

Opakované infekce močových cest jako důsledek syndromu kaudální regrese

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.^{1,2}, MUDr. Ludmila Zatloukalová², MUDr. Lucie Stašková²,
MUDr. Oldřich Šmakal, Ph.D.³, MUDr. Kamila Michálková⁴

¹Ústav molekulární a translační medicíny LF UP Olomouc

²Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

³Urologická klinika LF UP a FN v Olomouci

⁴Radiologická klinika LF UP a FN v Olomouci

Syndrom kaudální regrese (CRS) je vzácné onemocnění distálních páteřních segmentů postihující vývoj míchy s doprovodnými důsledky. Prezентujeme tříměsíční pacientku, která byla přeložena do naší nemocnice k vyšetření pro opakované infekce močových cest. Cystourethrografie prokázala neurogenní močový měchýř a oboustranný vezikoureterální reflux s levostranným megaureterem. Při vyšetření byla pacientka bez další neurologické symptomatologie. Vyšetření pomocí magnetické rezonance prokázalo dysgenezi kosti křížové.

Klíčová slova: syndrom kaudální regrese, neurogenní močový měchýř, vezikoureterální reflux, dysgeneze kosti křížové, kojenec.

Recurrent urinary tract infections as a result of caudal regression syndrome

Caudal regression syndrome (CRS) is a rare disorder of distal spinal segments affecting the development of the spinal cord with attendant sequelae. We report a case of 3-month-old girl who was referred to our hospital for repeated urinary tract infections. Cystourethrography revealed neuropathic bladder and bilateral vesicoureteral reflux with left side megaureter. At examination, she presented no neurological symptoms. MRI scanning demonstrated dysgenesis of the sacral bone.

Key words: caudal regression syndrome, neuropathic bladder, bilateral vesicoureteral reflux, sacral bone dysgenesis, suckling.

Úvod

Syndrom kaudální regrese je vzácná vrozená anomálie charakterizovaná kaudální agenezí nebo dysgenezí obratlů, často v kombinaci s malformací míchy, s odhadovanou incidencí asi 1:60 000 porodů (s převahou dívek v poměru 2,7:1) (1). Pacienti s CRS jsou nejčastěji vyšetřováni pro neurologické, ortopedické nebo urologické potíže. Obvykle je neurogenní nebo ortopedická dysfunkce naznačující CRS zjištěna dříve než urologická dysfunkce, protože tato zjevná poškození jsou lékařem snadněji identifikována. Jestliže pacienti mají nepoznané morfologické abnormality nebo infekce močových cest, může postupně dojít až k poškození ledvin.

U našeho tříměsíčního kojence vedly opakující se infekce močových cest k neodkladnému vyšetření uropoetického traktu a posléze i páteře, které nakonec potvrdilo diagnózu kaudální dysgeneze.

Popis klinického případu

Dítě se narodilo z II. fyziologické gravidity bez jakýchkoliv komplikací, matka neměla diabetes mellitus a byla zdravá, neměla v minulosti žádný potrat. Rovněž prenatální ultrazvukové vyšetření nedetekovalo žádnou abnormalitu. Porod v termínu proběhl spontánně záhlavím, porodní hmotnost činila 3 250 g a porodní délka 49 cm. Kříšena nebyla, poporodní adaptace byla

bez potíží, přechodný novorozenecký ikterus nevyžadoval zahájení fototerapie. Kojená doposud, očkována dle kalendáře, psychomotorický vývoj byl přiměřený. Matka zdravá, otec se léčí pro atopický ekzém, bratr zdravý. Otec matky je po transplantaci ledviny (chronická pyelonefritida).

První potíže se objevily ve věku dvou měsíců, kdy byla hospitalizována na dětském oddělení okresní nemocnice (v místě bydliště) pro dvě ataky akutní pyelonefritidy. V prvním případě se jednalo o infekci *Escherichia coli*, která byla léčena cefuroximem, ve druhém případě byl původcem *Enterococcus faecalis*, léčba amoxicilinem/klavulanátem. Ultrazvukové vyšetření uropoetického traktu ukázalo obraz



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., vladimir.mihal@fnol.cz
Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci
Puškinova 5, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2016; 17(3): 186–188
Článek přijat redakcí: 17. 6. 2016
Článek přijat k publikaci: 22. 6. 2016

megaureteru vlevo, při němž byl proximální ureter šíře 10 mm a močový měchýř bez detekce patologických změn. Pacientka byla ve věku třech měsíců odeslána k vyšetření do naší dětské nefrologické ordinace. Zde byla provedena mikční cystouretrografie, při níž byl prokázán pasivní vezikoureterální reflux IV.–V. stupně vlevo a II. stupně vpravo a byly popsány nerovné kontury močového měchýře bez další patologie (obr. 1). Nález byl uzavřen jako refluxní megaureter vlevo při oboustranném pasivním vezikoureterálním refluxu (VUR). Následně byla ve věku 4 měsíců provedena cystoskopie, při níž byl patrný atypický tvar močového měchýře s protáhlým vertexem a s hrubší trabekulizací na sliznici zadní stěny a vertexu. Byla zahájena terapie s cílem zlepšení dysfunkční mikce (Mictonetten, Kornam). Dále byla doplněna dynamická scintigrafie ledvin, která prokázala hypofunkci levé ledviny, která se podílela na celkové renální funkci 37 %. Pacientka byla po celou dobu ponechána v péči urologické a nefrologické ambulance. Byla bez perzistujícího úniku moče, mikční porce byly větší a pohybovaly se v rozmezí 90–200 ml, stolice bez obrazu inkontinence obvykle denně, výjimečně jednou za 2–3 dny. Objektivní nález bez dysrafizmu v lumbo-sakrální oblasti, zvyklá konfigurace anu a genitálu, normální nález na dolních končetinách bez poruchy hybnosti.

Ve věku jednoho roku byla pacientka hospitalizována ke kontrolní cystoskopii, jejíž nález byl ve srovnání s předchozím vyšetřením zhoršen. Močový měchýř byl vertikalizovaný s výraznou trabekulizací a s pseudodivertikly.

Doplněno bylo neurologické vyšetření s přiměřeným neurologickým nálezem a ve věku 15 měsíců magnetická rezonance močového měchýře, lumbální a sakrální páteře a míchy, při níž byla zjištěna **parciální ageneze os sacrum a ageneze kostrče** (v křížové oblasti byly patrné pouze obratle S1–3, přitom obratle S2–3 byly drobné a atypického tvaru, kostrč nebyla vytvořena vůbec), **conus medullaris byl atypického tvaru a zakončený rovně v úrovni Th12** (obr. 2–4). Na základě provedeného vyšetření byla stanovena diagnóza *syndrom kaudální regrese* s parciální agenezí os sacrum, agenezí kostrče a hypoplazií distální části míchy. Na základě stanovené diagnózy byl zahájen režim čisté intermitentní katetrizace 5x denně. U pacientky ponechána profylaktická antibiotická léčba,

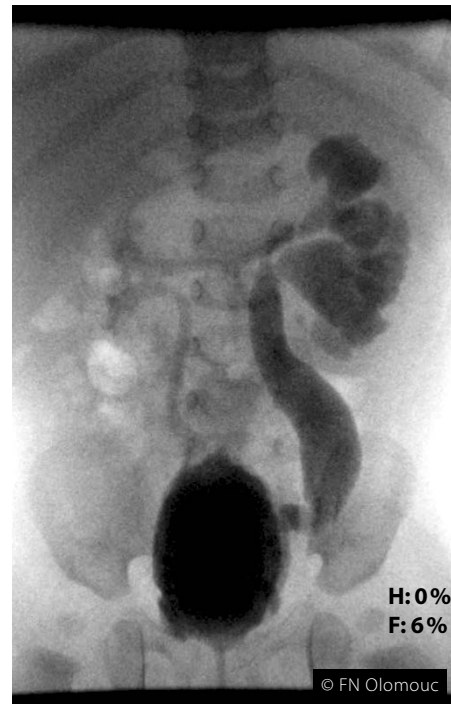
medikace propiverin (Mictonetten). Vzhledem k věku dítěte v době stanovení diagnózy nebylo možné provést plně výtěžné urodynamické vyšetření, to bude doplněno v budoucnu.

Diskuze

První popis sirenomélie pochází ze 16. století od Rocheusa a Polfyra. Série malformací se skládá z různého stupně fúze dolní končetiny, která tím získává podobu mořské panny ze staré řecké mytologie – sirenomelia. Mohou být přítomny kritické malformace gastrointestinálního (často anorektální anomálie), kardiovaskulárního a muskuloskeletálního systému. Sirenomélie je nejzávažnější forma CRS a není jejím synonymem. Syndrom kaudální regrese popsal již v roce 1961 Duhamel jako důsledek abnormálního vývoje struktur odvozených z kaudálního mezodermu embrya před 4. týdnem gestace (2). Tato anomálie není považována za dědičnou a opakované riziko je velmi malé, i když větší výskyt je pozorován u dětí matek s inzulin-dependentním diabetem (3). Mnoho případů CRS je sporadických. Přesná etiologie a patogenetický mechanismus je zatím neznámý, ale asociace s inzulin-dependentním diabetem matky (až 200x vyšší incidence), genetické predispozice a cévní hypoperfúze již byly navrhovány. Recentní studie prokázaly změny genu *HLXB9* ve výskytu některých typů CRS (4). Jediným prokázaným etiologickým agens asociovaným s CRS je expozice matek k organickým tukovým rozpouštědlům v průběhu prvních měsíců jejich těhotenství (5). Kromě těchto teratogenů, například i expozice k retinoidům, inzulinu, embryonálním úrazům, náhlým výkyvům teploty, nedostatku vitaminů, soli lithia, radiaci, stresu, alkoholu, amfetaminu byly zahrnuty jako možné příčiny kaudální ageneze (4).

Antenatální ultrazvukové vyšetření je pro diagnózu fetálního CRS důležité. Diagnostickým znakem CRS je sakrální nebo lumbosakrální ageneze s nápadnou hypoplazií dolních končetin. Bylo potvrzeno, že měřením temenokostrční délky (vzdálenost mezi temenem a kostrčí plodu) CRS plodů v prvním trimestru potvrdíme její zkrácení v porovnání s normálními plody (6). Před 19. týdnem těhotenství je diagnóza sakrální ageneze pomocí ultrazvuku těžká, protože os sacrum není dostatečně osifikováno. Pacienti s CRS jsou nejčastěji vyšetřováni pro

Obr. 1. Mikční cystografie (ve věku třech měsíců). Pasivní VUR IV.–V. st. vlevo, II. st. vpravo, popsány nerovné kontury močového měchýře jako počínající změny při neurogenním močovém měchýři



Obr. 2. MR LS páteře a pánve, STIR sekvence, sagitální zobrazení (ve věku 15 měsíců). Je zachycena dysgeneze kosti křížové, jsou přítomné pouze S1–S3, zbytek kosti křížové ani kostrč nejsou přítomné, motýlovitý obratel Th 11, „wedge-shaped“ ukončení míchy. Močový měchýř je zvětšený, protáhlého tvaru



Obr. 3. Stejně vyšetření, T2 sekvenční koronální. Zvětšený, neurogenní močový měchýř s nerovnými konturami



Obr. 4. Stejně vyšetření, T2 koronální zobrazení, jsou zachycené ledviny s dilatovaným dutým systémem a motýlovitý obratel Th11



neurologické, ortopedické nebo urologické potíže (7, 8, 9, 10, 11, 12).

Léčba CRS je vždy závislá na rozsahu postižení a je výzvou nejenom pro ošetřujícího lékaře, ale i pro rodiče. Kognitivní funkce jsou vždy bez alterace a i proto péče o dítě s CRS vždy vyžaduje multidisciplinární přístup pediatra, dětského chirurga, ortopeda, fyzioterapeuta, ale i sociálního pracovníka. Protože primární patologie je ireverzibilní, léčba je pouze podpůrná s cílem dosáhnout co neoptimálnějšího řešení. Insuficience vyprazdňování močového měchýře je u pacientů s CRS spojena s poškozením renálních funkcí, proto včasné zlepšení

funkce močového měchýře (čistá intermitentní katetrizace a podání léku s antimuskarinovým účinkem) vede k zachování reziduální funkce ledvin.

U našeho pacienta nebyla potvrzena v anamnéze matky přítomnost diabetu nebo expozice k teratogenní látce v průběhu gestace. Otec matky je po transplantaci ledvin pro jejich selhání na podkladě chronické pyelonefritidy. Infekce močových cest byla u ní pozorována již ve věku dvou měsíců. Po cílené antibiotické léčbě cefalosporiny druhé generace se pyelonefritida opakovala v krátkém časovém intervalu od ukončení léčby první ataky a byla odeslána k vyšetření dětským urologem již ve věku třech

měsíců. Ultrazvukové vyšetření uropoetického traktu ukázalo obraz megaureteru vlevo, na mikční cystouretragrafiu byl potvrzen pasivní vezikoureterální reflux IV.-V. stupně vlevo a II. stupně vpravo. Byly popsány nerovné kontury močového měchýře, jako počínající změny při neurogenním močovém měchýři. Důležitým nálezem pro diagnózu CRS byla **parciální ageneze os sacrum** a **ageneze kostrče**, ale i **conus medullaris** atypického tvaru s jeho zakončením v úrovni Th12 („wedge-shaped“ ukončení míchy).

Stojí za zapamatování:

1. Syndrom kaudální regrese je vzácná vrozená anomálie charakterizována kaudální agenezí nebo dysgenézí obratlů, často v kombinaci s malformací míchy.
2. K lékaři se dostanou pacienti s CRS pro neurologické, ortopedické nebo urologické potíže.
3. Obvykle je neurogenní nebo ortopedická dysfunkce naznačující CRS zjištěna dříve než urologická dysfunkce, protože jsou lékařem snadněji identifikovány.
4. Opakované infekce močových cest v důsledku vezikoureterálního refluxu na podkladě neurogenního močového měchýře by měly být důvodem urologického vyšetření za účelem vyloučit vzácnou dysgenézi kostí křížové.
5. Antenatální ultrazvukové vyšetření je pro diagnózu fetálního CRS důležité. Bylo potvrzeno, že temenokostřční délka CRS plodů je v prvním trimestru v porovnání s normálními plody kratší.

Tato práce byla podpořena Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (LO1304).

LITERATURA

1. Stevenson RE, Jones KL, Phelan MC, et al. Vascular steal: the pathogenic mechanism producing sirenomelia and associated defects of the viscera and soft tissue. *Pediatrics* 1986; 78: 451–457.
2. Duhamel B. From the mermaid to anal imperforation: the syndrome of caudal regression. *Arch Dis Child* 1961; 36: 152–155.
3. Kaissi AA, Roetzer K, Klaushofer K. Caudal regression syndrome and poplival webbing in connection with maternal diabetes mellitus: a case report and literature review. *Cases J* 2008; 1(1): 324.
4. Mariani AJ, Stern J, Khan AU, et al. Sacral genesis: an analysis of 11 cases and review of the literature. *J Urol* 1979; 122(5): 684–686.
5. Lynch SA, Bond PM, Copp AJ, et al. A gene for autosomal dominant sacral genesis maps to the holoprosencephaly region at 7q36. *Nat Genet* 1996; 11: 93–95.
6. Currarino G, Coin D, Votteler T. Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. *AJR* 1981; 137: 395–398.
7. Sharma S, Sharma V, Awasthi B, et al. Sacral agenesis with neurogenic bladder dysfunction – a case report and review of the literature. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(6): RD08–9.
8. Singh SK, Singh RD, Sharma A. Caudal regression syndrome-a case report and review of literature. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 578–581.
9. Deusterhoeft SM, Ernst LM, Siebert JR, et al. Five cases of caudal regression with an aberrant abdominal um-

- bilical artery: further support for a caudal regression-sirenomelia spektrum. *Am J Med Genet A* 2007; 143A(24): 3175–3184.
10. Reddy KR, Kumar S, Reddy S, et al. Sirenomelia a rare presentation. *J Neonat Surg* 2012; 1: 7–9.
11. Moritoki Y, Kojima Y, Kamisawa H, et al. Neuropathic bladder caused by caudal regression syndrome without any other neurogenic symptoms. *Case Rep Med* 2012; 2012: 982418. doi: 10.1155/2012/982418. Epub 2012 Jun 12.
12. Bicakci I, Turgut ST, Turgut B, et al. A case caudal regression syndrome: walking or sitting? *Pan Afr Med J* 2014; 18: 92. doi: 10.11604/pamj.2014. 18. 92.3683. eCollection 2014.