

O P I S Y P R Z Y P A D K Ó W **C A S E R E P O R T S**

©Borgis

*Joanna Załęska-Ponganis^{1,2}, Magdalena Wolska², Marta Gromek², Teresa Jackowska^{1,2}**Czy obecność wrodzonej wady układu moczowego determinuje obraz kliniczny zakażenia układu moczowego u dzieci? Analiza przypadków******Does the presence of congenital anomalies of the kidney and urinary tract determine the clinical course of urinary tract infection in children? Case analysis**¹Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Teresa Jackowska, prof. nadzw. CMKP²Kliniczny Oddział Pediatriczny, Szpital Bielański im. ks. J. Popiełuszki, Warszawa
Ordynator Oddziału: dr hab. med. Teresa Jackowska, prof. nadzw. CMKP**Słowa kluczowe**

urosepsa, przewlekła choroba nerek

Keywords

urosepsis, chronic kidney disease

**Konflikt interesów
Conflict of interest**Brak konfliktu interesów
None**Adres/address:***Joanna Załęska-Ponganis
Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego
ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa
tel. +48 (22) 864-11-67
joanna.zaleska-ponganis@cmkp.edu.pl**S t r e s z c z e n i e**

Zakażenia układu moczowego (ZUM) należą do najczęstszych zakażeń bakteryjnych u dzieci. Z uwagi na zwykle niespecyficzne objawy kliniczne rozpoznanie ZUM może sprawiać trudności. Im młodsze dziecko, tym objawy są mniej swoiste. Gorączka bez widocznego w badaniu przedmiotowym ogniska infekcji zawsze powinna obliwować do podejrzenia ZUM. Wczesne rozpoznanie ZUM jest bardzo istotne, bo często jest pierwszą kliniczną manifestacją wrodzonych wad nerek i dróg moczowych (CAKUT). Opóźnienie diagnozy, zwłaszcza w grupie pacjentów najmłodszych, zwiększa prawdopodobieństwo uogólnienia infekcji. Ryzyko to wzrasta dodatkowo u chorych z zastojem moczu w drogach moczowych. Urosepsa oraz ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek (OOZN) o ciężkim przebiegu mogą być przyczyną ostrego uszkodzenia nerek (AKI) oraz powodować powstanie utrwalonych zmian w mięszu nerek, skutkujących rozwojem przewlekłej choroby nerek (CKD). Prawdopodobieństwo powstania zmian pozapalnych w nerkach jest większe u dzieci z CAKUT. W pracy przedstawiono analizę dwóch przypadków klinicznych dzieci z ZUM w odniesieniu do statusu anatomicznego układu moczowego.

S u m m a r y

Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common infections in children. Due to often nonspecific clinical symptoms, the diagnosis of UTI may be difficult. The younger the child, the less specific the symptoms are. Fever with no visible outbreak of infection should always suggest infectious background in the urinary tract. Early diagnosis of UTI is very important, as it is often the first clinical manifestation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). Diagnosis delays, especially in younger patients, increase the likelihood of generalized infection. This risk is further increased in patients with urinary retention in the urinary tract. Urosepsis and severe acute pyelonephritis (AP) can cause severe kidney damage (acute kidney injury – AKI) and permanent changes in the kidney parenchyma, resulting in chronic kidney disease (CKD). The likelihood of renal scarring is higher in children with CAKUT. The study presents an analysis of two clinical cases of UTI in children with regard to the anatomical status of the urinary tract.

WSTĘP

Układ moczowy jest jedną z najczęstszych lokalizacji zakażeń bakteryjnych u dzieci (1-4). Mimo że zachorowania na zakażenia układu moczowego (ZUM)

nie stanowią problemu epidemicznego, ich rozpoznanie i niezwłoczne właściwe leczenie jest bardzo ważne. Niezwykle istotna jest bowiem świadomość postrzegania ZUM u dzieci nie tylko jako problemu infekcyjnego,

**Praca wykonana w ramach grantu CMKP 501-1-20-19-17.

ale jako potencjalnego objawu wrodzonych wad nerek i dróg moczowych – CAKUT (ang. *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*). U 30% dzieci z ZUM zakażenie jest pierwszym objawem CAKUT (5).

Od 1997 roku zagadnieniem wad wrodzonych w polskiej populacji zajmuje się Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR), który od 2007 roku objął cały kraj i obecnie monitoruje niemal wszystkie urodzone w Polsce dzieci. Wrodzone wady rozwojowe występują u 2-4% noworodków, będąc zasadniczą przyczyną zgonów niemowląt (6). Nieprawidłowości anatomiczne dotyczące układu moczowego są stosunkowo łatwo rozpoznawalne i należą do często spotykanych zaburzeń rozwojowych. Stanowią około 50% wszystkich prenatalnie stwierdzanych anomalii i występują u 1% badanych ciężarnych (7). Należy jednak podkreślić, że nie zawsze stwierdzenie odchylenia w układzie moczowym płodu jest jednoznaczne z obecnością wady anatomicznej u dziecka. Przykładem jest niewielkiego stopnia wodonercze bez obecności uropatii zaporowej, w większości przypadków ustępujące już we wczesnym okresie po urodzeniu. Wśród przyczyn takiego stanu wymienia się kilkakrotnie większe przepływy w układzie moczowym płodu, skutkujące przemijającym poszerzeniem dróg moczowych (8, 9).

Wrodzone choroby układu moczowego są znaczącą przyczyną chorobowości i śmiertelności w populacji pediatrycznej. Nieprawidłowości rozwojowe układu moczowego mogą występować jako wady izolowane, współistnieć z anomaliami innych układów lub być składową w wielu zespołach lub sekwencjach uwarunkowanych genetycznie. Różnorodność fenotypowa CAKUT, na którą składają się wady mięszu nerek, dróg odprowadzających mocz, pęcherza i cewki moczowej jest spowodowana zaburzeniami na różnych etapach embriogenezy układu moczowego. Badania mające na celu poznanie podłoża molekularnego wrodzonych wad rozwojowych układu moczowego dają nadzieję na ustalenie genów odpowiedzialnych za poszczególne postaci CAKUT, sposobu dziedziczenia i być może w przyszłości terapii genowej. Diagnostyka prenatalna pozwala na wykrycie większości anomalii układu moczowego. Rozpowszechnienie badań ultrasonograficznych (USG) płodu przyczyniło się do wczesnego rozpoznawania CAKUT, które należą do najważniejszych czynników predysponujących do ZUM, zwłaszcza gdy przebiegają z zastojem moczu. U pacjentów z wadami układu moczowego powikłanymi urosepsą lub ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek (OOZN) o ciężkim przebiegu znacznie wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia zarówno ostrego uszkodzenia nerek – AKI (ang. *acute kidney injury*), jak i powstania utrwalonych zmian w mięszu nerek, skutkujących rozwojem przewlekłej choroby nerek – CKD (ang. *chronic kidney disease*) (10, 11).

OPISY PRZYPADKÓW

Pacjent 1 (IK)

Dwudziestośmiodniowy noworodek płci męskiej został przywieziony do Klinicznego Oddziału Pedia-

trycznego (KOP) Szpitala Bielańskiego przez zespół Pogotowia Ratunkowego z poradni Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) z podejrzeniem zapalenia płuc. W wywiadzie: 2,5 doby przed przyjęciem wzrost ciepłoty ciała do 39,4°C. Gorączka ustąpiła bez podawania leków. Po około 12 godzinach lekarz w POZ zalecił jedynie postępowanie objawowe (paracetamol) i wizytę kontrolną za 2 dni (!). Przez 2 doby chłopiec nadal wysoko gorączkował (39,4°C). Początkowo rodzice obserwowali dobrą reakcję na leki przeciwgorączkowe podawane co 12 godzin, dobre łaknienie w okresach bez gorączki. W kolejnych godzinach następowało postępujące pogarszanie stanu ogólnego, utrata apetytu, postępowanie. Mimo podawania paracetamolu co 6-8 godzin nie uzyskiwano normalizacji temperatury ciała. Zgodnie z zaleceniami wydanymi na pierwszej wizycie, po upływie 48 godzin rodzice zgłosili się do POZ na badanie kontrolne, skąd w trybie pilnym transportem medycznym dziecko zostało przewiezione do szpitala.

Chłopiec z ciąży pierwszej, powikłanej niedokrwistością u matki, urodzony drogą cięcia cesarskiego w 40. tygodniu ciąży (wskazania okulistyczne u matki), z masą ciała 4160 g, oceniony na 10 punktów w skali Apgar. Badanie ultrasonograficzne (USG) płodu było opisywane jako prawidłowe. Okres noworodkowy powikłany hiperbilirubinemią z maksymalnym stężeniem bilirubiny całkowitej 18,8 mg/dl w 5. dobie życia. Od 5. do 7. doby życia stosowano fototerapię. Z powodu szmeru skurczowego nad sercem wykonano badanie echokardiograficzne. Rozpoznano niedomykalność zastawki trójdzielnej II/III stopnia, wypadanie przedniego płatka zastawki dwudzielnej oraz przetrwały przewód Arancjusza. Wywiad rodzinny pod kątem nefrologicznym był nieobciążony.

Przy przyjęciu do KOP dziecko było w stanie ogólnym średnio ciężkim, zwracały uwagę: postępowanie, bledność powłok skórnych, obniżenie osiowego napięcia mięśniowego, osłabienie odruchów noworodkowych, tachypnoe 60/min, dyskretne wciąganie międzybrzy, tachykardia 170/min, szmer skurczowy nad sercem 2/6 w skali Levine'a, przepuklina pępkowa o średnicy 1 cm. Radiologicznie wykluczono zapalenie płuc. W badaniach laboratoryjnych wybitnie podwyższone wykładniki stanu zapalnego: prokalcytoniny (ang. *procalcitonin* – PCT), białka ostrej fazy (ang. *C-reactive protein* – CRP) oraz stwierdzono leukocytozę, małopłytkowość, niedokrwistość normocytarną, zaburzenia w układzie krzepnięcia, podwyższone stężenie mocznika przy prawidłowej wartości kreatyniny, wyrównaną kwasicyę metaboliczną, hiperbilirubinemię (tab. 1). Mocz uzyskany do badania w ocenie makroskopowej był mętny, zawierał wtręty, miał ostry nieprzyjemny zapach. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono masywny ropomocz i krwinkomocz, białkomocz (150 mg/dl) i obecność azotynów. Ze względu na skrajną małopłytkowość, ciężki stan dziecka, odstąpiono od nakłucia lędźwiowego. Na podstawie całości obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie urosepsy. Do leczenia włączono cefalosporynę III generacji i aminoglikozyd oraz stosowano nawodnienie dożylnie. W ciągu pierwszych

kilku godzin hospitalizacji obserwowano pogarszanie się stanu dziecka. Chłopiec był w stanie ogólnym bardzo ciężkim, prezentował objawy centralizacji krążenia, tachykardię 180-200/min, nieregularny płytki oddech, tachypnoe do 60/min, obniżenie saturacji (82-84%). W badaniach laboratoryjnych po 24 godzinach antybiotykoterapii stwierdzono narastanie stężenia PCT, utrzymywanie się małopłytkowości, postępującą anemizację wymagającą przetoczenia ubogoleukocytarnego napromienianego koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), nadal podwyższone było stężenie mocznika, fibrynogenu i D-dimerów (tab. 1). Wykonane w 2. dobie hospitalizacji badanie USG jamy brzusznej ujawniło nieprawidłowy obraz układu moczowego: znacznie powiększone nerki, w osi długiej 68-73 mm, o nieprawidłowym, częściowo zatartym zróżnicowaniu korowo-rdzeniowym, z obustronnym poszerzeniem układów kielichowo-miedniczkowych, z przewagą zmian w nerce prawej (nerka prawa: miedniczka w wymiarze przednio-tylnym (AP) 11 mm, kielichy 5 mm; nerka lewa: miedniczka AP 6 mm, kielichy 3-4 mm). Uwidoczniono nieznacznie poszerzony podmiedniczkowy odcinek prawego moczowodu 4-5 mm. Pęcherz moczowy miał gładkie zarysy i nie pogrubiałą ścianę. Mocz znajdujący się w prawej miedniczce i pęcherzu moczowym był niejednorodny i miał podwyższoną echogeniczność. Potwierdzono infekcję uogólnioną, a punktem wyjścia był układ moczowy. Z posiewów krwi dwukrotnie wyhodowano *Escherichia coli*, w posiewie moczu znamienna bakteriuria *Escherichia coli* 10⁶ CFU/ml, szczep wrażliwy na zastosowane empirycznie leczenie. Po 48 godzinach od wdrożenia leczenia przyczynowego uzyskano poprawę kliniczną.

Pacjent pozostawał w stanie ogólnym średnim stabilnym, miał prawidłową ciepłotę ciała, ciśnienie tętnicze krwi, diurezę. W 7. dobie antybiotykoterapii stwierdzono utrzymywanie się miernie podwyższonego stężenia PCT, normalizację pozostałych wskaźników stanu zapalnego (leukocytozy i CRP), liczby płytek krwi, stężenia mocznika oraz badania ogólnego moczu (tab. 1). W badaniu USG jamy brzusznej nerki nadal były powiększone, w osi długiej 68 mm, ale o prawidłowym zróżnicowaniu korowo-rdzeniowym, utrzymywało się niewielkie poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego nerki prawej: miedniczka AP 7 mm, kielichy do 3 mm oraz podmiedniczkowego odcinka prawego moczowodu 3-4 mm. Nieznaczne poszerzenie miedniczki nerki prawej AP 6 mm opisywano także w dniu wypisu do domu. Antybiotykoterapię cefalosporyną III generacji prowadzono przez 17 dób, aminoglikozydem 7 dób, następnie do czasu diagnostyki obrazowej (cystourethrografia mikcyjna – CUM) chłopiec otrzymywał profilaktykę przeciwbakteryjną (amoksycylina/kwas klawulanowy). Po 3 tygodniach od zakończenia leczenia wykonano CUM, w której stwierdzono lewostronny bierny i czynny odpływ pęcherzowo-moczowodowy I stopnia. W wykonanej po 6 miesiącach od zakończenia leczenia scyntygrafii dynamicznej nerek (^{99m}Tc etylenodwucysteina – EC) obraz i funkcja nerek były prawidłowe. W trakcie 4-letniej obserwacji pacjent pozostaje w stanie ogólnym dobrym, ma prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi oraz biochemiczne parametry funkcji nerek. W badaniu USG wielkość, zróżnicowanie korowo-rdzeniowe i echogeniczność nerek są prawidłowe, a układy kielichowo-miedniczkowe i moczowody nieposzerzone. Chłopiec nie miał nawrotów ZUM.

Tab. 1. Pacjenta 1 (IK) – wyniki badania krwi i moczu

Wskaźnik	1. doba	2. doba	7. doba	Norma
Krew				
PCT (ng/ml)	253,8	284,36	1,39	< 0,5
CRP (mg/l)	239,65	175,4	7,06	0,00-5,00
leukocyty (tys./ul)	35,7	38,8	10	5,00-21,00
neutrofile (%)	58,8	57,3	39,8	40-80
hemoglobina (g/dl)	9,5	8,3	10,5	13-20
hematokryt (%)	27	23	31	42-66
płytki krwi (tys./ul)	18	26	236	150-450
fibrynogen (mg/dl)	902,2	791,4	–	180-350
D-dimer (ug/ml)	1,26	1,19	–	< 0,5
APTT (s)	37,27	32,25	–	25,9-36,6
PT (s)	14,49	13,02	–	12-16
mocznik (mg/dl)	55,96	48,7	12,61	< 50
kreatynina (mg/dl)	< 0,2	< 0,2	–	0,24-0,85
Mocz				
leukocyty	całe pole widzenia	całe pole widzenia	3-5	0-5
erytrocyty	całe pole widzenia	10-20	0-1	0-5
białko (mg/dl)	150	25	nieobecne	nieobecne
azotyny	obecne	nieobecne	nieobecne	nieobecne

APTT – czas kaolinowo-kefalinowy; CRP – białko C-reaktywne; PCT – prokalcytonina; PT – czas protrombinowy

Pacjent 2 (MS)

Czteromiesięczne niemowlę płci męskiej zostało przyjęte do KOP bez skierowania z powodu podejrzenia ZUM. W wywiadzie: od tygodnia przed przyjęciem chłopiec był niespokojny, rozdrażniony, oddawał rozluźnione zielonkawe stolce bez patologicznych domieszek, od doby gorączkował do 38,5°C co około 5 godzin z dobrą reakcją na leki przeciwgorączkowe. W dniu przyjęcia w ambulatoryjnie wykonanym badaniu ogólnym moczu obecna była leukocyturia 30-50 wpw. Chłopiec urodził się z ciąży trzeciej, porodu trzeciego, przez cięcie cesarskie (podejrzenie makrosomii płodu, stan po dwóch cięciach cesarskich) w 39. tygodniu ciąży, z masą ciała 4970 g, oceniony został na 10 punktów w skali Apgar. Badanie USG płodu było opisywane jako prawidłowe. Okres okołoporodowy przebiegł bez powikłań. Wywiad rodzinny pod kątem nefrologicznym był obciążony zdwojeniem nerki u jednego członka rodziny.

Przy przyjęciu do KOP dziecko było w stanie ogólnym dobrym. Badaniem przedmiotowym poza cichym szmerem skurczowym nad sercem 1/6 w skali Levine'a nie stwierdzono istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego. W badaniach laboratoryjnych nieznacznie podwyższone stężenie CRP przy prawidłowych innych wskaźnikach stanu zapalnego (PCT, liczba krwinek białych i odsetek neutrofilii w rozmazie krwi obwodowej). Parametry czerwonych krwinek, liczba płytek krwi, stężenie kreatyniny i mocznika były również prawidłowe. Mocz był lekko mętny, w badaniu ogólnym obecny masywny ropomocz (tab. 2). Wysunięto podejrzenie OOZN. Do leczenia empirycznie włączono parenteralnie cefuroksym. Badanie USG jamy brzusznej nie ujawniło nieprawidłowości. Potwierdzono rozpoznanie wstępne: w posiewie moczu znamienna bakteriuuria *Escherichia coli* 10⁶ CFU/ml, szczep wrażliwy na zastosowane empirycznie leczenie. Podczas hospitalizacji pacjent pozostawał w stanie ogólnym dobrym, gorączkował maksymalnie do 38,2°C przez 48 godzin od wdrożenia leczenia przyczynowego, z dobrą reakcją na leki przeciwgorączkowe. W 3. dobie antybiotykoterapii uzyskano normalizację stężenia CRP oraz osadu moczu. Posiew krwi był jałowy. Rozpoznano pierwszy epizod niepowikłanego OOZN o typowym przebiegu. Po 96 godzinach antybiotykoterapii dożylnej zastosowano leczenie sekwencyjne. Antybiotyki w formie doustnej kontynuowano w warunkach domowych jeszcze przez 6 dni. Chłopiec został objęty ambulatoryjną, specjalistyczną opieką nefrologiczną. Nie wdrażano farmakologicznej profilaktyki przeciwbakteryjnej. Po 2 miesiącach na podstawie wyników rutynowo wykonywanych badań moczu u pacjenta zdiagnozowano nawrót ZUM o przebiegu bezgorączkowym o etiologii *Proteus mirabilis*. Znamiennej bakteriurii (10⁵ CFU/ml) towarzyszyła leukocyturia 20-30 wpw. Chłopiec był leczony ambulatoryjnie, zgodnie z antybiogramem otrzymywał amoksycylinę z kwasem klawulanowym przez 10 dni. W wieku 8 miesięcy został ponownie hospitalizowany w KOP z powodu nawro-

tu OOZN. Tym razem od 2 dni dziecko gorączkowało do 40°C co 4-6 godzin, bez uchwytnej w badaniu przedmiotowym przyczyny. Gorączce nie towarzyszyły inne objawy. Przy przyjęciu do oddziału chłopiec był w stanie ogólnym dobrym, badaniem fizykalnym nie znaleziono ogniska infekcji. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono znacznie podwyższone wykładniki stanu zapalnego: CRP i leukocytozę oraz przewagę neutrofilii w rozmazie krwi obwodowej; PCT była prawidłowa. Biochemiczne wykładniki funkcji nerek były prawidłowe. W badaniu ogólnym moczu obecny był masywny ropomocz (tab. 2). Do leczenia empirycznie włączono cefuroksym parenteralnie. Posiew moczu nie wykazał wzrostu bakterii, jednak ze względu na niejednoznaczny wywiad (możliwość podania dziecku pojedynczej dawki furazydyny), biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego i obciążony wywiad nefrologiczny rozpoznano infekcję układu moczowego. Ze względu na nawrót OOZN powtórnie wykonano badanie USG jamy brzusznej, w którym uwidoczniło nieprawidłowości w zakresie układu moczowego. Opisano nerkę lewą o długości 70 mm, dwudzielną, z poszerzeniem w trakcie mikcji obu miedniczek w wymiarze AP do 7 mm (górną) i 10 mm (dolną); nerka prawa o długości 68 mm, moczowody i pęcherz moczowy były prawidłowe; po mikcji w pęcherzu pozostało 5,5 ml moczu. Ze względu na podejrzenie CAKUT, po zakończeniu 12-dniowej antybiotykoterapii wdrożono farmakologiczną profilaktykę przeciwbakteryjną (furazydyna). W 10. miesiącu życia na podstawie wyniku CUM zdiagnozowano bierny i czynny lewostronny odpływ pęcherzowo-moczowodowy III stopnia do zdwojonego układu kielichowo-miedniczkowego. Dolny układ wypełniał się bardziej niż górny i pozostawał wypełniony po mikcji. W 11. miesiącu życia wykonano badanie izotopowe nerek. W scyntygrafii dynamicznej (EC) stwierdzono zaawansowane zmiany pozapalne, marskie w nerce lewej, której kształt może odpowiadać zdwojeniu, z obniżeniem jej udziału w oczyszczeniu do 26% oraz poszerzenie układów kielichowo-miedniczkowych bez objawów utrudnionego wydalania. Obraz i funkcja nerki prawej były w granicy normy. Wobec wskazań do rozszerzenia diagnostyki o badanie endoskopowe pęcherza moczowego oraz badania urodynamiczne ustalono termin konsultacji urologicznej. Pacjent kontynuuje stałą farmakologiczną profilaktykę przeciwbakteryjną.

OMÓWIENIE

ZUM u dzieci może występować w każdym wieku i u obu płci. W pierwszym roku życia niemal dwukrotnie częściej dotyczy chłopców (3,7%) niż dziewczynek (2%). Jeszcze większa dominacja płci męskiej dotyczy gorączkujących niemowląt w pierwszych dwóch miesiącach życia. W tej grupie pacjentów ZUM diagnozowane jest u 5% dziewczynek i 20,3% nieobrzezanych chłopców (12). W okresie przedpokwitaniowym obserwuje się natomiast przewagę płci żeńskiej (3 vs 1%) (1, 12, 13). ZUM u dzieci może

Tab. 2. Pacjent 2 (MS) – wyniki badań moczu i krwi

Wskaźnik	I hospitalizacja	II hospitalizacja	Norma
Krew			
PCT (ng/ml)	0,11	0,27	< 0,5
CRP (mg/l)	10,66	176,93	0,00-5,00
leukocyty (tys./ul)	11,7	27,95	6,00-18,00/6,00-15,00
neutrofile (%)	30,5	45,7	40-80
hemoglobina (g/dl)	12,1	10,9	9,5-14,5/10,5-14,0
hematokryt (%)	35,7	33,9	31-41/33-42
płytki krwi (tys./ul)	375	473	150-450
mocznik (mg/dl)	18,93	14,8	< 50
kreatynina (mg/dl)	0,25	< 0,2	0,17-0,42
Mocz			
leukocyty	całe pole widzenia	całe pole widzenia	0-5
erytrocyty	3-5	3-5	0-5
białko (mg/dl)	nieobecne	nieobecne	nieobecne
azotyny	nieobecne	nieobecne	nieobecne

CRP – białko C-reaktywne; PCT – prokalcytonina

przebiegać bezobjawowo lub z objawami klinicznymi o różnym stopniu nasilenia. Do czynników determinujących obraz kliniczny należą: wiek chorego, lokalizacja i ciężkość zakażenia, a także status anatomiczny i/lub czynnościowy układu moczowego. W ciągu ostatniej dekady ukazało się wiele publikacji będących zaleceniami towarzystw naukowych oraz gremiów eksperckich z różnych krajów, w których zawarto współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie ZUM w populacji pediatrycznej. W dużej mierze są one efektem wniosków z wczesnych i odległych obserwacji dzieci z ZUM poddanych różnym interwencjom terapeutycznym. Przedmiotem badań był także związek między występowaniem ZUM, zwłaszcza nawracających i o przebiegu gorączkowym, a powstawaniem utrwalonych zmian w miększu nerek (tzw. blizny pozapalne) i rozwojem nadciśnienia tętniczego (11). Wcześniej obowiązujące schematy postępowania oparte były na założeniu istnienia związku przyczynowo-skutkowego przebytych ZUM z rozwojem utrwalonych zmian w nerkach, bez względu na współistnienie CAKUT (14). Publikacje ostatnich kilkunastu lat dowodzą, że u dzieci z prawidłowym anatomicznie i czynnościowo układem moczowym ZUM nie jest czynnikiem ryzyka rozwoju CKD i nadciśnienia tętniczego (15). Należy jednak zaznaczyć, że zasada ta nie obowiązuje w przypadku rozpoznania ZUM u noworodków (16). Efektem analizy wieloletnich obserwacji było zdecydowane ograniczenie inwazyjnej diagnostyki obrazującej układ moczowy do pacjentów z podejrzeniem ZUM na podłożu CAKUT (16-20). Niezwykle istotna jest więc wczesna

identyfikacja populacji zagrożonej wystąpieniem wrodzonych anomalii układu moczowego.

Wprowadzenie w latach 80. XX wieku powszechnych badań ultrasonograficznych płodu w sposób zasadniczy zmieniło diagnostykę wrodzonych wad rozwojowych. Nieprawidłowości płodu w obrębie nerek i dróg wyprowadzających mocz (ang. *antenatally detected urinary tract abnormalities* – AUTA) stanowią niemal 50% wszystkich stwierdzanych prenatalnie zaburzeń i występują u blisko 1/100 badanych ciężarnych (21). W 2009 roku opublikowano zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej określające postępowanie z noworodkiem i niemowlęciem z prenatalnym podejrzeniem wady wrodzonej układu moczowego (7). Pozostają one spójne ze zaktualizowanymi w 2015 roku rekomendacjami Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Badanie USG płodu powinno być oferowane wszystkim ciężarnym, co najmniej 3 razy w trakcie ciąży o prawidłowym przebiegu: między 11.-13., 18.-22. i 28.-32. tygodniem ciąży. W odniesieniu do układu moczowego szczególnej ocenie podlegać powinny zawsze ilość płynu owodniowego oraz elementy anatomiczne: w okresie 11.-13. tygodnia ciąży – obecność pęcherza moczowego, w kolejnych badaniach – nerki oraz górne i dolne drogi moczowe (22). Świadomość faktu, że stwierdzenie anomalii u płodu nie zawsze przesądza o istnieniu wady strukturalnej u dziecka, tłumaczy konieczność kontynuowania racjonalnej diagnostyki postnatalnej. Największą rolę w wykrywaniu CAKUT po urodzeniu, zwłaszcza w okresie noworodkowym, odgrywa ultrasonografia. Wszystkim dzieciom z AUTA zaleca się wykonanie badania USG jamy brzusznej między 1. a 7. dobą życia. Termin badania uzależniony jest od rodzaju podejrzewanej wady i stanu dziecka po urodzeniu (m.in. punktacją Apgar, ocena diurezy). Należy podkreślić, że kontynuowanie nieinwazyjnej diagnostyki jest niezbędne również w razie prawidłowego wyniku pierwszego badania USG (7). W badaniach brytyjskich kohorty dzieci urodzonych w latach 1999-2003 częstość występowania AUTA była istotnie większa w odniesieniu do wcześniejszej analizy obejmującej dzieci urodzone w latach 1989-1993 (7,6 vs 3/1000 żywych urodzeń, $p < 0,05$). W wyniku diagnostyki pourodzeniowej dzieci z AUTA u 48,5% badanych stwierdzono niespecyficzne poszerzenie dróg moczowych, a OPM (odpływ pęcherzowo-moczowodowy) zdiagnozowano u 12% (21).

W razie istnienia nieprawidłowości strukturalnych lub dysfunkcji czynnościowych skutkujących retencją moczu, zaburzony zostaje jeden z podstawowych mechanizmów obronnych, jakim są regularne kompletne mikcje. ZUM jest pierwszym objawem anomalii układu moczowego u 30% dzieci z CAKUT (5). U pacjentów z zastojem moczu może dojść do rozwoju zakażenia uogólnionego z punktem wyjścia z układu moczowego bądź OOZN o ciężkim przebiegu. Ryzyko wystąpienia urosepsy jest znacznie większe u dzieci niż u dorosłych i jest odwrotnie proporcjonalne do wieku chorego (23). Można wyróżnić pewne cechy osobnicze,

kliniczne i laboratoryjne, które podczas toczącego się ZUM sugerują możliwość współistnienia OPM. Należą do nich: AUTA, OPM w wywiadzie rodzinnym, płeć męska, wiek poniżej 6. miesiąca życia, etiologia ZUM inna niż *Escherichia coli*, urosepsa, AKI w przebiegu OOZN, znacznie podwyższone wykładniki stanu zapalnego (szczególnie PCT), brak klinicznej odpowiedzi na antybiotykoterapię w ciągu 72 godzin, nieprawidłowy obraz układu moczowego w badaniu USG (24, 25).

Ważnym zagadnieniem jest wczesna identyfikacja pacjentów zagrożonych wystąpieniem utrwalonych blizn w nerkach w przebiegu ZUM. Cechy objęcia procesem zapalnym mięszu nerek w ostrym okresie choroby widoczne w badaniu izotopowym z kwasem dimerkaptoburszynowym (ang. *dimercaptosuccinic acid* – DMSA) mogą występować nawet do 85% dzieci z gorączkowym przebiegiem ZUM, a u 10-40% z nich pozostają zmianami utrwalonymi (26-28), skutkującymi postępującą CKD (29-31). W ZUM o przebiegu gorączkowym wysokie stężenie PCT jest uznanym predyktorem zarówno OOZN, jak i późnego bliznowacenia nerek (32-34). Choć złotym standardem diagnostycznym potwierdzającym zajęcie nerek w ostrym okresie ZUM jest badanie izotopowe, to praktycznie nie wykonuje się go rutynowo do różnicowania OOZN z zakażeniem dolnego piętra układu moczowego. Wykazano jednak, że znamienne wzrost stężenia PCT występuje w przypadkach gorączkowego ZUM z zajęciem nerek, co korelowało z wynikiem scyntygrafii (32, 34).

Wiele badań klinicznych potwierdziło rolę PCT jako swoistego markera infekcji bakteryjnych, czynnika prognostycznego ciężkości przebiegu choroby i skuteczności antybiotykoterapii. Ponadto wartości PCT korelują z anatomicznym zasięgiem tkanek objętych procesem zapalnym (32). Podwyższone wartości pojawiają już w 3.-4. godzinie od zadziałania czynnika zapalnego, osiągają szczyt w 6.-8. godzinie i normalizują się w ciągu 72 godzin (35).

Od wielu lat podejmowane są próby ustalenia roli ZUM przebytych w dzieciństwie w rozwoju zaawansowanych stadiów CKD. Wykazano, że przy braku strukturalnych nieprawidłowości układu moczowego przy pierwszym epizodzie choroby nawet nawracające zakażenia nie są czynnikiem ryzyka CKD (11). Uzasadnia to ograniczenie rozbudowanej diagnostyki obrazowej u tych pacjentów.

W przypadku pierwszego prezentowanego pacjenta zwraca uwagę bardzo ciężki przebieg ZUM o klinicznej i laboratoryjnej symptomatologii urosepsy. Jest to zbieżne z obserwacjami innych autorów o skłonności do uogólniania się zakażenia oraz ciężkiego przebiegu infekcji bakteryjnej w najmłodszej grupie wiekowej, szczególnie w przypadku opóźnienia diagnozy (1-3, 5). Omawiany przypadek obrazuje, jak nieswoiste są objawy ZUM w pierwszych miesiącach życia oraz wskazuje gorączkę bez towarzyszących objawów jako sygnał bezwzględnie obligujący do wdrożenia diagnostyki ZUM u noworodka i niemowlęcia. Z drugiej strony elementy złej prognozy: wiek i płeć pacjenta, wybitnie podwyższone stężenie wykładników stanu zapalnego ze szczególnym uwzględnieniem PCT, współistnienie bakteriemii i objawów wstrząsu septycznego oraz nieprawidłowości w badaniu USG,

w tym wypadku nie korelowały ze statusem anatomicznym układu moczowego oraz prawidłowym obrazem i funkcją nerek wykazaną w badaniu izotopowym, pół roku od zakażenia. Przedstawiony opis przypadku zwraca uwagę na konieczność wyjątkowo starannego podejścia do diagnostyki ZUM i innych infekcji u noworodka. Wykluczone są opóźnianie badań laboratoryjnych oraz brak stałego nadzoru lekarskiego u gorączkującego noworodka, który niewątpliwie jest chorym w stanie potencjalnego zagrożenia życia.

Przedstawiając historię drugiego pacjenta, chcieliśmy podkreślić bezwzględną konieczność sprawowania stałej opieki nefrologicznej nad dziećmi, u których pierwszy epizod ZUM wystąpił w wieku poniżej 24. miesiąca życia. Mimo braku przesłanek do podejrzewania CAKUT przy zachorowaniu w 4. miesiącu życia (prawidłowe pre- i postnatalne badanie USG układu moczowego, łagodny przebieg choroby z krótkotrwałą niewysoką gorączką i dyskretnym podwyższeniem wskaźników stanu zapalnego, nieobciążony istotnie pod kątem nefrologicznym wywiad rodzinny), u chłopca ostatecznie zdiagnozowano wadę wrodzoną układu moczowego i upośledzenie funkcji nerki obciążonej defektem strukturalnym. Nawroty ZUM niewątpliwie związane były z zastojem moczu na tle OPM. Zwraca również uwagę fakt cięższego przebiegu nawrotu OOZN. Analizując związek między umiarkowaną ciężkością wady strukturalnej (OPM III^o do zdwojonego układu kielichowo-miedniczkowego nerki lewej z zaleganiem w dolnym układzie kielichowo-miedniczkowym) a zaawansowanymi zmianami marskimi w mięszu tej nerki w badaniu izotopowym (26% udział w oczyszczaniu), bardzo prawdopodobne wydaje się nałożenie zmian pozapalnych na wrodzone zmiany hipodysplastyczne. Potwierdzeniem tej hipotezy byłoby stwierdzenie zaburzeń embriogenezy pod postacią całkowitego zdwojenia moczowodu, determinujące nieprawidłowe położenie ujść moczowodowych w pęcherzu (pacjent w trakcie diagnostyki urologicznej). Wówczas zgodnie z prawem Weigerta-Meyera ujście moczowodu drenującego górny, niezróżnicowany histologicznie, dysplastyczny biegun nerki, znajduje się przyśrodkowo i doogonowo w stosunku do ujścia moczowodu bieguna dolnego. Tym samym moczowód segmentu dolnego ze względu na krótszy odcinek kanału podśluzówkowego z bocznie położonym ujściem ma szczególne predyspozycje do wystąpienia OPM. Na nasilenie zmian pozapalnych mógł mieć również wpływ nawrót OOZN przebiegający z wysoką gorączką i znacznie podwyższonym CRP, choć współistniejące prawidłowe stężenie PCT nie przemawia za zwiększonym ryzykiem bliznowacenia mięszu patogenetycznie związanym z reakcją zapalną w ZUM.

PODSUMOWANIE

Dzieci z ZUM stanowią niejednorodną grupę chorych. Zakażenia o obrazie klinicznym urosepsy lub OOZN o ciężkim przebiegu, zwłaszcza o etiologii innej niż *Escherichia coli*, często występują u pacjentów z CAKUT. Prawdopodobieństwo obecności anomalii anatomicznej wzrasta u dzieci

z nieprawidłowym obrazem układu moczowego w badaniu USG. Wysokie stężenie PCT w ostrym okresie choroby może być zapowiedzią utrwalonych zmian pozapalnych, wykrywanych w scyntygrafii nerek po okresie kilkumiesięcznej rekonwalescencji. Ryzyko powstania bliznowacenia jest odwrotnie proporcjonalne do wieku i jest największe u noworodków z urosepsą lub OoZn.

Każdy chory z nawracającym ZUM, niezależnie od obrazu klinicznego infekcji, jest pacjentem wymagającym szczególnie uważnej obserwacji – zarówno pod kątem kolejnych epizodów ZUM i szybkiego wdrażania efektywnego leczenia przeciwbakteryjnego, jak i obecności CAKUT. Wrodzonej wady rozwojowej układu moczowego nie wykluczają prawidłowy wynik pre- i postnatalnego badania USG oraz łagodny przebieg pierwszego epizodu ZUM,

także u dziecka z nieobciążonym wywiadem rodzinnym. Pierwotnie prawidłowy ultrasonograficzny obraz układu moczowego może ulegać niekorzystnej ewolucji w miarę wzrastania dziecka. Staranny nadzór lekarski ma na celu zminimalizowanie ryzyka powstawania bliznowatych zmian pozapalnych w nerkach, a w razie ich obecności wdrożenie działań nefroprotektoryjnych spowalniających progres CKD. Podstawą prewencji CKD rozwijającej się na podłożu wad wrodzonych układu moczowego powikłanych ZUM są badania USG pre- i postnatalne oraz wczesna diagnostyka i niezwłoczne leczenie infekcji. Jest to postępowanie nieinwazyjne, tanie i szeroko dostępne. Jednak aby było skuteczne, powinno być podejmowane na każdym etapie opieki pediatrycznej, ze szczególnym uwzględnieniem okresu płodowego i pierwszych lat życia.

PIŚMIENNICTWO

1. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH: Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 302-308.
2. Marild S, Jodal U: Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998; 87: 549-552.
3. Hoberman A, Chao HP, Keller DM et al.: Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123: 17-23.
4. O'Brien K, Stanton N, Edwards A et al.: Prevalence of urinary tract infection (UTI) in sequential acutely unwell children presenting in primary care: exploratory study. *Scand J Prim Health Care* 2011; 29: 19-22.
5. Sastre JB, Aparicio AR, Cotallo GD et al.: Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1735-1741.
6. Latos-Bieleńska A, Materna-Kiryłuk A, Badura-Stronka M, Wiśniewska K: Wrodzone wady rozwojowe w Polsce w latach 2003-2004. Dane z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych. Wydanie II poprawione. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2010: 11-15.
7. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej 2009: Postępowanie z noworodkiem i niemowłkiem z prenatalnym podejrzeniem wady wrodzonej układu moczowego; <http://ptnfd.org/zalecenia/postepowanie-z-noworodkiem-i-niemowlkiem-z-prenatalnym-podejrzeniem-wady-wrodzonej-ukladu-moczowego/>.
8. Shokeir AA, Nijman RJM: Antenatal hydronephrosis: changing concepts in diagnosis and subsequent management. *BJU Int* 2000; 85: 987-994.
9. Scott JES, Renwick M: Antenatal renal pelvic measurement: what do they mean? *BJU Int* 2000; 87: 376-381.
10. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M et al.: Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(8): 1453-1461.
11. Salo J, Ikaheimo R, Tapiainen T et al.: Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics* 2011; 128: 840-847.
12. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL et al.: Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics* 2005; 116: 644-648.
13. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I et al.: First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1131-1137.
14. Royal College of Physicians: Guidelines for the management of acute urinary tract infection in childhood: report of a working group of the Research Unit. *J R Coll Physicians Lond* 1991; 25: 36-42.
15. Craig JC, Williams G: Denominators do matter: it's a myth – urinary tract infection does not cause chronic kidney disease. *Pediatrics* 2011; 128: 984-985.
16. AAP Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management: Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics* 2011; 128(3): 595-610.
17. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego 2015; <http://ptnfd.org/zalecenia/>.
18. Litwin M, Niemirska A, Obrycki Ł et al.: Standardy postępowania w zakażeniach układu moczowego u dzieci i młodzieży – rekomendacje IP-CZD. *Stand Med, Pediatr* 2015; 1: 9-24.
19. Załęska-Ponganis J, Jackowska T: Diagnostyka i postępowanie w zakażeniach układu moczowego u dzieci na podstawie różnych zaleceń. *Dev Period Med* 2014; XVIII: 464-469.
20. Załęska-Ponganis J, Wolska M, Jackowska T: Zakażenia układu moczowego u dzieci – wybrane aspekty postępowania na podstawie aktualnych zaleceń. *Post N Med* 2016; 6: 429-435.
21. Mallik M, Watson AR: Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(6): 897-904.
22. Pietryga M, Borowski D, Brazert J et al.: Polish Gynecological Society – Ultrasound Section Guidelines on ultrasound screening in uncomplicated pregnancy 2015. *Ginekol Pol* 2015; 86(7): 551-559.
23. Stein R, Dogan HS, Hoebke P et al.: Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol* 2015; 67(3): 546-558.
24. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R et al.: Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr* 2012; 101(5): 451-457.
25. Leroy S, Adamsbaum C, Marc E et al.: Procalcitonin as a new predictor for vesico-ureteral after 1st urinary tract infection in children. *Pediatrics* 2005; 115: 706-709.
26. Jakobsson B, Svensson L: Transient pyelonephritic changes on 99mTc-mercaptoisothiocyanate scan for at least five months after infection. *Acta Paediatr* 1997; 86: 803-807.
27. Benador D, Benador N, Slosman D et al.: Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997; 349: 17-19.
28. Hewitt IK, Zucchetto P, Rigon L et al.: Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics* 2008; 122: 486-490.
29. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG et al.: Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ* 1989; 299: 703-706.
30. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ et al.: Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 727-736.
31. Round J, Fitzgerald AC, Hulme C et al.: Urinary tract infections in children and the risk of ESRF. *Acta Paediatr* 2012; 101: 278-282.
32. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D et al.: Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998; 102(6): 1422-1445.
33. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C et al.: Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(5): 438-442.
34. Pecile P, Miorin E, Romanello C: Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics* 2004; 114(2): 249-254.
35. Hryckiewicz K, Juszczyk J, Samet A et al.: Procalcitonin jako marker diagnostyczny zespołu uogólnionej reakcji zapalnej i posocznicy. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 7-15.