinic, (uree sanguină, creatinină serică sunt normale), RFG este la limita inferioară a normalului ceea ce arată necesitatea intervenției chirurgicale antireflux. Postoperator evoluția cazului a fost foarte bună, cu remiterea RVU. Analizând acest caz, scintigrafia arată că deși funcția renală este normală, rinichiul stâng funcționează doar la 25% din capacitate, ceea ce arată necesitatea intervenției chirurgicale, necesitatea operației de reimplantare chirurgicală antireflux. Dovedim prin acest caz importanța deosebită a scintigrafiei.

Cum am prezentat aceste cazuri, am încercat să demonstrez cât de importantă este efectuarea scintigrafiei în monitorizarea cazurilor cu RVU.

Prin aceste demonstrații vreau să propun efectuarea scintigrafiei la toți copiii cu RVU diagnosticat după primul puseu de ITU sau chiar după ITU recidivante, dar mai ales efectuarea acesteia în dinamică pe perioada monitorizării cazurilor.

Discuții

Scopul lucrării este încercarea de a clarifica problema diagnosticului, prognosticului și indicației terapeutice a RVU atunci când este asociat cu ITU.

Studiind această temă a infecțiilor de tract urinar nespecifice la copiii cu reflux vezicoureteral, sper că am reușit să demonstrez cât este de important screeningul infecțiilor urinare, uneori încă de la primul puseu. Din păcate la noi în țară ne confruntăm cu probleme de sănătate publică grave, subdiagnosticarea ITU, nerecunoașterea recidivelor și recăderilor și neinvestigarea urologică a cazurilor ce prezintă ITU recidivante. Am încercat prin cele 2 studii efectuate tocmai să răspund la prima problemă ce se ridică cea de diagnostic și în special la întrebarea „Când trebuie să căutăm prezența refluxului vezicoureteral atunci când avem infecție de tract urinar?”.

Încă din prima parte a lucrării unde am studiat comparativ cele două loturi de pacienți cu infecții de tract urinar, asociate sau nu cu RVU, am reușit să arăt importante diferențe.

Atunci când am analizat vârstele pacienților internați în spital pentru infecție de tract urinar, așa cum mă așteptam, am observat că pacienții care aveau și reflux vezicoureteral, au prezentat primul episod diagnosticat de ITU la vârste mult mai mici decât pacienții din lotul martor. Acest fapt vine să arate necesitatea screeningului malformațiilor renale la prima internare în spital pentru ITU, indiferent de sexul copilului, în perioada de nou născut, sugar și copil mic.

Am constatat în urma analizei simptomelor de adresabilitate la spital, că febra un simptom deosebit de important la copii, și nespecific totuși, a fost prezent în procent semnificativ statistic mai important la copiii care aveau și reflux vezicoureteral ($p < 0,001$). Asociind ulterior cu prezența sindromului inflamator ($VSH > 10$ mm/h, fibrinogen > 400 mg/dl, PCR pozitiv), și cu leucocitoză (valoarea medie = $13249,52 / \text{mm}^3$), am arătat că infecțiile urinare înalte, asociază în procent semnificativ statistic mai mare reflux vezicoureteral. Acest fapt consider că face necesară, efectuarea ecografiei abdominale, ca screening la orice internare în spital, mai ales pentru febră, iar dacă ecografia abdominală este normală și se stabilește că febra este asociată cu o infecție urinară consider că este necesară efectuarea unei urografii intravenoase cu clișeu micțional la sfârșitul explorării acolo unde este posibil, dar mai ales a unei cistografii retrograde în perioada imediat următoare după sterilizarea urinei. Analiza semnelor clinice specifice ale ITU (disurie și polachiurie), nu au evidențiat diferențe notabile în studiul celor două loturi comparate, la fel și analiza simptomelor sugestive pentru ITU, durerile abdominale și mai ales cele lombare. Totuși merită menționate rezultatele comparării celor două loturi privind asocierea mirosului fetid al scutecului cu ITU, un semn clinic important pentru pediatrii privind orientarea diagnosticului de ITU la sugar și copilul mic, posibil doar prin interogatoriul atent al aparținătorilor. A fost evidențiată o asociere semnificativă statistic ($p < 0,001$), al ITU cu RVU cu acest semn clinic ce demonstrează încă o dată că ITU la vârste mici asociază în procent ridicat o malformație a tractului renourinar, și deci în studiul nostru RVU. La fel în urma acestui prim studiu am constatat diferențe semnificative statistic privind asocierea enurezisului și a incontinenței urinare atunci când apare, cu ridicarea suspiciunii unui RVU, și lărgirea investigațiilor. La fel, o discuție deosebită ridică și prezența anemiei și a hipotrofiei staturoponderale la un copil mic, care prezintă febre repetate fără stabilirea unei cauze deosebite. Fiind constatate în procent semnificativ statistice mai ridicate în favoarea copiilor cu RVU, consider necesară extinderea protocolului de diagnostic al

unor astfel de copii, care prezentau infecții de tract urinar, privind prezența unor infecții urinare pe un substrat malformativ.

Analizând comparativ etiologia ITU, prin studiul antibiogramelor obținute după efectuarea uroculturilor, am constatat că indiferent de tipul de ITU simplă sau asociată cu RVU, etiologia a fost dominată de E.coli, venind să confirme datele din literatură. Totuși am constatat că în lotul de ITU și RVU au fost 18,1% cazuri complexe, care alături de ITU și RVU prezentau și alte malformații renourinare sau alte afecțiuni asociate și care au prezentat și alte condiții favorizante ale infecțiilor urinare și astfel au asociat mai multe tipuri de ITU în evoluție, cu etiologie diferită de E.coli, venind să confirme gravitatea acestor cazuri.

Ecografia abdominală, foarte la îndemână, efectuată la toate cazurile urmărite, a arătat modificări doar într-un număr redus în cazul lotului martor cu ITU simple (5 copii), și totuși cistografiile efectuate în aceste cazuri au infirmat RVU. Cistografia, deși efectuată la un număr de 37 de cazuri din lotul 1 martor cu ITU simple, a fost normală în toate cazurile, și țin să subliniez că s-a efectuat la toate cazurile ce s-au prezentat la al doilea puseu de ITU în spital.

Consider necesară efectuarea cistografiei micționale la toate cazurile de ITU, în special cele înalte încă de la primul puseu. Toți copiii din primul studiu au fost tratați corespunzător pentru episoadele de ITU, și un număr de doar 15 copii au fost introduși în programul de profilaxie a recidivelor ITU

Al doilea studiu, referitor la evoluția și tratamentul cazurilor diagnosticate cu ITU și RVU mi-a ridicat la fel multe probleme. Am căutat să demonstrez în această lucrare că RVU este o afecțiune complexă strâns îngemănată cu ITU, în asociere cu care afectează grav anatomic și funcțional rinichiul copilului. De aceea am ales să analizez pe parcursul acestui al doilea studiu din lucrare sublotul M tratat exclusiv medical și sublotul K tratat exclusiv chirurgical. Consider că diferențele de opinie între pediatru și chirurg pediatru apar chiar din nestabilirea încă a unui protocol comun pentru tratamentul și monitorizarea corectă a acestor cazuri. Consider că toate cazurile până la stabilirea corectă a necesității intervenției chirurgicale sau nu să fie introduși într-un program de profilaxie a recidivelor ITU cu Cefaclor sau Sumetrolim (în funcție de toleranța pacientului).

Primul pas în tratamentul corect îl reprezintă diagnosticarea corectă a tipului de RVU primar sau secundar. Cele două tipuri de RVU au necesități de monitorizare și terapeutice diferite. La fel de important este și stabilirea gradului de reflux. La începutul acestui al doilea studiu cum mă așteptam am constatat prezența mai mare a RVU secundar în sublotul M, grupul de pacienți tratați exclusiv medical datorită complexității acestor cazuri, a caracterului obstructiv al malformațiilor implicate în apariția acestuia, a afecțiunilor neurologice asociate, fiind astfel depășit momentul intervenției chirurgicale. Surpriza a constituit-o lotul numeros al pacienților cu RVU diagnosticat la vârste mari, Astfel am constatat diagnosticul RVU la vârste mai mari de 3 ani într-un procent de 40,3%, și chiar 4 cazuri cu diagnosticul RVU la vârste mai mari de 12 ani. Acest fapt îl consider încă datorat faptului că pacienții nu au fost investigați corespunzător în timpul asistenței medicale ceea ce a dus la întârzierile de diagnostic. Astfel pentru a obține o ameliorare a prognosticului RVU este necesară așa cum am mai spus o privire unitară asupra acestei afecțiuni (pediatru și chirurg) atât în ceea ce privește diagnosticul cât și stabilirea indicației terapeutice.

Pentru a putea să răspund la întrebarea formulată mai sus „Când trebuie să căutăm prezența refluxului vezicoureteral atunci când avem infecție de tract urinar?”. Încerc să propun următorul algoritm pentru diagnosticul corect al RVU, adaptate posibilităților diagnostice de la noi, diferit pe vârste.

1. Nou-născut și sugar (0-1 an)

- Dacă am stabilit un diagnostic antenatal de dilatații renale sau un prim diagnostic de ITU următorul pas mandator este realizarea unei ecografii renovezicale, și a unei cistografii. Dacă acestea au fost normale pacientul va fi introdus într-un program de antibioprolaxie a recidivelor ITU. Va fi supravegheat clinic și prin urocultură lunar în primele 3 luni, apoi la 3 luni până la 6 luni, și la 6 luni până la 1 an.
- Dacă la ecografie se constată dilatații renale sau/și ureterale și explorarea prin cistografie retrogradă arată prezența RVU se va completa explorarea imagistică urologică prin urografie intravenoasă și explorările paraclinice de laborator prin efectuarea ureei sanguine, a creatininei serice, a ionogramei sanguine. La minim 1 lună de la episodul infecțios se va realiza o scintigrafie pentru a preciza funcția renală prezentă la diagnostic.
- Cazurile de RVU vor fi monitorizate clinic și prin urocultură lunar până la 1 an. Cistografia va fi făcută la 6 luni, după stabilirea diagnosticului de RVU, apoi anual sau unde este disponibil poate fi înlocuită cu monitorizare prin ecocistografie la 3 luni. Reevaluarea scintigrafică apare necesară la 6 luni de observare clinică mai ales dacă au survenit noi episoade infecțioase, apoi anual, pentru a stabili indicația chirurgicală.
- Toate cazurile de RVU vor fi introduse în programul de profilaxie a recidivelor ITU, cu antibiotice administrate seara, 1/3 din doză, zilnic pe o durată definită în funcție de evoluția RVU.

2. Copil mic și preșcolar (1-5 ani)

- La această vârstă se vor respecta aceleași indicații privind diagnosticul și monitorizarea cazului de ITU asociat cu RVU.
- Stabilirea diagnosticului de ITU sau descoperirea întâmplătoare de dilatații renale sau ureterale ecografice necesită reluarea anamnezei cu căutarea unor episoade sugestive de ITU eventual nerecunoscute ca atare.
- După vârsta de 3 ani, constatarea unei incontinențe urinare pe fond de micțiuni fiziologice („chilotul ud permanent”) în special la fete, și stabilirea unui enurezis diurn și/sau nocturn trebuie să impună intrarea într-un protocol de diagnostic ce necesită reluarea anamnezei cu căutarea unor episoade sugestive de ITU eventual nerecunoscute ca atare, cu efectuarea unei ecografii a aparatului renourinar, a unei radiografii renale simple, UIV cu cistografie micțională, și chiar cistografie retrogradă.
- Urmărirea paraclinică după diagnosticarea RVU se va face prin efectuarea de uroculturi cu antibiogramă lunar sau la orice episod febril, și la 3 luni prin efectuarea de hemoleucogramă, uree sanguină, creatinină serică, probe inflamatorii, examen sumar de urină, urocultură cu antibiogramă.
- Imagistic, monitorizarea se va efectua ecografic la 3 luni și cistografic sau ecocistografic la 6 luni apoi anual. Scintigrafic monitorizarea va fi la un an, sau atunci când se constată creșterea gradului de reflux, la efectuarea cistografiei. Examinarea cistoscopică trebuie inclusă ca metodă standard de evaluare diagnostică și terapeutică atunci când a fost diagnosticat RVU.
- Toate cazurile de RVU vor fi introduse în programul de profilaxie a recidivelor ITU, cu antibiotice administrate seara, 1/3 din doză, zilnic pe o durată definită în funcție de evoluția RVU.

3. Școlar (peste 5 ani)

- La primul puseu de ITU diagnosticat, se efectuează ecografia aparatului reno-urinar. Dacă acestea au fost normale pacientul va fi introdus într-un program de antibioprolaxie a

recidivelor ITU. Va fi supravegheat clinic și prin urocultură lunar în primele 3 luni. Dacă este normală, se întrerupe și antibioprolaxia, și se continuă efectuarea uroculturilor la 3 luni până la 6 luni, și la 6 luni până la 1 an.

- La al doilea episod de ITU sau la descoperirea unor dilatații renale sau ureterale este necesară ntrarea în protocolul de diagnostic ce va respecta aceleași criterii ca pentru grupa de vârstă anterioară, ca și criteriile de urmărire ale pacientului. La această vârstă o importanță deosebită trebuie acordată scintigrafiei în formularea indicației terapeutice în special a deciziei privind recomandarea opțiunii chirurgicale pentru RVU.

Cum am prezentat opțiunile terapeutice în RVU asociat cu ITU recunosc tratamentul medical ce asociază terapia episodului acut și antibioprolaxia, injectarea endoscopică și reimplantarea chirurgicală. Antibioprolaxia pe termen lung s-a dovedit eficientă în evitarea progresiei RVU la NR și consider că are un caracter terapeutic pentru RVU de grad mic și mediu mai ales în profilaxia apariției cicatricelor renale. În urma studiului sublotului M tratat exclusiv medical, am constatat o rată de succes cu vindecarea RVU la sfârșitul studiului de 31,08%, cu mențiunea că 82,6% din cazurile de RVU aveau o vârstă sub 3 ani, vârstă la care unele studii de specialitate spun că se maturează joncțiunea vezicoureterală.

Intervențiile chirurgicale s-au efectuat diferențiat, în funcție de gradul de reflux și studiind separat cele 2 grupuri, am stabilit anumite diferențe. Astfel injectarea cistoscopică subureterală a fost efectuată, mai ales la gradele mici și medii de RVU, (II și III într-un procent de 75,82% din cazuri),cu o rată de succes la sfârșitul studiului globală de 48,44%, dar cu observația că pe parcursul anilor de studiu am constatat o creștere a procentului de rezolvare a RVU, astfel în 2010-2011, rata de succes a ajuns până la 91%.(o parte din cazuri sunt încă în studiu, dar gradul RVU deja s-a diminuat).

Putem spune că metoda de injectare cistoscopică subureterală reprezintă un mare salt calitativ în terapia RVU din ultimii 10-15 ani, și odată cu răspândirea metodei, precizarea indicațiilor, și descoperirii unor substanțe ce corespund criteriilor de siguranță și tolerabilitate, a crescut rata de succes a acestei metode terapeutice. În ceea ce privește mecanismul de corecție, injectarea cistoscopică subureterală încearcă să respecte cel mai corect principiile anatomice și fiziopatologice. Prin injectare ureterul este intravazat în vezică alungindu-se astfel traiectul submucos, deoarece ureterul terminal intravezical este ancorat intim, prin distribuția fibrelor sale longitudinale, în structura trigonului dar se mișcă liber în hiatusului ureteral al vezicii. Nodulul de injectare îmbunătățește suportul ureterului submucos. Tensionarea fibrelor longitudinale determină prin tensionarea decusațiilor acestora o re poziționare anatomică a ostiului ureteral producând astfel o corecție a beantei acestuia. În urma intervențiilor chirurgicale de reimplantare antireflux, la sfârșitul studiului, rata de succes a fost de 31,6%. Menționez că reimplantarea a fost indicată mai ales în cazurile cu grad mare de RVU (IV și V în procent de 64,7% din cazuri).

Din analiza loturilor de studiu coroborat cu datele de literatură propun următoarea schemă diagnostică și terapeutică pentru ITU asociat cu RVU – Tabel 11-1.

Pentru asigurarea succesului tratamentului medical de profilaxie a recidivelor ITU prin antibioterapie este necesară asocierea obligatorie și utilizarea corectă a măsurilor igienodietetice prezentate în studiu. În urma studiilor efectuate în această lucrare putem spune:

- că este foarte important diagnosticarea cât mai precoce a RVU atunci când copilului i se stabilește diagnosticul de ITU, de cele mai multe ori de la primul puseu
- că tratamentul RVU atunci când asociază ITU reprezintă un cerc al celor trei opțiuni terapeutice ce se pot suprapune și succeda.

Adresarea cazului trebuie să fie integrată prin trei specialități medic de familie, pediatru și chirurg pediatru ce au responsabilitatea de a permite dezvoltarea cât mai bine a funcției renale a viitorului adult.

Cazuri clinice reprezentative

Voi prezenta trei cazuri clinice, pe care am ales să le prezint pentru că sunt exemple definitorii pentru studiul acestei lucrări privind diagnosticul, monitorizarea și indicația terapeutică a infecțiilor urinare pe fondul refluxului vezicoureteral.

Cazul 1 *BA – de sex feminin, cu ITU cu E.coli și RVU unilateral drept gradul III*

În Clinica de Chirurgie Pediatrică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța s-a internat o pacientă de sex feminin în vârstă de 11 ani și 9 luni, pentru febră și dureri abdominale. Nu prezenta la internare tulburări de micțiune, de tipul polachiurie sau disurie.

Istoricul bolii precizează că durerile abdominale au debutat de aproximativ 3 luni, cu caracter de crampă cu localizare în fosa iliacă dreaptă, cu durată de 2-3 zile, fiind ameliorate de administrarea de antispastice. În ultimele 2 zile s-au accentuat durerile abdominale devenind permanente în ultimele 6 ore, când a debutat și febra. Această simptomatologie determină internarea în secția de chirurgie pediatrică pentru precizarea diagnosticului. Din antecedentele personale patologice nu aflăm antecedente de infecții urinare, dar am constatat prezența unor episoade febrile fără stabilire etiologică certă. La examenul clinic constatăm un copil cu hipotrofie staturoponderală (tală 135 cm, greutatea de 30 kg), dar fără paloare cutanată. La examenul aparatului digestiv, constatăm un abdomen dureros difuz spontan și la palpare, dar suplu fără semne de contractură musculară. La examenul aparatului uro-genital, constatăm prezența unor micțiuni fiziologice, spontane, dar cu urini hipercrome, fără alte modificări patologice.

Investigațiile paraclinice de laborator au evidențiat: hemoglobina = 13 g/dl, numărul de leucocite = 20000/mm³, cu predominanța de granulocite, VSH = 26 mm/h, ureea sanguină și creatinina serică normale, CRP pozitiv, examenul sumar de urină cu leucocite frecvente, nitriți pozitivi, pH 7, urocultura a evidențiat prezența de E.coli, cu >100 000 UFC/ml, antibiograma a evidențiat sensibilitate crescută la ceftriaxonă, ceftazidim, cefuroxime, ofloxacină, norfloxacină. Investigațiile imagistice au arătat:

1. ecografia abdominală a arătat duplicitate pielocaliceală dreaptă, cu dilatații caliceale drepte ușoare,
2. urografia intravenoasă arată un rinichi drept 11,5/5,5 cm, un rinichi stâng 11/5,1 cm. Forma și topografia renală sunt normale. Eliminarea substanței de contrast este prezentă bilateral, dar rinichiul drept prezintă duplicitate pieloureterală dreaptă,
3. cistografia retrogradă a evidențiat reflux vezicoureterorenal drept de gradul III, fără dilatația căilor urinare, (fig.95-97)
4. scintigrafia renală statică cu TcDTPA, arată prezența deja a cicatricilor renale bilaterale, cu funcție renală încă normală, GFR= 114 ml/min,

Pe baza datelor clinice și paraclinice s-a stabilit diagnosticul de infecție de tract urinar cu E.coli, pe fondul unui reflux vezicoureteral drept primar de gradul III, asociat cu duplicitate pieloureterală dreaptă. S-a instituit terapia corectă a infecției de tract urinar, cu Ceftriaxonă 3 zile intravenos, apoi cu cefuroxime, comprimate de 250 mg, la 12 ore 11 zile, cu repetarea uroculturii după 3 zile, urocultură care devenit sterilă. S-a introdus pacienta într-un program de profilaxie a recidivelor infecțiilor urinare

cu schema: acid nalidixic, cefuroxime, trimetoprim-sulfametoxazol câte 10 zile pe lună, alternativ, 1/3 din doză. S-au efectuat uroculturi de control lunar timp de 2 luni, fiind chemată pentru internare în vederea evaluării clinice și paraclinice la 3 luni. S-a decis temporizarea intervenției chirurgicale din motive tehnice. Dar deși stabilit tardiv diagnosticul, pacienta nu a mai venit la monitorizare.

Discuții. Am prezentat un caz deosebit, de patologie pediatrică, (nefrologică, urologică), de ce? Pentru că nu s-a implementat încă un protocol pediatric pentru stabilirea unor malformații urinare, și implicit a refluxului vezicoureteral. Diagnosticul pozitiv de malformație de căi renourinare, a fost stabilit foarte tardiv, copilul având 11 ani, deși avea o hipotrofie staturo ponderală, căreia nu i s-a stabilit cauza. Diagnosticul pozitiv a fost facilitat de efectuarea cistografiei micționale și a scintigrafiei statice cu TcDTPA. Deși stabilit foarte tardiv diagnosticul, pe termen scurt prognosticul este bun, funcția renală este bună, dar cu apariția cicatricilor renale, semn indirect al nefropatiei de reflux. Prognosticul pe termen lung, nu se poate aprecia în acest moment ținându-se cont de datele din literatură care spun că apariția nefropatiei de reflux duce spre complicații ca hipertensiunea arterială, insuficiență renală cronică. Bolnava nu a mai venit la evaluare în vedere a monitorizării. Este importantă profilaxia recidivelor infecțiilor urinare, pentru a preveni apariția de noi cicatrici renale, și astfel introducerea copilului pe o schemă de tratament cu antibiotice pe termen lung, seara câte o 1/3 din doză, 6 luni, cu evaluare ulterioară. Lipsa de complianță ulterioară a pacientului și a aparținătorilor, agravează prognosticul pe termen lung.

Cazul 2 CC – de sex masculin cu malformație renală și ITU și RVU stâng

Refluxul vezico-ureteral (RVU) asociat malformațiilor renale și evidențiat prin infecție urinară reprezintă o entitate frecventă în patologia pediatrică.

Voi prezenta un caz de RVU gradul IV, asociat cu hidronefroză gradul III, pe rinichi unic congenital stâng. În Clinica de Pediatrie a Spitalului Clinic de copii „Sfânta Maria” din Iași s-a internat un pacient de sex masculin în vârstă de 3 ani și 9 luni, pentru febră. Nu prezenta la internare tulburări de micțiune, de tipul polachiurie sau disurie. Istoricul bolii precizează că febra a debutat cu aproximativ 2 zile, înaintea internării, febră care inițial a cedat ușor la paracetamol, dar care în ultimele ore nu a cedat decât la administrarea de metamilzol sodic, cu apariția somnolenței și alterării stării generale. Această simptomatologie determină internarea în secția de pediatrie pentru precizarea diagnosticului. Din antecedentele personale patologice nu aflăm antecedente de infecții urinare, dar am constatat prezența a 3 episoade febrile fără etiologie certă. La examenul clinic constatăm un copil cu dezvoltare staturoponderală normală (talie=96 cm, greutate=16 kg), cu tegumente normale colorate. La examenul aparatului uro-genital, constatăm prezența unor micțiuni spontane, fără alte modificări patologice.

Investigațiile paraclinice de laborator au evidențiat: hemoglobina =12,3 g/dl, numărul de leucocite = 19100/mm³, cu predominanța de granulocite, VSH = 19 mm/h, ureea sanguină= 0,24 g‰ și creatinina serică=0,61 mg/dl, normale, proteina C reactivă pozitivă, examenul sumar de urină cu leucocite foarte frecvente, nitriți pozitivi, pH 7,1, urocultura a evidențiat prezența de E.coli, cu >100 000 UFC/ml, antibiograma a evidențiat sensibilitate crescută la ceftriaxonă, ceftazidim, ofloxacină, norfloxacină, nitrofurantoin, acid nalidixic, cefaclor.

Explorările imagistice inițiale au evidențiat:

1. Ecografia renovezicală a evidențiat hidronefroză gradul III cu megaureter pe rinichiul unic congenital stâng.
2. Cistografia retrogradă a evidențiat reflux vezicoureteral gradul II pe rinichi unic congenital, megaureter stâng.

S-a instituit terapia corectă a infecției de tract urinar, cu Cefotaxim 5 zile intravenos, apoi cu cefaclor, suspensie de 250 mg/5ml, 4 ml la 8 ore 9 zile, cu repetarea uroculturii după 3 zile, urocultură care devenit sterilă.

S-a introdus în programul de profilaxie a recidivelor ITU, prin administrarea de nitrofurantoin 15mg seara zilnic, cu controlul lunar al uroculturilor, și cu monitorizare la 3 luni clinică și paraclinică de laborator. În toată această perioadă pacientul nu s-a prezentat decât la 2 internări, bilanțul efectuat atunci nu a evidențiat nici o ITU, iar modificările ecografice au fost staționare. Ulterior a fost pierdut din evidență, revenind după aceși 3 ani cu ocazia diagnosticării unei Amigdalite acute pultacee. Repetarea investigațiilor paraclinice de laborator și imagistice au arătat: Hemoglobina=12,6 g/dl, nr.leucocite=17000/mm³, exsudat faringian= floră fără semnificație patogenă, uree sanguină = 0,20 g‰, creatinina serică = 0,78 mg%, uocultură = sterilă, (< 1000 UFC/ml), examen sumar urină = normal.

Cistografia retrogradă a evidențiat reflux vezico-ureteral gradul IV, cu megaureter și hidronefroză gradul III pe rinichiul stâng, agenezie renală dreaptă. Ecografia renovezicală a evidențiat hidronefroză gradul III cu megaureter pe rinichiul unic stâng.

Scintigrama renală dinamică cu 99m TC DTPA relevă fracția filtrării glomerulare la limita inferioară a normalului fiind realizată exclusiv de către rinichiul stâng.(fig.100-102)

Rinichi stâng - curba nefrografică de tip acumulativ. curbă de tip II O'Reilly – cu rinichi stâng obstructiv. Se observă acumulare de radiotrasor la nivelul joncțiunii pieloureterale stângi. Pe imaginea scintigrafică tardivă se vizualizează 1/3 inferioară a ureterului stâng ce apare dilatată – 1,8 cm. Eliminarea vezicală prezentă. Rinichi drept – mult funcțional – absent congenital

S-a reintrodus terapie profilactică pentru prevenirea reinfecțiilor urinare cu Nitrofurantoin 50 mg/zi, în doză unică, administrat seara la culcare, deși nu s-a stabilit prezența unei noi ITU.

S-a decis intervenția chirurgicală cu reimplantare ureterovezicală antireflux după tehnica L.C.Politano, cu menținerea splintului pe ureter 14 zile, continuându-se postoperator profilaxia recidivelor infecțiilor urinare.

Fiind monitorizat în studiul efectuat încă **3 ani** s-a stabilit:

- la ecografia renovezicală, reducerea treptată a gradului de hidronefroză stângă inițial la gradul II, ulterior la gradul I,
- la cistografia retrogradă, diminuarea treptată a refluxului vezicoureteral, la 3 luni postoperator, iar la 6 luni postoperator s-a remis complet RVU.

În toată această perioadă de monitorizare

- s-a continuat profilaxia recidivelor infecțiilor urinare, cu Nitrofurantoin, în doză unică seara, fiind bine tolerat,
- s-au efectuat uroculturi de control lunar 6 luni, apoi la 3 luni 6 luni, apoi la 6 luni până la 3 ani, ținând cont de particularitatea cazului
- s-au efectuat uroculturi în caz de apariție a febrei,
- s-a monitorizat săptămânal tensiunea arterială,
- s-a monitorizat funcția rinichiului unic congenital la 6 luni (uree sanguină, creatinină serică), care au fost normale.

Dupa 3 ani, fără să se înregistreze în aceasta perioadă nici un puseu de infecție urinară, s-a decis întreruperea profilaxiei recidivelor cu controlul ulterior al uroculturilor și funcției rinichiului unic existent.

Concluzie. Cazul evidențiază particularitățile de diagnostic și tratament la un pacient cu malformație renală complexă – **rinichi unic congenital asociat cu ITU și RVU**.

Cazul 3 CM – de sex masculin, cu ITU și RVU bilateral de gradul IV

Voi prezenta un caz de RVU gradul IV bilateral, asociat cu hidronefroză congenitală gradul III bilateral, diagnosticat antenatal cu hidronefroză bilaterală, și evidențiat la vârsta de 2 luni când s-a diagnosticat prima ITU. În Clinica de Chirurgie Pediatrică a Spitalului Clinic Județean de Urgență

Constanța s-a internat un pacient de sex masculin în vârstă de 1an și 8 luni.Nu prezenta la internare febră sau tulburări de micțiune, de tipul polachiurie sau disurie.

Din antecedentele personale fiziologice, prezentăm un copil născut la 39 de săptămâni, prin operație cezariană la cererea mamei, cu o greutate la naștere de 3600 de grame, APGAR=9, fără suferință la naștere. Din antecedentele personale patologice prezentăm un pacient diagnosticat antenatal, prin ecografie efectuată mamei la 7 luni de gestație cu hidronefroză bilaterală. În evoluție, la vârsta de 2 luni după naștere, când a fost luat în evidență în Clinica de Pediatrie, a fost diagnosticat cu ITU cu E.coli, deși s-a efectuat corect antibiopprofilaxia, după antibiogramă cu Sumetrolim, pacientul a mai prezentat alte episoade de ITU cu proteus de 3 ori, klebsiella și iar E.coli de 2 ori. La vârsta de 2 luni s-a efectuat cistografia retrogradă și scintigrafia renală care a evidențiat RVU bilateral de gradul IV. Istoricul bolii precizează că pacientul a fost diagnosticat antenatal cu hidronefroză bilaterală, la vârsta de 2 luni a fost diagnosticat cu prima infecție de tract urinar cu E.coli și a fost introdus în tratamentul de profilaxie a recidivelor infecțiilor urinare, după tratamentul corect al puseului acut. Dat fiind gradul mare de reflux, gradul IV bilateral, recidivele ITU sub antibiopprofilaxie corect administrată, se internează pentru tratament chirurgical prin injectare endoscopică cu DEFLUX. La examenul clinic constatăm un copil cu dezvoltare staturoponderală normală (talie=81 cm, greutate=11 kg), cu tegumente normal colorate. La examenul aparatului uro-genital, constatăm prezența unor micțiuni spontane, fără alte modificări patologice.

Investigațiile paraclinice de laborator au evidențiat în dinamică cu ocazia internărilor: Hemoglobina =12,3 g/dl - 12,5g/dl – 12,4g/dl, Numărul de leucocite = 14730/mm³- 12800/mm³ - 33700/mm³ - 9800/mm³ cu predominanță de granulocite,VSH = 19 mm/h - 13 mm/h - 34 mm/h - 7 mm/h. Proteina C reactivă pozitivă în dinamică, negativă la ultima internare, Ureea sanguină= 0,24 g‰ și creatinina serică=0,61 mg/dl, normale în dinamică, Examenul sumar de urină cu leucocite foarte frecvente, nitriți pozitivi, ph 5, dar normal la internarea actuală. Urocultura a fost sterilă la această internare. Explorările imagistice inițiale au evidențiat:

- 1.Ecografia renovezicală a evidențiat ureterohidronefroză gradul III bilaterală,
- 2.Cistografia retrogradă a evidențiat reflux vezicoureteral gradul IV bilateral la vârsta de 2 luni, iar cistografiile efectuate în dinamică au evidențiat același grad de RVU.

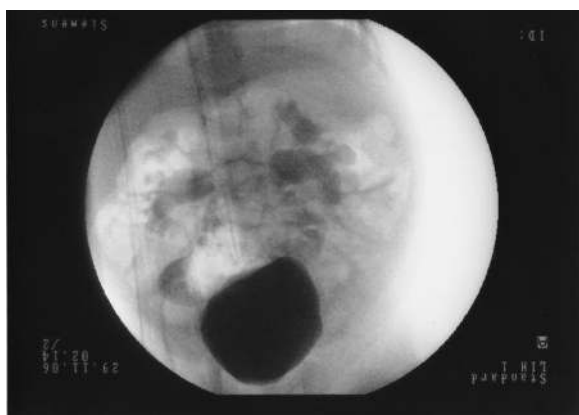


Fig.19



Fig.20

Fig.19-20. Cistografie retrogradă efectuată la vârsta de 2 luni care a evidențiat RVU ggradul IV.

3.Scintigrafia renală cu Tc DTPA efectuată la vârsta de 2 luni a evidențiat rinichiul drept perfuzat (40,3%), atinge un maxim de captare (52,1%) la 16 min de la injectare, elimină o cantitate redusă de radiotrasor, curba filtrării glomerulare fiind în platou. Prezintă stază în calicele mijlociu. Prezintă mici episoade de reflux pielocaliceal pe toată durata studiului. Ureterul drept dilatat, prezintă stază începând cu min 12 până la sfârșitul investigației. Rinichiul stâng perfuzat (59,7%, atinge un maxim de captare (47,9%) la 27 min de la injectare. Acumulează lent trasorul, curba filtrării glomerulare fiind ascendentă. Prezintă mici episoade de reflux pielocaliceal pe toată durata studiului. Ureterul stâng

prezintă stază în 1/3 inferioară. Filtrare glomerulară= 67 ml/min (rinichi drept=34,9 ml/min, rinichi stâng=32,1 ml/min).

S-a decis asocierea tratamentului chirurgical cistoscopic, de injectare submucoasă cu DEFLUX. S-a practicat cistoscopie, care a evidențiat meaturi ureterale beante în „stadin de fotbal”, ocazie cu care s-a efectuat tratamentul endoscopic al RVU prin injectare submucoasă de DEFLUX – 2 fiole, cateter uretro-vezical pentru 24 de ore. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, în condiții de afebrilitate, suprimarea sondei Foley efectuându-se la 48 de ore postoperator. S-a recomandat continuarea antibioprolaxiei postoperator cu Sumetrolim, doză unică seara.

La 3 zile postoperator s-a efectuat ecografie pentru controlul substanței injectate și s-au observat nodulii de injectare postoperator.

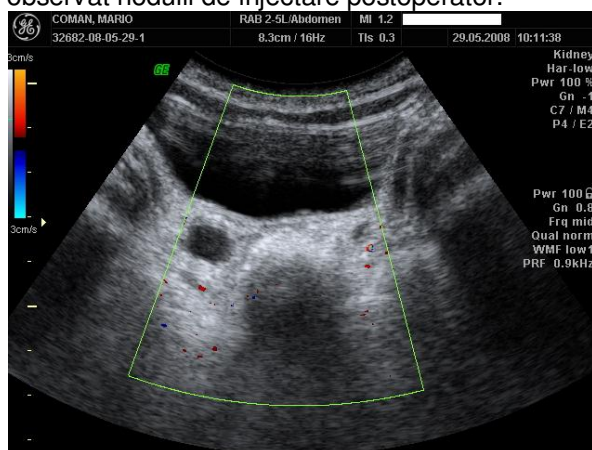


fig.21.noduli de injectare evidențiați postoperator

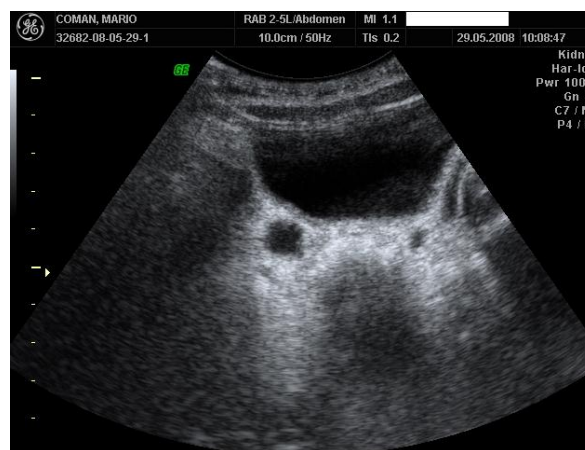


Fig.22. noduli de injectare evidențiați postoperator

La 3 luni postoperator s-a efectuat cistografia retrogradă de control care a evidențiat dispariția RVU pe dreapta, și diminuarea RVU pe stânga la gradul III, scintigrafia renală care a evidențiat ameliorarea filtrării glomerulare. Scintigrafia renală de control efectuată la 3 luni postoperator cu TcDTPA a evidențiat rinichiul drept perfuzat (49,3%), atinge un maxim de captare (67,8%) la 21 min de la injectare, curba filtrării glomerulare fiind ascendentă. Prezintă multiple episoade de reflux pielocaliceal. Prezintă stază în bazinet până la sfârșitul studiului. Ureterul drept dilatat, prezintă stază începând cu min 10 până la sfârșitul investigației. Rinichiul stâng perfuzat (50,7%, atinge un maxim de captare (32,2%) la 23 min de la injectare. Acumulează lent trasorul, curba filtrării glomerulare fiind ascendentă. La sfârșitul investigației reține în parenchim o cantitate redusă de trasor. Ureterul stâng nu se vizualizează. Filtrare glomerulară= 85,1 ml/min (rinichi drept=57,7 ml/min, rinichi stâng=27,4 ml/min).

S-a introdus în programul de profilaxie a recidivelor ITU, imediat postoperator, prin administrarea de Zinat, suspensie 125mg/5ml, 2,5 ml/zi seara, 10 zile/lună, negram ¼ tb/zi seara 10 zile/lună, sumetrolim 25mg trimetoprim/5ml, 3,5 ml/zi seara 10 zile/lună, cu controlul lunar al uroculturilor, și cu monitorizare clinică și paraclinică de laborator la 3 luni. În toată această perioadă pacientul nu s-a prezentat decât la 2 internări, bilanțul efectuat atunci a evidențiat 2 episoade de ITU una cu proteus și una cu E.coli, tratate corect, 14 zile, cu Cefort 1g/zi 3 zile în Clinica de Pediatrie, și Cedax suspensie 3ml/zi 11 zile ambulator, iar modificările ecografice au fost staționare.

Ulterior s-a efectuat cura fimoziei asociate, continuându-se antibioprolaxia cu Sumetrolim 5ml/zi seara încă 1 an, cu controlul lunar al uroculturilor, și cu monitorizare la 3 luni clinică și paraclinică de laborator. Nu s-au mai înregistrat episoade noi de ITU. Din motive tehnice nu s-a mai putut efectua cistografie de control până în momentul actual.

Ecografiile abdominale efectuate în dinamică au evidențiat diminuarea ureterohidronefrozei, ultima ecografie efectuată în mai 2012, a evidențiat un rinichi drept = 9,3/3,6 cm, cu hidronefroză gradul I (diametrul anteroposterior al bazinetului – 10,8mm), și un rinichi stâng = 8,2/3 cm, cu hidronefroză gradul I (diametrul anteroposterior al bazinetului – 13mm).

Fiind monitorizat încă, acest pacient în vârstă de 6 ani, normal dezvoltat staturoponderal, care nu a mai prezentat nici un episod de ITU de 2 ani, efectuează la 3 luni bilanț clinic, paraclinic de laborator (examen sumar de urină, urocultură), și la 6 luni ecografie abdominală, fiind programat pentru repetarea cistografiei.



Fig.23.rinichiul stâng



Fig.24.rinichiul drept

Fig.119-120 Ecografia abdominală care evidențiază hidronefroză gradul I bilaterală, la 4 ani postoperator cu antibioprolifaxie corect administrată 2 ani postoperator.

Concluzie. Cazul evidențiază particularitățile de diagnostic și tratament la un pacient cu malformație renală – **hidronefroză congenitală bilaterală diagnosticată antenatal asociată cu RVU, evidențiat prin ITU la vârsta de 2 luni.**

Concluzii

1. Refluxul vezicoureteral face parte din grupul malformațiilor renourinare obstructive, care sunt deosebit de grave, deoarece nerecunoscute la timp sau recunoscute dar tratate necorespunzător, duc la distrugerea morfologică și funcțională a rinichiului. ITU nespecifice, deși infecții simple la prima vedere, sunt adevărate probleme de diagnostic clinic și paraclinic mai ales la sugari și copii mici.
2. ITU nespecifice ascund de multe ori un RVU, asocierea lor agravând prognosticul funcției renale a viitorului adult. Refluxul vezicoureteral se întâlnește într-o proporție de 30-59% la copii cu infecții urinare, netratate putând evolua de la remitere spontană la leziuni severe și ireversibile la nivelul tractului urinar superior.
3. Rezoluția spontană se întâlnește în 87,5% din cazuri în RVU de gradul I, 63% în gradul II, 53% în gradul III, 33% în gradul IV.
4. În această lucrare am ales să studiez un număr de 194 de pacienți internați în spitale din țara noastră pentru infecții de tract urinar nespecifice simple sau pe un fond de reflux vezicoureteral. Primul lot de 124 de copii, au fost internați în trei spitale din țară, în Secția 1 a Clinicii de Chirurgie Pediatrică din Spitalul Clinic de Urgență Copii „Grigore Alexandrescu” din București – 38 de cazuri, în Clinica de Pediatrie a Spitalului de Copii „Sfânta Maria” din Iași – 59 de cazuri și Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța – 27 de cazuri, unde îmi desfășor activitatea. De asemenea au fost incluși în studiu 70 de copii Internați în Spitalul Clinic Județean Constanța pentru un prim puseu de ITU nespecifică dovedit imagistic că nu asociază RVU, pentru a compara caracteristicile clinice și paraclinice ale acestor copii cu lotul de 124 de copii ce asociau și RVU. Studiul a fost efectuat pe o perioadă de 8 ani (2004-2011).
5. Lucrarea a fost structurată pe 2 mari studii critice retrospective. *Primul studiu* a comparat 2 loturi astfel: lotul 1 de 70 de copii cu ITU nespecifice simple, ce nu asociau RVU cu lotul 2 al celor 124 de copii cu ITU și RVU. *Al doilea studiu* a realizat o paralelă, analizând cel de-al doilea lot de 124 de cazuri cu ITU și RVU, încercând să stabilească niște caracteristici pentru

- fiecare centru universitar în parte. Am studiat, un sublot de copii tratați medical pentru profilaxia recidivelor infecțiilor urinare în condițiile existenței refluxului vezicoureteral după diagnosticarea certă a infecțiilor de tract urinar, și un sublot de copii care după o perioadă de urmărire sub tratament medical corect condus, au beneficiat și de tratament chirurgical.
6. Simptomele cele mai des întâlnite au fost simptomele de infecție urinară acută febrilă asociată cu grețuri și vărsături, paloare cutaneo-mucoasă, hipotrofie staturoponderală, la copilul mare adăugându-se durere lombară și disurie.
 7. Evaluarea a fost obligatorie în infecțiile tractului urinar cu bacteriurie semnificativă sau cu uroculturi pozitive cu (peste 100 000 UFC/ml), însoțită de examenul clinic și măsurarea tensiunii arteriale și evaluare paraclinică de laborator (uree sanguină, creatinină serică, VSH, fibrinogen, PCR), evaluarea imagistică (prin ecografia aparatului urinar, cistografie retrogradă și/sau micțională, urografie intravenoasă, scintigrafie renală).
 8. Orice ITU trebuie diagnosticată corect și în cazul evidențierii unor semne clinice și paraclinice sugestive necesită includerea într-un protocol de diagnostic al RVU. Sindroamele febrile la sugar și copilul mic care au fost suspectate de infecție urinară au evidențiat la urocultură o etiologie dominată de E.coli (în proporție de 50% în lotul cu ITU și RVU, și 45,6% în lotul cu ITU simple). În lotul cu ITU asociat cu RVU am constatat un procent de 20% cazuri cu asocieri microbiene (enterobacter, proteus, klebsiela, streptococ de grup D, pseudomonas și E.coli).
 9. Infecția urinară poate fi prevenită în RVU prin antibioticoterapie (terapia episodului acut și antibiopprofilaxie), ce face ca RVU să se poată remite spontan până la vârsta de 3 ani prin alungirea submucoasă a ureterului odată cu creșterea copilului.
 10. Ecografia antenatală și neonatală trebuie să devină obligatorie în practica medicală din România fiind cea mai facilă posibilitate de diagnosticare precoce a malformațiilor congenitale ale aparatului urinar ale copilului.
 11. RVU diagnosticat în perioada neonatală pe baza hidronefrozei fetale diagnosticată ecografic are cele mai mari șanse de dispariție spontană indiferent de gradul refluxului, prin tratamentul corect al infecțiilor urinare și profilaxia cu antibiotice a recidivelor.
 12. RVU de gradul I și II nu necesită tratament chirurgical, ele se remit sub tratamentul corect cu antibiotice. În faza acută a ITU s-au efectuat tratamente cu antibiotice în funcție de urocultura cu antibiogramă – majoritatea infecțiilor urinare fiind cu germeni gramnegativi, principalele antibiotice administrate au fost cefalosporinele, gentamicina, trimetoprimul-sulfametoxazolul.
 13. În studiul efectuat s-au obținut rezultate bune cu antibioterapia de lungă durată, pentru profilaxia recidivelor infecțiilor urinare, 1/3 din doză, administrate seara în doză unică. Am utilizat – trimetoprim-sulfametoxazol (2mg/kg/zi), cefaclor (10-15 mg/kg/zi), nitrofurantoin (2mg/kg/zi), acid nalidixic (5mg/kg/zi), administrate până la remiterea RVU după intervenția chirurgicală, iar în cazul RVU secundare permanent. Alături de antibiopprofilaxie s-au asociat măsuri suplimentare (bună hidratare, micțiuni frecvente la intervale regulate, toaletă corectă perineală, evitarea constipației, iar în cazul vezicii neurogene s-a asociat administrarea de Driptane.
 14. Monitorizarea copiilor cu RVU care asociau ITU s-a efectuat prin uroculturi efectuate lunar 3 luni(sau în orice puseu febril), apoi la 3 luni când s-a efectuat și bilanț paraclinic (hemoleucogramă, uree sanguină, creatinină serică, probe inflamatorii, examen sumar urină, urocultură, ecografie a aparatului urinar). Aprecierea RVU prin cistografie retrogradă s-a efectuat la un interval de 6 luni-1an), iar aprecierea funcției renale prin scintigrafie radioizotopică, acolo unde a fost posibil la 1-2 ani. Vârsta maximă de așteptare a fost de 10-11 ani pentru RVU.
 15. Tratamentul RVU exclusiv medical, a înregistrat o rată de vindecare a RVU de 31,08%, cu mențiunea că 82,6% din cazurile de RVU aveau o vârstă sub 3 ani, vârstă la care se maturează joncțiunea vezicoureterală.
 16. Injectarea endoscopică subureterală de materiale de implant s-a efectuat la 31 de copii, (1 caz din Iași, 1 caz din Constanța și 29 din București), cu rate de vindecare de 44,44% după

prima injectare și 48,14% după a doua injectare. Aplicată în România în trend ascendent în ultimii ani, în anii 2010-2011, prin folosirea substanței tip VANTRIS la injectare (12 copii), rata de succes ajunge până la 91%.

17. Tratamentul chirurgical de reimplantare antireflux s-a efectuat în 19 cazuri cu RVU primar, prin tehnica Cohen în 16 cazuri (10 la București, 4 la Constanța și 2 la Iași), tehnica Politano în 2 cazuri la Iași și tehnica Lich-Gregoire într-un caz la București. Rata de succes a fost de 73,69%, cu diminuarea RVU în 42,09% și remiterea RVU în 31,6% din cazuri. În nici o clinică din cele studiate nu s-au folosit încă tehnici de corecție endoscopică mixte – transuretrale și transcutaneovezicale.
18. RVU impune un diagnostic precoce, corect, precis pentru fiecare caz în parte, pacientul beneficiind de un tratament individualizat pentru fiecare caz, în funcție de gradul refluxului și de complicațiile lui secundare.
19. La diagnosticul, tratamentul și monitorizarea ulterioară a RVU trebuie să participe o echipă medicală complexă formată din medic de familie, neonatolog, pediatru, chirurg pediatru, urolog, ginecolog, medic de laborator, medic radiolog și de imagistică medicală.
20. Infecțiile urinare adăugate RVU duc la scleroatrofie renală, hipertensiune arterială și insuficiență renală cu evoluție nefastă în ciuda posibilităților actuale de dializă sau transplant renal.
21. Consider importantă formarea de nuclee medicale multidisciplinare în principalele clinici universitare (regionale) pentru rezolvarea corectă a malformațiilor aparatului urogenital ale copilului, care subapreciate pot duce la compromiterea stării de sănătate a populației infantile.
22. Competența medicilor români dublată de o bază materială corespunzătoare va fi capabilă să rezolve multiplele probleme pe care le ridică malformațiile congenitale ale aparatului urogenital, și implicit în cazul nostru RVU, în practica pediatrică de la noi din țară.

Bibliografie selectivă

1. ALTUNG Ugur, CAKAN Murat, YILMAZ Sevgin et al.: *Are there predictive factors for the outcome of endoscopic treatment of grade III-V vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid in children?* Pediatric Surgery International, Volume 23, January 2007, p. 585-589
2. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Quality improvement, Subcommittee of Urinary Tract Infection. Clinical Practice Guidelines of the American Academy of Pediatrics, eds 1999;103:p. 843-852
3. ASHCRAFT Keith W.: *Pediatric Surgery*. Ed. a 3-a, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York s.a., 2000
4. ATAEI Neamatollah, MADANI Abbas, HABIBI Reza: *Evaluation of acute pyelonephritis with DMSA scans in children presenting after the age of 5 years*. Pediatric Nephrology, Volume 20, August 2005, p. 1439-1444
5. BĂLGĂRĂDEAN M. – *Refluxul vezico-ureteral*. Revista Română de Pediatrie, vol.LV, nr.1, 2006, p.44-53
6. BĂSCĂ Ion: *Refluxul vezico-ureteral la copil*. Editura Științifică, București, 1998
7. BELMAN, King, Kramer(eds.), *Clinical Pediatric Urology London England*, Martin Duntz Ltd, p 753, 2002
8. BERROCAL Teresa, PINILLA Inmaculada, GUTIERREZ Julia, et al. : *Mild hydronephrosis in newborns and infants : can ultrasound predict the presence of vesicoureteral reflux*. Pediatric nephrology, Volume 22, 2007, p. 91-96
9. BIGGI Alberto, DARDANELLI Lorenzo, CUSSINO Paolo et. al.: *Prognostic value of the acute DMSA scan in children with first urinary tract infection*. Pediatric Nephrology, Volume 16, April 2001, p. 800-804
10. CALLEWAERT PR.: *What is new in surgical treatment of vesicoureteric reflux?* Eur J Pediatr. 2007 Aug;166(8), p.763-768.
11. CATTELL W.R.: *Infections of the Kidney and Urinary Tract*. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, 1996
12. CHERTIN, Boris, SOLARI Valeria, REEN J. Denis, et al.: *Up-regulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene expression induces tubulointerstitial injury in reflux nephropathy*. Pediatric Surgery International, Volume 18, 2002, p. 635 – 639,
13. CHIRIAC Babei Gheorghe *Refluxul Vezicoureteral la Copil – Focșani 2007*
14. CHIRIAC-BABEI GHEORGHE: *Refluxul vezicoureteral in practica pediatrică*.Pediateru.ro, anul IV, nr.10, 2008, p.18-23
15. CLEPER Roxana, KRAUSE Irit, EISENSTEIN Bella et al.: *Prevalence of vesicoureteral Reflux in Neonatal Urinary Tract Infection*. Clinical Pediatrics, Volume 43, Issue 7, September 2004, p. 619-625
16. DARGE Kassa, RIEDMILLER Hubertus : *Current status of vesicoureteral reflux diagnosis*. World Journal of Urology, Volume 22, 2004, p. 88-95,
17. DARGE Kassa: *Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography*. Pediatric Nephrology, Volume 17, 2002, p. 52 – 60, (A- IMAG – 8).
18. ELDER Jack S, SHAH Manan B, BATISTE LaKeasha R. et al.: *Part 3: Endoscopic injection versus antibiotic prophylaxis in the reduction of urinary tract infections in patients with vesicoureteral reflux*.Current Medical Research and Opinion Vol. 23, Suppl. 4, 2007, p. 815-820
19. ELLSWORTH Pamela I, CENDRON Marc, MCCULLOUGH F. Maureen: *Surgical Management of Vesicoureteral Reflux*. Association of Operating Room Nurses. AORN Journal, Volume 71, March 2000, Issue 3, p. 498-513
20. GALIA M., Midiri M., PENNISI F. et. al.: *Vesicoureteral reflux in young patients: comparison of voiding color Doppler US with echo enhancement versus voiding cystourethrography for diagnosis or exclusion*. Abdominal Imaging, Volume 29, January 2004, p. 303-308
21. GHIRO L., CRACCO A.T., SARTOR M. et al.: *Retrospective Study of Children with Acute Pyelonephritis.Evaluation of Bacterial Etiology, Antimicrobial Susceptibility, Drug Management and Imaging Studies*. Pediatric Nephrology, Volume 90, Issue 1, January 2002, p. 8-15
22. GIL VERNET S. : *Anatomie et physiologie de la junction uretero-vesicale. Sphincter ureteral prevesical*. Urologia Internationalis, Volume 27, 1972, p. 310-315
23. GOLDMAN M., BISTRITZER, T. : *The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux*. Clinical Pediatrics, Volume 40, Issue 3, Mar. 2001, p. 177
24. GORELICK, M, and SHAW, KN: *Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysys*. Pediatrics, 1999; 104, e54,
25. HAFERKAMP A, Möhring K, Staehler G, Dörsam J. *Pitfalls of repeat subureteral bovine collagen injections for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux*. J Urol. 2000;163(6): 1919-21. HENSLE Terry W., GROGG Amy L.: *Part 1: Vesicoureteral reflux treatment: the past, present, and future*. Current Medical Research and Opinion, Volume 23, Suppl 4, 2007, S1-S5
26. HENSLE Terry W., HYUN Grace, GROGG Amy L. Et al.: *Part 2: Examining pediatric vesicoureteral reflux: a real-world evaluation of treatment patterns and outcomes*. Current Medical Research and Opinion, Vol. 23, Suppl. 4, 2007, S7-S13
27. HOBERMAN, A, and WALD, ER, REYNOLDS, EA, et al: *Pyuria și bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever*. J Pediatr 1994; 124(4): p.513-519
28. HOBERMAN, A, and WALD, ER: *Urinary tract infection in febrile children*. Pediatr Infect Dis J, 1997
29. HOBERMAN, A, CHAO, HP, KELLER, DM et al: *Prevalence of urinary tract infection in febrile infants*. J. Pediatr, 1993; 123, p. 17-23

30. HOLCOMB George W. Jr : *Complete nonunion of the ureterovesical junction with preservation of renal function* : R. Hedden, J. Wacksman, and C. Sheldon. *J Urol* 151:1361-1362, (May), 1994, *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 29, Issue 11, November 1994, p.1510.
31. HUTCH J.A.. *Theory of maturation of the intravesical ureter*. *The Journal of Urology*, Volume 86, 1961, p. 534
32. HUTCH J.A.. *Vesicoureteral reflux in the paraplegic case and correction*. *The Journal of Urology*, Volume 68, 1952, p. 457
33. HYUNG Eun Yim, MIN Ji Jung, Byung Min Choi, et al. : *Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system on the development of primary vesicoureteral reflux*. *American Journal of Nephrology*, Volume 24, 2004, p. 178-187,
34. ILYAS Mohammad, MASTIN Suzanne T., RICHARD George A.: *Age-related radiological imaging in children with acute pyelonephritis*. *Pediatric Nephrology*, Volume 17, 2002, p. 30-34
35. IONESCU S., Țirlea S. *Considerente privind tratamentul endoscopic al refluxului vezicoureteral la copil*. *Rev. Chirurgia* (2001) 106, p. 259-263
36. JIANG Songshan, GITLIN Jordan, FANG-MING Den, et al. : *Lack of major involvement of human uroplakin genes in vasicoureteral reflux: Implications for disease heterogeneity*. *Kidney International*, Volume 66, 2004, p. 10-19,
37. KANEKO Kazunari; OHTOMO Yoshiyuki, Shimizu Toshiaki et al.: *Antibiotic prophylaxis by low-dose cefaclor in children with vesicoureteral reflux*. *Pediatric Nephrology*, Volume 18, April 2003, p. 468-470
38. KANELLOPOULOS Theodoros A., SALAKOS Christos, Spiliopoulou Iris et. al.: *First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study*. *Pediatric Nephrology*, Volume 21, June 2006, p. 1131-1137
39. KANWAL K KHER, H WILLIAM SCHNAPER, SUDESH PAUL MAKKER *Clinical pediatric nephrology*. Ed. a 2-a, Informa Healthcare, Milton Park, 2007
40. KAPLAN Bernard S., MEYERS Kevin E.C.: *Pediatric Nephrology and Urology: The requisites in pediatrics*. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2004
41. KELLY Helena, ENNIS Sean, YONEDA Akihiro, et al. : *Uroplakin III is not a major candidate gene for primary vesicoureteral reflux*. *European Journal of Human Genetics*, Volume 13, 2005, p. 500-502,
42. KONDA Ryuichiro, KAKIZAKI Hideiro, NAKAI, Hide, et al.: *Urinary concentrations of alpha-1-microglobulin and albumin in patients with reflux nephropathy before and after puberty*. *Nephron*, Volume 92, Issue 4, Dec. 2002, p. 812.
43. KOSLOWE Oren, FRANK Rachel, GAUTHIER Bernard et al.: *Urinary tract infections, VUR, and autosomal dominant polycystic kidney disease*. *Pediatric Nephrology*, Volume 18, June 2003, p. 823-825
44. KOYLE Martin A., CALDAMONE Anthony A.: *Part 4: Considerations regarding the medical management of VUR: what have we really learned?* *Current Medical Research and Opinion*, Vol. 23, Suppl. 4, 2007, S21-S25
45. LU Weining, EERDE Albertien M. van, FAN Xueping, et al. : *Disruption of ROBO2 Is Associated with Urinary Tract Anomalies and Confers Risk of Vesicoureteral Reflux*, *The American Journal of Human Genetics*, Volume 80, Issue 4, April 2007, p. 616-632.
46. LUCAN, Mihai (red.) : *Tratat internațional de tehnici chirurgicale urologice : Partea a II-a*. Editor Societate Română de Boli Genito-Urinare, Cluj-Napoca, 1996
47. NEAMATOLLAH Ataei, ABBAS Madani, SEYED Taher Esfahni, et al. : *Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux*. *Pediatric Nephrology*, Volume 19, 2004, p. 1127-1131,
48. NOTLEY R. G. : *The structural basis for normal and abnormal ureteric motility*. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, Volume 19, 1991, p. 250
49. NUUTINEN Matti, UHARI Matti: *Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year*. *Pediatric Nephrology*, Volume 16, January 2000, p. 69-72
50. OHTOMO Yoshiyuki, NAGAOKA Rieko, KANEKO Kazunari, et al. : *Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in primary vesicoureteral reflux*. *Pediatric Nephrology*, Volume 16, 2001, p. 648-652, (A-Gen-4).
51. OLBING Hermann, SMELLIE Jean M., JODAL Ulf et al.: *New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment*. *Pediatric Nephrology*, Volume 18, October 2003, p. 1128-1131 (A-T-3)
52. ORELLANA Pilar, BAQUEDANO Paulina, RANGARAJAN Venkatesh, et al.: *Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux*. *Pediatric Nephrology*, Volume 19, 2004, p. 1122 – 1126, (A – NR – 2).
53. PAPACHRISTOU Fotis, PRINTZA Nicoleta, DOUMAS Argyrios, et al. : *Urinary bladder volume and pressure at reflux as prognostic factors of vesicoureteral reflux outcome*. *Pediatric Radiology*, Volume 34, 2004, p. 556-559, (A-IMAG-3).
54. PAPILIAN Victor: *Anatomia omului: Volumul II: Splanhnologia*. Ed. a 10-a, Editura Bic All, București, 2001
55. PENIDO SILVA José Maria, DINIZ José Silvério S. , OLIVEIRA Eduardo A. , BAHIA CARDOSO Luís Sérgio, et al. : *Features of primary vesicoureteral reflux and renal damage in children at a single institution in Brazil from 1969 to 1999*. *International Urology and Nephrology*, Volume 35, Issue 2, 2005, p. 161-167,
56. PENIDO SILVA José Maria, OLIVIERA Eduardo Araujo, SANTOS DINIZ, et al. : *Clinical course of prenatal detected primary vesicoureteral reflux*. *Pediatric Nephrology*, Volume 21, 2006, p. 86-91.
57. PENIDO SILVA Jose Maria, SANTOS DINIZ Jose Silverio, SIMOES SILVA Ana Cristina, et al.: *Predictive factors of chronic kidney disease in severe vesicoureteral reflux*. *Pediatric Nephrology*, Volume 21, 2006, p. 1285 – 1292,
58. POLITANO V.A. : *Vesicoureteral reflux in children*. *JAMA*, Volume 172, 1960, p. 1252
59. POP A. *Rolul ecografiei de contrast intravezical în diagnosticul refluxului vezico-ureteral*. 2012. regina Maria.ro
60. POPESCU V, ARION C, DRAGOMIR D – *Infecțiile tractului urinar*. În: Popescu V (ed): *Tratat de Pediatrie*, Vol III, cap 1.1.1, p 183-310, Editura Medicală, București 1985.

61. POPESCU V, ARION C, Dragomir D – *Refluxul vezico-ureteral (RVU)*. În: Popescu V (ed): *Tratat de Pediatrie*, Vol III, cap 1.6.6.3, p 187-190, Editura Medicală, București 1985.
62. PROESMANS Willem : Continuing medical education : introducing four papers on vesicoureteral reflux. *Pediatric Nephrology*, Volume 22, 2007, p. 785-787.
63. PURI P, Pirker M, Mohanan N, Dawrant M, Dass L, Colhoun E. *Subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in the management of high grade vesicoureteral reflux*. *J Urol*. 2006;176(4 Pt 2):1856-9; discussion 1859-60
64. PURI P, O'Donnell B. *Correction of experimentally produced vesicoureteric reflux in the piglet by intravesical injection of Teflon*. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984. P.5-7
65. RACHMIEL Marianna, ALADJEM Mordechay, STARINSKY Ruth et. al.: *Symptomatic urinary tract infections following voiding cystourethrography*. *Pediatric Nephrology*, Volume 20, July 2005, p. 1449-1452
66. SADLER T.W.: *Langman's Medical Embriology*. Ed. a 8-a, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York s.a., 2000
67. SCHULMAN C. C. : *Les implantations ectopiques de l'ureter*. *Acta Urologica Belgica*, Volume 40, Issue 2, 1972, p. 249-303
68. SCOTT Jes : *A critical appraisal of the management of ureteric reflux*. *Problems in pediatric urology*, Amsterdam: Excerpta Medica, 1972: p.271–98.
69. SHAW, KN, GORELICK, M, McGOWAN, KL, et al: *Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department*. *Pediatrics*, 1998; 102, e16
70. SINESCU I., GLUCK, G.: *Tratat de urologie: Volumul I*. Ed. I-a, Editura Medicală, București, 2008
71. SU Jin Cho, SEUNG Joo Lee: *ACE gene polymorphism and renal scar in children with acute pyelonephritis*. *Pediatric Nephrology*, Volume 17, 2002, p. 491 – 495,
72. SZALO L., et al. : *Evaluarea urmărilor anomaliilor joncțiunii ureterovezicale*. *BJU*, Volum 71(11), 1993, p. 63-67
73. TADA Masaru, JIMI Shiro, HISANO Satoshi, et al.: *Histopathological evidence of poor prognosis in patients with vesicoureteral reflux*. *Pediatric Nephrology*, Volume 16, 2001, p. 482 – 487,
74. TANAGHO EA., MEYERS TN., SMITH DR. : *The trigon: anatomical and physiological consideration*. *BJU*, Volume 35, 1963, p. 161
75. TEMIZ Y, TARCAN T, ÖNOL FF, ALPAY H. & ŞİMŞEK F : *The efficacy of Tc99m dimercaptosuccinic acid (Tc-DMSA) scintigraphy and ultrasonography in detecting renal scars in children with primary vesicoureteral reflux (VUR)*. *International Urology and Nephrology*, Volume 38, 2006, p. 149-152,
76. TOMBESI Marcela, FERRARI M. Celia, BERTOLOTI J. Juan: *Renal damage in refluxing and non-refluxing siblings of index children with vesicoureteral reflux*. *Pediatric Nephrology*, Volume 20, 2005, p. 1201 – 1202,
77. ȚURCANU L., Sabău I.: *Nefrologie pediatrică*, ed. medicală, București 1977, p.7-30
78. VASAMA-LAHDES Tuija, NISKANEN Kaija, RONNHOLM Kai: *Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 21, June 2006, p. 2491-2497 ,
79. WALKER RD. *Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children*. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, eds. *Adult and Pediatric Urology*. 3rd ed. Mosby-Year Book; 1996:2259-96.