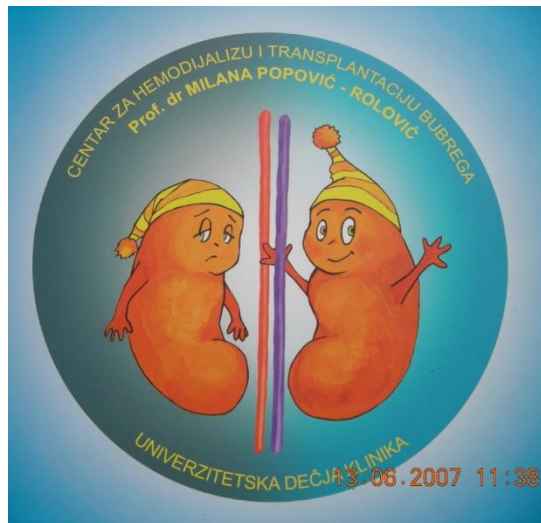


KLINIČKI VREDNI MARKERI AKUTNE URINARNE INFEKCIJE I NJIHOV ZNAČAJ U NASTANKU OŽILJNIH PROMENA NA BUBREZIMA



dr Brankica Spasojević-Dimitrijeva i sar.
Univerzitetska dečja klinika Beograd
Služba nefrologije
04.11.2011.

Infekcija urinarnog trakta (IUT)

- Većina dece sa IUT – odlična prognoza
- Manja grupa – pod rizikom



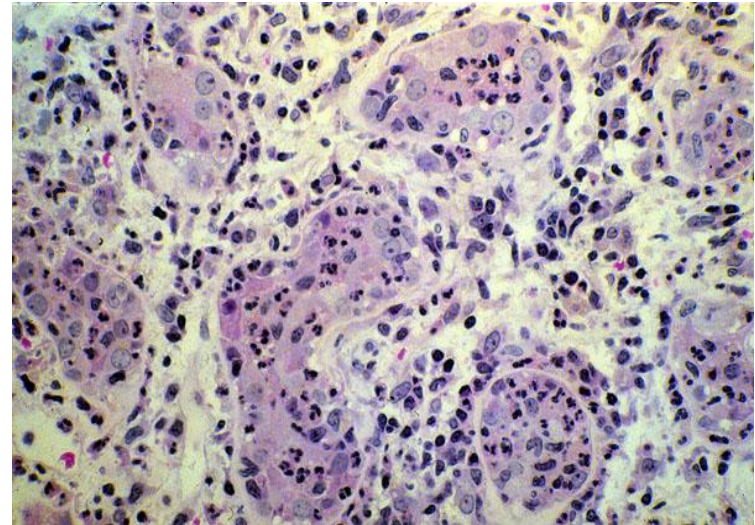
Ožiljak kod 10-40% dece sa **APN**

- ✓ povišen arterijski pritisak (*Jacobson i sar., 1992*)
- ✓ komplikacije u toku trudnoće (*Martinell i sar., 1990*)
- ✓ terminalna bubrežna insuficijencija (*Jacobson i sar., 1992*)

Dijagnoza akutnog pijelonefritisa

- ✓ **jednostavan**
- ✓ **neinvazivan**
- ✓ **brz**
- ✓ **pouzdan test**

NE POSTOJI



Kortikalna (statička) scintigrafija (DMSA)

- senzitivnost 90%, specifičnost 95% (*Majd i sar., 1996*) u detekciji APN

I DALJE ZLATNI STANDARD!!!!

Dijagnoza akutnog pijelonefritisa (APN)

APN vs. AC

APN: ↑t, ↑Le, ↑SE, ↑CRP (*Jodal U., 1987*)

- Prokalcitonin (PCT) precizan marker u dijagnozi akutnog pijelonefritisa

(Smolkin i sar., 2002)

Senzitivnost 94,1% i specifičnost PCT 89,7%

(senzitivnost CRP-a 100%, ali ekstremno niska specifičnost od samo 18,5%)

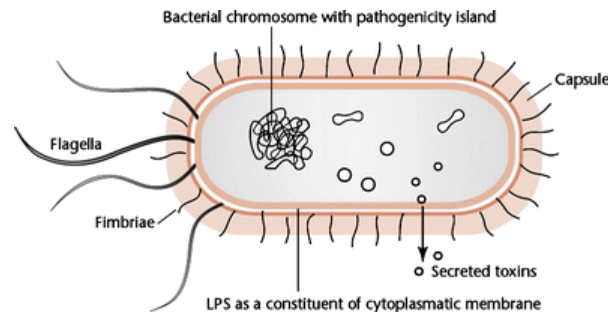
- Raste već posle 2-3h od infekcije, maksimalan nivo dostiže posle 12-24h, a po odstranjenju infektivnog stimulusa rapidno pada na normalu

Udruženost visokih vrednosti PCT i težine bubrežnih lezija u toku APN

(Benador i sar., 1998)

Akutni pijelonefritis

- Kod manjeg broja dece APN → rezultat strukturalnih abnormalnosti-CACUT (*30% VUR, <5%opstruktivne uropatije*)
- Kod većine dece APN → rezultat interreakcije između faktora virulencije bakterija i odbrambenih mehanizama domaćina



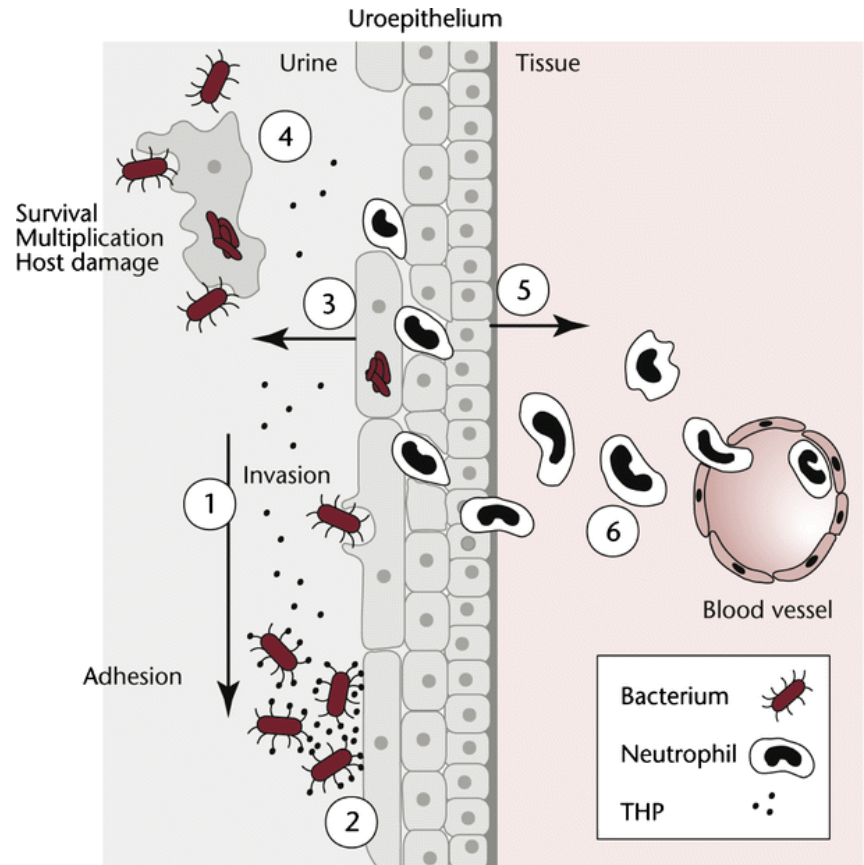
inflamatorna reakcija

Inflamatorna reakcija

- Indukovani odbrambeni mehanizam → inflamatorna reakcija uroepitela (beta-defenzin-1, katelicidin)

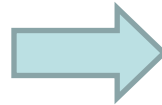
“toll-like receptori” (TLR)
prepoznaju PAMP →
hemokini (IL-8)
proinflamatorni citokini
(IL-1, IL-6)

↓
mobilizacija imunih ćelija i
destrukcija patogenih
organizama



Inflamacija u APN i nastanak ožiljka

1) Pretpostavka - težina inflamacije nije određena samo nivoima **IL1 i IL-6** već i njihovom funkcionalnom sposobnošću (određena varijacijama u primarnoj strukturi gena)

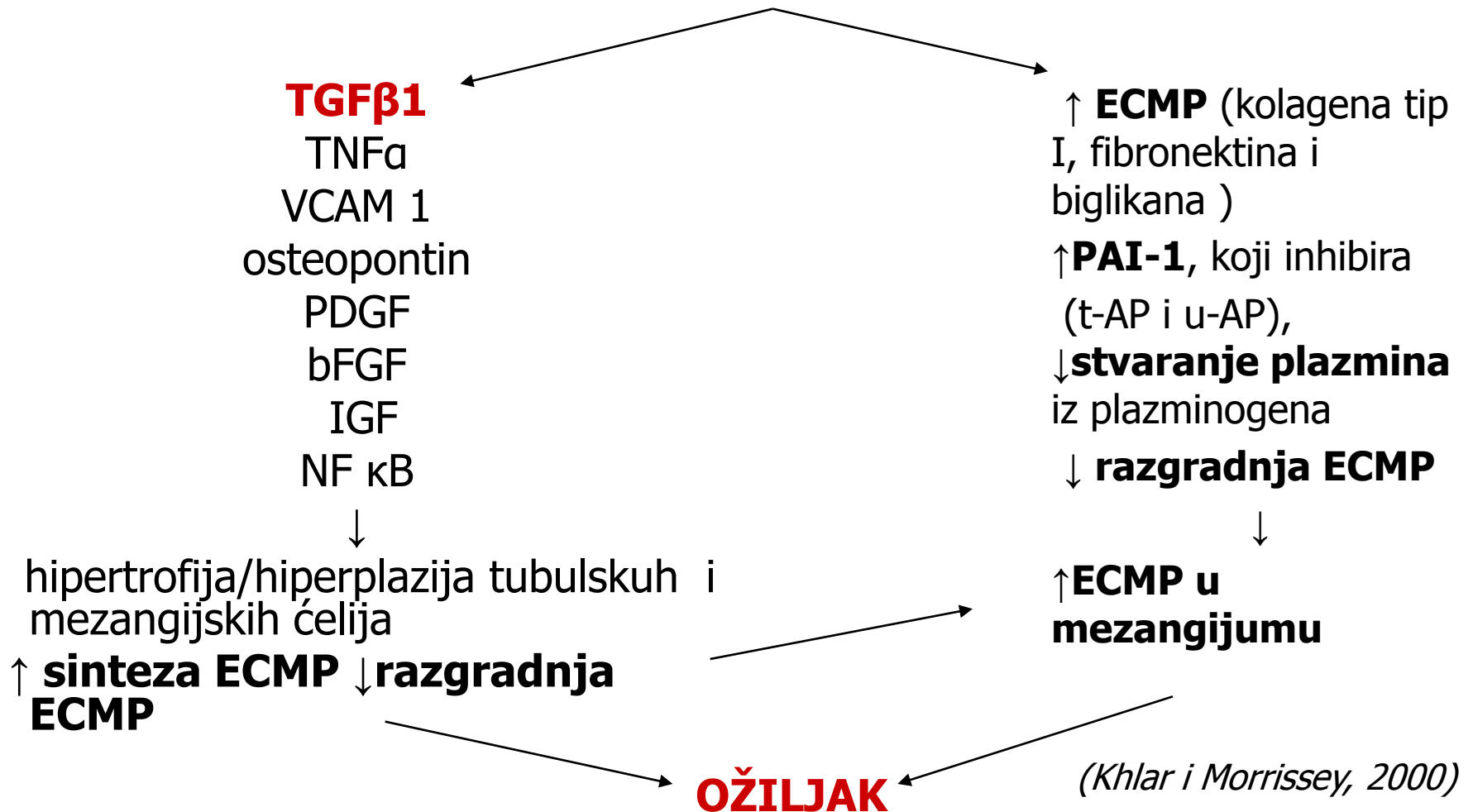


- **Polimorfizam Taq I (+3953 C/T polimorfizam)** u genu za **IL1 β**
 - ❖ teže forme reumatoidnog artritisa (*Buchs i sar., 2001*)
 - ❖ viši nivoi serumskih inflamatornih parametara kod KV bolesti (*Latkovskis i sar., 2004*)
- **Polimorfizam -174 G/C** u genu za **IL 6**
 - ❖ pozitivni prediktivni faktor za nastanak kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na HD (*Liu i sar., 2006*)

2) **Značaj RAS i ACE polimorfizma** u patogenezi nastanka ožiljka (I/D) polimorfizam

Renin-angiotenzin sistem u patogenezi nastanka ožiljka

Angiotenzin II



Cilj rada

Identifikacija klinički vrednih markera za prepoznavanje dece u akutnoj fazi urinarne infekcije koja su pod rizikom od razvoja ožiljnih promena u bubregu

I Korelacija proteina akutne faze (CRP), prokalcitonina i plazmatskih inflamatornih citokina (IL-6 i IL-1 β) sa promenama na bubrezima u akutnoj fazi infekcije (99mTc-DMSA), i nastankom ožiljnih promena na bubrezima.

II Uticaj polimorfizma u genima za:

- IL 1 β (TaqI)
- IL 6 (-174G/C)
- ACE (I/D)

na inflamatornu reakciju u akutnom pijelonefritisu i nastank ožiljka

Karakteristike pacijenata i inkluzioni kriterijumi

- 71 dete (46 devojčica i 25 dečaka) uzrasta od 1 do 54 meseca ($10,32 \pm 12,85m.$) u periodu od februara 2005. do juna 2007 god
- Inkluzioni kriterijum:
prva dokazana urinarna infekcija
- Eskluzioni kriterijumi:
pacijenti sa anamnezom o prethodnoj urinarnoj infekciji

Biohemijske, radiološke i genetske analize

- Standardne biohemijske analize

- ❖ **Prokalcitonin (PCT)** (do 0,5ng/ml)
- ❖ **interleukin-1 β (IL1 β)**
- ❖ **interleukin-6 (IL6)**

- Radiološka ispitivanja

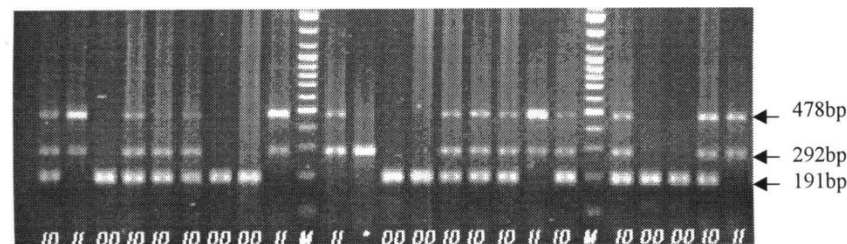
- ❖ Ultrazvuk urotrakta (unutar 3-5 dana)
- ❖ MCUG unutar mesec dana
- ❖ Kortikalna DMSA scintigrafija unutar 10 dana od infekcije i posle 6 meseci

- Genetske analize

Polimorfizmi u genima za:
IL1 β (TaqI),
IL6 (-174G/C) i ACE (I/D)

Laboratorij za radiobiologiju i molekularnu genetiku, Institut za nuklearne nauke Vinča

Genotipovi su vizuelizovani primenom agarozne i poliakrilamidne gel elektroforeze.



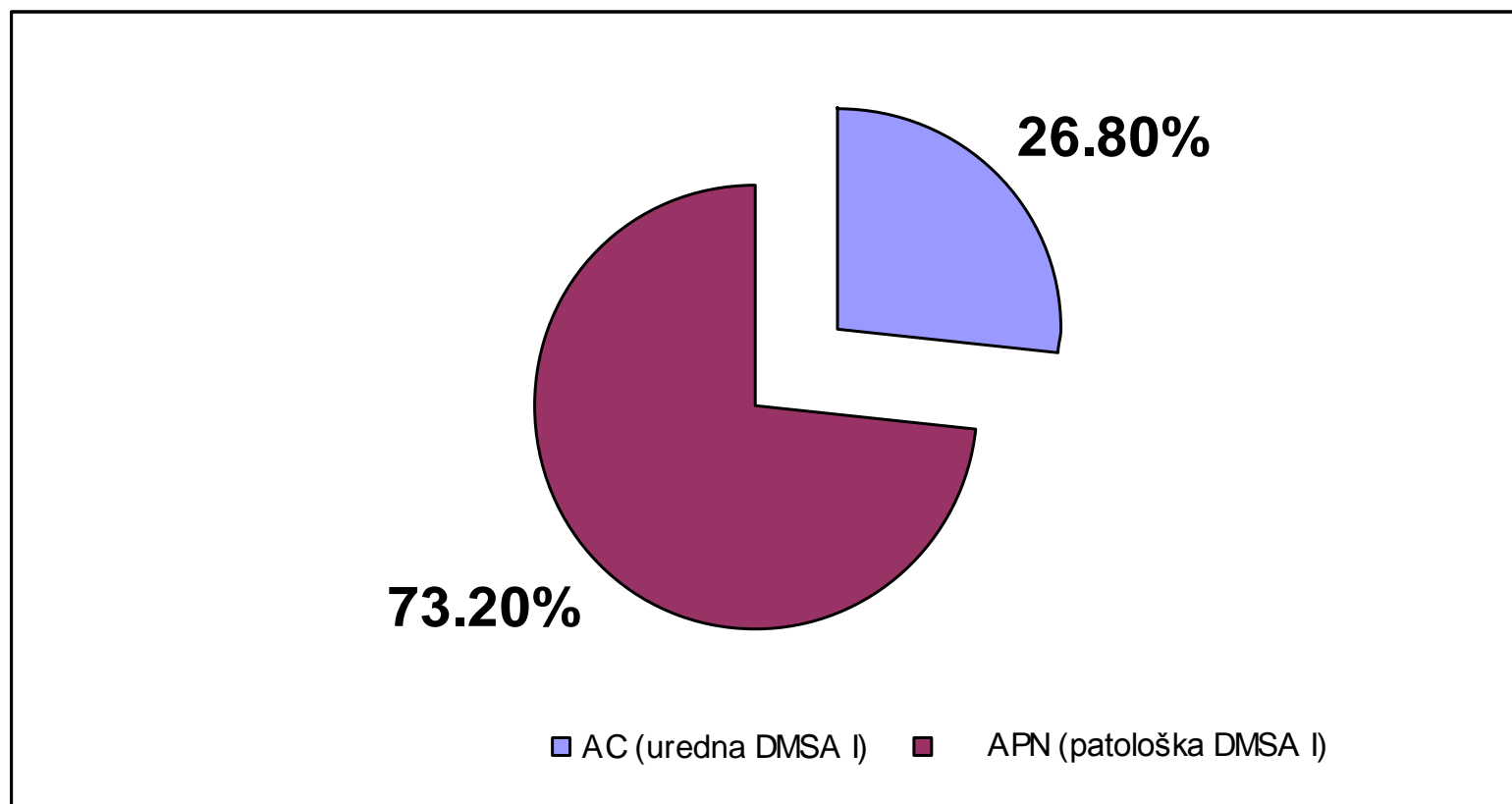
KONTROLA

198 osoba (Stanković A , 2000)

Rezultati

- Korelacija proteina akutne faze (CRP), prokalcitonina i plazmatskih inflamatornih citokina (IL-6 i IL-1 β) sa promenama na bubrezima u akutnoj fazi infekcije (99mTc-DMSA) i prisustvom VUR-a

Rezultati: Statička scintigrafija bubrega u akutnoj fazi - DMSA I



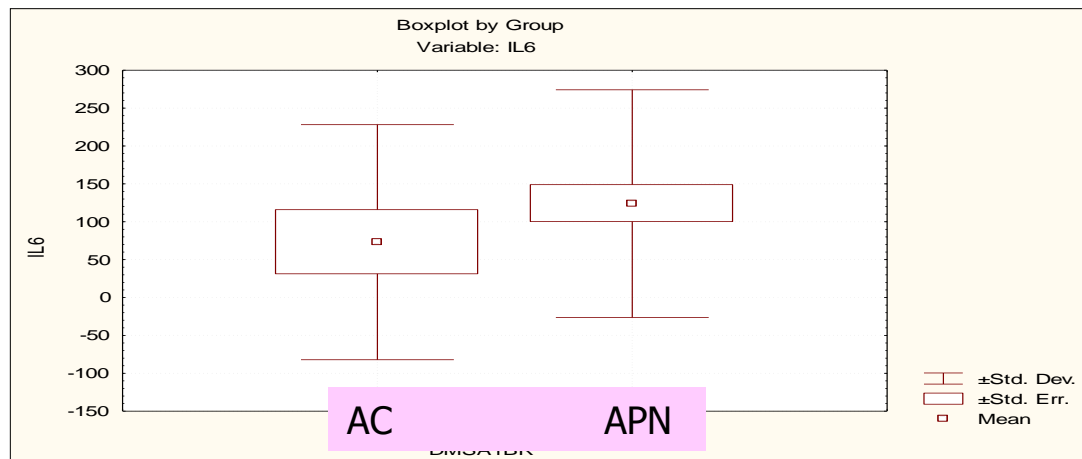
Srednje vrednosti inflamatornih markera u grupi dece sa + nalazom na DMSA u akutnoj fazi

DMSA I	Le	Gran%	SE	CRP	N
AC	16,58±7,7	52,54±16,92	45,92±32,89	41,38±27,65	13
APN	19,49 ±7,5	59,55±12,41	54,71±32,19	56,15±21,73	34
p	NS				
				0,06 (>0,05)*	

p-ANOVA, *LSD-post Hoc

Rezultati: Inflamatorni markeri u akutnoj fazi IUT

DMSA I	PCT*	IL1 β	IL6*	N
AC	16,43 \pm 37,99	2,56 \pm 2,51	73 \pm 155,12	13
APN	14,59 \pm 30,25	2,52 \pm 2,09	123,92 \pm 150,24	36
p	ns	ns	0.02	

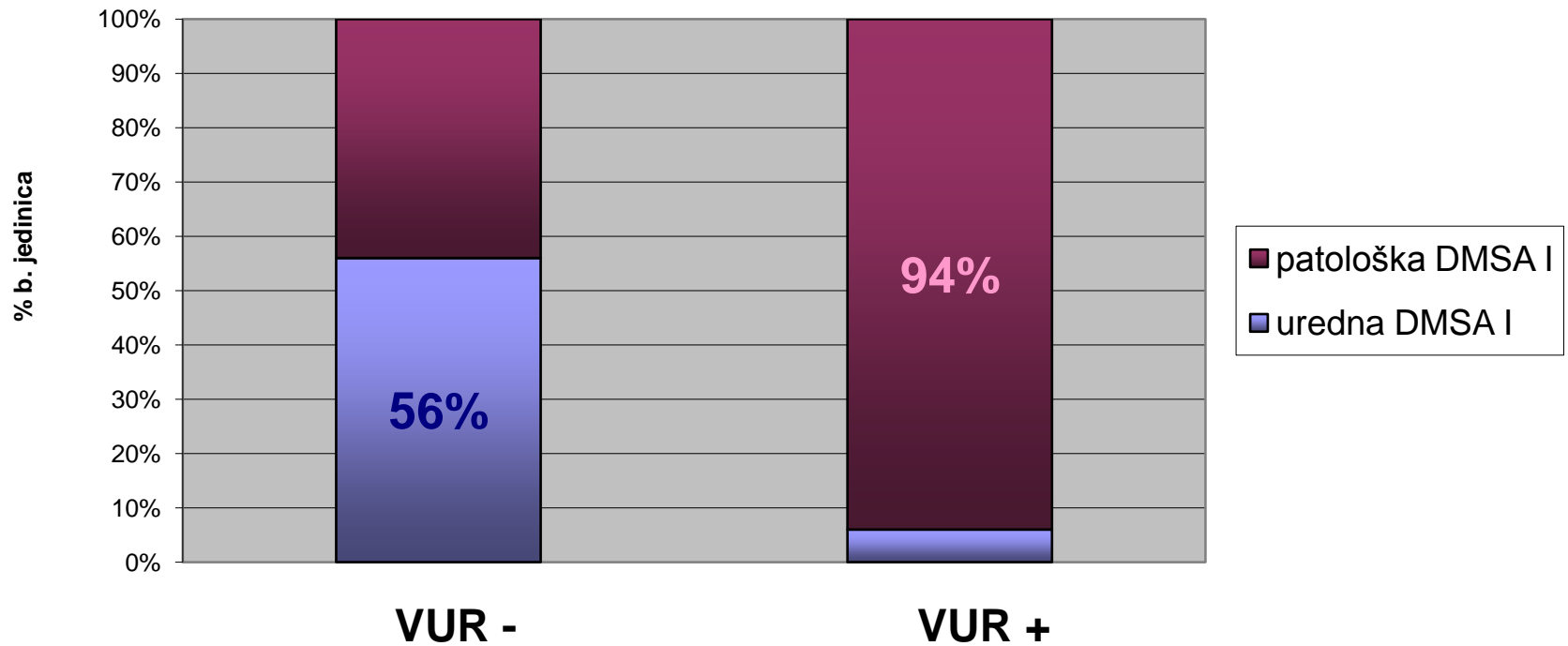


*Kruskal
Wallis ANOVA

Radiološka ispitivanja

Patološka DMSA (APN) u akutnoj fazi IUT u odnosu na prisustvo VUR-a

MCUG - DMSA I



$P < 0,05$

Rezultati:MCUG-inflamatorni parametri

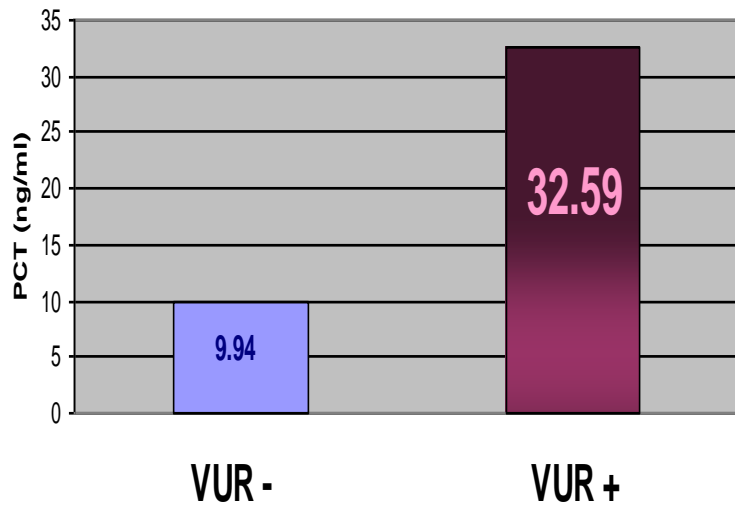
MCUG	PCT	IL 1 β *	IL 6	N
VUR -	9,94 \pm 27,84	1,78 \pm 1,49	69,92 \pm 74,28	25
VUR +	32,59 \pm 45,34	3,33 \pm 2,95	156,48 \pm 217,86	12
p	<0,05	<0,05 *	NS	

Kruskal-Wallis ANOVA

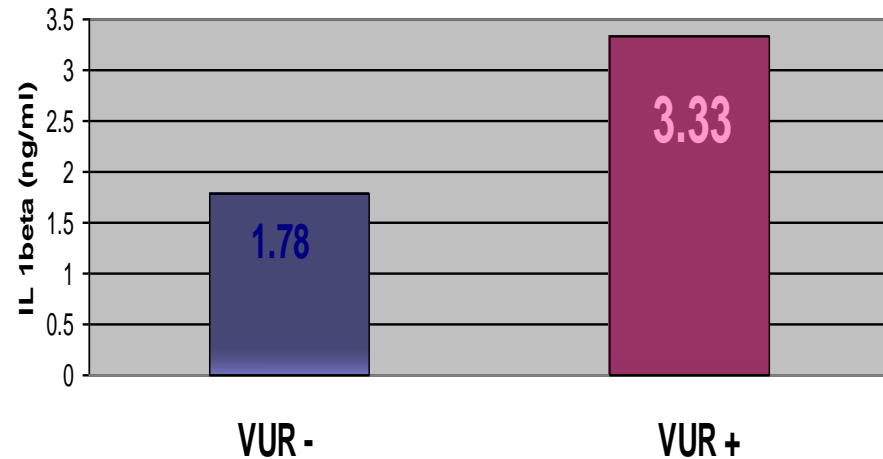
*Scheffe (post-hoc)test

Prokalcitonin i IL 1 β u akutnoj fazi IUT u odnosu na VUR

MUCG - PCT



MUCG - IL1beta

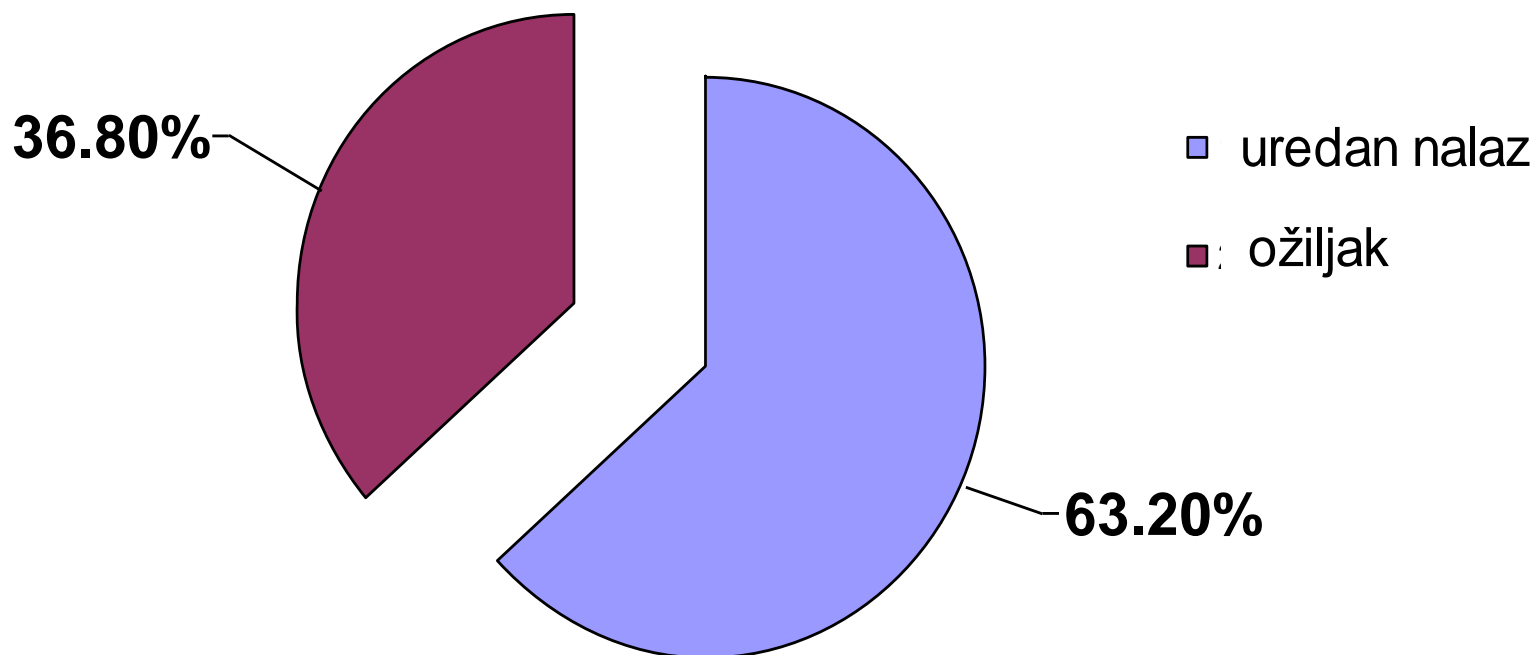


p<0,05

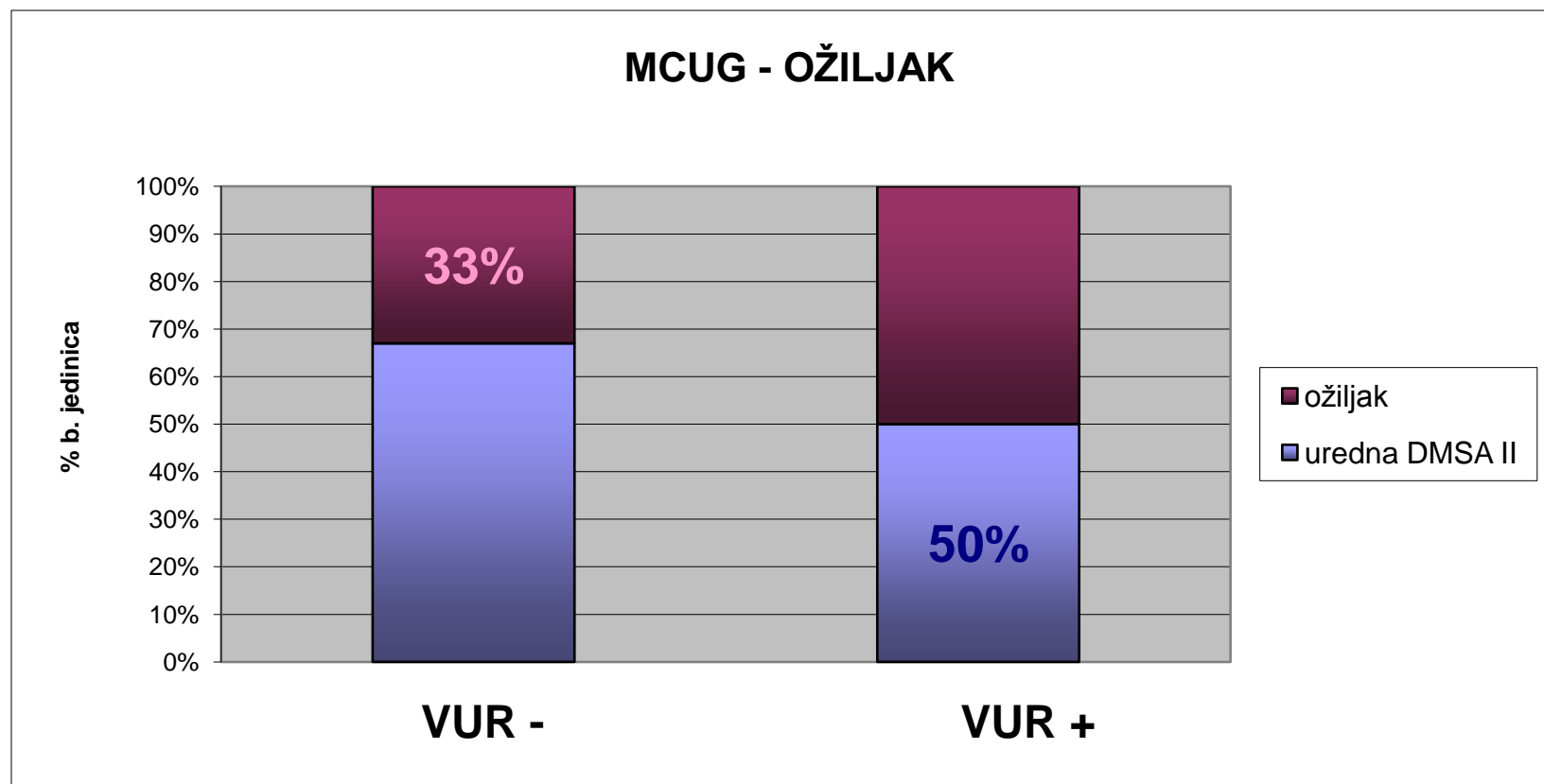
Rezultati

Korelacija proteina akutne faze (CRP), PCT, plazmatskih inflamatornih citokina (IL-6 i IL-1 β) i prisustva VUR-a sa nastankom ožiljnih promena na bubrezima.

Rezultati: Kontrolna statička scintigrafija bubrega (DMSA II)



Ožiljak u odnosu na prisustvo VUR-a



ns

Ožiljak-biohemijski parametri inflamacije

DMSA II	Le	Gran(%)	SE	CRP	IL1- β	N
Uredna	19,75 \pm 10,23	59,64 \pm 10,23	51,12 \pm 33,41	52,82 \pm 22,08	2,28 \pm 1,82	17
Ožiljak	20,97 \pm 7,14	62,1 \pm 18,1	62,44 \pm 33,11	54,11 \pm 18,03	2,59 \pm 2,58	9
p	NS					

p-ANOVA, LSD Post Hoc test

Ožiljak- PCT i IL-6

DMSA II	PCT	IL-6	N
Uredna	14,35±32,35	144,94±169,96	18
Ožiljak	17,75±35,22	55,73±42,5	10
p	NS		

Kruskal-Wallis ANOVA

Rezultati

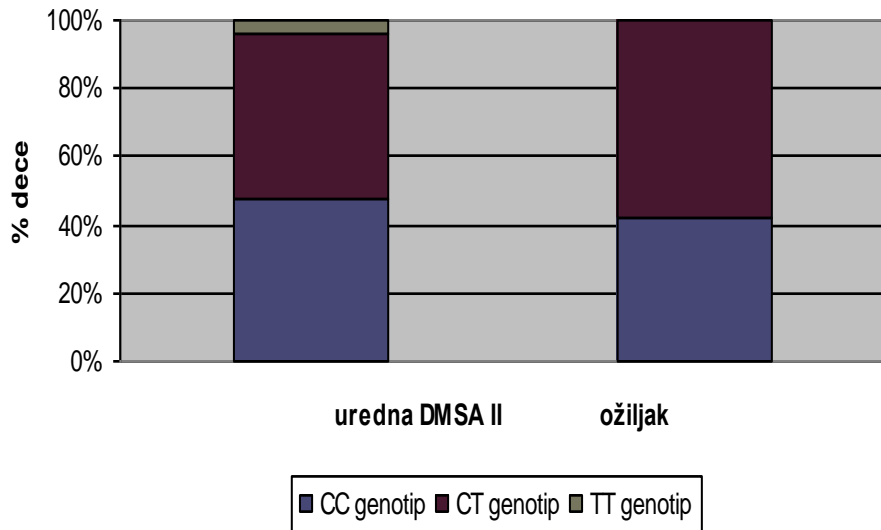
Uticaj polimorfizma u genima za:

- IL 1 β (TaqI)
- IL 6 (-174G/C)
- ACE (I/D)

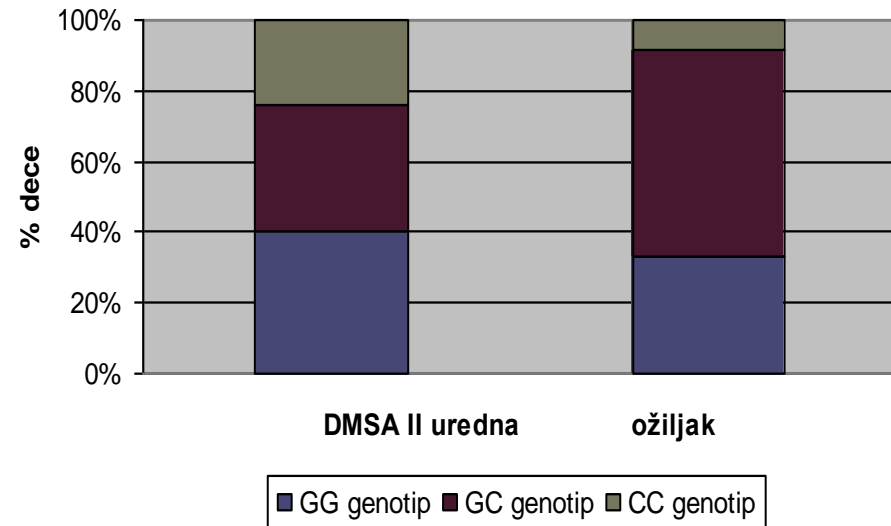
na nastanak ožiljka

Polimorfizam *TaqI* u genu za IL-1 β i -174 G/C u genu za IL6 – ožiljak

Distribucija genotipova za IL1beta u odnosu na ožiljak

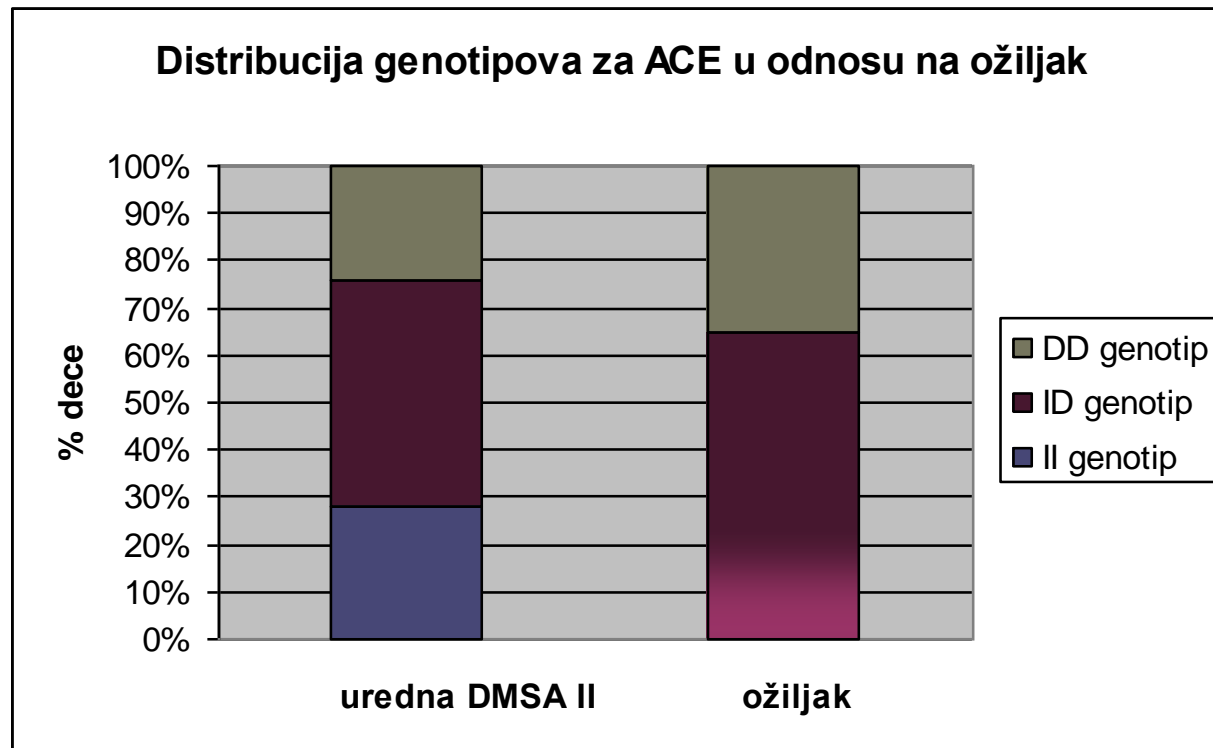


Distribucija genotipova za IL-6 u odnosu na ožiljak



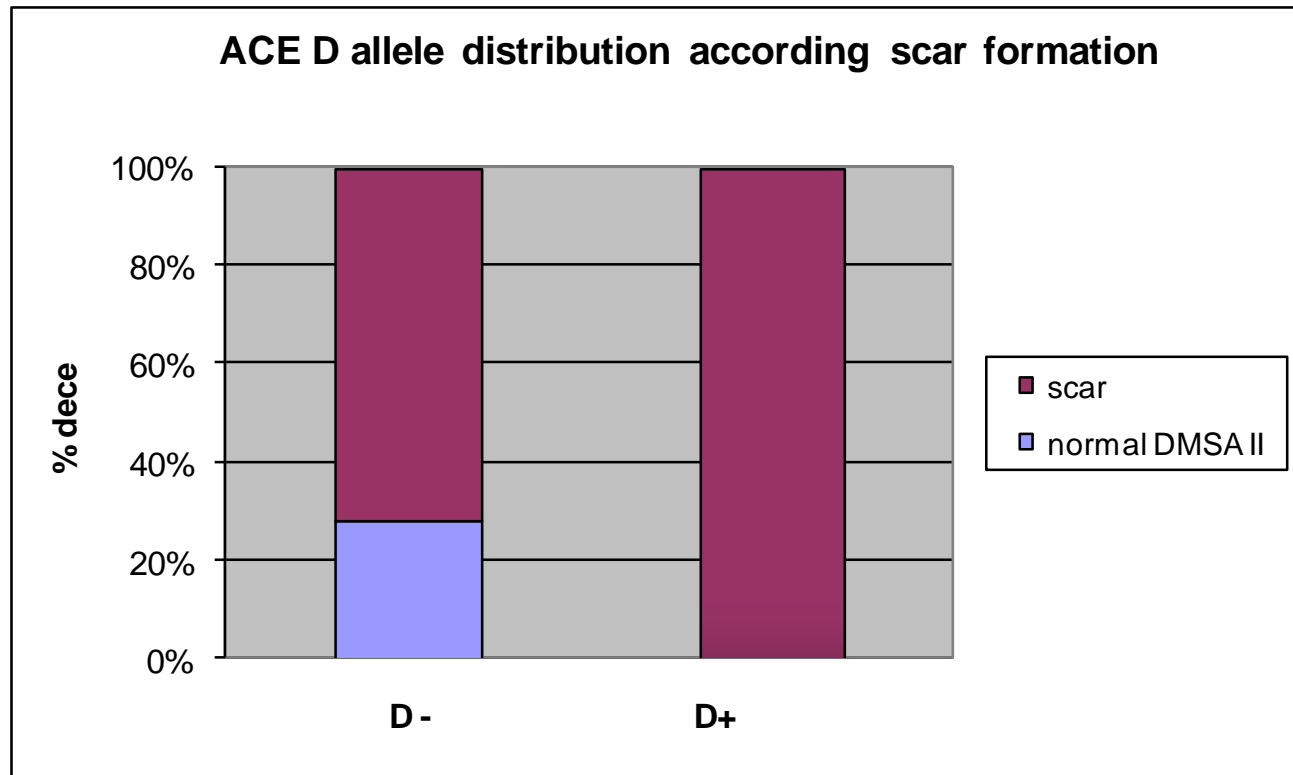
ns

Polimorfizam I/D u genu za ACE - ožiljak



p=0,05

Polimorfizam I/D u genu za ACE - ožiljak



p<0,05

Zaključci

- 1) Serumski interleukin 6 je najpouzdaniji marker inflamacije bubrežnog parenhima
- 2) Vezikouereteralni refluks je značajan faktor rizika za nastanak akutnog pijelonefritisa

Prokalcitonin predstavlja koristan marker u identifikovanju pacijenata sa visokim rizikom za postojanje vezikouereteralnog refluksa

- 3) Nivoi klasičnih biohemijskih markera inflamacije, prokalcitonina i plazmatskih inflamatornih citokina (IL-6 i IL-1 β) i polimorfizmi u genima za IL 1 β (TaqI polimorfizam) i IL 6 (174G/C) nisu od značaja u predikciji nastanka ožiljka na bubrezima kod dece posle prve urinarne infekcije
- 4) **Alel D u genu za ACE** predstavlja nezavisan faktor rizika za nastanak ožiljka posle prve urinarne infekcije.