

Pregledni članek / Review article

PRIROJENE NAPAKE SEČIL

CONGENITAL ANOMALIES OF THE KIDNEY AND URINARY TRACT

M. Kopač

Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Prirojene napake sečil (CAKUT) so pri otrocih najpogostejše prirojene napake in vodilni razlog končne ledvične odpovedi. Navadno jih z ultrazvočno preiskavo prepoznamo že pred rojstvom. Lahko se pojavijo enostransko ali obojestransko, pri istem otroku pa so možne različne napake hkrati. Pogosto so jim pridružene prirojene napake drugih organskih sistemov, opisane v številnih sindromih. Prirojene napake sečil razdelimo na prirojene napake v razvoju ledvičnega parenhima, prirojene napake v položaju oz. migraciji ledvic ter prirojene napake sečnih izvodil. Podrobneje jih predstavljamo v prispevku.

Ključne besede: hidronefroza, displazija, hipoplazija, ektopija, ciste.

ABSTRACT

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are the commonest congenital anomalies and the leading cause of end-stage renal disease in children. They can usually be detected prenatally by ultrasound. They can be unilateral or bilateral and the same child can have several CAKUT at the same time. Congenital anomalies of other organs are often found and are described in numerous syndromes. CAKUT can be divided into congenital anomalies of the renal parenchyma, of migration and of the collecting system. These anomalies are described in this review article in this order.

Key words: hydronephrosis, dysplasia, hypoplasia, ectopia, cysts.

UVOD

Prirojene napake sečil (angl. *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*, CAKUT) so najpogostejše prirojene napake pri otrocih in predstavljajo 20–30 % vseh napak, ki jih ugotovimo pred rojstvom. Z 30- do 50-odstotnim deležem so vodilni razlog končne ledvične odpovedi pri otrocih. V približno 30 % so CAKUT pridružene prirojene napake drugih organov oz. organskih sistemov, kar opisujejo v več kot 200 sindromih. Na Sliki 1 prikazujemo relativno pogostost pojavljanja posameznih vrst CAKUT (1).

Med nosečnostjo je redno izvajanje ultrazvočnih (UZ) pregledov splošno uveljavljen standard. S to slikovno preiskavo lahko ocenimo prisotnost ali odsotnost ledvic, stopnjo razširitve različnih delov sečnih izvodil, strukturo ledvičnega parenhima, količino amnijske tekočine in sečni mehur. Normalne plodove ledvice lahko z UZ preiskavo vidimo že pri 16 tednih nosečnosti starosti (gestacijske starosti, GS), sečni mehur pa med 12. in 15. tednom GS. Sečni mehur je lahko povečan pri nekaterih vrstah CAKUT (npr. pri posteriorni valvuli sečnice), pri drugih pa ni viden (npr. pri ageneziji ledvic). Tvorba urina pri plodu se sicer prične pri približno 10. tednu GS, zato je od 18. tedna dalje urin glavna sestavina amnijske tekočine (2). Po rojstvu moramo opraviti UZ preiskavo pri novorojenčkih z večjim tveganjem za prisotnost CAKUT, tj. pri novorojenčkih s patološkim ali sumljivim izvidom UZ preiskave med nosečnostjo, novorojenčkih z obremenilno družinsko anamnezo glede CAKUT in novorojenčkih, ki prebolevalo bakterijsko okužbo sečil (3).

Normalen embrionalni razvoj sečil poteka v treh stopnjah (1). Pronefros je rudimentaren in nedelujoč sistem v 4. tednu nosečnosti, ki je prehodne narave in s svojo degeneracijo omogoči nadaljnji normalen razvoj ledvic. Mezonefros izhaja iz intermediarnega mezoderma in se do 5. tedna nosečnosti razvije v 20 parnih cevčic, ki proizvajajo majhno količino urina, nato pa se združi s kloako in prispeva k nastanku

sečnega mehurja, ki se sicer razvije iz urogenitalnega sinusa. Metanefros se pojavi v 5. tednu nosečnosti. Sestavljen je iz metanefrogenega blastema in epitela uretrovega brstiča (ki izhaja iz kavdalnega dela mezonefrosnega oz. Wolffovega voda) ter se razvije v stalni ledvici. Sprva se nahaja v medenici, nato pa potuje proti ledvenemu predelu, ki ga doseže v 8. tednu nosečnosti.

Embrionalni razvoj sečil in embrionalni razvoj spolovil sta tesno povezana, zato so sečila pogosto prizadeta pri napakah spolovil in obratno (4, 5). Pri vsakem novorojenčku s CAKUT ali z napakami spolovil moramo tako izključiti pridružene napake spolovil oziroma CAKUT. Primer kombinirane napake je Mayer-Rokitansky-Küster-Hauserjev sindrom, pri katerem gre za agenezijo nožnice ter podvojitvene napake maternice ob normalnih jajčnikih in normalnem ženskem kariotipu in fenotipu. Pri tem sindromu se pojavljajo napake drugih organov, najpogosteje sečil (enostranska agenezija ledvice ali sečevoda v 27 %), in tudi okostja, zlasti hrbtenice (v 12 %) (6).

Klinična izraženost CAKUT je torej pestra in obsega različne oblike – od popolne odsotnosti simptomov (npr. enostranska hipoplazija ledvice) do nezdržljivosti z življenjem (npr. obojestranska agenezija ledvic). CAKUT razdelimo na tri skupine: napake ledvičnega parenhima, napake migracije in napake v razvoju votlega sistema ledvic. Mnogo prirojjenih napak sečil diagnosticiramo že pred rojstvom ob rednih ultrazvočnih pregledih nosečnic. S pravilno obravnavo teh otrok pred rojstvom in po njem lahko preprečimo napredovanje v končno ledvično odpoved.

PRIROJENE NAPAKE V RAZVOJU LEDVIČNEGA PARENHIMA

Prirojene napake v razvoju ledvičnega parenhima nastanejo zaradi motnje v razvoju ledvičnega teleca – nefrona, kar se klinično izraža kot agenezija,

hipoplazija in displazija ledvic(e), ledvična tubulna disgeneza ter genetske cistične bolezni ledvic. V patogenezo je vključenih več dejavnikov, tako genetskih kot okoljskih. Med dejavniki okolja velja omeniti prenatalno izpostavljenost inhibitorjem ACE, ki je vzrok hiperplazije jukstaglomerulnega aparata, zmanjšane ali odsotne diferenciacije proksimalnih zvitih zbiralcev ter povečanih kortikalne in medularne fibroze. Poskusi na živalskih modelih so pokazali, da je lahko prenatalno pomanjkanje vitamina A (zaradi vloge pri uravnavanju razvejanja uretrovega brstiča ter razvoja povezave med sečevodom in sečnim mehurjem) vzrok nekaterih vrst CAKUT, npr. hipoplazije ledvic (1). Nekateri genetski dejavniki pri motnjah v razvoju ledvičnega parenhima prikazujemo v Tabeli 1 (1, 7, 8).

Najpogostejše prirojene napake v razvoju ledvičnega parenhima

Agenezija, hipoplazija in displazija ledvic(e)

V zgodnjem embrionalnem razvoju je enostranska **agenezija ledvice** posledica motnje v komunikaciji med uretrovim brstičem in metanefrogenim blastemom. Pojavnost ocenjujejo na 1/500–1/3200. Agenezijo ledvice pogosto odkrijemo naključno. Obojestranska agenezija je redka in ni združljiva z življenjem po rojstvu. Anurija pri plodu povzroči oligohidramnijo s posledično Potterjevo sekvenco, za katero so značilni nizko položeni in rotirani uhlji, stisnjenost obraza in nosu ter slabše razvita brada. Zaradi motnje plodovega gibanja ob oligohidramniji so prisotne tudi napake v razvoju udov. Poleg tega pride tudi do manjrazvitosti pljuč, hipoplazije, ki je vzrok večje umrljivosti (9). V približno 25 % primerov (1, 9) je ageneziji ledvice pridružen vezikoureterni refluks (VUR), v 20 % pa obstruktivna uropatija (1). Preostala ledvica je navadno kompenzatorno hipertrofična, kar je dober prognostični znak, saj odsotnost hipertrofije nakazuje, da gre pri ledvici za displazijo. V tem primeru lahko pričakujemo postopno slabšanje njenega delovanja, zato je potrebno skrbno spremljanje (9). Sicer je napoved izida bolezni glede preživetja in globalne ledvične

funkcije pri povsem normalni solitarni ledvici dobra. To smo potrdili tudi v naši retrospektivni raziskavi na vzorcu 207 otrok s solitarno ledvico, ki so bili v obdobju 1986–2007 obravnavani na Kliničnem oddelku za nefrologijo Pediatrične klinike. Večina otrok z eno delujočo in strukturno normalno ledvico (ob UZ pregledih) je imela normalno ledvično funkcijo (84 %) in normalen krvni tlak (77 %) ob odsotnosti proteinurije (85 %). Etiologija solitarne ledvice na rezultate ni vplivala. Zmanjšana ledvična funkcija in proteinurija, ne pa tudi hipertenzija, sta bili znatno pogostejši pri otrocih z nenormalnim UZ izvidom solitarne ledvice (10). Avtorji tuje raziskave pa so ugotovili, da je debelost pomemben dejavnik tveganja za kronično ledvično bolezen pri enostranski ageneziji ledvice (11).

Hipoplazija ledvice je prisotnost majhne ledvice s sicer normalno strukturo in z zmanjšanim številom sicer normalnih nefronov in ledvičnih čašic. Agenezijo ledvice, ko se ledvica sploh ne razvije, razlikujemo od **aplazije ledvice**, tj. skrajne oblike **displazije ledvice**, za katero je značilna prisotnost izključno skupka nedelujočega ledvičnega tkiva, iz katerega izhaja sečevod. Za displazijo ledvice je na histološki ravni značilna nepravilna struktura s prisotnostjo nekaterih primitivnih elementov (zlasti primitivnih cevčic) in je posledica nenormalne diferenciacije metanefrosa (12). **Multicistično displastična ledvica** je displastična ledvica, ki jo sestavljajo številne ciste in vezivo, in je po definiciji afunkcijska. Nastane v zgodnjem obdobju embrionalnega razvoja, že pred končano ledvično organogenezo. Lahko je posledica atrezije sečevoda. Novotvorbe (zlasti Wilmsov tumor) vzniknejo iz tkiva strome in ne iz cist. Zaradi sicer majhne možnosti nastanka novotvorb je potrebno dolgoročno spremljanje. Nefrektomija navadno ni potrebna, saj v večini primerov multicistično displastična ledvica sama izgine, potrebna pa je ob vztrajanju trebušne mase, povečanju cist ali tkiva strome ali ob pojavu arterijske hipertenzije. Kontralateralna ledvica je navadno normalna, lahko pa so ji pridruženi VUR (15 %), hidronefroza (5–10 %), redkeje pa je ekto-

pična ali displastična (12). Povezave med ledvičnimi telesci (glomeruli) in ledvičnimi čašicami ni. Je drugi najpogostejši vzrok tipne mase v trebuhu pri novorojenčkih, vendar le redko povzroča težave. Z UZ preiskavo jo lahko odkrijemo že med nosečnostjo. Navadno se pojavi sporadično in enostransko (obojestranska ni združljiva z življenjem). Ni dedna in se ne pojavlja v sklopu sindromskih bolezni. Navadno pride do spontane regresije brez zapletov (npr. okužb, krvavitev, arterijske hipertenzije ali novotvorb) (13).

Ledvična tubulna disgeneza (RTD) je redka, a zelo resna prirojena napaka sečil, za katero je značilna odsotnost ali slaba razvitost proksimalnih ledvičnih zbiralcev. Opisujejo tako sporadične kot tudi familiarne primere (14, 15). Autosomno recisivna RTD je posledica mutacij na genih, ki nosijo zapis za renin, angiotenzinogen, angiotenzinsko konvertazo in za receptor za angiotenzin II. RTD je lahko tudi pridobljena in je posledica sindroma transfuzije med enojajčnima dvojčkoma, prenatalne izpostavljenosti inhibitorju angiotenzinske konvertaze ali blokatorju receptorja za angiotenzin II ali jetrne okvare zaradi prirojene hemokromatoze (15). Klinično se RTD izrazi z oligohidramnijem, vztrajajočo anurijo in ledvično odpovedjo po rojstvu, osifikacijskimi defekti, refraktarno hipotenzijo in v najhujših primerih z v celoti izraženo **Potterjevo sekvenco** (oligohidramnij, hipoplazija pljuč, značilen obraz s psevdopikantusom, vdrtimi lici ter potlačenim nosom in ušesi). UZ sečil je značilno normalen, vendar v večini RTD ni združljiva z življenjem (16). Diagnozo RTD postavimo patohistološko z dokazom odsotnosti ali znatnega zmanjšanja števila diferenciranih proksimalnih zbiralcev z ohranjenimi glomeruli.

Genetske cistične bolezni ledvic

Po končanem obdobju organogeneze se za razliko od multicistično displastične ledvice razvijejo policistične bolezni ledvic, ki so genetsko pogojene. Poznamo **avtosomno recisivno policistično bolezen ledvic (ARPKD)**, avtosomno dominantno po-

licistično bolezen ledvic (ADPKD) in medularno cistično bolezen ledvic ali nefronoftizo.

Pri vseh cističnih boleznih ledvic pri postavitvi diagnoze zelo pomagata natančna družinska anamneza in UZ sečil pri vseh ožjih družinskih članih. Pozornost naj bo usmerjena na morebitne pridružene simptome in znake, ki poleg cistične bolezni ledvic sestavljajo nekatere sindrome (npr. Bardet-Biedlov sindrom, tuberozna skleroza ipd.). Za vse vrste cističnih bolezni ledvic je značilno, da za njih za zdaj ni na voljo zdravljenja, ki bi uspešno zaviralo napredovanje bolezni, zato je zdravljenje zgolj simptomatsko. Ponovitev bolezni po presaditvi ledvic doslej niso opisali (9). Cistične bolezni ledvic so za hidronefrozo druga najpogostejša vrsta CAKUT in jih lahko diagnosticiramo z ultrazvočno preiskavo že med nosečnostjo (2). Po rojstvu z UZ dokaj zanesljivo razlikujemo med posameznimi cističnimi boleznimi (9).

ADPKD nastane zaradi mutacije gena PKD 1 (v 80–90 %) ali gena PKD 2. Pojavnost ADPKD je 1/1000. Fenotipsko se prizadete osebe zelo razlikujejo, lahko tudi znotraj iste družine. Sprva so ciste posamične oz. redke, sčasoma pa se večajo tako po velikosti kot po številu. Ledvici sta povečani in lahko prizadeti asimetrično. Pojavljajo se tudi ciste v jetrih in trebušni slinavki, lahko tudi anevrizme možganskih arterij in prolaps mitralne zaklopke (9). Bolezen se navadno polno izrazi šele v odraslosti in se kaže s hematurijo, proteinurijo, hipertenzijo, okužbo cist ali s kronično ledvično boleznijo (1).

ARPKD je posledica mutacije gena PKHD 1. Pojavnost je 1/20.000. Lahko se izrazi že prenatalno s povečanimi in strukturno spremenjenimi ledvicami in z oligohidramnijem. Pri hudi obliki se že ob rojstvu pojavi dihalna stiska zaradi hipoplazije pljuč. Napoved izida bolezni v perinatalnem obdobju je odvisna od stanja prizadetosti pljuč. Zunajledvična prizadetost se kaže z razširjenimi žolčnimi izvodili, jetrno fibrozo in z varicami požiralnika (1, 9).

Medularno cistična bolezen ledvic ali nefronoftiza je avtosomno dominantna ali avtosomno recesivna dedna cistična bolezen ledvic. Odkrili so že številne mutacije na genih, ki nosijo zapis za beljakovine, ki so vpletene v primarno ciliarno funkcijo, funkcijo bazalnega telesca in polarnost planarne celice (1). Tudi ta bolezen lahko vodi v končno odpoved ledvic v različnih življenjskih obdobjih, odvisno od vrste mutacije. Histološko gre pri nefronoftizi za nepravilen razvoj ledvičnih tubulov, intersticijsko vnetje in fibrozo (1). Natančneje genetske cistične bolezni ledvic predstavljamo v poglavju o ciliopatijah.

PRIROJENE NAPAKE POLOŽAJA OZ. MIGRACIJE LEDVIC

Prirojene napake položaja oz. migracije ledvic nastanejo zaradi motnje v normalni embrionalni migraciji ledvic iz medenice v ledveni predel. Lahko pride do napačne umeščenosti ledvice po končanem razvoju (**ektopična ledvica**) ali do spoja obeh ledvic (**podkvasta ledvica**).

Najpogostejše prirojene napake položaja oz. migracije ledvic

Ektopija ledvic(e)

Med embrionalnim razvojem se ledvice normalno pomaknejo navzgor (migrirajo) iz medenice proti ledvenemu predelu. Motnje v tem procesu imajo za posledico ektopijo, najpogosteje v medenici, in/ali malrotacijo ledvic, ki so v 10 % obojestranske. Pojavnost znaša približno 1/900 otrok. Lahko so pridružene druge CAKUT, npr. pieloureterna stenoza ali VUR (1, 9, 12). Posebna oblika ektopije ledvice je križna ektopija, pri kateri ena ledvica migrira preko središčne črte na nasprotno stran in leži tik pod in medialno od normalno ležeče ledvice, pri čemer se sosednji poli ledvic včasih združijo. Ektopična ledvica je v teh primerih običajno hipoplastična, pripadajoči sečevod pa normalno vstopa v sečni mehur.

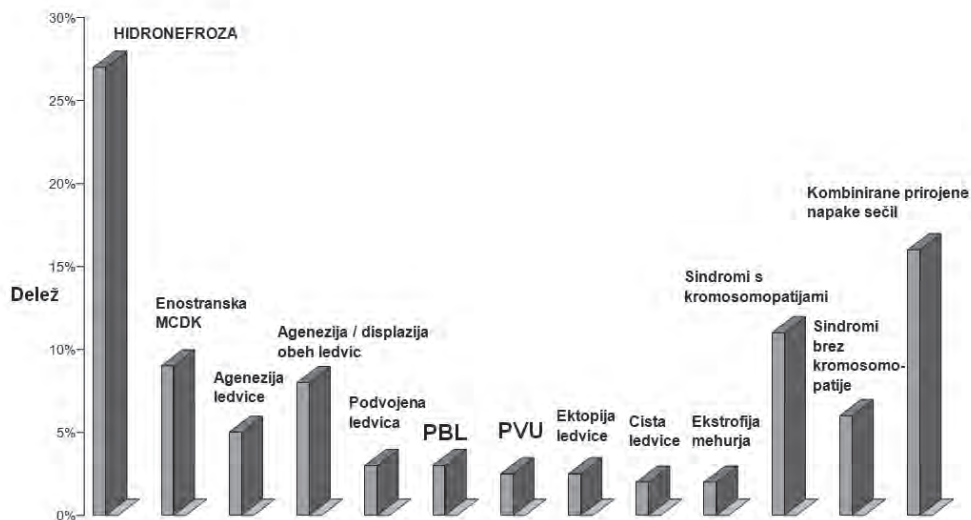
Pogosto so ektopični ledvici pridružene napake v spodnjih sečilih in anorektalnem področju (9).

Podkvasta ledvica

Spodnja pola obeh ledvic sta združena v središčni črti bodisi s parenhimskim bodisi s fibroznim trakom. Podkvasto ledvico obravnavamo funkcijsko kot solitarno ledvico. Pojavi se pri 0,2 % rojenih otrok in kar pri 7 % oseb s Turnerjevim sindromom, pri katerih se kar v 30 % pojavljajo tudi druge napake sečil (12). Wilmsov tumor je kar štirikrat pogostejši pri otrocih s podkvasto ledvico kot pri zdravih, zato priporočamo dolgoročno ultrazvočno sledenje. Deli podkvaste ledvice so lahko zarotirani s posledično motnjo v odtoku urina, kar lahko privede do zapletov, kot sta ledvični kamni in hidronefroza (12). Včasih je podkvasta ledvica združena z napakami drugih organskih sistemov. Asociacija VATER (ali VACTERL) npr. združuje napake hrbtenice, analno atrezijo, prirojeno srčno napako, tracheozofagealno fistulo in prizadetost ledvic (angl. vertebral anomalies, anal atresia, cardiac defects, tracheoesophageal fistula, and/or renal anomalies, limb defects) (13). Podkvasta ledvica je pogosta tudi pri trisomiji kromosomov 13, 18, 21 in 22, poleg tega pa pri otrocih mater s sladkorno boleznijo in pri fetalnem alkoholnem sindromu. Večina otrok s podkvasto ledvico nima nikakršnih simptomov in jih odkrijemo naključno. Lahko pa jih odkrijemo ob težavah, kot so okužba sečil, hematurija ali bolečine v trebuhu. VUR je prisoten v skoraj polovici primerov (9).

PRIROJENE NAPAKE V RAZVOJU SEČNIH IZVODIL

Prirojene napake v razvoju sečnih izvodil obsegajo **napake ledvičnega meha** (ureteropelvična obstrukcija), **sečevoda** (megaureter, ektopični ureter, ureterokela in VUR), **sečnega mehurja** (ekstrofija mehurja) in **sečnice** (posteriorna valvula sečnice) ali njihove kombinacije. Pogosto so združene z napakami ledvičnega parenhima. Klinično se največ-



Legenda: PVU - posteriorna valvula uretre (sečnice),

MCDK - multicistično displastična ledvica, PBL - policistična bolezen ledvic

Legend: PVU – posterior urethral valve,

MCDK - multicystic dysplastic kidney, PBL – polycystic kidney disease (PKD)

Slika 1. Relativna pogostnost različnih prirojenih napak sečil (1).

Figure 1. Relative frequencies of different congenital anomalies of the kidney and urinary tract (1).

Tabela 1. Nekatere genske mutacije, povezane z motnjo v razvoju ledvic (1, 7, 8).

Table 1. Some genetic mutations, associated with kidney maldevelopment (1, 7, 8).

Gen	Genetska bolezen - sindrom	Nepravilnost ledvic - fenotip
<i>EYA 1, SIX 1, SIX 5</i>	AD; branho – oto – renalni sindrom	Agenezija, displazija hipoplazija
<i>BBS 1</i>	AR; Bardet - Biedl	Cistična displazija
<i>JAGGED 1</i>	Alagille	Cistična displazija
<i>MKS 1, MKS 3, NPHP 6, NPHP 8</i>	Meckel - Gruber	Cistična displazija
<i>KAL 1</i>	Kallmann	Agenezija
<i>CREBBP</i>	Rubinstein - Taybi	Agenezija, hipoplazija
<i>DHCR 7</i>	AR; Smith – Lemli - Opitz	Hipoplazija, aplazija, ciste
<i>PEX 1</i>	AR; Zellweger	Cistična displazija
<i>SALL 1</i>	AD; Townes - Brock	Hipoplazija, displazija, VUR

Legenda: AD - avtosomno dominantno dedovanje, AR - avtosomno recesivno dedovanje, VUR - vezikoureterni refluks

Legend: AD - autosomal dominant inheritance, AR - autosomal recessive inheritance, VUR - vesicoureteral reflux

krat kažejo s hidronefrozo (razširitev votlega sistema ledvic – ledvičnega meha in ledvičnih čašic) in hidrouretram (razširitvijo sečevoda).

Hidronefroza je najpogostejši vzrok tipne trebušne mase pri novorojenčkih (17) in tudi najpogostejše ugotovljena vrsta CAKUT med nosečnostjo; imenujemo jo antenatalna hidronefroza (2). Obravnavamo jo glede na premer pielona v antero-posteriorni (AP) smeri. Po rojstvu hidronefrozo razvrstimo v pet stopenj glede na anteroposteriorni premer pielona, razširitev kalikov in oceno ledvičnega parenhima. Od ocene stopnje hidronefroze sta odvisni izbira nadaljnjih diagnostičnih preiskav in zdravljenje (18). Prvo ultrazvočno preiskavo sečil pri novorojenčkih moramo opraviti v čim bolj standardnih pogojih, ko je otrok primerno hidriran in sečni mehur ustrezno poln, kar je vsaj tri dni po rojstvu. Izjeme, pri katerih UZ napravimo prej, so zapora spodnjih sečil s posledičnim motenim odtokom urina, obojestransko antenatalna hidronefroza (tudi če ni zapore spodnjih sečil), antenatalna hidronefroza solitarne ledvice in huda enostranska antenatalna hidronefroza (3).

Pri diagnosticiranju hidronefroze in hidrouretra uporabljamo več preiskav. Rentgenski mikcijski cistouretrogram (MCUG) nam prikaže morfologijo spodnjih sečil in prisotnost VUR. Ultrazvočni mikcijski cistogram (UMCG) nam prikaže VUR in poda številne morfološke podatke, ne more pa tako natančno prikazati morfologije spodnjih sečil kot MCUG. Sekvenčna scintigrafija ledvic opredeli relativni funkcijski delež vsake ledvice in poda oceno resnosti motnje odtoka urina iz ledvice. Magnetno-resonančna urografija (MRU) je preiskava, ki v eni preiskavi združuje tako morfološke kot funkcionalne podatke. Indicirana je zlasti pri otrocih, pri katerih s prej navedenimi preiskavami ne uspemo dobiti zadosti podatkov.

Natančnejši opis obravnave prirojenih napak v razvoju sečnih izvodil, zlasti hidronefroze in VUR, z algoritmi ukrepanja smo že objavili na drugem mestu (3).

Najpogostejše prirojene napake v razvoju sečnih izvodil

Megaureter je razširitev sečevoda in je lahko obstruktivni, refluksni, obstruktivno-refluksni ali pa neobstruktivni in nerefluksni. V približno 75 % je enostranski, pri čemer je v 10–15 % kontralateralna ledvica odsotna ali displastična. Neobstruktivni primarni megaureter je najpogostejša vrsta megauretra. Je neznane etiologije, obravnavamo pa ga lahko konzervativno z ultrazvočnim sledenjem (9). Obstruktivni megaureter je posledica aperistaltičnega odseka distalnega sečevoda, ki povzroča urinsko odtočno motnjo. V teh primerih je potrebno operativno zdravljenje (neoimplantacija sečevoda), zlasti v primeru pojavljanja okužb sečil, bolečin, tvorbe ledvičnih kamnov ali slabšanja ledvične funkcije. V primeru hujše okužbe sečil ali celo urosepse sta potrebna čim prejšnje zdravljenje z antibiotiki in zagotovitevčasne drenaže urina preko stome (9, 17, 23).

Podvojitve votlega sistema sečil se pojavljajo pri 1 % ljudi (enostranske podvojitve so 5- do 6-krat pogostejše kot obojestranske) in navadno niso klinično pomembne. So posledica podvojitve uretrovega brstiča v embrionalnem razvoju in so lahko popolne ali delne. Pri popolni podvojitvi iz vsakega dela podvojenega ledvičnega meha (pielona) izhaja sečevod. Sečevod iz zgornjega dela ima običajno ektopično ustje, npr. v nožnici (s posledičnim uhanjem urina), ali pa konča v ureterokeli (ki lahko povzroča motnjo v odtoku urina) (9). Ustje sečevoda iz spodnjega dela se navadno nahaja na pravem mestu (ortotopno), kar imenujemo Weigert-Mayerjevo pravilo. Pri delni podvojitvi je prisotna samo podvojitve pielona ali pa tudi podvojitve sečevoda, pri kateri se sečevoda združita pred vstopom v mehur. Če ob ultrazvočnem pregledu ni razširitve votlega sistema sečil in otrok nima kliničnih težav, dodatno slikovno diagnosticiranje ali kakršno koli ukrepanje ni potrebno (9).

Ureterokela je cistična razširitev intravezikalnega

dela sečevoda. Najpogosteje je prisotna pri podvojitvah sečil, pri katerih se navadno v njej končuje sečevod iz zgornjega dela podvojenega votlega sistema ledvice. Ob primerno polnem sečnem mehurju je pogosto diagnostična že ultrazvočna preiskava. S cistografijo (MCUG ali UMCG) pogosto prikažemo VUR v spodnji del podvojenega votlega sistema ledvice, včasih tudi v drugo ledvico (17). S sekvenčno scintigrafijo prikažemo morebitno odtočno motnjo. Bistveno je, da si ločeno prikažemo tudi relativni funkcijski delež zgornjega in spodnjega dela podvojene ledvice, saj je od tega odvisna vrsta urološkega posega. Zdravljenje je pri motenem odtoku urina in funkcionalnem polu sprva endoskopsko z vrezom ureterokele, nato pa je včasih potrebna tudi kirurška neointegracija obeh sečevodov. Pri afunkcijskem polu je zdravljenje izbire pogosto heminefroureterektomija (23).

Ekstrofija sečnega mehurja je huda, a k sreči redka prirojena napaka v razvoju sečnih izvodil. Nastane zaradi motnje infraumbilikalnega mezenhima pri razdvajanju tistega dela kloake, iz katere se razvije sečni mehur. Privede do razgradnje kloakine membrane, ki ji sledijo združitev posteriorne stene sečnega mehurja s trebušno steno, nepopolna združitev genitalnega tuberkla in razdružitev krakov sramnih kosti. Otrok se rodi z okvarjeno spodnjo trebušno steno (z izpostavljenima vratom mehurja in zunanjim sfinktom sečnice), diastazo simfize in z več napakami v medenici, sečnem mehurju, sečnici in zunanjem spolovilu (npr. epispadija) ter pogosto z dimeljsko kilo. Zdravljenje je kirurško, kompleksno in večstopenjsko. Dolgoročna težava je pogosto urinska inkontinenca (9).

Pieloureterna stenoza (PUS) je najpogostejša vrsta CAKUT z razširjenim votlim sistemom oz. hidronefrozo (predstavlja kar 66 % hidronefroz). Klinično se kaže s tipno trebušno maso, okužbo sečil, bruhanjem, arterijsko hipertenzijo, lahko pa je tudi povsem brez simptomov. Včasih so ji pridružene druge napake, npr. podvojen votli sistem, podkvasta ledvica ali ureterokela. Vzrok nastanka je nepra-

vilnost mišičnih in kolagenskih vlaken na prehodu ledvičnega meha v sečevod (t. i. intrinzična PUS), redkeje jo povzročijo zunanji dejavniki, npr. aberantno žilje (t. i. ekstrinzična PUS), še redkeje gre za t. i. sekundarno PUS (po predhodni operaciji ali pri VUR). V 75 % enostranskih PUS pride do spontanega izboljšanja. Indikacije za operacijo so prisotnost obojestranske PUS (5 %), antero-posteriorni premer pielona >40 mm, relativna funkcija ledvice <40 %, stopnjevanje razširitve votlega sistema in zmanjšanje relativne funkcije ledvice (17, 18). Včasih težko z zanesljivostjo opredelimo, ali otrok potrebuje operativno zdravljenje ali ne. Izsledki retrospektivne analize operativnega zdravljenja PUS pri otrocih na Kliničnem oddelku za urologijo UKC Ljubljana v obdobju 2010–2012 so pokazali, da je operativno zdravljenje zelo uspešno in z malo zapleti. Pri 91 % otrok (49 od 54) so naredili odprto pieloplastiko po Anderson Hynesu, pri 9 % (5 od 54) pa nefrektomijo. Kar 49 % otrok so operirali v prvem letu starosti. Večina (72 %) operiranih otrok je imela intrinzično PUS, 20 % ekstrinzično PUS in le 6 % sekundarno PUS (24).

Vezikoureterni refluks (VUR) je retrograden tok urina iz mehurja v zgornja sečila. Pri večini otrok gre za primarni VUR z motnjo na veziko-ureternem prehodu zaradi krajšega poteka podsluzničnega dela sečevoda in je posledica hipoplazije longitudinalne uretero-trigonalne mišice. Pogosto VUR z otrokovo rastjo, ko se podsluznični del sečevoda podaljša, spontano izgine.

Poznamo tudi sekundarni VUR zaradi nevrogenega mehurja ali zapore spodnjih sečil (19). Poleg VUR so pri otrocih okužbe sečil najpogostejši vzrok nastanka ledvičnih brazgotin s posledično refluksno nefropatijo. V splošni populaciji je pojavnost VUR 1–2 %, pri otrocih z okužbo sečil 20–50 %, pri sorojencih otrok z VUR pa 40 % (20, 21). Pri diagnosticiranju in spremljanju VUR poleg zgoraj navedenih kontrastnih preiskav, pri katerih je potrebna kateterizacija sečnega mehurja (MCUG, UMCG), uporabljamo še UZ dopplerjeve krivulje ureternih curkov (DKUC), pri kateri pa kateterizacija sečnega mehurja ni potrebna. DKUC žal ne omogoča na-

tančne opredelitve stopnje VUR, ne prikaže sečnice in je časovno zelo zahtevna preiskava (22).

Posteriorna valvula sečnice (PVU) je prirojena membrana, ki delno ali v celoti zapira posteriorno sečnico. Je najpogostejša prirojena zapora spodnjih sečil pri dečkih s pojavnostjo 1/5000–8000 rojstev. Ob UZ pregledu vidimo obojestransko razširitev votlih sistemov, zadebeljeno steno sečnega mehurja z divertikli ali brez njih, lahko tudi hkrati pridruženno ledvično displazijo. Opraviti moramo MCUG, ki prikaže morfologijo, v 22–70 % pa z MCUG dokažemo tudi VUR. Pomembno je, da za razbremenitev zgornjih sečil, zlasti ob hkratni okužbi sečil ali zapori na ravni jukstavezikalnega spoja, zagotovimo odtok urina iz mehurja, bodisi z urinskim katetrom bodisi s cistostomo, včasih tudi z nefrostomo. Že zgodaj je lahko prisotna kronična ledvična bolezen, čas nastopa pa je odvisen od kakovosti ledvičnega parenhima, s katerim otrok pride na svet. Hujša kot je hipodisplazija ledvic, slabša je dolgoročna napoved izida bolezni. Kar v tretjini primerov ne glede na urološke posege, s katerimi želimo doseči čim boljši in pravičen tok urina, nastopi končna ledvična odpoved. Z endoskopsko ablacijo valvule zagotovimo nemoten odtoka urina po naravni poti. Dolgoročno je v večini primerov moteno tudi delovanje sečnega mehurja, kar je velik izziv pri presaditvi (12, 23).

ZAKLJUČEK

Prirojene napake sečil (CAKUT) so najpomembnejše prirojene napake pri otrocih. So najpogostejši vzrok končne ledvične odpovedi pri otrocih, v Sloveniji po ocenah v skoraj 50 % (25). Klinična slika je pestra, od popolne odsotnosti simptomov do nezdržljivosti z življenjem. Na prirojene napake sečil pomislimo ob značilni klinični sliki, akutni okužbi sečil ali ob patološkem ultrazvočnem izvidu sečil. Neredko CAKUT ne povzročajo nikakršnih simptomov. Zgodnje odkrivanje je zato pomembno zlasti zaradi čim prejšnjega vzročnega zdravljenja,

s katerim zmanjšamo ali vsaj upočasnimo okvaro ledvičnega parenhima ter s tem tudi nastanek in napredovanje kronične ledvične bolezni.

LITERATURA

1. Waters AM, Rosenblum ND. Overview of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). UpToDate 2015. Dosegljivo na: www.uptodate.com
2. Roszkowska-Blaim M. Prenatal diagnosis. V: Cochat P, ur. ESPN Handbook. European Society for Pediatric Nephrology 2002: 137-9.
3. Kersnik Levart T, Battelino N, Kopač M, Rus R, Novljan G, Meglič A et al. Novosti pri obravnavi otrok s sumom na prirojene napake sečil. Slov Pediatr 2012; 19: 221-9.
4. Kiechl-Kohlendorfer U, Geley TE, Unsinn KM, Gassner I. Diagnosing neonatal female genital anomalies using saline-enhanced sonography. AJR 2001; 177: 1041-4.
5. Kopač M, Riccabona M, Haim M. Contrast-enhanced voiding urosonography and genitography in a baby with ambiguous genitalia and urogenital sinus. Ultraschall Med 2009; 30(3): 299-300.
6. Sanfilippo JS. Gynecologic Problems of Childhood. V: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, ur. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004: 1839-40.
7. Mitsioni A, Jankauskiene A. Cystic dysplasia. V: Cochat P, ur. ESPN Handbook. European Society for Pediatric Nephrology 2002: 179-81.
8. Czupryniak A, Salomon R. Renal hypoplasia. V: Cochat P, ur. ESPN Handbook. European Society for Pediatric Nephrology 2002: 182-5.
9. Rees L, Brogan PA, Bockenbauer D, Webb NJA. Paediatric Nephrology. 2nd ed. Oxford University Press; 2012.
10. Rus R, Kunstelj A. Single functioning kidney – a retrospective study of 207 children. Ther Apher Dial 2009; 13(3): A26.

11. González E, Gutiérrez E, Morales E, Hernández E, Andres A, Bello I et al. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int* 2005; 68(1): 263.
12. Elder JS. *Urologic Disorders in Infants and Children*. V: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, ur. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004: 1783-826.
13. Kaplan BS. *Developmental Abnormalities of the Kidneys*. V: Kaplan BS, Meyers KEC, ur. *Pediatric Nephrology and Urology. The Requisites in Pediatrics*. Philadelphia: Mosby Inc, 2004: 223-30.
14. Lacoste M, Cai Y, Guicharnaud L, Mounier F, Dumez Y, Bouvier R et al. Renal tubular dysgenesis, a not uncommon autosomal recessive disorder leading to oligohydramnios. Role of the rennin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8): 2253-63.
15. Gubler MC. Renal tubular dysgenesis. *Pediatr Nephrol* 2014 Jan; 29(1): 51-9.
16. Zingg-Schenk A, Bacchetta J, Corvol P, Michaud A, Stallmach T, Cochat P et al. Inherited renal tubular dysgenesis: the first patient surviving the neonatal period. *Eur J Pediatr* 2008; 167(3): 311-6.
17. Fracka B. Upper and lower urinary tract obstruction: Medical approach. V: Cochat P, ur. *ESPN Handbook. European Society for Pediatric Nephrology* 2002: 140-3.
18. DiSandro M. Hydronephrosis of the Kidney and Ureter. V: Baskin LS, Kogan BA, Duckett JW, ur. *Handbook of Pediatric Urology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 149-66.
19. Borirakchanyavat S. Vesicoureteral reflux. V: Baskin LS, Kogan BA, Duckett JW, ur. *Handbook of Pediatric Urology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 139-48.
20. Kenda RB, Kenig T, Šilc M, Zupančič Ž. Renal ultrasound and excretory urography in infants and young children with urinary tract infection. *Pediatr Radiol* 1989; 19: 299-301.
21. Kenda RB, Kenig T, Budihna N. Detecting vesico-ureteral reflux in asymptomatic siblings of children with reflux by direct radionuclide cystography. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 735-7.
22. Ključevšek D, Ključevšek T, Kersnik Levart T, Kenda RB. Ureteric jet Doppler waveform: is it a reliable predictor of vesicoureteric reflux in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 313-8.
23. Wilcox D. Upper and lower urinary tract obstructions: Surgical approach. V: Cochat P, ur. *ESPN Handbook. European Society for Pediatric Nephrology* 2002: 144-8.
24. Kordič R, Sedlar A, Arafat A, Tršinar B. Operativno zdravljenje hidronefroze zaradi pieloureterne stenoze pri otrocih. *Otroška kirurgija – učbenik ob 45. obletnici Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo*. Ljubljana: Kirurška klinika 2013: 29-32.
25. Novljan G, Rus R, Battelino N. Prirojene anomalije sečil in kronična ledvična bolezen. V: Kržišnik C, Battelino T, ur. *Izbrana poglavja iz pediatrije*. Ljubljana: medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2014: 111-25.

Kontaktna oseba / Contact person:

Doc. dr. Matjaž Kopač, dr. med.
Klinični oddelek za nefrologijo
SPS Pediatrična klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana
Tel: +386 1 522 38 42
Fax: +386 1 522 96 20
E-mail: matjaz.kopac@kclj.si

Prispelo/Received: 4. 10. 2015**Sprejeto/Accepted: 19. 10. 2015**