

# Akutní pyelonefritida (pediatrie)

Infekce uropoetického traktu patří k velmi frekventním bakteriálním infekcím dětského věku. U některých dětí mohou zanechat trvalé následky s postupným poklesem renálních funkcí a přechodem do uremie, rozvojem hypertenze a komplikacemi v těhotenství. Největším problémem potom jsou IMC v kojeneckém věku, kdy je nezbytné identifikovat rizikové faktory (obstrukce, VUR) a naopak vyloučit děti s nízkým rizikem pro vznik následků, aby se u nich mohla omezit invazivní vyšetření na minimum.

## Terminologie/Klasifikace

### IMC

- **nespecifická bakteriální infekce tubulointersticiálního aparátu ledvin a sliznic dutého systému uropoetického traktu**

Akutní infekce močových cest můžeme klasifikovat jako infekci postihující renální parenchym, tj. **pyelonephritis acuta** a jako infekci omezenou na dolní močové cesty, tj. **akutní infekce dolních močových cest** (v praxi nejčastěji označovanou jako cystitis acuta). Tato klasifikace má praktický význam, protože infekce ledvin znamená riziko jejich zjizvení = scarring a vyžaduje ze strany pediatra agresivnější terapii.

- **pyelonephritis acuta** = přítomnost bakterií v renální tkáni společně s významnou bakteriurií v moči.

Po 5. roce života se projevuje obvykle syndromem vysokých teplot, bolestí v lumbální krajině, dysurií, bakteriurií, leukocyturií a často i hematurií, před 5. rokem života jsou příznaky necharakteristické.

- **akutní infekce dolních močových cest** = bakteriální/virový zánět močového měchýře a urethry.

TT zpravidla < 38 °C, strangurie, polakisurie

Asi 10–20 % dětí se symptomatickou IMC se nepodaří klasifikovat do dvou výše uvedených skupin. Takovéto infekce proto nazýváme neklasifikovatelné nebo nespecifikované. Z praktických důvodů k těmto dětem přistupujeme tak, jako kdyby měli akutní pyelonefritidu.

- **Asymptomatická bakteriurie** = opakovaně pozitivní bakteriurie u dítěte, které nemá jiné známky IMC, často ji zachytíme v rámci preventivních prohlídek.

Akutní i chronická pyelonefritida se dnes pokládají za sekundární zachycení bakterií v ledvinách poškozených tubulointersticiální nefritidou, vyvolanou různými příčinami: obstrukce, vrozené anomálie uropoetického traktu, VUR, urolithiasa, poruchy inervace měchýře a vývodných močových cest, imunodeficience, imunosupresivní terapie, diabetes mellitus, gravidita, předcházející ATB terapie, zejm. syntetickými peniciliny.

- **Pyelonefritické zjizvení ledvin** = fokální nebo generalizované poškození ledvin v obraze DMSA.

## Výskyt

- IMC je druhou nejčastější bakteriální infekcí u dětí, hned za respiračními infekcemi,
- cca 3–5 % děvčat a 1–2 % chlapců prodělá v dětském věku IMC,
- nejvíce pyelonefritid je v kojeneckém věku, v prvních měsících života převládají chlapci,
- nejvíce cystitid je v předškolním/školním věku s jasnou převahou děvčat.

IMC je často příčinou nejasného febrilního stavu, zejména u dětí do 3 let věku. Ještě stále zůstává vysoké procento močových infekcí (akutních pyelonefritid) v kojeneckém věku nediagnostikovaných. Pokud se u nich v pozdějším věku diagnostikuje pyelonefritida, bývají obvykle již v ledvinách přítomny pyelonefritické jizvy.

## Etiologie

- většina mikroorganismů vyvolávajících močové infekce jsou gramnegativní bakterie, pocházející z fekální nebo periuretrální flóry,
- původcem většiny IMC je *Escherichia coli*, která u dětí vyvolává 80–90 % primoinfekcí,
- bakterie rodu *Proteus* se vyskytují cca u 30% chlapců s nekomplikovanou infekcí dolních močových cest,
- *Staphylococcus saprophyticus* se zjišťuje asi u stejného procenta adolescentů obou pohlaví s akutní IMC,
- u dětí s malformacemi nebo dysfunkcí močových cest jsou původci infekcí obvykle jiné patogeny – *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus B* (GBS), vzácnou příčinou IMC jsou u dětí *Salmonella*, *Shigella* a *Campylobacter*.

V případě nálezů neobvyklých patogenů v moči musíme cíleně pátrat po anatomické anomálii urotraktu a po stavech spojených s imunodeficiencí. Některé seroskupiny *E. coli* jsou častějšími močovými patogeny než jiné – mezi tyto uropatogenní kmeny patří *E. Coli* seroskupiny O1, O2, O4, O6, O7, O8, O18 a O75.

## Patogeneze

Do urotraktu se bakterie dostávají cestou **hematogenní** nebo **ascendentní**. Hematogenní cesta se předpokládá jen u novorozenců a malých kojenců. V ostatních věkových kategoriích vzniká IMC nejčastěji ascendentní cestou, kdy patogenní bakterie pocházejí ze střeva. Intenzita zánětlivé odpovědi je silnější, pokud má vyvolávající patogen na svém povrchu fimbriové adheziny, protože lipopolysacharid endotoxinu bakterií se tu může lépe uplatnit. Nejzávažnější formou infekce v uropoetickém traktu je **pyelonefritida**, protože může vést k trvalému poškození ledvin. Pyelonefritida začíná stykem patogenních bakterií s imunitním systémem hostitele – dochází k vyplavení proinflamatorních mediátorů s celkovým účinkem – výsledkem je mohutná zánětlivá reakce celého organismu. Přes IL-6 dochází ke vzniku febrilií a k indukci reakce akutní fáze (FW, CRP, leukocytosa). Jednou z prvních obranných bariér, kterou organismus používá v boji s infekcí, jsou polymorfonukleární leukocyty (do místa infekce jsou přitahovány prostřednictvím IL-8). Zajímavostí je, že porucha jejich funkce (neutropenie, inhibice migrace) brání vzniku renálních jizev. Díky migraci se polymorfonukleáry dostávají do kontaktu s patogenními bakteriemi a po fagocytose je zabíjejí. Účinnou, ale dvojsečnou zbraní jsou zde aktivní kyslíkové molekuly. Působí totiž neselektivně, ničí bakterie stejně jako tubulární buňky ledvin, protože moč neobsahuje enzym superoxiddismutasu SOD, která kyslíkové radikály inaktivuje. Výsledkem celé zánětlivé kaskády je agregace neutrofilů, poškození endotelu cév, vazokonstrikce, edém a následná ischemie – v ledvinách vzniká podobný stav jako při ischemicko-reperfučním poškození.

## Faktory hostitele podporující vznik IMC

- bakteriální kolonizace periuretrální oblasti.

Je nejdůležitějším faktorem v patogenezi IMC. U chlapců je v prvních 6 měsících života přítomnost preputia spojená s bohatší periuretrální bakteriální kolonizací a vyšší pravděpodobností infekce. Důkazem toho je nižší výskyt IMC u chlapců s provedenou cirkumcizí. U děvčat zase krátká uretra a její intimní kontakt s vaginální a perianální oblastí jsou rizikovými faktory pro vznik IMC (patogeny mohou lehce vstoupit do močového měchýře).

- VUR,
- obstrukční uropatie/malformace uropoetického traktu – stenosa distální uretry u děvčat, chlopně zadní uretry u chlapců, hydronefróza, megaureter, urolithiasa,
- neurogenní dysfunkce močového měchýře,
- poruchy nespecifické obrany sliznice močového měchýře.

## Vlastnosti bakterií vyvolávající IMC

- adherence bakterií.

Adherence bakterií k uroepiteliálním buňkám je základní podmínkou pro vznik infekce v močovém traktu. Adhezi *E. Coli* zprostředkují fimbrie (nejvýznamnější jsou P-fimbrie, které mají vztah ke kmenům vyvolávajícím pyelonefritidu). Zjistilo se, že tvorba hemolyzínu zvyšuje nefropatogenitu kmenů *E. Coli*, protože jim umožňuje získávat železo z erytrocytů.

- buněčná membrána bakterií.

Zvlášť významné jsou lipopolysacharidy, protože reprezentují O-antigeny (ty indukují tvorbu specifických protilátek).

## Přehled faktorů virulence kmene *E. Coli*

- O-antigeny (lipopolysacharidy) – indukují humorální imunitní reakci,
- K-antigeny – adhezivní vlastnosti,
- H-antigeny (bičíky) – umožňují pohyb bakterií a stimulují chemotaxi,
- Hemolyziny (bakteriální enzymy) – indukují poškození tkání, zvyšují biologickou dostupnost železa pro růst bakterií,
- Fimbrie – zprostředkují adherenci bakterií k uroepiteliálním buňkám.

## Obranné mechanismy hostitele

Močový trakt má nad uretrou několik bariér, které pomáhají předcházet vzniku infekce. První z nich je **drenážní mechanismus**, tj. pravidelné vyprazdňování močového měchýře. Pokud probíhá správně, měchýř se úplně vyprázdní a bakterie se močí odplaví. Druhou bariérou je **přechodní epitel** močového měchýře, který je obalený glykoproteinovou hlenovou vrstvou a má baktericidní vlastnosti. Třetí bariéru tvoří **ureterovezikální spojení**, které pracuje jako jednocestná chlopeč. Tento antirefluxní mechanismus je však v dětství často nedostatečný.

## Klinika

- Horečka je často jediným příznakem akutní pyelonefritidy u kojenců a malých dětí,
- horečka začíná náhle, může mít septický charakter, ale může probíhat i se subfebriliemi nebo i s nezměněnou teplotou (během prvního měsíce života mohou febrilie zcela chybět),
- objevuje se bledost, u kojenců nechutenství, zvracení, průjem, sklon k dehydrataci, icterus, křeče, somnolence nebo meningismus,
- dlouhotrvající bakteriurie může vést k neprospívání,
- anamnesticky pátráme po anomáliích uropoetického traktu v rodině, u chlapců v kojeneckém věku nás zajímá informace o proudu moče, jeho plynulosti a délce mikce (striktury, chlopně uretry),

## **Pro netypický klinický obraz je nutno u kojenců a batolat vyloučit IMC při každé teplotě a neprospívání dítěte.**

- novorozenci mají malou schopnost zabránit diseminaci bakterií => při současném výskytu anomálií urotraktu má pyelonefritida septický průběh,
- u větších dětí začíná akutní pyelonefritida náhle s vysokou horečkou, třesavkou, dysurií, bolestmi hlavy a břicha – typická je bolest v bederní krajině (lékař při poklepu = tapottement) na oblast kostovertebrálního úhlu často zjistí bolestivou reakci dítěte.

## **Komplikace**

Nejzávažnější komplikací infekce ledvin je vznik jizev. K poškození ledvin zánětem dochází nejčastěji v období růstu ledvin, obvykle v kojeneckém období. Vznik jizev u kojenců je nejčastěji s pozdní diagnosou akutní pyelonefritidy. Zjizvení nacházíme u 10–20 % pacientů po prodělané pyelonefritidě. Rizikové faktory vzniku jizev:

- nízký věk,
- pozdně započatá terapie (> 72 hod),
- VUR,
- obstrukce,
- recidivující infekce,
- poruchy vyprazdňování močového měchýře,
- urolithiasis.

U dětí s oboustranným poškozením ledvin je GF často snižena a riziko jejího progresivního snižování je vysoké. V současné době 10–20 % dětí v end-stage renal disease má primární diagnosu infekce močového traktu (urinary tract infection), často s VUR. Rozvoj hypertenze pozorujeme asi u 10 % dětí a mladých dospělých s feluxní nefropatií. Riziko hypertenze je úměrné rozsahu poškození ledvin. Děvčata se sklonem k rekurentním infekcím mají zvýšené riziko vzniku nové infekce během gravidity – ženy s renálním jizvením mají během gravidity významný vzestup TK.

## **Diagnostika**

### **Vyšetření moče**

#### **močový chemismus a sediment**

##### **leukocyturie**

- Nejlepší screeningový marker IMC (z tohoto hlediska postačuje iniciačně odběr moče do urivaku/sběrného sáčku),
- většinou nacházíme plné pole leukocytů, arbitrážně kritériem je již hodnota > 10 leu v zorném poli,
- patognomické pro IMC je přítomnost leukoshluků,
- nález leukocytárních válců je spolehlivým průkazem pyelonefritidy.

##### **hematurie**

- Při pyelonefritidě nacházíme rozličný stupeň mikroskopické hematurie,
- pro cystitidu je charakteristická vysoká erytrocyturie -> makroskopická HU.

##### **proteinurie**

- Při IMC nacházíme variabilní proteinurii,
- má charakter tubulární a postrenální,
- zřídka přesahuje hodnoty > 0,5 g/24 hod.

##### **leukocytární esterázy**

- Při IMC prokazujeme jejich elevaci,
- jde o záchyt leukocyturie papírkovou metodou (Cytur test, Leukophan),
- senzitivita i specifita je kolem 90%.

##### **pH moče**

- Pro diagnosu IMC svědčí alkalické pH moče > 7,0.

##### **nitrity**

- Patofyziologicky jde o přeměnu fyziologicky přítomných dusičnanů na dusitany=nitrity prostřednictvím působení enterobakterií,
- při IMC prokazujeme jejich pozitivitu,
- mají vysokou senzitivitu pro IMC.

## IL-6 v moči

- Jeho zvýšené množství v moči prokazujeme u akutní pyelonefritidy,
- pokles k normě přichází během 14 dní,
- pomalejší pokles nacházíme u pacientů s VUR a obstrukcemi.

## kvantitativní bakteriurie

- Základním diagnostickým kritériem infekce v močovém traktu je přítomnost významné=signifikanční bakteriurie.

Největší problémy s diagnostikou IMC jsou u kojenců a batolat, kde je vysoké riziko kontaminace moče z periuretrální (prepuciální, labiální) oblasti. Na druhé straně nediagnostikování IMC u dítěte je spojeno s vysokým rizikem progresivního poškození ledvin. Proto má kvalita odběru moče na kultivační vyšetření rozhodující význam.

## možnosti odběru moče

### suprapubická punkce

- Používáme černou jehlu, punktuje ve střední čáře cca 2 cm nad symfýzou, postup do hloubky cca 2 cm, aseptický postup – dezinfekce břišní stěny, sterilní rukavice,
- gold standard,
- nevyhnutná u chlapců s konglutinací nebo fimosou,
- nutné kvalitní naplnění močového měchýře => vhodná kontrola UZV,
- komplikace řídké (makrohémie).

### katetrizace močového měchýře

- Používáme cévku pro výživu novorozenců, dostatek mesocain gelu, aseptický postup – dezinfekce genitálu, sterilní rukavice,
- vhodná alternativa k suprapubické punkci,
- není nutná velká náplň močového měchýře.

### odběr středního proudu

- Omytí genitálu čistou vodou, u děvčat rozevřít labia, u chlapců stáhnout preputium,
- u kojenců a batolat jako nouzová metoda, neboť při odběru 1 vzorku senzitivita jen 80 %, resp. jsou nutné tři odběry s průkazem stejného vyvolavatele s identickou citlivostí, aby validita odpovídala předchozím dvěma metodám.

## kritéria hodnocení kvantitativní bakteriurie

### střední proud

- signifikantní bakteriurie – nad 10<sup>5</sup>
- suspektní/hraniční bakteriurie – 10<sup>4</sup> – 10<sup>5</sup>
- nevýznamná bakteriurie – pod 10<sup>4</sup>

V dnešní době se zvažuje diagnostický význam i tzv. low count bacteriuria, tj. hodnoty 10<sup>3</sup> při přítomné klinické symptomatologii (zvažuje se změna biologických vlastností bakterií).

### katetrizace

- signifikantní bakteriurie – nad 10<sup>4</sup>
- suspektní/hraniční bakteriurie – 10<sup>3</sup> – 10<sup>4</sup>
- nevýznamná bakteriurie – pod 10<sup>3</sup>

### suprapubická punkce

- jakýkoli nález je signifikantní

Moč po odběru nutno naočkovat na půdy do dvou hodin, neboť při pokojové teplotě se počet bakterií v moči geometricky zvětšuje. Pokud to není možné, nutno moč uložit v chladničce při teplotě +4 °C (při tomto uskladnění se počet bakterií cca 24 hodin nemění). V ambulanci je potom nejvhodnější odběr na speciální kultivační půdy na podložním sklíčku – dip-slide metody.

## Zánětlivé markery

Klinický syndrom akutní pyelonefritidy je odrazem akutní zánětlivé odpovědi hostitele na bakteriální infekci. Na vznik febrilní odpovědi je potřebné, aby se imunitní systém produkoval pyrogeny – TNF (tumor necrosis factor), IL-1 a IL-6, dostal do styku s mikroorganismy. To nastává tehdy, když se bakterie dostanou do ledvin – febrilní odpověď se proto považuje za primární známku renálního poškození při močové infekci.

## acute phase proteins

### CRP

CRP se produkuje v hepatocytech po jejich stimulaci IL-6. Sérová koncentrace CRP se zvyšuje 10–100-násobně v průběhu několika hodin po vzniku infekce a při úspěšné léčbě se rychle upraví. Koncentrace CRP se proto používá nejen na určení závažnosti akutní infekce, ale i na monitoring účinnosti léčby. Hodnoty > 40–50 jsou signifikantní pro bakteriální infekci, hodnoty > 100 jsou často udávány jako kritérium pro parenterální aplikaci ATB.

### fibrinogen/FW

Během akutní fáze odpovědi se po stimulaci IL-6 a TNF v játrech produkuje fibrinogen. Změna rychlosti sedimentace erytrocytů je nepřímým ukazatelem metabolismu fibrinogenu.

### prokalcitonin, IL-6

V klidovém stadiu mají téměř nulové hodnoty, jejich hodnota stoupá do dvou hodin po začátku bakteriální infekce. Pro svou finanční náročnost jsou tato vyšetření rezervována pro JIP a nedonošenecká oddělení.

## leukocyty

### Leukocytosa

Leukocytosa > 12 000 je známkou bakteriální infekce. Hodnoty > 20 000 spolu s CRP > 100 jsou indikací pro parenterální terapii ATB.

### neutrofilie/posun doleva

Představují další indicii k diferenciaci bakteriálního zánětu.

### bakterie obalené protilátkou = ACB test (antibody coated bacteria)

Protilátkou obalené bakterie často svědčí o infekci ledvin. U dětí se však jednoznačná korelace s pyelonefritidou nepotvrdila. Močová infekce aktivuje též imunitní odpověď proti antigenům hostitele, např. proti Tamm-Horsfalovu glykoproteinu. Tato protilátková odpověď se však zjišťuje i při febrilních stavech nerenálního původu.

## Klinická kritéria akutní pyelonefritidy (dle prof. Jodala)

- TT > 38
- CRP > 20
- FW > 25
- vždy přítomná signifikantní bakteriurie

## Zobrazovací metody

### UZV

- zjišťujeme přítomnost strukturálních nebo funkčních anomálií, které predisponují pacienta k infekci, resp. udržují infekci v uropoetickém traktu
- extrémně závisí na erudici vyšetřujícího a na kvalitě přístroje
- **UZV B-mode**
  - prokazujeme zvětšení postižené ledviny (dle Dinkelova grafu), zesílení pánvičky, hyperechogenitu renálního parenchymu
- **Power doppler UZV**
  - "bere" všechny toky
  - patologickým nálezem je hypoperfuze

### DMSA = statická scintigrafie

- je v současné době nejcitlivější metodou pro diagnostiku a lokalizaci akutní pyelonefritidy
- během akutní pyelonefritidy zánět rychle způsobuje poruchu tubulárních funkcí a vychytávání DMSA v buňkách proximálních renálních tubulů je v místě zánětu/jizvy sniženo
- u akutní pyelonefritidy nutno k důkazu diagnózy provést vyšetření do 5–7 dní od počátku podávání ATB – pozitivním nálezem dokazujícím akutní pyelonefritidu jsou difúzní změny v jedné ledvině, jakékoli fokální změny nebo aproximace funkcí pod poměr 45 % x 55 %
- cca 6 měsíců po akutní pyelonefritidě změny na DMSA indikují vznik jizev (scarring)
- normální distribuce radiofarmaka je do poměru 45 % x 55 %

### spirální CT

- výhodou je nízká radiační zátěž, nevýhodou malá dostupnost vyšetření
- senzitivita se blíží DMSA

## MAG 3 = dynamická scintigrafie

- provádíme při podezření na poruchu drenážní funkce jednotlivých částí odvodných močových cest
- současné použití furosemidu vyloučí anatomickou lézi – obstrukce
- pozn.: při použití glukohptonátu můžeme současně provést nejprve dynamickou scintigrafii a poté statickou scintigrafii

## MCUG

- slouží k průkazu VUR a chlopní zadní uretry
- provádíme rutinně po každé prokázané pyelonefritidě u dětí do 1 roku (indikaci pro děti 1–6 let zvažujeme – pro batolecí věk spíše ano, pro předškolní věk spíše ne), u dětí > 6 let provádíme MCUG v indikaci po akutní pyelonefritidě jen při prokázaných změnách na UZV = dilatace močových cest nebo při pozitivním DMSA scanu
- provádíme s odstupem cca 6 týdnů po infekci
- je vhodné opakované (cyklické) plnění – průkaz VUR až při opětovném plnění
- je vhodné zachytit fázi mikce – průkaz aktivního VUR
- u chlapců nutná i boční projekce – chlopně uretry

## Terapie

Pacienti v předškolním věku by měli být hospitalizováni.

## ATB

Při empirické léčbě volíme ATB rezistentní vůči betalaktamase, tj. cefalosporiny II. generace nebo potencované aminopeniciliny, alternativou empirické léčby jsou potom aminoglykosidy, ev. cefalosporiny III. generace. Při rezistentních kmenech volíme kombinace ATB – cefalosporiny II. generace (III. generace) + aminoglykosid. ATB nasazujeme ihned po adekvátním odběru moče na kultivaci, již při pouhé suspekci na pyelonefritidu. Indikace k parenterálnímu podávání ATB:

- novorozenci/kojenci
- septický stav
- zvracení
- opožděný začátek terapie/nutná změna ATB
- CRP > 100
- leu > 20 000

Při adekvátní léčbě očekáváme sterilizaci moče do 24 hodin od podání ATB, přetrvávání bakteriurie znamená rezistenci bakterií nebo přítomnost závažné anatomické abnormality uropoetického traktu. Příznaky zánětu přetrvávají i při adekvátní léčbě delší čas – horečka 2–3 dny, leukocyturie 4–5 dní, CRP 4–5 dní, FW 2–3 týdny. ATB podáváme 10–14 dní, následuje chemoprophylaxe v jedné denní dávce na noc do provedení MCUG nebo po dobu 4–6 týdnů.

## chemoprophylaktika

- Cotrimoxazol 2–2,5 mg/kg
- Nitrofurantoin 2–2,5 mg/kg
- Trimetoprim 2–2,5 mg/kg

## Doplňková terapie

### antipyretika

- upřednostňujeme ibuprofen, který podle některých studií snižuje výskyt renálních jizev

### adekvátní hydratace

- snažíme se pacienta dostatečně zavodnit, při nutnosti i infuzí krystaloidů
- důsledná hydratace snižuje osmolalitu dřeně ledvin – zhoršení podmínek pro zachycení a pomnožení bakterií, zejm. gramnegativních

### prevence

- sprchování genitálu
- správná postdefekační hygiena

## Odkazy

### Související články

- Akutní selhání ledvin
- Pyelonefritis hnisavá s nekrózami papil (preparát)

## Zdroj

- MUDr. HAVRÁNEK, Jiří: *Akutní pyelonefritida*