

Infekce močových cest u dětí a dorostu

MUC Filip Sládek

MUC Danuše Slámová

Zdeněk Doležel

Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

Infekce močových cest spolu s onemocněním zažívacího traktu jsou v příčinách nemocnosti dětí na 2. až 3. místě po infekcích respiračního systému

- prevalence **2-8%**
- IMC a její komplikace tvoří **5-10%** akutních či plánovaných příjmů
- neléčená či pozdě diagnostikovaná **akutní pyelonefritida (APN)** → trvalé poškození parenchymu ledvin
- **chronická pyelonefritida** u anomálií uropoetického traktu → nejčastější příčina chron. selhání ledvin s nutností dialýzy a transplantace

Etioopatogeneze

- ve většině případů **ascendentní** infekce
- adheze bakterií k epitelu a kolonizace sliznice močových cest
- přechod kolonizace do invaze a následného zánětu závisí jednak na **virulenci infekčního agens** a jednak na **obranyschopnosti hostitelského organismu**

Nejčastější původci:

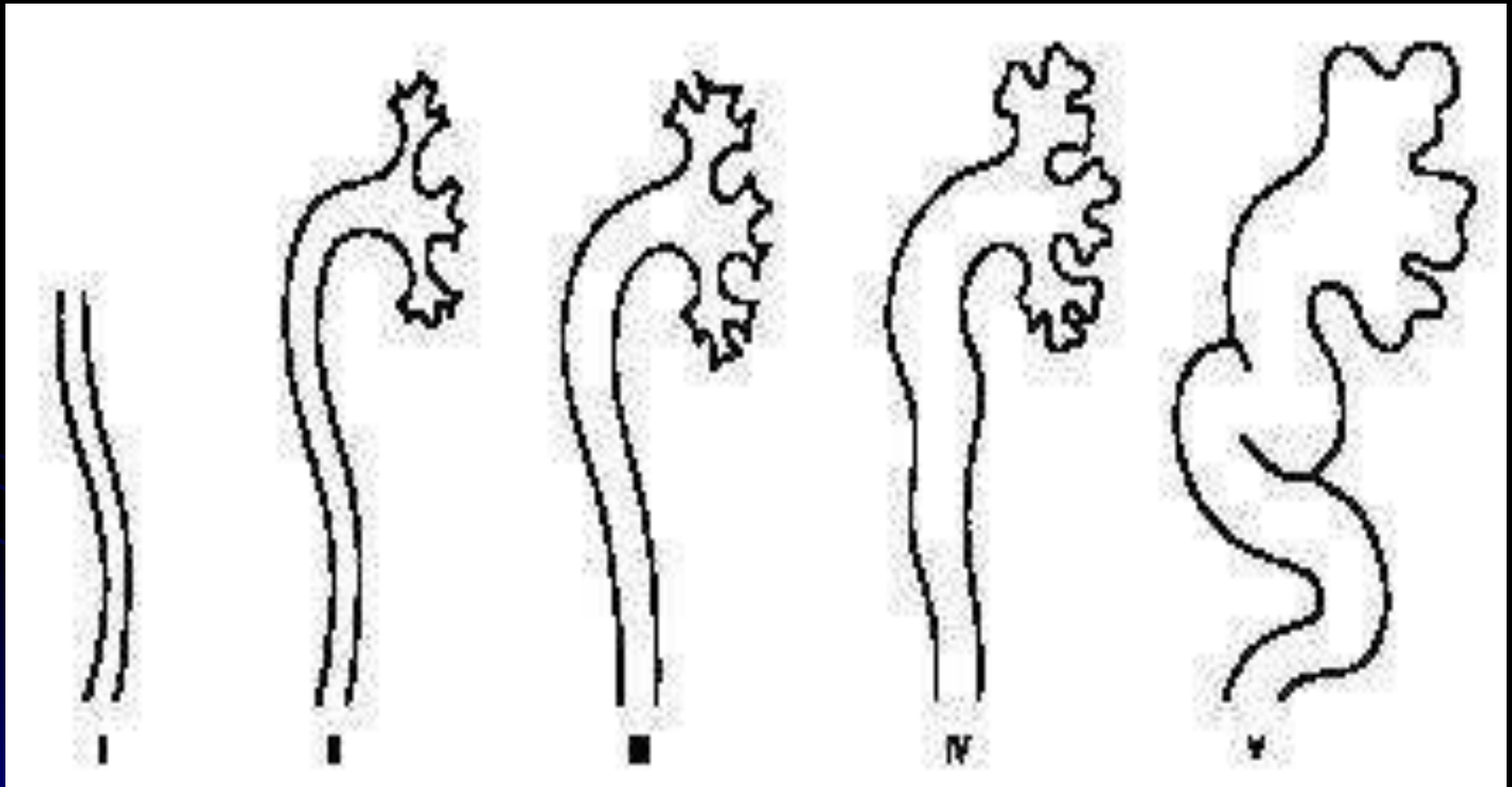
- E. coli – nejčastější původce (60-92%)
- Klebsiella, Proteus, Enterococcus, Enterobacter
- Streptococcus sk. B, STAU, Pseudomonas
 - pacienti s anomáliemi močových cest, močovými kameny, s močovým katétrem, a po opakující se ATB terapii

Mechanismy obrany epitelu na molekulárně genetické úrovni

- Cathelicidin LL-37 (+ prekurzor hCAP-18-CRAMP)
 - po kontaktu uroepitelu s antigeny bakterií brání adherenci E. coli na sliznici
 - kmeny rezistentní k LL-37- závažnější infekce
 - považován za jeden z klíčových faktorů slizniční imunity uroepitelu

- Polymorfismus genů Toll-like receptorů
 - spojen se schopností bránit se adherenci patogenů
 - TLR1- vyšší riziko pyelonefritidy
 - TLR1_G1805T- protektivní faktor pyelonefritidy
 - TLR5C1174T- ↑ riziko rekurentní cystitidy
- Polymorfismus TLR zatím bez praktického významu, v budoucnu možnost identifikace rizikových pacientů a modifikace a individualizace léčby pro konkrétního pacienta s rekurentními atakami pyelonefritidy

Etiopatogeneze IMC ve vztahu k vezikoureterálnímu refluxu



- úloha VUR při vzniku jizev ledvinného parenchymu začala být v posledních letech zpochybňována
- není však pochyb, že významný VUR vyššího stupně (IV.-V.), zvláště kombinovaný s hypoplazií ledviny a hypertenzí může hrát významnou roli v patogenezi vzniku jizev →

syndrom reflux - kongenitální renální hypo/dysplazie

- u dítěte s nálezem VUR a symptomatickou IMC je riziko výskytu VUR u jinak asymptomatických sourozenců až 30% → doporučeno screeningové vyšetření (analýza moči u UZ)

Klinická diferenciacie príznakov IMC

➤ **Príznaky pyelonefritidy**

- Bolesť v zádech, teplota, nauzea, zvracanie, pruh

➤ **Príznaky cystitidy**

- Dysurie, polyurie, bolesť v podbřišku bez teplot

Prítomnosť teploty nad 39°C - významný indikátor pyelonefritidy spolu se ↑ CRP a leukocytozou

Klinická manifestace IMC podle věku

➤ necharakteristické příznaky u dětí nejnižších věkových skupin

■ **Novorozenci**

- může chybět teplota,
- dominující příznaky- průjem, ikterus, líné pití, spavost dítěte

■ **Kojenci**

- horečka bez příznaků respir. infektu budí vždy podezření na akutní pyelonefritidu

■ **Batolata**

- teprve děti v tomto věku sami udávají dysurické potíže, bolesti břicha nebo zad

Diagnostika IMC- Anamnéza

➤ Rodinná anamnéza

- prodělané IMC
- VUR
- vrozené anomálie ledvin a močových cest
- přítomnost VUR litiázy
- poruchy funkce ledvin
- hypertenze

➤ Osobní anamnéza

- nález na ledvinách a moč. cestách při prenatál. UZ screeningu
- patologické množství plodové vody
- u chlapců údaj o proudu moči, eventuálně známky obtížné mikce
- prodělané IMC
- teploty nejasné etiologie- délka, trvání a charakter teplot

- příznak, na který upozorní sami rodiče je neobvyklý zápach moči nebo nápadné skvrny na pleně
- přítomnost predispozičních faktorů pro dysfunkci mikce:
 - operace meningokély
 - syndrom kaudální regrese
 - vývojové anomálie v dolních partiích páteře
- Důležitý údaj o vyprazdňování stolice a případné obstipaci → zpomalené vyprazdňování moč. měchýře
- u dorostenek může perorální antikoncepce přispívat k častější IMC

Diagnóza IMC

- základem diagnostiky je vhodný odběr moči a stanovení přítomnosti významné bakteriurie
- **metodou volby odběru moči je střední proud moči** vždy před nasazením antibiotik, resp. chemoterapeutik
 - zevní ústí uretry se doporučuje umýt pouze vodou bez dezinfekčního prostředku
- další možnosti odběru- katetrizace a suprapubická punkce se u nás ve větším měřítku neprosadily

- Významná bakteriurie ze středního proudu byla zvýšena na hranici **10^6 /ml**
- Při významné pyurii stačí i nižší hodnoty
- moč obsahující více než jeden bakteriální kmen je vysoce pravděpodobně kontaminována
-
- Při využití sterilního adhezivního sáčku:
 - Významná bakteriurie $> 10^{7-8}$ /ml zvláště jde-li o jiný kmen než E. coli
- Využití testálních papírků:
 - Negativní nález- vylučuje IMC s vysokou pravděpodobností
 - !!! Esterázová reakce- falešná negativita při **vysoce koncentrované moči**
 - !!! Nitritová reakce- falešná negativita při **polakisurii**

- Vyšetření formovaných elementů v moči
 - automatizovanou metodou vyšetřujeme nativní necentrifugovanou moč
 - **V 1 mikrolitru nesmí být více než 20 Leu a 10 Ery !**
 - Při APN bývá pyurie v rozsahu několika set
 - U některých přístrojů možnost posoudit i dysmorfní Ery- známka glomerulární hematurie
 - Při mikroskopickém vyš. – nález Leu válců ukazuje na pyelonefritidu
- Izolovaná pyurie bez významné bakteriurie bývá následkem vaginálního refluxu

Lokalizace IMC

- Jodalova kritéria pro APN:
 - Teplota $>38,5$ °C (u novorozenců nemusí být)
 - FW > 25 mm/ hod
 - ↑ CRP
 - Leukocytoza s posunem doleva
- Pokud nejsou Jodalova kritéria splněna jde vysoce pravděpodobně o cystitidu/ uretritidu

Zobrazovací metody

- Využívány především pro identifikaci rizikových faktorů a abnormalit genitouretrálního traktu, které mohou představovat riziko rekurentní IMC a ledvinného jizvení



1. Sonografie ledvin

- Nejčastější sonografické vyšetření u dětí
- Neinvazivní vyšetření, které by mělo být provedeno při podezření nebo prokázané IMC
- Detekuje:
 - ledvinné abscesy, cysty
 - vrozené abnormality- polohové/rotační
 - kameny
 - dilatace dutých systémů- možnost VUR (u chlapců možná intravezikální obstrukce- chlopeč zadní uretry)
- možný příznak megaureteru
 - změny echogenity parenchymu

- Má nižší senzitivitu pro detekci APN a ledvinného jizvení než DMSA scan
- Nutno vždy změřit alespoň dlouhou osu obou ledvin a hodnoty zanést do **Dinkelova grafu**
 - Důležité i při kontrolních vyšetřeních chron. nemocných dětí pro sledování růstového trendu ledviny
- Je doporučováno rutinně měřit i sílu stěny močového měchýře



2.RTG Mikční cystouretrogram

- Hlavní diagnostická metoda pro detekci VUR
- Dříve rutinně prováděn u všech dětí po prodělané APN, u kterých VUR zjištěn asi u 30% (dnes zpochybňováno pokud není při UZ dutý systém výrazně dilatován)
 - Doporučován především u přerušované mikce, slabém moč. paprsku, nápadném úsilí při močení a podezření na chlopeč zadní uretry
 - Doporučován provést už během hospitalizace po poklesu teplot a stabilizaci stavu
 - Při nepřítomnosti VUR je ušetřena několikátýdenní chemoprophylaxe
- Před výkonem možnost podání midazolamu ve formě nosních kapek (0,2 mg/ kg) pro zklidnění pacienta, bez vlivu na mikční akt



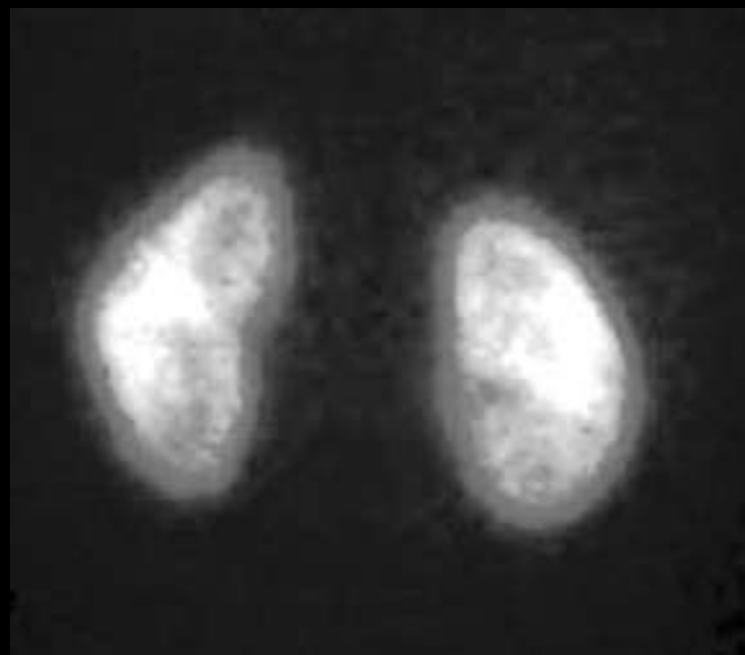
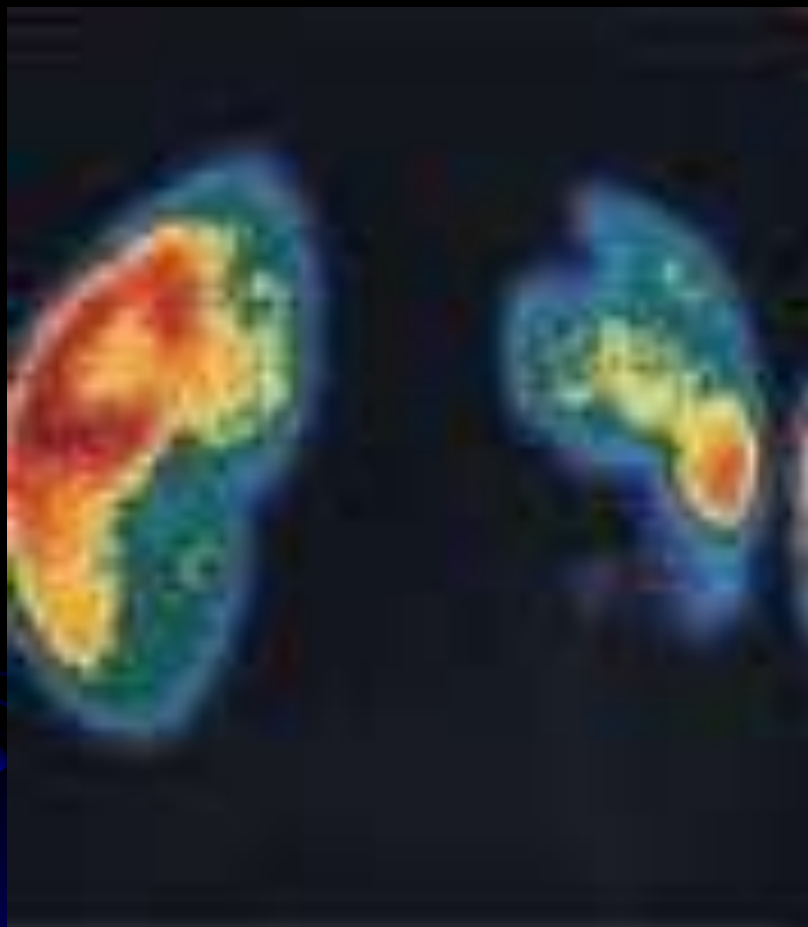
Obr.č. 1: VUR na levé straně

3. Sonografická diagnostika VUR s kontrastní látkou

- Citlivější při detekci refluxu než klasická RTG MCU, protože pouze 2 snímky zhotovené při RTG MCU nemusí VUR zastihnout
- Neinvazivní, bez radiační zátěže- proto by měla být v budoucnu upřednostněna
- Vzhledem k vysoké ceně kontrastní látky – Levovist, SonoVue(látky uvolňující drobné vzduchové bublinky) se nejedná o rutinní vyšetření
- Nevýhodou může být delší doba vyšetření

4.DMSA (dimercaptosuccinic acid) sken

- Dosud platil jako zlatý standard v dg. APN a ledvinného jizvení
- Nevýhodou je, že nelze odlišit akutní zánětlivou reakci ledvinného parenchymu od jizvy (výpad akumulace DMSA v akut. fázi pyelonefritidy nemusí znamenat, že v tomto místě vznikne jizva)
 - Jizva se dá detekovat až s odstupem několika měsíců v klidovém stavu
- V poslední době začíná být preferována **gadolinium-enhanced NMR**
 - Umí odlišit jizvu od akutního zánětu
 - Nepředstavuje radiační zátěž
 - U malých dětí je nutnost celkové anestezie
 - Více finančně náročná



Obr.č. 2: DMSA sken

Doporučení pro výběr vhodné zobrazovací metody

- Ve snaze snížit množství použitých zobrazovacích metod vypracoval **National Institute for Health and Clinical Excellence of Great Britain (NICE)** doporučení pro selektivnější přístup ve volbě zobrazovacích metod po prodělané IMC (viz tabulka 1)
- Základními kritérii jsou:
 - věk pacienta
 - odpověď na ATB léčbu
 - typická x atypická IMC

Table 1 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) imaging guidelines

	Responds well to treatment within 48 h	Atypical UTI^a	Recurrent UTI^b
Age > 6 months	Ultrasound ^c	Ultrasound, DMSA and VCUG	Ultrasound, DMSA and VCUG
Age 6 months -3 years	None	Ultrasound and DMSA ^d	Ultrasound and DMSA ^d
Age > 3 years	None	Ultrasound	Ultrasound and DMSA

UTI urinary tract infection, DMSA dimercaptosuccinate, VCUG voiding cystourethrogram

- ^a Non-*Escherichia coli* UTI: seriously ill, poor urine flow, abdominal or bladder mass, raised creatine, septicemia, failure to respond to treatment with suitable antibiotics within 48 h
- ^b Two or more episodes of UTI with acute pyelonephritis/upper urinary tract infection, or one episode of UTI with acute pyelonephritis/upper urinary tract infection plus one or more episode of UTI with cystitis/lower urinary tract infection or three or more episodes UTI with cystitis/lower urinary tract infection
- ^c If ultrasound is abnormal, consider a VCUG
- ^d Consider VCUG if dilatation on ultrasound, poor urine flow, non-*E. coli* infection, family history of VUR

Terapie

- Závisí na:
 - Lokalizaci infekce (cystitida x pyelonefritida)
 - Věku pacienta
 - Tíži klinických projevů
 - Mikrobiální citlivosti
- Terapii empiricky zahajujeme po odběru vzorku moči
- Děti <24 měsíců se suspektní IMC léčíme jako prokázanou pyelonefritidu, u starších dětí se soustředíme více na klinickou manifestaci

Rychlost terapie:

- nutné zahájit co nejdříve (snížení rizika vzniku jizvení ledvinného parenchymu) → i první ataka pyelonefritidy může vést k významnému jizvení, zvláště když je léčba zahájena opožděně
- Další komplikace opožděné léčby: - sepse
- tvorba abscesů

Orální versus parenterální terapie:

- Dle řady studií z USA je perorální aplikace antibiotik stejně účinná jako jejich aplikace i.v.
- Nebyl prokázán rozdíl v délce trvání horečky u léčby vedené p.o. 10- 14 dní x léčbě i.v. 3 dny s následující 10-ti denní p.o. terapií
- Forma podání se neprojevila ani na následném poškození ledvin
- Dle dalších studií je p.o. terapie stejně účinná jako i.v. terapie následovaná p.o. terapií pro zvládnutí první epizody IMC

- Indikace k hospitalizaci:

- Urosepse
- Bakteriémie
- Imunokompromitovaný pacient
- Intolerance orálního příjmu
- Nemožnost ambulantního sledování
- Selhání p.o. léčby

- V ČR je doporučován příjem dítěte se suspektní APN a zahájení i.v. ATB terapie

- Zvláště u kojenců a batolat je p.o. podání spojeno s rizikem zvracení (při APN časté), a průjmu s možností omezení resorpce léku
- u kojenců je domácí léčba riziková z důvodu možného rozvoje urosepse

- V praxi je běžné, že febrilie často trvají i déle než 24 hodin při i.v. terapii APN → nemělo by to vést ke změně preparátu

Výběr antibiotika:

- může být ovlivněn lokálním výskytem citlivých, resp. rezistentních vyvolavatelů IMC
- ❑ Orálně podávaná antibiotika
 - v první linii léčby- cefalosporiny 2. a 3. generace
 - Amoxicilin- klavulanát, trimetoprim a sulfametoxazol a cefalosporiny 1. generace → vzrůstající rezistence *E. coli*
 - Ciprofloxacin- IMC způsobené *P. aeruginosa* a dalšími multi-rezistentními bakteriemi
 - Viz tabulka 2

□ Parenterálně podávaná antibiotika

- Cefalosporiny 3. a 4. generace, aminoglykosidy- vhodné pro empirickou terapii
- Ampicilin- suspektní enterokoková IMC
- Gentamicin- u rezistentních organismů, nutná monitorace ledvinných funkcí
- Viz tabulka 3

Na základě kultivace poté upravujeme antibiotickou léčbu podle citlivosti identifikovaného patogena

Table 2 Orally administered antibiotics for treating pyelonephritis

Antibiotic	Dose
Cefixime	8 mg/kg/day divided every 12 h
Amoxicillin-clavulanate	25-45 mg (amoxicillin)/kg/day/divided every 8-12 h
Ciprofloxacin	20-30 mg/kg/day/ divided every 12 h

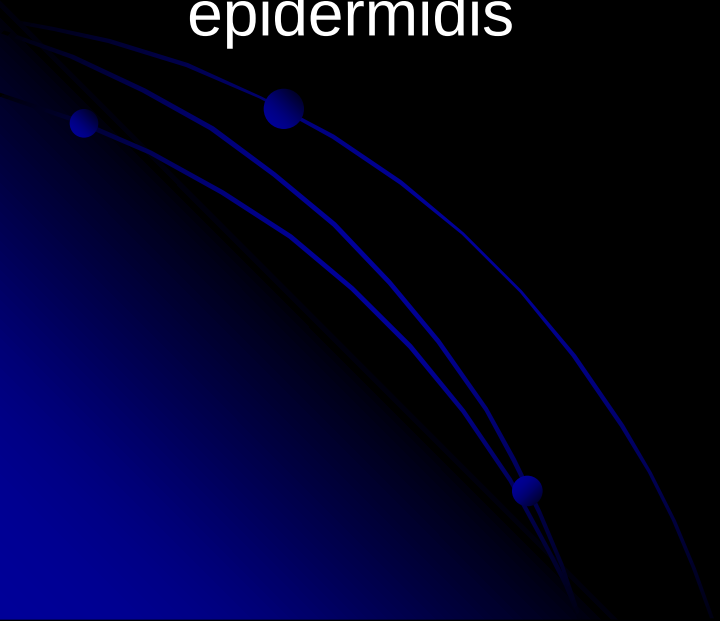
Table 3 Parental antibiotics for treating pyelonephritis

Antibiotic	Dose
Ampicillin	100 mg/kg/day divided every 6 h
Cefotaxime	100-200 mg/kg/day divided every 8h
Ceftriaxone	50-100 mg/kg/ day divided every 12 h
Cefepime	100 mg/kg/day divided every 12 h
Gentamicin	7,5 mg/kg/day divided every 8 h

Celková délka terapie:

- Celková délka ATB terapie u dítěte s nekomplikovanou APN je 10- 14 dní
- Doba parenterální aplikace závisí na věku a klinickém stavu dítěte, většinou je možno za 3- 5 dní přejít na p.o. aplikaci
- u komplikovaných infekcí bývá doba parenterální aplikace delší
- Odpověď na léčbu lze zaznamenat během 24-48 hodin po začátku terapie, při zhoršení klinického stavu nutno vyloučit absces, močové kameny nebo obstrukci

- U dětí, kterým jsou podávána ATB profylakticky pro VUR hrozí IMC rezistentními bakteriemi, především u profylakticky podávaných cefalosporinů.
- Senzitivita na **gentamicin** je však stále vysoká
- U pacientů s anatomickými defekty genitouretrálního traktu nebo opakovanými IMC, kteří adekvátně neodpovídají na iniciální terapii je nutno brát v úvahu infekci Pseudomonádami, Streptokoky sk. B, STAU, S. epidermidis



Terapie akutní bakteriální cystitidy:

- Dříve terapie cotrimoxazolem a furadantinem (Furantoin®)
- Furadantin je stále efektní vůči E. coli
- Sulfonamidová složka cotrimoxazolu vede ke vzniku rezistence → doporučení **používat místo cotrimoxazolu pouze samotný trimethoprim**
- podle výsledků studií, krátká terapie trvající 2-4 dny je stejně efektivní jako terapie trvající 7- 14 dní

Chemoprolaxe u recidivujících IMC:

- dle publikovaných výsledků studií dlouhodobá profylaxe nepřináší očekávaný efekt a nesnižuje významně počet recidiv IMC
- dle doporučení NICE (2007) chemoprolaxe nebývá používána následně po první IMC, ale pouze selektivně u rekurentních IMC
- American Urological Association (AUA) publikovala v září 2010 doporučení založená na aktuálních výsledcích u dětí s VUR – viz. tabulka 4 a 5
- probíhající studie RIVUR od roku 2007 hodnotí využití chemoprolaxe u dětí s I – IV. stupněm VUR diagnostikovaným po APN

Table 4 Initial management of a child <1 year old with VUR according to AUA guidelines

		Continuous antibiotic prophylaxis		
		Standard	Recommended	Option
VUR diagnosed after febrile UTI	All grades	-	✓	-
VUR diagnosed through screening	Grades I & II	-	-	✓
	Grades III-IV	-	✓	-

Table 5 Initial management of a child >1 year old with VUR according to AUA guidelines

	Continuous antibiotic prophylaxis		
	Standard	Recommended	Option
No recurrent febrile UTI, BBD or renal cortical anomalies	-	-	✓
Recurrent febrile UTI, BBD, or renal cortical anomalies	-	✓	-

Výběr chemoprophylaxe:

- Trimethoprim – sulfamethoxazol (TMP- SMX)
- Trimethoprim, nitrofurantoin, cefalosporiny I. generace
- Amoxicilin u dětí méně než 2. měsíce, z důvodu kontraindikace TMP-SMX

Omezení:

- vzrůstající antimikrobiální rezistence
- užívání cefalosporinů ve srovnání s TMP-SMX vede k IMC způsobenými β -laktamázu produkujícími mikroorganismy

Table 6 Prophylactic antimicrobial agents

Antibiotic	Dose
Trimethoprim (TMP)-sulfamethoxazole	2 mg TMP/kg/day daily
Nitrofurantoin	1-2 mg/kg/dose daily
Cephalexin	10 mg/kg/dose daily
Amoxicillin	10 mg/kg/dose daily

V praxi postupujeme individuálně, v případě, že podávání chemoprophylaxe vede k dlouhodobé remisi akutní exacerpace IMC a naopak po vysazení následuje symptomatická IMC, chemoprophylaxi nepřerušujeme.

Je třeba zvážit, zda riziko užívání antibiotik nepřeváží jejich přínos a zda by neměla být indikována chirurgická intervence u pacientů s recidivující IMC s VUR.

Chirurgická léčba VUR:

- indikována u pacientů s vysokým stupněm VUR, u selhání chemoprolaxe
- dnes především endoskopickou metodou
- subureterální nebo intraureterální aplikace kopolymeru dextranomer/hyaluronové kyseliny
- z této látky je vytvořen val v oblasti refluktujícího ostia, který perzistuje delší dobu a snižuje pravděpodobnost VUR
- ➤ dle AUA je možno použít jak otevřenou tak endoskopickou metodu, rozhodnutí je ovlivněno věkem pacienta, stavem ledviny, stupněm refluxu a přáním rodičů
- dle Swedish Reflux Trial endoskopická metoda má významně lepší výsledky v porovnání s chemoprolaxí

Nefarmakologická léčba IMC:

- v pediatrii hlavně u dorostenek
- „**washout**“ **efekt** – zvýšený příjem tekutin, zvýšená diuréza a častější mikce
- používání extraktů z kanadské brusinky – **klikva**
 - obsah D-mannosy, která se dostává do moči, se váže na fimbrie E. coli a brání adhezenci na uroepitel
 - dle italské studie z roku 2009 provedené u dětí 3-13 let denní užívání 50ml brusinkové šťávy po dobu 6ti měsíců významně omezuje recidivy IMC
- příznivý vliv probiotik na rekurence IMC je očekáván spíše u dorostenek, u dětí prokázán nebyl
 - v dosud provedených studiích byla používána kombinace Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus a Bifidobacterium bifidus
 - lactobacily udržují v oblasti vaginy a zevního ústí uretry nízké pH a zároveň produkují hydrogen peroxid → napomáhá eliminaci bakterií

Jak u extraktů z brusinek, tak u laktobacilů se indikace omezuje striktně na pacienty s recidivující cystitidou, APN je nutno léčit klasicky antibiotiky!

Podpůrná imunomodulační léčba extrakty z E. coli:

- např. preparát Urovaxom ®
- příznivý efekt těchto extraktů byl potvrzen v recentních publikovaných sděleních

V péči o adolescenty – dorostenky byl prokázán sexuální styk jako faktor zvyšující riziko IMC, především užívání kontraceptiv celkově i lokálně (např. spermicidní gely) → eradikace laktobacila z oblasti zevního ústí uretry

Závěr I

- IMC, především akutní pyelonefritida je potencionálně riziková pro rozvoj komplikací jako je vznik parenchymatózních ledvinných jizev a rozvoj hypertenze
- důležitá je správná diagnostika a především léčba zaměřená nejen na akutní epizodu, ale i jako prevence recidiv
- UZ vyšetření po první atace IMC napomáhá v určení vrozené abnormality, která zvyšuje riziko rekurence a může vyžadovat chirurgickou intervenci
- mikční cystouretrogram a DMSA ledvinný scan představují zlatý standard pro diagnostiku VUR a ledvinných jizev

Závěr II

- rozhodnutí ohledně chemoprophylaxe a chirurgické intervence u dětí s VUR je založeno především na věku pacienta, stupni VUR, přítomnosti ledvinného jizvení a frekvenci IMC
- nefarmakologická léčba chronické cystitidy extrakty z brusinek a extrakty z E. coli má prokazatelný efekt v pediatrii hlavně u dorostenek a její hlavní výhodou je omezení vzniku rezistentních bakteriálních kmenů při klasické chemoprophylaxi chemoterapeutiky
- podrobnější vyšetření dítěte s opakovanou IMC, především s anamnézou APN by mělo probíhat na pracovišti s dostatečnými zkušenostmi v oblasti dětské nefrologie