

## PARENHIMNA BUBREŽNA OŠTEĆENJA U DJECE SA INFEKCIJOM MOKRAĆNOG SUSTAVA

DAFINA KUZMANOVSKA<sup>1</sup>, EMILIJA ŠAHPAZOVA<sup>1</sup>, ANGELINA BOGDANOVSKA<sup>2</sup>, RENATA KONSTADINOVA<sup>3</sup>

*U grupi od 282 djece s dokumentiranom febrilnom infekcijom mokraćnog sustava, evaluirana je dijagnostička vrijednost konvencionalnih kliničkih, bioloških i ultrazvučnih parametara u otkrivanju akutne parenhimske bubrežne infekcije, potvrđene kortikalnom scintigrafijom s Tc 99m (DMSA) skenom. Kod 163 (57%) od 282 djece klinička dijagnoza pijelonefritisa je potvrđena DMSA skenom. Kliničke i laboratorijske manifestacije koreliraju bolje sa pozitivnim DMSA skenom kod starije u usporedbi sa mladom djecom. Kod djece s pozitivnim DMSA skenom, srednja vrijednost brzine sedimentacije i C reaktivnog proteina je signifikantno viša u usporedbi s djecom s normalnim DMSA skenom. Iako visoki stupnjevi refluksa (4 i 5 stupanj) bolje koreliraju sa pozitivnim DMSA skenom, razlika nije statistički značajna. Renalna ultrasonografija ne korelira signifikantno s pozitivnim DMSA skenom i njena senzitivnost-specifičnost u detekciji parenhimne bubrežne infekcije je niska. Od 55-ero djece s abnormalnim inicijalnim DMSA skenom 56% je imalo perzistentne promjene, na kontrolnoj scintigrafiji urađenoj nakon 6-12 mjeseci. Pojava ožiljaka je korelirala sa visokim CRP-om iznad 123 mg/L i sa sniženim bubrežnim funkcionalnim indeksom (ispod 43%) u tijeku akutne faze. Klinički, biološki i ultrazvučni parametri ne mogu sa sigurnošću razlikovati parenhimnu od neparenhimne infekcije kod djece s presumptivnom dijagnozom pijelonefritisa. Konsekventno, DMSA trebamo uključiti u inicijalnoj obradi djece s febrilnim urinarnim infekcijama.*

Deskriptori: INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA, OŽILJCI, VEZIKOURETERALNI REFLUKS

### Uvod

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) zauzimaju važan dio u dječjem morbiditetu. Potencijalno one mogu dovesti do trajnog ožiljnog bubrežnog oštećenja s rizikom za kasne sekvele, kao što su hipertenzija, hipostenurija, proteinurija i kronično zatajenje bubrega. Smatra se da samo infekcije koje su lokalizirane u renalnom parenhimu (akutni pijelonefritis) mogu progredirati formiranjem ožiljaka na mjestu infekcije. U dječjem uzrastu klinička prezentacija infekcije nije siguran indikator proširenosti renalnog zahvaćanja. Obično kao indikatore tkivne penetracije koristimo neke kliničke/laboratorijske parametre kao što su povi-

šena temperatura praćena groznicom i izraženi akutni upalni sindrom (visoka SE i CRP) koji nisu specifični. Na žalost, dijagnostička vrijednost ovih parametara u diferenciranju parenhimnih infekcija nije pouzdana. Nesigurnost u dijagnozi može dovesti do neadekvatnog tretmana, sa subsekventnim razvojem ožiljnih promjena. Kortikalna scintigrafija sa Tc 99m DMSA je metoda izbora u ranoj detekciji i evaluaciji APN i subsekventnog ožiljavanja. Prikazivanjem nepravilnosti na DMSA skenu u akutnoj fazi demonstriraju se regije u bubrezima koje su rizične za razvoj ožiljaka.

### Cilj

Dizajnirali smo ovo istraživanje da bi utvrdili dijagnostičku vrijednost konvencionalnih kliničkih, bioloških, ultrasonografskih i cistografskih parametara u otkrivanju djece sa akutnom parenhimnom bubrežnom infekcijom, dokumentiranom na DMSA scintigrafiji i da bi ispitali da li ovi parametri mogu iden-

tificirati djecu s ekstenzivnim bubrežnim involviranjem. Drugi cilj je da utvrdimo u kojem postotku akutne pijelonefritične lezije na inicijalnom DMSA skenu rezolviraju/evolviraju u permanentno bubrežno oštećenje i da procijenimo udružene faktore rizika.

### Bolesnici i metode

Djeca sa febrilnom infekcijom mokraćnog sustava koja su liječena na Klinici za dječje bolesti u Skoplju u periodu 2000. - 2005. U istraživanje su uključena djeca sa febrilnom infekcijom gdje je interval od početka simptoma do početka terapije manji od 6 dana, a DMSA je urađen u prvih 15 dana. Na startu, kod sve djece je urađen ultrasonografski pregled bubrega, a najranije nakon 3. tjedna direktna radionuklidna cistografija za isključivanje vezikoureteralnog refluksa (VUR). Iz istraživanja su isključena djeca s opstruktivnom uropatijom, neurogenim mokraćnim mjehurom, nefrolitiazom i djeca sa kroničnim rekurentnim pijelonefritsom.

<sup>1</sup>Klinika za dječje bolesti, Medicinski fakultet

<sup>2</sup>Institut za patofiziologiju i nuklearnu medicinu Medicinski fakultet

<sup>3</sup>Ginekološka Klinika, Medicinski fakultet

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Dafina Kuzmanovska

Klinika za dječje bolesti, Medicinski fakultet

1000 Skoplje, Vodnjanska 17, Makedonija

E-mail: dafk@mt.net.mk

Tablica 1.

Senzitivnost, specifičnost i sigurnost laboratorijskih parametara u dijagnozi parenhimne uroinfekcije (granična vrijednost za pojedine parametre je navedena u zagradi)

Table 1

Sensitivity, specificity and accuracy of laboratory parameters in diagnosis of parenchymal urinary tract infection (UTI). Cut-off values for individual parameters are given in the bracket

	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	Sigurnost (%)
CRP (>86 mg/dl)	48	73	58
SE (>51 mm/h)	47	74	59
Le (>12,79 Le/mm <sup>3</sup> )	52	55	53

**Bakteriološka dijagnoza:** urin za pregled je uziman nakon prethodne toa-lete vanjskog spolovila, a po eliminaciji prvog mlaza, kod dojenčadi pomoću adhezivnih kesica. **DMSA scintigrafija** je rađena na Institutu za patofiziologiju i nuklearnu medicinu. Na osnovu morfološke analize na inicijalnom DMSA skenu pacijenti su grupirani u dvije grupe. Infekciju smo smatrali parenhimnom ukoliko je DMSA sken bio abnormalan (fokalno ili difuzno snižen ili odsutan "up-take" radioizotopa), i suprotno, ako je DMSA bio normalan, infekcija je klasificirana kao neparenhimna. **Renalna ultrasonografija** je rađena na aparatu Toshiba sa 3,5-5 MHz transduserima. Abnormalni eho sken je podrazumijevao slijedeće: fokalna ili generalizirana hiperhogenost parenhima, signifikantno povećanje dimenzija bubrega u komparaciji sa suprotnim bubregom i s vrijednostima koje su normalne za uzrast. Pored toga, notirana je dilatacija kanalnog sustava bubrega.

**Direktna radionuklidna cistografija** je rađena najranije 3. tjedna nakon akutne infekcije. Ukoliko je otkriven vezikoureteralni refluks, klasificiran

je u 5 stupnjeva, prema međunarodnoj klasifikaciji. **Kontrolni DMSA** sken je rađen samo kod djece gdje je na startu DMSA bio patološki, i to najranije nakon 6 mjeseci. Topografskom analizom inicijalnih lezija procjenjivana je njihova evolucija. Ožiljci su definirani kao perzistentne promjene na istoj lokalizaciji kao na inicijalnom skenu. Rizik od sekvela je kalkuliran u dobnim skupinama (ispod 2. godine, 2-5 godina i djeca starija od 5 godina), analizom laboratorijskih nalaza (brzina sedimentacije eritrocita, C-reaktivni protein i broj leukocita u krvi), relativne bubrežne funkcije na akutnom DMSA i cistografskog nalaza (prisustvo-odsustvo VUR-a), u odnosu na krajnji ishod, dokumentiranim na kontrolnom DMSA skenu, nakon 6-12 mjeseci.

### Statistika

Komparativna ispitivanja i statistika su rađeni računalno, koristeći Microsoft Exel. Od analitičkih metoda korišteni su  $\chi^2$  test i Student-ov test. Vrijednosti  $p < 0,05$  označavaju statistički značajnu razliku. Kvantitativna ocjena metoda/parametara koje smo uspoređivali, rađe-

na je kalkuliranjem senzitivnosti, specifičnosti i sigurnosti prema formulama koje je dao Galen (1).

Rađena su i ROC ispitivanja (Receiver Operating Characteristics) vrijednosti koje su pokazale značajnu korelaciju sa pojavom lezija na akutnom DMSA skenu i razvojem ožiljaka na kontrolnom skenu.

### Rezultati

#### Demografske karakteristike pacijenata

Istraživanjem je obuhvaćeno 282 djece (15 dječaka i 267 djevojčica), srednja uzrast 5-12 godina (od 3 mjeseca do 13 godina), 27 mlade od 2 godine, 138 uzrast od 2-5 godina i 117 iznad 5 godina. Od ukupno 282 djece s presumtivnom dijagnozom akutnog pijelonefritisa (APN) koja su bila obuhvaćena ovom studijom, dijagnoza je bila potvrđena pozitivnim (abnormalnim) DMSA skenom kod 163 (57%). Kliničke i laboratorijske manifestacije su bolje korelirale sa pozitivnim DMSA skenovima u skupinama djece starije od 2 i 5 godina, u usporedbi sa djecom mlađom od 2 god (63% vs 45% vs 44%, respektivno). Kod djece s pozitivnim DMSA skenom, srednje vrijednosti sedimentacije (SE) i C reaktivnog proteina (CRP) su bile značajno više, u usporedbi s djecom čiji je DMSA bio normalan. Na tablici 1 sumarno su prikazani senzitivnost, specifičnost i sigurnost ispitivanih laboratorijskih parametara u otkrivanju parenhimne infekcije. Granične vrijednosti koje smo koristili za definiranje istinski pozitivnih rezultata, su srednje vrijednosti ispitivanih parametara u grupi djece sa parenhimnom infekcijom, dokumentiranom DMSA skenom.

#### Kontrolna DMSA scintigrafija

Na kontrolnom DMSA skenu urađenom nakon 6-12 mjeseci kod 55-ero djece koja su inicijalno imala abnormalni DMSA sken u 59 bubrega, perzistentne abnormalnosti (ožiljci) su utvrđene kod 31 djeteta (56%) u 34 bubrega. Na slici 1 prikazan je primjer akutne renalne lezije dokumentirane inicijalnim DMSA skenom i njihova nekompletna rezolucija na kontrolnom skenu nakon 12 mjeseci.

Tablica 2.

Prisustvo VUR-a u dijagnozi parenhimne uroinfekcije dokumentirane DMSA skenom ( $p > 0,05$ )

Table 2

Vesicoureteric reflux in diagnosis of parenchymal UTI documented by DMSA scan ( $p > 0.05$ )

DMSA\DRCG	VUR -	VUR +	VUR + (niski)	VUR+ (visoki)
Normalni	80	39	30	9
Abnormalni	91	72	59	13
	Senzitivnost	44,17%		
	Specifičnost	67,23%		
	Sigurnost	53,90%		

Tablica 3.

*Eho sken u dijagnozi parenhimne uroinfekcije dokumentirane DMSA skenom ( $p > 0,05$ )*

Table 3

*Ultrasound in dignosis of parenchymal UTI documented by DMSA scan ( $p > 0,05$ )*

DMSA\DRCG	Normalni	Abnormalni
Normalni	91	28
Abnormalni	123	40
Senzitivnost		25%
Specifičnost		76%
Sigurnost		46%

Od faktora za koje se smatra da su povezani sa razvojem ožiljaka, nije utvrđena značajna korelacija sa brzinom sedimentacije eritrocita i sa brojem leukocita u krvi u akutnoj fazi. Jedina značajna korelacija je utvrđena za vrijednosti CRP  $>123$  mgr/l i za relativnu renalnu funkciju  $<43\%$ , u akutnoj fazi.

Analiza ROC krivulje (Receiver Operating Characteristic curve) CRP (Slika 2) otkriva da je površina ispod ROC krivulje, kojom mjerimo sigurnost testa iznosi 0,5997 što ukazuje na nedovoljnu sigurnost CRP u predikciji ožiljaka.

### Rasprava

Infekcije mokraćnog sustava u djece uvijek trebamo interpretirati u funkciji makroorganizma (domaćina) i mikroor-

ganizma (uzročnika) s jedne, i u kontekstu lokalizacije infekcije i vjerojatnoće za tkivnu invaziju, s druge strane. Potencijalno, one infekcije koje su lokalizirane u bubrežnom parenhimu i gdje je izražena tkivna invazija, mogu dovesti do trajnog bubrežnog oštećenja sa stvaranjem ožiljaka na mjestu infekcije. Tretman i menadžiranje parenhimnih bubrežnih infekcija suštinski se razlikuje od tretmana distalnih-neparenhimnih infekcija (2-4). Nažalost, klinička prezentacija parenhimnih bubrežnih infekcija ili akutnog pijelonefritisa (APN) kod djece ne osigurava dovoljno informacija o renalnoj involviranosti. DMSA scintigrafija je neinvazivna, niskoionizirajuća procedura kojom je omogućena procjena akutnog i kroničnog pijelonefritisa kod pedijatrijskih pacijenata (3). Tranzitorno oštećenje tubularnih funkcija koje nastaje u

Tablica 4.

*Distribucija pacijenata sa perzistentnim bubrežnim oštećenjem (PBO) na kontrolnom DMSA skenu u ovisnosti o uzrastu  $p > 0,05$* 

Tablica 4

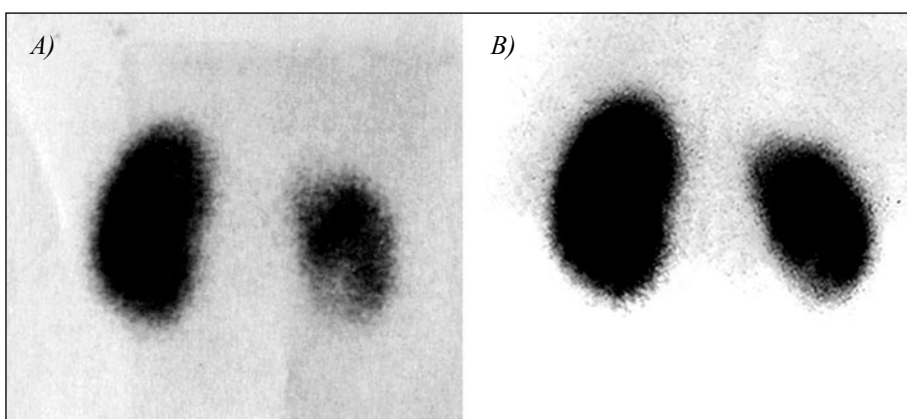
*Distribution of patients who on control DMSA showed persistent renal damage, according to the age ( $p > 0,05$ )*

Uzrast (god)\DMSA (djeca)	PBO	%
$<2$	2/4	50%
2-5	12/30	40%
$>5$	17/21	80%

toku APN, na kortikalnom scintigramu se prezentira kao tranzitorno snižena akumulacija DMSA u bubrežnom parenhimu.

Primarna prednost tzv. "akutnog" DMSA skena je što omogućava na samom početku bolesti da doznamo jeli prisutna parenhimna infekcija i da procijenimo ekstenzivnost bubrežne involviranosti (4-8). Kod parenhimnih infekcija u akutnoj fazi registriraju se područja sa smanjenom akumulacijom, a kod neparenhimnih, DMSA sken je bez abnormalnosti. Rushton i sur. priopćavaju da akvirirani bubrežni ožiljci korespondiraju područjima prethodno utvrđenih pijelonefritičnih žarišta u akutnoj fazi. Oni dalje utvrđuju da su većina akutnih inflamatornih promjena kod APN reverzibilne i da ne vode ka stvaranju ožiljaka (5). U našoj studiji, kortikalnu scintigrafiju sa Tc 99m DMSA smo koristili kao metodu - zlatni standard da bi prikazali akutno pijelonefritično žarište. Utvrdili smo da 163 (57%) od ukupno 282 djece obuhvaćene istraživanjem imaju abnormalan akutni DMSA. Kliničke manifestacije su bolje korelirale sa pozitivnim DMSA skenovima u skupinama djece starije od 2 i 5 godina, u usporedbi sa djecom mlađom od 2 god (63% vs 45% vs 44%, respektivno), što je vjerojatno uslovljeno boljom sposobnošću starije djece da povežu i interpretiraju simptome.

Slične rezultate priopćava Benador i sur. od 201 djeteta sa presumtivnom dijagnozom APN, 55% su bila ispod 1 godine, 79% 1-5 godina i 69% iznad 5 godina su imale akutne lezije na DMSA skenu (6). U namjeri da utvrdimo kakva je dijagnostička vrijednost konvencio-



Slika 1.

*DMSA u akutnoj fazi i kontrolni DMSA nakon 12 mjeseci:**A) Lezije u gornjem i donjem polu desnog bubrega**B) Nekompletna rezolucija, sa malim defektima identične lokalizacije*

Figure 1

*Findings on acute DMSA scan and on control DMSA, 12 months after:**A) Defects in superior and inferior poles of the right kidney**B) Incomplet resolution - small defects with identical localisation*

Tablica 5.

Laboratorijski parametri izraženi kao srednje vrijednosti i standardne devijacije, kod djece koja su razvila PBO

Table 5

Laboratory parameters (expressed as mean values and standard deviations), in children with persistent renal parenchymal damage

	Kontrolni DMSA		P
	Bez ožiljaka	Sa ožiljcima	
Sedimentacija	55,00 ± 22,14	59,03 ± 26,88	P >0,05
CRP	94,43 ± 27,13	123,09 ± 43,04	P <0,05
Broj leukocita	12,06 ± 3,61	14,67 ± 6,14	p >0,05

nalnih laboratorijskih parametara (sedimentacija eritrocita, CRP i broj leukocita) u otkrivanju djece sa parenhimnom renalnom infekcijom, usporedili smo vrijednosti ovih parametara u skupinama djece sa normalnim/abnormalnim akutnim DMSA skenom. Kod djece sa parenhimnom infekcijom vrijednost sedimentacije Er i CRP su bile značajno više u usporedbi sa djecom s neparenhimnom infekcijom. Slično priopćuju i drugi autori (7-9).

U našem istraživanju demonstrirali smo da je senzitivnost i specifičnost CRP-a povezana sa vrijednošću praga kojeg uzimamo za definiranje istinski pozitivnih pacijenata, niži prag CRP povećava senzitivnost dijagnoze APN do 90%, ali smanjuje specifičnost. Renalna ultrasonografija ima važnu ulogu u istrazi mokraćnog sustava za otkrivanje anatomskih abnormalnosti i opstruktivnih anomalija, ali njena uloga u dijagnozi

APN je ograničena. U našoj studiji smo demonstrirali da u 123 od 163 abnormalnih DMSA skenova (75%), sa lezijama konzistentnim za dijagnozu APN-a, istovremeno eho sken je bio normalan, a u 28 slučajeva sa normalnim DMSA skenom eho sken je bio pozitivan. Analizom ovih "lažno pozitivnih" slučajeva utvrdili smo da je dominantan nalaz bio "umjerena dilatacija kanalnog sistema" - nalaz koji indirektno upućuje na dijagnozu VUR-a, ali nije specifičan znak za dijagnozu APN-a. I drugi autori potvrđuju nesenzitivnost ehorenografije u dijagnozi APN-a (10-12).

Uobičajeno se smatra da je prisustvo VUR-a prediktor za parenhimnu bubrežnu infekciju i subsekventno stvaranje ožiljaka (13-15). Rezultati u našoj studiji su pokazali da kod djece sa VUR-om češće srećemo abnormalnosti na akutnom DMSA skenu, ali asocijacija nije značajna, čak i ako izdvojimo samo teške stu-

pnjeve refluksa (4 i 5 stupanj). Rezultati koji su prezentirani u medicinskoj literaturi oko ovog pitanja su suprotstavljeni. Ditchfield priopćuje da se kod djece sa APN-om, VUR i renalni kortikalni defekti često javljaju neovisno jedni od drugih (16). Jedan od ciljeva u ovom radu je bio da longitudinalno monitoriramo evoluciju akutnih DMSA renalnih lezija. U toj namjeni selektirali smo 55 pacijenata koji su inicijalno imali abnormalni DMSA sken, a kod kojih smo nakon 6-12 mjeseci uradili kontrolni sken. Trajno bubrežno oštećenje na kontrolnom skenu je registrirano kod 31 djeteta (56%) u ukupno 34 bubrega, i to u svim dobnim skupinama, uključujući i djecu stariju od 5 godina, za koje se uobičajeno misli da rjeđe razvijaju ožiljke.

U različitim etničkim skupinama se priopćava različita učestalost ožiljaka, najviša u Tajlandu i Irskoj (59%), Tajvanu (57%) i Brazilu (55%) (17). Najniža prevalenca se priopćava u Australiji (25%), Švedskoj (37%) i Hong Kongu (37%). U skupinama indijanske i čileanske djece sa APN-om, njih 44% su razvili ožiljke. Ovaj postotak je za oko 10% manji od postotka koji smo mi utvrdili u populaciji djece obuhvaćene ovim istraživanjem. Moguće je da razlike u genetskoj predispoziciji kontribuiraju etničkoj varijabilnosti. Pretpostavlja se da postoje razlike u ACE genskom polimorfizmu i razvoju ožiljaka kod djece sa ili bez refluksa (18). U našem istraživanju nismo radili molekularna ispitivanja, te ne možemo raspravljati o eventualnom učešću genetskih faktora.

Postoje određene "nedoumice" kod interpretacije DMSA skena u djece s IMS. Razlikovanje akutnih lezija od ožiljaka nije uvijek sigurno, a diferencijacija između akutnih lezija i renalne displazije uz prisustvo VUR-a, ponekad nije moguća. Situacija postaje jasnija primjenom rigoroznijih kriterija u selekciji pacijenata za kliničko ispitivanje, ali u svakodnevnoj kliničkoj praksi problem u interpretaciji ne možemo izbjeći. U našoj studiji, obuhvatili smo svu djecu kod koje je na inicijalnom DMSA skenu verificirana renalna kompromitacija (lezija), a kod koje smo kontrolnom DMSA scintigrafijom, nakon 6-12 mjeseci dobili mogućnost pratiti evoluciju lezija.

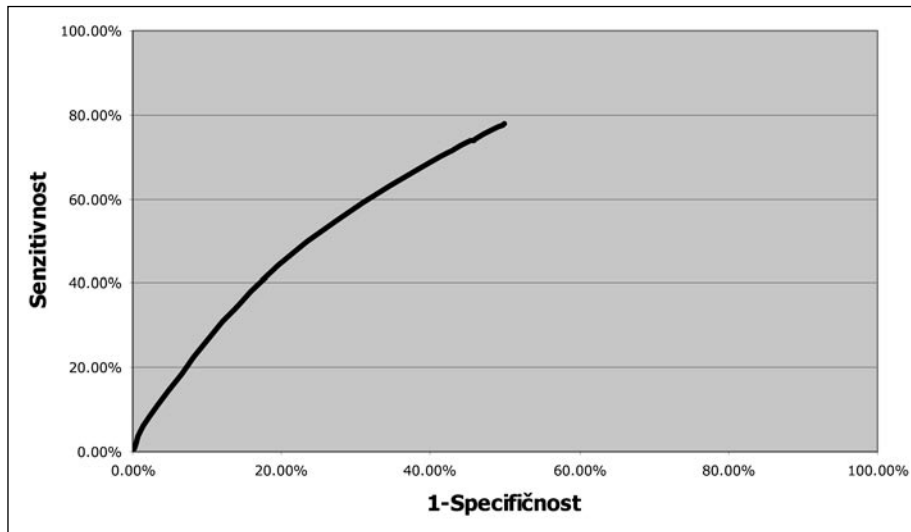
Tablica 6.

Senzitivnost i specifičnost CRP u identifikaciji pacijenata koji su razvili ožiljke, u zavisnosti od različitih "cut-off" vrijednosti

Table 6

Sensitivity and specificity of CRP in identification of patients who developed scars, in dependence of different cut-off values of CRP

Cut-off vrijednosti	CRP		
	Senzitivnost	Specifičnost	1-spec.
>30	93,55%	8,33%	91,67%
>60	80,65%	37,50%	62,50%
>90	74,19%	58,33%	41,67%
>120	48,39%	79,17%	20,83%
>150	41,94%	91,67%	8,33%
>180	25,81%	95,83%	4,17%



Slika 2.  
ROC krivulja za CRP

Figure 2  
ROC curve (Receiver Operating Characteristic curve) for CRP

Smatrali smo da se na osnovu morfoloških karakteristika na inicijalnom skenu teško možemo izjasniti radi li se o starim promjenama ili o akutnoj leziji, uzrokovanoj aktualnom infekcijom. Utvrdili smo da je u 26 bubrega došlo do rezolucije startnih promjena, a 7 bubrega do poboljšanja. Ova reverzibilnost jasno pokazuje da su makar u tim slučajevima lezije bile uzrokovane akutnom infekcijom. U 26 bubrega nije došlo do poboljšanja, radilo se o perzistentnom bubrežnom oštećenju. Moguće je da dio ovih oštećenja nije bio uzrokovan konkretnom infekcijom, već da je nastao ranije. Za razliku od drugih istraživanja, naša je

grupa bila sastavljena pretežno od starije djece (srednja uzrast 5-12 god.), pa je moguće da su u prethodnom periodu, neka djeca imale infekciju mokraćnog sustava sa subsekventnim razvojem ožiljaka, a da mi nismo bili informirani. Činjenica je da smo kod jednog dijela pacijenata u anamnezi, dobili podatak za nejasne repetirane febrilnosti u ranom djetinjstvu, ali nedostaju medicinski dokazi da se radilo o urinarnim infekcijama.

Između čimbenika koji se povezuju sa stvaranjem ožiljaka navode se slijedeći: mlađa uzrast, visok stupanj VUR-a, virulentnost mikroorganizma uzročnika

i kasna antibiotska terapija (6, 13-15, 19). Uloga ovih pojedinačnih faktora i potencijalna uloga drugih faktora još uvijek nije doistražena. U našem istraživanju smo pokazali da je od rutinskih laboratorijskih parametara jedino CRP u akutnoj fazi značajno asociran sa kasnijim razvojem ožiljaka. U toku inflamatorne reakcije koja slijedi infekciju, zbog interrekcije između bakterija ili njihovih produkata i inflamatornih ćelija, od inflamatornih ćelija se oslobađaju toksični agensi (hidroksilni radikali, lizozomski enzimi i dr.) koji uzrokuju oštećenje tkiva i subsekventno ožiljavanje. Logično bi se očekivalo da je CRP kao indikator tkivne inflamacije u relaciji sa kasnijim stvaranjem ožiljaka. U medicinskoj literaturi postoji iznenađujuće mali broj radova koji ispituju ovu relaciju (12).

U našem istraživanju smo pokazali da senzitivnost i specifičnost CRP u identifikaciji pacijenata koji su razvili ožiljke zavisi od toga koju vrijednost će uzeti kao graničnu (cut-off vrijednost). Smanjenjem granične vrijednosti povećava se senzitivnost, ali se smanjuje specifičnost. Analiza ROC krivulje (Receiver Operating Characteristic curve) CRP-a (Slika 2) pokazuje da je površina ispod ROC krivulje sa kojom se mjeri sigurnost testa iznosi 0,599 što govori o nedovoljnoj sigurnosti CRP u predikciji ožiljaka.

U akutnoj fazi, tubularna ishemijska uzrokovana infekcijom se prezentira kao hipofiksacija na DMSA skenu, sa konsekutivnim smanjenjem relativne bubrežne funkcije zahvaćenog bubrega. Jasno je da će smanjenje renalnog funkcionalnog indeksa biti veće ukoliko su promjene ekstenzivnije, gdje je veći i rizik za sekvele. Senzitivnost i specifičnost nalaza se povezuje sa vrijednostima funkcionalnog indeksa, koje ćemo uzeti za granične. Ovaj nalaz je potvrđen rezultatima dobivenim iz ROC analiza, u kojima je utvrđena granična vrijednost relativne bubrežne funkcije  $\leq 43\%$ . To je vrijednost koju u našoj ustanovi primjenjujemo rutinski da bi definirali smanjenje funkcije.

Tablica 7.  
Senzitivnost i specifičnost relativnog renalnog funkcionalnog indeksa u identifikaciji pacijenata koji su razvili ožiljke, u zavisnosti od različitih "cut-off" vrijednosti

Table 7  
Sensitivity and specificity of relative renal functional index on acute DMSA in identification of patients who developed scars, in dependence of different cut-off values

Cut-off vrijednosti	Relativna renalna funkcija		
	Senzitivnost	Specifičnost	1-spec.
40	48,39%	95,83%	4,17%
41	54,84%	91,67%	8,33%
42	58,06%	91,67%	8,33%
43	67,74%	91,67%	8,33%
44	67,74%	75,00%	25,00%
45	70,97%	62,50%	37,50%

## Zaključak

Kod djece sa pretpostavljenom dijagnozom akutnog pijelonefritisa, klinički, biološki i ultrazvučni parametri ne omogućavaju sigurno razlikovanje parenhimnih od neparenhimnih infekcija. Konsekventno, Tc 99m DMSA scintigrafija treba biti uključena u inicijalnoj obradi djece sa febrilnim urinarnim infekcijama, da bi procijenili stupanj bubrežne involviranosti i pratili eventualno stvaranja ožiljaka. Trajno bubrežno oštećenje nakon APN je utvrđeno kod 56% djece. Visoka vrijednost CRP >123 mg/dl i alteracija relativne bubrežne funkcije ≤43%, u akutnoj fazi, mogu biti faktori rizika za kasniji razvoj ožiljaka i to kao rezultat njihove visoke specifičnosti.

## LITERATURA

- Galen RS. Predictive values of laboratory tests. *Am J Cardiol* 1975; 36: 536-8.
- Practice parameter: the diagnosis, treatment and the evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on urinary tract infections. *Pediatrics* 1999; 103: 843-52.
- Piepsz A, Blaufox Md, Gordon I, Granerus G, Majd M, O'reilly P et al. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. *Sem Nucl Med*, XXIX. 1999; 160-74.
- Levtchenko E, Lahy C, Levy L, Ham H, Piepsz A. Treatment of children with acute pyelonephritis: a prospective randomized study. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 878-84.
- Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol* 1992; 148: 1726-32.
- Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997; 349: 17-9.
- Jakobsson B, Nilstedt L, Svensson L, Soderlund S, Berg U. 99 m Tc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in the diagnosis of acute pyelonephritis in children: relation to clinical and radiological findings. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 328-34.
- Melis K, Vandevivere I, Hoskens C. Involvement of the renal parenchyma in acute urinary tract infection: the contribution of Tc-99m DMSA scan. *Eur J Pediatr* 1992; 51: 536-9.
- Benador D, Benador N, Slosman DO, Nussle D, Mermillod B, Girardin. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 1994; 124: 17-20.
- Smellie JM, Rigden SP, Prescod NP. Urinary tract infection: a comparison of four methods of investigation. *Arch Dis Child* 1995; 72: 274-50.
- Stokland E, Hellstrom M, Jakobsson B. Renal damage one year after first urinary tract infection; role of DMSA scintigraphy. *J Pediatr* 1996; 129: 815-20.
- Donoso G, Lobo G, Arnello F, Arteaga MP, Hevia P, Rosati P et al. Cintigrama renal DMSA en niños con primera pielonefritis aguda: correlación con exámenes de laboratorio, ecografía y la presencia de reflujo vésicoureteral. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 58-64.
- Rushton HG, Majd M, Jantusch B, Wiederman BL, Belman B. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children; evaluation with 99 m Technetium Dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol* 1992; 147: 1327-32.
- Gordon I. Vesico-ureteric reflux, urinary-tract infection and renal damage in children. *Lancet* 1995; 346: 489-90.
- Jakobsson B, Jakobsson SH, Hjalmar K. Vesico-ureteric reflux and other risk factors for renal damage: identification of high and low risk children. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 431: 31-9.
- Ditchfield MR, De Campo JF, Cook DJ, Nolan TM. Vesicoureteral reflux: an accurate predictor of acute pyelonephritis in childhood urinary tract infection? *Radiology* 1994; 190: 413-5.
- Zaki M, Badawi M, Mutari G, Ramadan D, Rahman MA. Acute pyelonephritis and renal scarring in Kuwaiti children: a follow-up study using 99 m Tc DMSA scintigraphy *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1116-9.
- Erdogan H, Mir S, Serdaroglu E, Berdeli A, Aksu N. Is ACE gene polymorphism a risk factor for renal scarring with low-grade reflux? *Pediatr Nephrol* 2004; 19 (7): 734-7.
- Jakobsson B, Berg V, Svensson L. Renal scar after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994; 70: 111-5.

## Summary

## PARENCHYMAL RENAL DAMAGE IN CHILDREN WITH URINARY TRACT INFECTION

D. Kuzmanovska, E. Šahpazova, A. Bogdanovska, R. Konstadinova

*In a group of 282 children with documented febrile urinary infection, diagnostic value of conventional clinical, biologic and ultrasonographic parameters was evaluated in detection of acute parenchymal infection, confirmed by DMSA scan as gold standard for diagnosis of parenchymal infection. 163 (57%) out of 282 children had acute renal infection documented by DMSA scan (pyelonephritis). The clinical and laboratory manifestation of pyelonephritis correlated better with a positive DMSA scan in the older children than in the younger children. In children with positive DMSA scan, sedimentation rate (SR) and mean C reactive protein (CRP) was significantly higher than in children with normal DMSA. Although high grades of reflux (grade 4 and 5) correlated better with positive DMSA renal scan, it did not reach a level of statistical significance. Renal ultrasonography did not correlate significantly with positive DMSA scan and its sensitivity/specificity in detection of parenchymal renal infection is very low. Of 55 children with abnormal initial DMSA scan 56% had a renal scar in the scintigraphy performed 6-12 months of follow-up. The presence of a scar was correlated with CRP over 123 mgr/dl and altered renal function (below 43%), during acute phase. In children with presumptive diagnosis of acute pyelonephritis, the clinical, biologic and ultrasound parameters could not discriminate parenchymal infection. Consequently, in children with febrile urinary tract, DMSA scan should be included in the initial workup.*

Descriptors: URINARY TRACT INFECTION, SCARS, VESICoureteric REFLUX