

**ENSIMMÄISEN VIRTSATIEINFEKTION JÄLKEINEN
ULTRAÄÄNIKUVANTAMINEN LAPSILLA:
KLIINISESTI MERKITTÄVÄT MUNUAISLÖYDÖKSET**

Tamminen, Ida
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Lastentaudit/Infektiotaudit
Oulun Yliopisto
4/2022
Terhi Tapiainen

TIIVISTELMÄ

Tamminen, Ida: Ensimmäisen virtsatieinfektion jälkeinen
ultraäänikuvantaminen lapsilla: Kliinisesti
merkittävät munuaislöydökset

Syventävien opintojen tutkielma: 22 sivua

Tässä syventävien opintojen tutkielmassa tarkastellaan ensimmäisen lapsuudessa sairastetun virtsatieinfektion (VTI) taustalta löytyneitä vaikeita nefrologisia poikkeavuuksia, jotka ovat vaatineet lastennefrologin seurantaa tai johtaneet pysyvään munuaisten vajaatoimintaan.

Rekisteritutkimuksessamme aineistona käytettiin Oulun yliopistollisessa sairaalassa (OYS) vuosina 1993-2015 virtsateiden UÄ-tutkimuksella tutkittuja 0-16-vuotiaita lapsia. Tutkielmassa on mukana kaiken kaikkiaan 4878 potilasta. Tutkielmassa käytetyt tiedot on kerätty takautuvasti potilasasiakirjoista ja taulukoitu potilaiden sukupuolen, iän, VTI-diagnoosin tason ja luotettavuuden sekä UÄ-löydösten perusteella.

Tutkimusaineistossa noin puolet (49 %) kaikista potilaista eli yhteensä 2401 oli tutkittu sairastetun VTI:n takia. Näiden joukosta yhteensä 6 (0,25 %) potilasta tarvitsi tutkimuksen jälkeen lastennefrologin seurantaa, ja 2 (0,08 %) potilaista todettiin pysyvä munuaisten vajaatoiminta. Kaikkien kyseisten potilaiden virtsateiden UÄ-löydös oli merkittäväällä tavalla poikkeava ensimmäisen sairastetun VTI:n jälkeen.

Tutkimuksemme mukaan vaikeat nefrologiset poikkeavuudet ovat hyvin harvinaisia löydöksiä lapsuudessa sairastetun VTI:n taustalla. Löydöksemme tukee aikaisempaa tutkimusnäyttöä siitä, että lapsuudessa sairastetun VTI:n yhteys munuaisten vajaatoimintaan on vähäinen.

Avainsanat: lapset, virtsatieinfektio, ultraäänitutkimus, nefrologinen poikkeavuus, munuaisten vajaatoiminta

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	5
2. TAUSTAA	6
2.1 VIRTSATIEINFEKATIO	6
2.2 OIREET	6
2.3 DIAGNOSTIIKKA.....	7
2.4 VIRTSATIEINFEKTION JÄLKEINEN ULTRAÄÄNIKUVANTAMINEN JA VIRTSATEIDEN RAKENNEPOIKKEAVUUDET	8
2.4.1 Nykyiset suositukset	8
2.4.2 Ultraäänitutkimuksen merkitys nykytiedon mukaan	9
2.4.3 Ultraäänipoikkeavuuksien yleisyys nykytiedon mukaan eri tutkimuksissa	10
3. TUTKIMUKSEN TAVOITE JA MERKITYS	12
3.1 TAVOITE	12
3.2 TUTKIMUKSEN MERKITYS	12
4. TUTKIMUSMENETELMÄT JA POTILASAINEISTO	13
4.1 TUTKIMUSMENETELMÄ JA TIETOSUOJA	13
4.2 POTILASAINEISTO JA SEN KÄSITTELY	13
5. TULOKSET	14
6. POHDINTA	17
7. JOHTOPÄÄTÖKSET	19
8. LÄHDELUETTELO	20

1. JOHDANTO

Lapsen ensimmäisen virtsatieinfektion (VTI) jälkeisen radiologisen kuvantamisen suositukset ja käytännöt ovat muuttuneet viime vuosina ja hoitosuosituksissa on vaihtelua (Okarska-Napierala ym. 2017). Aiemmin suosittiin käytäntöä, jossa ensimmäisen sairastetun VTI:n jälkeen jopa normaaliksi todetun ultraäänitutkimuksen jälkeen tehtiin vielä varjoainekuvauus eli miktiokystografia virtsan takaisinvirtauksen eli vesikoureteraalisen refluksen (VUR) selvittämiseksi. Ajateltiin, että voimakas refluksi tai toistuvat virtsatieinfektiot lapsuudessa saattaisivat vaurioittaa ylempiä virtsateitä ja myötävaikuttaa kroonisen munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen. Uuden tutkimusnäytön myötä miktiokystografiasta on luovuttu. Se aiheuttaa säteilyaltistusta, invasiivisena toimenpiteenä siihen sisältyy riski VTI:n aiheuttamisesta, se on kallis sekä lisäksi epämiellyttävä tutkimus potilaalle (Virtsatieinfektiot: Käypä hoito -suositus, 2019). Vesikoureteraalisen refluksen on todettu olevan lapsen ikään liittyvä, todennäköisesti fysiologinen ilmiö, joka yleensä häviää kasvun myötä (Hannula ym. 2010, Venhola ym. 2010).

Virtsatieinfektioiden Käypä hoito-ohje suosittaa tekemään ultraäänitutkimuksen aina alle 2-vuotiaan VTI:n jälkeen, ensimmäisen pyelonefriitin jälkeen kaikille lapsille ja nuorille sekä leikki- ja kouluikäisen pojan VTI:n jälkeen. Pelkän kystiitin osalta näyttö kuvantamistutkimusten hyödystä on vähäinen. Aikuispotilailla tehty tutkimus on kuitenkin viitannut siihen, että munuaisten vajaatoiminnan riski lapsuuden virtsatieinfektion jälkeen on harvinainen, mikäli ultraäänitutkimuksen tulos on todettu normaaliksi eikä lapsella ole todettu merkittävää obstruktiivista vikaa tai munuaisten kehityshäiriötä (Salo ym. 2011). Tarkat ultraäänikuvantamisen kriteerit ovat edelleen epäselvät.

Tässä tutkimuksessa selvitetään, kuinka usein lapsella todetaan kliinisesti merkittävä ja lastennefrologin seuranta vaativa munuaisten tai virtsateiden poikkeavuus virtsatieinfektioiden pohjalta tehdyssä virtsateiden tai munuaisten ultraäänitutkimuksessa.

2. TAUSTAA

2.1 Virtsatieinfektio

Lasten virtsatieinfektiot ovat hyvin yleisiä infektiosairauksia ja aiheuttavat noin 5-10 % lasten päivystyskäynneistä (Freedman ym. 2005). VTI on alle 2-vuotiaiden lasten yleisin bakteeri-infektio (Shajkh ym. 2008). Alle 1-vuotiailla VTI on lähes yhtä yleinen tytöillä ja pojilla, tämän jälkeen ilmaantuvuus pienenee nopeasti pojilla ja hitaammin tytöillä (Uhari ym. 1988 ja Nuutinen ym. 1999). Yli 30 %:lla VTI:n sairastaneista lapsista infektio uusiutuu (Kaufman ym. 2019). Lapsen VTI:n on yleisempi ympärileikkaamattomilla pojilla verrattuna ympärileikattuihin (Kaufman ym. 2019).

VTI:n aiheuttaja on lähes aina potilaan suolistosta peräisin oleva bakteeri, yleisimmin sama aiheuttaja kuin aikuisilla eli *E.coli*. Kyseessä on nouseva infektio (Honkinen ym. 2000 ja Jantunen ym. 2001). Päästäkseen aiheuttamaan infektion bakteerin on noustava virtsaputkea pitkin virtsarakkoon, selvittävä elimistön puolustusmekanismeista, onnistuttava kiinnittymään virtsateiden limakalvolle ja pystyttävä lisääntymään (Hooton 2000 ja Finer ja Landau 2004).

2.2 Oireet

Virtsatieinfektiot jaotellaan anatomisesti ylempien ja alempien virtsateiden infektioihin. Pyelonefriitti tarkoittaa ylempien virtsateiden eli munuaisten ja virtsanjohdinten infektiota. Kystiitti tarkoittaa alempien virtsateiden eli virtsarakon ja virtsaputken infektiota. Imeväisillä ja pikkulapsilla yleisin oire ja usein myös ainoa oire on kuume. Muutkin oireet saattavat olla epäspesifisiä voiden viitata mihin tahansa infektiin; ärtyneisyys tai väsyneisyys, huono syöminen, ripuli ja oksentelu. (Kaufman ym. 2019) Tämän takia virtsanäyte tuleekin ottaa jokaiselta epäselvästi kuumeilevalta imeväiseltä ja pikkulapselta. On arvioitu, että 2-24 kk ikäisillä epäselvästi kuumeilevilla lapsilla noin 5 %:lla kuumeen syy on VTI (Robetson 2011). Isommilla lapsilla pyelonefriitin oirekuvaan voi liittyä kuumeen, pahoinvoinnin ja oksentelun lisäksi maha- ja kylkikipua. Kystiitissä tyypillisiä oireita ovat tihentynyt

virtsaamisen tarve, virtsaamispakko, kirvely virtsatessa sekä alavatsakipu tai häpyluun yläpuolinen kipu. (Kaufman ym. 2019)

2.3 Diagnostiikka

Lasten VTI:n diagnostiikka perustuu virtsan kemialliseen seulontaan ja virtsan bakteeriviljelyyn. Kuitenkaan pieniltä lapsilta ja imeväsiltä hyvän virtsanäytteen saaminen ei ole välttämättä helppoa. Kontaminaatiot puolestaan voivat johtaa väärin positiivisiin testituloksiin ja tarpeettomiin antibioottihoitoihin (Al-Orifi ym. 2000). Rakkopunktiolla otettua virtsanäytettä on jo pitkään pidetty VTI-diagnostiikan kultaisena standardina imeväisten ja pienten lasten kohdalla (Roberts 2011). Rakkopunktio kuitenkin ei aina onnistu, jos esimerkiksi virtsarakko on liian tyhjä näytteenottohetkellä, joten käytännössä VTI-diagnoosi voidaan tehdä myös kahden virtsatyynyillä kerätyn näytteen perusteella. Katetroinnin käyttö virtsanäytteiden otossa on viime vuosina vähentynyt ainakin OYS:ssa miktiokystografioista luopumisen myötä. Isommilla lapsilla kaksi puhtaasti laskettua keskivirtsanäytettä riittää diagnostisiksi näytteiksi (Huttunen ym. 1970 ja Pylkkanen ym. 1979).

Virtsan kemiallinen seula on eniten käytetty pikatesti VTI-diagnostiikassa. Kemiallisessa seulassa leukosyyteillä on 79 % sensitiivisyys ja 87 % spesifisyys VTI:n suhteen. Virtsan nitriittien kohdalla sensitiivisyys on 49 % ja spesifisyys 98 %. Nitriittien osalta suurin rajoite on se, että se antaa negatiivisen tuloksen, kun rakko tyhjennetään liian usein tai infektion aiheuttava bakteeri onkin Gram-positiivinen (Whiting ym. 2005). Virtsan pikatestien on arvioitu jäävän negatiivisiksi noin 5-10 %:lla lapsista, joilla todellisuudessa on VTI (Williams ym. 2010). Usein hoito aloitetaan oirekuvan ja pikatestien perusteella. Virtsan bakteeriviljely varmistuu myöhemmin ja varmistaa VTI-diagnoosin. VTI:lle diagnostisena bakteerikasvuna pidetään mitä tahansa havaittua bakteerikasvua rakkopunktiossa, katetrivirtsassa havaittua vähintään 5×10^4 bakteerikasvua, tai kahteen kertaan kerättyä tyynyvirtsa tai puhtaasti laskettua keskivirtsa, joissa kasvaa sama uropatogeeni vähintään 10^5 (Roberts 2011, Kass 1956, Hoberman ym. 1994).

Veren C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden perusteella voidaan tehdä päätelmiä infektion tasosta. CRP:n kohoaminen yli 20-50 tasolle viittaa pyelonefriittiin (Virtsatieinfektio: Käypä hoito-suositus, 2019).

2.4 Virtsatieinfektion jälkeinen ultraäänikuvantaminen ja virtsateiden rakennepoikkeavuudet

2.4.1 Nykyiset suositukset

Artikkelissaan Okarska-Napierala ym. vertailivat tämänhetkisiä hoitosuosituksia. Suurin osa hoitosuosituksista suosittaa alle 2-vuotiaiden kuvantamista ultraäänellä ensimmäisen VTI:n jälkeen. Näin suosittelevat American Academy of Pediatrics, Canadian Pediatric Society sekä Polish Society of Pediatric Nephrology. Yli 2-vuotiaille puolalainen suositus suosittelee kuvantamista ultraäänellä, mikäli kyseessä on pyelonefriitti, atyyppinen tai toistuva VTI tai riskitekijöitä toistuvalla VTI:lle. Italian Society of Pediatric Nephrology suosittelee kuvantamista kaikille alle 3-vuotiaille. Edellä mainituista muilla kuin puolalaisilla ei ole konsensusta vanhempien lasten kuvantamisesta ultraäänellä.

Englannin kansallinen laatujärjestö National Institute for Health and Care Excellence (NICE) suosittelee kaikkien alle 6 kuukauden ikäisten kuvantamista, sekä kaikkien vanhempien lasten, mikäli ilmenee atyyppisiä tai toistuvia virtsatieinfektioita. Atyyppisillä virtsatieinfektioilla tarkoitetaan esimerkiksi muun kuin *E.colin* aiheuttamia infektioita. Riskitekijöillä viitataan esimerkiksi epänormaaliin sikiöaikaiseen ultraäänitutkimukseen tai perheessä esiintyvään vesikoureteraaliseen refluksiin tai munuaissairauteen. European Association of Urology (EAU) sekä European Society for Pediatric Urology (ESPU) puolestaan suosittelevat yksinkertaisesti kaikkien VTI:n sairastaneiden lasten ultraäänikuvantamista. Suomessakin on aikaisemmin suositeltu ultraäänitutkimusta tehtäväksi kaikille lapsille ensimmäisen VTI:n jälkeen riippumatta infektion tasosta tai lapsen iästä (Wuorela ym. 2011).

Tämänhetkiset suositukset ovat siis melko samaa mieltä siitä, että pienet imeväisikäiset lapset olisi syytä kuvantaa ultraäänellä ensimmäisen virtsatieinfektion jälkeen. Kuitenkaan monet suositukset eivät ota kantaa vanhempien lasten kuvantamiseen, eikä ole selvää yläikärajaa, milloin kuvantamista ei enää tarvita.

2.4.2 Ultraäänitutkimuksen merkitys nykytiedon mukaan

Ultraäänitutkimuksen tarkoitus on pyrkiä löytämään merkittävät rakennepoikkeavuudet, jotka hoitamattomina voisivat aiheuttaa myöhäiskomplikaatioita kuten verenpaineen nousua sekä munuaisten vajaatoimintaa (Hannula ym. 2011 ja Hannula ym. 2012). On kuitenkin hyvin epätodennäköistä, että lapsena sairastettu VTI johtaisi krooniseen munuaisten vajaatoimintaan, kun ensimmäisen UÄ-tutkimuksen löydös on normaali, eli rakenteellisia poikkeavuuksia ei löydy (Salo ym. 2011).

Lapsilla juuri ensimmäinen VTI voi olla merkki rakennepoikkeavuudesta. Nuori sairastumisikä ja infektio munuaistasolla tukevat epäilyä virtsateiden rakenteellisesta poikkeavuudesta (McKerrow ym. 1984). Virtsankulkua estävät tilat altistavat VTI:lle, sillä paikallaan oleva virtsa mahdollistaa bakteereille suotuisimmat elinolosuhteet. Tällaisia tiloja ovat anatomiset poikkeavuudet virtsateissä tai vaikea toiminnallinen ongelma kuten neurogeeninen rakko (Kaufman ym. 2019). VTI:n aiheuttajabakteerin ollessa muu kuin *E.coli*, tiedetään virtsateissä olevan enemmän anatomisia ja toiminnallisia poikkeavuuksia (Honkinen ym. 2000). Rakennepoikkeavuuksien tiedetään olevan yleisempiä pojilla kuin tytöillä (Honkinen ym. 1999). Tämän takia usein leikki- ja kouluikäisille pojille suositellaan aktiivisempaa virtsateiden kuvantamista kuin samanikäisille tytöille (Virtsatieinfektiot: Käypä hoito, 2019).

Muita kuvantamistutkimuksia ei yleensä tarvita, jos ultraäänitutkimuksen löydös on normaali (Roberts 2011, Wuorela ym. 2011 ja Hannula ym. 2011).

Ultraäänitutkimusta pidetään riittävän tarkkana merkittävien rakennepoikkeavuuksien, esimerkiksi virtsateiden ahtaumien tai munuaisdysplasian poissulkuun (Hannula ym. 2011 ja Jahnukainen ym. 2006). Ultraäänitutkimus on ei-kajoava tutkimus, siitä ei koidu säderasitusta ja se on suhteellisen nopea ja edullinen. Nykytiedon valossa sikiöaikana tehty ultraäänitutkimus ei kuitenkaan ole riittävän tarkka virtsateiden rakennepoikkeavuuksien poissulkuun (Jahnukainen ym. 2006, Grandjean ym. 1999 ja Preda ym. 2010).

2.4.3 Ultraäänipoikkeavuuksien yleisyys nykytiedon mukaan eri tutkimuksissa

Ultraäänitutkimuksella todetaan yhteensä noin 1-2 %:lla VTI:n sairastaneista lapsista operatiivista hoitoa vaativa obstruktiivinen virtsateiden vika tai merkittävä munuaisten kehityshäiriö, joka vaatii munuaisfunktion seurannan. Lisäksi noin 10-15 %:lla lapsista todetaan vähäisempiä rakennepoikkeavuuksia (Virtsatieinfektiot: Käypä hoito -suositus, 2019). Ultraäänitutkimuksessa havaittujen virtsateiden rakennepoikkeavuuksien määrä vaihtelee kirjallisuudessa.

Aiemmassa oululaisessa 1185 lapsipotilaan aineistossa (ikä 1 vrk – 14 vuotta, keski-ikä 2,3 vuotta) 82 %:lle ultraäänitutkimus tehtiin ensimmäisen VTI:n jälkeen, jolloin löydettiin virtsateiden rakennepoikkeavuuksia 324 lapsella (27 %), näistä kliinisesti merkittäviä poikkeavuuksia oli 216 lapsella (18 %). Yhteensä 17 lasta (1,4 %) tarvitsi obstruktiivisen vian kirurgisen hoidon (Hannula ym. 2011).

Ruotsalaisessa tutkimuksessa tutkittiin 290 alle 1-vuotiasta ensimmäisen VTI:n jälkeen. Ultraäänilöydös oli poikkeava 41 %:lla, ja ultraäänellä löydettiin kaikki merkittävät rakenteelliset poikkeavuudet, joita oli 13 (4,5 %). Näistä gammakuvaus löysi 11/13 ja miktiokystografia vain 1/13 (Preda ym. 2010).

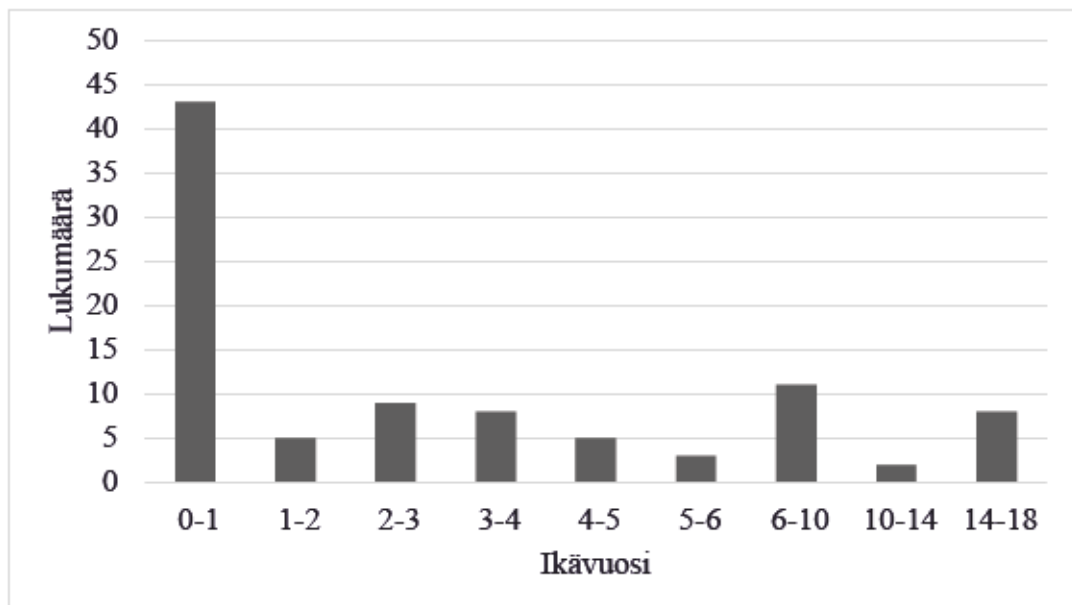
Suomalaisessa 155 lapsipotilaan aineistossa (ikä 1 viikko – 9,5 vuotta) havaittiin ensimmäisen VTI:n jälkeisessä ultraäänitutkimuksessa poikkeavuutta 23:lla (14,8 %). Näistä potilaista suurin osa (81 %), joilla oli epänormaali löydös, oli alle 2-vuotiaita. 9 potilaalla löydös ultraäänellä oli poikkeava, vaikka miktiokystografia oli normaali. 4 potilaalla löytyi merkittävä obstruktiivinen vika, 3 hoidettiin operatiivisesti (Jahnukainen ym. 2006).

Yhdysvaltalaisessa 282 lapsipotilaan aineistossa (ikä 5 vrk – 6 kk) havaittiin VTI:n jälkeen normaaliksi todetun miktiokystografian jälkeisessä ultraäänellä tehdyssä tutkimuksessa rakennepoikkeavuus 32:lla (16 %). Yhteensä 9 (4,4 %) oli merkittäviä, hoitoon vaikuttavia poikkeavuuksia (Giorgi ym. 2005).

Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa yhteensä 153:lle (ikä 5 – 18 vuotta, keski-ikä 6,25 vuotta) lapsipotilaalle oli tehty sekä miktiokystografia että ultraäänitutkimus

VTI:n jälkeen, näistä 55 % oli uusiutuvia infektoita. Lievä tai kohtalainen hydronefroosi havaittiin 7,8 %:lla, ureterdilataatio 3,9 %:lla, munuaisparenkyymilöydöksiä 20 %:lla ja rakon seinämän muutoksia 12 %:lla. Virtsaiteiden poikkeavuuksia löytyi siis huomattavasti, mutta ei kuitenkaan vaikeita obstruktiivisia vikoja (Kurtz ym. 2015).

Oulun yliopiston LTK:n syventävien opintojen tutkielmassaan LK Heiskanen on aiemmin käsitellyt samaa potilasaineistoa kuin tässä syventävien opintojen tutkielmassa (Kuva 1). Tutkimuskysymyksenä oli kirurgisen hoidon tarve. Potilaiden kokonaismäärä on 4878, joista osa on duplikaatteja eli kaksi erilaista henkilötunnusta, toisen väliaikaisen omaavia potilaita. Usein nämä potilaat ovat joutuneet hoitoon heti vastasyntyneinä, jolloin heillä ei vielä ole ollut omaa varsinaista henkilötunnusta. Tuolloin tutkielman kirjoittamishetkellä (2020) potilaista 3800 oli syötetty ja nämä otettiin tutkielmaan mukaan. Näistä potilaista 48 %:lle oli tehty UÄ-tutkimus VTI:n takia. Poikkeavia UÄ-löydöksiä oli 741 potilaalla eli 19,5 %:lla potilaista. Ainakin yhden kirurgisen toimenpiteen vaati 94 potilasta eli 2,5 % potilaista. Näistä potilaista 51% oli imeväisikäisiä.



Kuva 1. Kirurgista hoitoa vaativien lukumäärä ensimmäisen ultraäänen iän mukaan ikävuosittain OYS:n lastenklinikan ultraääniaineistossa.

3. TUTKIMUKSEN TAVOITE JA MERKITYS

3.1 Tavoite

Tämän syventävien opintojen tutkielman tavoitteena on selvittää isolla lapsipotilasaineistolla ultraäänitutkimuksessa havaittujen kliinisesti merkittävien munuaispoikkeavuuksien osuus ja tutkittavien ikä toteamishetkellä. Kliinisesti merkittävä munuaispoikkeavuus määriteltiin viaksi, joka vaati lastennefrologin seurantaan tai johti munuaisten vajaatoiminnan toteamiseen. Saman aineiston pohjalta on aikaisemmassa syventävien opintojen tutkielmassa (Heiskanen, 2020) käsitelty kirurgisten interventioiden tarvetta vaatineita virtsateiden löydöksiä.

3.2 Tutkimuksen merkitys

Nykyinen Virtsatieinfektioiden Käypä hoito -suositus suosittelee ultraäänikuvantamista kaikille alle 2-vuotiaille ensimmäisen VTI:n jälkeen, kaikille lapsille ja nuorille ensimmäisen pyelonefriitin jälkeen sekä leikki- ja kouluikäisille pojille ensimmäisen VTI:n jälkeen. Pelkkien kystiittien osalta näyttö kuvantamistutkimusten hyödystä on vähäinen. Kuitenkaan isompien lasten osalta tutkimuksia ei ole tehty yhtä laajasti kuin pienten lasten tai imeväisten kohdalla. Tutkimusnäytön vähäisyyden vuoksi ei voida asettaa turvallista raja-arvoa, jonka jälkeen virtsateiden ultraäänitutkimus varmuudella olisi tarpeeton. Ultraäänitutkimus on nopea sekä tutkittavalle vaivaton toteuttaa, eikä siitä aiheudu säderasitusta. Kuitenkin lapsipotilaiden kohdalla tarvitaan yleensä jompikumpi vanhemmista saattajaksi tutkimukseen, jolloin lisäksi koituu tutkimuksen järjestämiseen liittyvien kustannusten lisäksi epäsuoria kustannuksia, kun vanhemmat joutuvat olemaan poissa töistä. Ultraäänitutkimus on kuitenkin todettu hyväksi ja riittävän tarkaksi menetelmäksi virtsateiden rakenteellisten poikkeavuuksien poissulkemiseksi. Tämä tutkielma pyrkii vastaamaan kysymykseen, miten usein virtsatieinfektion taustalta löytyy merkittävä nefrologinen poikkeavuus, jonka suhteen potilas tarvitsee lastennefrologin seurantaan tai joka saattaa johtaa jopa munuaisten toiminnan heikentymiseen.

4. TUTKIMUSMENETELMÄT JA POTILASAINEISTO

4.1 Tutkimusmenetelmä ja tietosuojaja

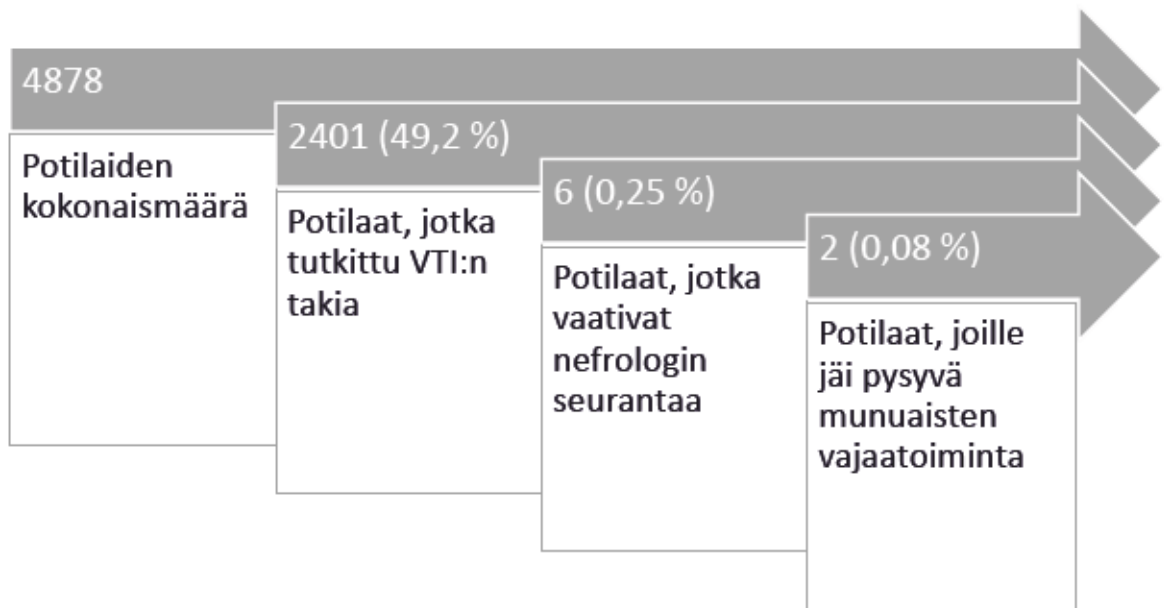
Tutkimus on retrospektiivinen rekisteritutkimus, jossa kaikki tutkimuksessa tarvittavat tiedot kerättiin takautuvasti potilasasiakirjoista. Täten tutkimus ei vaikuttanut millään tavalla tutkimuksessa mukana olevien lasten tai nuorten tai nyt jo aikuisten potilaiden hoitoon tai seurantaan. Tutkimuksesta ei aiheutunut ylimääräisiä kyselyitä, näytteenottoja, kuvantamistutkimuksia tai kontrollikäyntejä potilaille tai heidän perheilleen. Tulokset on raportoitu yleisellä tasolla (sukupuoli- ja ikäryhmittäin), joten kukaan yksittäinen potilas ei ole tunnistettavissa tutkimuksen perusteella kirjoitettavasta syventävien opintojen tutkielmasta. Kaikki tutkimustiedot käsiteltiin luottamuksellisesti. Tutkimukselle on haettu tutkimuslupa tulosyksikön johtajalta, rekisteriaineiston käyttö lupa johtajaylilääkäriltä sekä tehty rekisteriseloste tietosuojavaltuutetulle. Tutkimustietoja on käsitelty vain OYS:ssa. Anonyymia dataa on käsitelty myös kotona.

4.2 Potilasaineisto ja sen käsittely

Tutkimusaineisto kerättiin potilastietojärjestelmä ESKO:sta SPSS-ohjelmistoon. Olemme hyödyntäneet OYS:ssa vuosina 1993-2003 VTI:n takia ultraäänellä tutkittujen 2036 lapsipotilaan aineistoa (Hannula ym. 2010). Lisäksi mukaan on otettu vuosina 2004-2015 VTI:n takia ultraäänellä tutkitut 0-16-vuotiaat lapset. Tosin osalle näistä potilaista ensimmäinen ultraäänitutkimus on tehty jo aikaisemmin ja ainoastaan seurantatutkimus ajoittuu tuolle edellä mainitulle aikavälille. Mikäli on tarvittu useampia ultraäänitutkimuksia, on tuolloin usein kyseessä jokin merkittävä tai epäselväksi jäänyt rakennepoikkeavuus ja siksi on ollut mielekästä ottaa nämäkin potilaat tutkimukseen mukaan. Potilasasiakirjoista on kerätty tiedot potilaiden iästä, sukupuolesta, VTI:n aiheuttajabakteerista, VTI:n tasosta (kystiitti vai pyelonefriitti) sekä VTI-diagnoosin luotettavuudesta sekä poikkeavista ultraäänilöydöksistä.

5. TULOKSET

Tämän syventävän tutkielman tavoitteena on ollut selvittää ultraäänitutkimuksella havaittujen lastennefrologin seurantaan vaatineiden potilaiden osuutta sukupuolen, iän sekä infektion tason mukaan ryhmiteltynä. Aineistoksi saatiin yhteensä 4878 UÄ:llä tutkittujen potilaiden tiedot (Kuva 2). Osa näistä potilaista oli duplikaatteja eli potilaalla oli kaksi erilaista henkilötunnusta, joista ensimmäinen oli syntymän jälkeen annettu väliaikainen henkilötunnus. Yhteensä 2401 (49 %) potilasta tutkittiin sairastetun VTI:n takia.



Kuva 2. Lapsuuden virtsatieinfektion takia tutkitut ja aineistosta löytyneet vaikeat nefrologiset poikkeavuudet sekä munuaisten vajaatoimintaan sairastuneet kokonaisaineistosta.

Tutkimuksesta poissuljettiin muusta syystä kuin virtsatieinfektion takia tutkitut potilaat. Muita hyvin yleisiä syitä virtsateiden ultraäänikuvantamiselle ovat päivä- tai yöaikainen kastelu, raskaudenaikaisessa ultraäänitutkimuksessa löydetty tai epäilty virtsateiden rakenteelliset poikkeavuudet, tai selkäytimen kehityshäiriön meningomyeloseelen pohjalta kehittynyt neurogeeninen rakko. Raskaudenaikaisia poikkeavia UÄ-löydöksiä oli yhteensä 530. Näistä 110 (21 %) oli normaaleja syntymän jälkeen tehdyssä UÄ-tutkimuksessa. Epänormaaleja UÄ-löydöksiä syntymän jälkeen oli 371 (70 %) lisäksi epäselviä löydöksiä oli 45 (8,5 %) eli

yhteensä poikkeavia UÄ-löydöksiä syntymän jälkeen oli 416 (78,5 %). Neljän potilaan tiedot UÄ-löydöksestä puuttuivat.

Löysimme aineistosta 6 (1:400, 0,25 %) sairastetun virtsatieinfektion pohjalta löytynyttä potilasta, jotka tarvitsivat lastennefrologin seuraan. (Taulukko 1) Näistä potilaista kahdella (1:1200, 0,08 %) todettiin kliinisesti merkittävä munuaisten vajaatoiminta. Molemmat potilaat olivat tyttöjä ja löytyivät sairastetun pyelonefriitin pohjalta. Ensimmäinen sairasti pyelonefriitin 14 kk ikäisenä, toinen heti vastasyntyneenä. Molempien potilaiden kohdalla löydös ultraäänitutkimuksessa oli harvinainen. Ensimmäisellä potilaalla oli löydöksenä molemminpuolinen hydronefroosi eli vesimunuainen sekä molemminpuolinen hydroureter eli täyteläinen virtsanjohdin. Toisella potilaalla oli oikean munuaislaskimon tukos, jonka pohjalta oikea munuainen oli täysin toimimaton.

Taulukko 1. Merkittävät munuaislöydökset, jotka vaativat tutkimusaineistossa lastennefrologin seuranta.

	sukupuoli	ikä (kk) VT:n sairastamisen hetkellä	VTI-diagnoosi	UÄ-löydös	munuaisten toiminta
1	tyttö	14	pyelonefriitti	hydronefroosi + hydroureter l.a.	pysyvä munuaisten vajaatoiminta, taustalla neurogeeninen rakko
2	tyttö	0	pyelonefriitti	oikean munuaislaskimon tukos	oikea munuainen täysin toimimaton, vasen normaali
3	tyttö	3	pyelonefriitti	hydronefroosi oikealla, taustalla PU-stenoosi	oikean munuaisen vajaatoiminta korjautunut operaation myötä

4	tyttö	31	kystiitti	hydronefroosi l.a., taustalla epäilty olevan PU-stenoosi, löydös itsestään korjautunut	normaali
5	poika	1,5	pyelonefriitti	polykystinen munuaistauti	normaali
6	poika	4	pyelonefriitti	voimakas puoliero munuaisten koossa -1 SD vs 3 SD	normaali

Kolmannen potilaan tapaus on tietyiltä piirteiltään hyvin tyypillinen; pyelonefriitin 3 kk ikäisenä sairastanut tyttölapsi. Löydöksenä oli hydronefroosi oikeassa munuaisessa. Taustalta paljastui syyksi PU-stenoosi eli kaventuma virtsanjohtimen ja munuaisaltaan yhtymäkohdassa. Epätyypillistä tapauksessa oli se, että tilanne oli jo ehtinyt etenemään niin pitkälle, että oikean munuaisen toiminta-aste oli heikentynyt (39% vs. 61 % vasemmassa munuaisessa). Kirurgisen toimenpiteen, joka näissä tapauksissa tyypillisimmin on pyeloplastia eli virtsanjohtimen uudelleenistutus, myötä munuaisen toiminta kuitenkin palautui takaisin normaaliksi. Neljäs potilas oli kystiitin 2v 7 kk ikäisenä sairastanut tyttölapsi. Löydöksenä oli molemminpuolinen hydronefroosi ja taustalla epäiltiin olevan molemminpuolinen PU-stenoosi. Löydös oli kuitenkin seurannassa normalisoitunut itseksensä, eikä mitään toimenpiteitä tämän potilaan kohdalla tarvittu.

Viides ja kuudes potilas olivat molemmat poikia, jotka olivat sairastaneet pyelonefriitin 1,5 kk ja 4 kk ikäisinä. Viidennen potilaan kohdalla löydöksenä oli polykystinen munuaistauti, joka myöhemmin paljastui resessiiviseksi eli peittyvästi periytyväksi taudiksi eli hän oli perinyt kyseistä sairautta aiheuttavat geenimuodot molemmilta vanhemmiltaan, jotka olivat kantajia kyseisen sairauden suhteen. Täten suvussa ei ollut muita kyseisen taudin sairastajia, eikä näin ollen ultraäänitutkimusta

muuten olisi tehty. Potilaan tauti kuitenkin oli lievä ja kystien määrä vähäinen, eikä se aiheuttanut munuaisten vajaatoimintaa. Kuudennen potilaan kohdalla löydöksenä oli munuaisten voimakas kokoero (-1 SD vs. 3 SD) ja tämän vuoksi hän oli nefrologin seurannassa. Voimakas kokoero todettiin akuuttiin infektiotilanteeseen liittyväksi ja seurantatutkimuksessa löydös olikin normalisoitunut. Munuaisten toiminta säilyi täysin normaalina.

6. POHDINTA

Merkittävät munuaispoikkeavuudet olivat harvinaisia löydöksiä sairastetun virtsatieinfektion jälkeen tehdyssä virtsateiden ultraäänitutkimuksessa. Tutkimuksessamme löysimme aineistostamme kuusi vaikeaa nefrologista poikkeavuutta, jotka vaativat lastennefrologin seurantaa, sekä kaksi potilasta, joilla todettiin pysyvä munuaisten vajaatoiminta. Näiden potilaiden osuudet kokonaisaineistosta olivat 1:400 (0,25 %) ja 1:1200 (0,08 %). Näillä kaikilla potilailla virtsateiden UÄ-tutkimus ensimmäisen sairastetun VTI:n jälkeen oli selkeästi poikkeava ja kyseiset löydökset olivat hyvin UÄ:llä löydettävissä. Heidän kohdallaan ei myöskään ollut tietoa poikkeavasta raskaudenaikaisesta UÄ-löydöksestä.

Aiemmassa aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa sairastetun VTI:n yhteys aikuisena hoitoa vaativaan munuaisten vajaatoimintaan oli vähäinen (Salo ym. 2011). Tutkimukseen kuului myös systemaattinen kirjallisuuskatsaus aiheesta. Kirjallisuuskatsauksen perusteella kaikilla potilailla, joilla oli ollut lapsuudessa toistuvia VTI:ta ja joille oli kehittynyt munuaisten vajaatoiminta, oli ollut spesifinen ei-infektioosi syy tai rakenteellisesti epänormaalit munuaiset ensimmäisessä UÄ-kuvantamisessa. OYS:ssa munuaisten vajaatoiminnan takia hoidetuista 58:sta potilaasta 13 oli sellaisia, joilla taustalla ei löytynyt spesifiä syytä munuaisten vajaatoiminnalle ja he kaikki olivat lapsena tai vasta aikuisena sairastaneet yhden tai useampia VTI:ta. Heillä kaikilla oli ollut rakenteellisesti epänormaalit munuaiset ensimmäisessä UÄ-tutkimuksessa. Näistä kaikkiaan kolmella potilaalla toistuvat VTI:t lapsuudessa ovat voineet merkittävästi vaikuttaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen. Kun väestöpohjaiset ilmaantuvuusluvut laskettiin sairaalan datasta, tuolloin lapsuuden VTI etiologisena riskitekijänä munuaisten vajaatoiminnan kehittymiselle oli vähemmän kuin 1%.

Suomalainen Käypä hoito-suositus kehottaa tekemään ultraäänitutkimuksen aina alle 2-vuotiaan VTI:n jälkeen, ensimmäisen pyelonefriitin jälkeen kaikille lapsille ja nuorille sekä leikki- ja kouluikäisen pojan VTI:n jälkeen. Pelkän kystiitin osalta näyttö kuvantamistutkimusten hyödyistä on vähäinen. Useat hoitosuositukset kuitenkin kehottavat kuvantamaan virtsateitä vain alle 2-vuotiailla VTI:n jälkeen, NICE tekee rajauksen jopa vain 6 kk ikäisiin lapsiin. Suositukset vaihtelevat vanhempien lasten kohdalla, usein kehoitetaan tekemään virtsateiden UÄ-tutkimus toistuvien tai atyyppisten virtsatieinfektioiden tai pyelonefriitin jälkeen. (Okarska-Napierala ym. 2017) Tutkimuksessamme löytyneet vaikeat nefrologiset poikkeavuudet olisivat löytyneet, vaikka vain alle 2 vuoden ikäisiä suositeltaisiin kuvannettavan. Kaksi pysyvään munuaisten vajaatoimintaan sairastunutta potilasta sairastivat molemmat pyelonefriitin, toinen 14 kk ikäisenä, toinen vastasyntyneenä. Ainoa poikkeus oli potilas nro 4 (Taulukko 1), tyttö, joka sairasti kystiitin 2v 7 kk ikäisenä. Löydöksenä oli molemminpuolinen hydronefroosi eli vesimunuainen, jonka taustalla epäiltiin olevan PU-stenoosi, joka normaalisti vaatisi kirurgisen hoidon. Tässä tapauksessa kuitenkin poikkeava löydös seurannassa vähitellen hävisi, eikä tämän potilaan kohdalla tarvittu mitään toimenpiteitä. Tämän potilaan munuaisten toiminta säilyi täysin normaalina. Nykyisen suomalaisen Käypä hoidon kriteerein kuvannettaessa tämä potilas olisi kuitenkin jäänyt löytymättä.

Aiemmassa syventävien tutkielmassaan LK Heiskanen selvitti poikkeavien UÄ-löydösten osuutta ja kirurgisten interventioiden tarvetta. Kyseisessä tutkielmassa käsiteltiin 3800 tämän tutkielman aineiston potilaista eli mukana oli 78 % potilaiden kokonaismäärästä. Poikkeavia UÄ-löydöksiä oli 19,5 %:lla tuon osuuden potilaista. Ainakin yhden kirurgisen hoidon vaati 94 potilasta eli 2,5 % potilaista. Epänormaaleja UÄ-löydöksiä tuli esille lähes viidenneksellä potilaista ja kirurgisia interventioita tarvittiin myös lukuisia. Lisäksi kirurgisia interventioita tarvinneita löydettiin kaikista ikäryhmistä. Epänormaalien UÄ-tutkimusten kokonaismäärästä imeväisten osuus oli 57,5 % eli kuitenkin vain reilusti yli puolet koko aineiston epänormaaleista UÄ-tutkimuksista. Lisäksi ainakin yhtä kirurgista hoitoa tarvitsivat imeväisten ikäryhmässä yhteensä 51,1 %. Yhteensä muiden kuin imeväisten osuus kirurgista hoitoa tarvinneista oli siis 48,9 %. Mikäli tässä tapauksessa rajausta olisi tehty esim. imeväisikäisten kohdalla, olisi lähestulkoon puolet kirurgista hoitoa tarvinneista

potilaista jäänyt hoitamatta. Näin ollen pelkkä ikä ei ole pätevä peruste rajata potilasjoukkoa, jolle UÄ-tutkimus olisi tehtävä, sillä tuolloin merkittävä osa potilaista saattaa jäädä löytymättä. Tämän osalta tarvittaisiin vielä laajempaa, koko aineiston kattavaa analysointia sen potilasjoukon rajaamiseksi, jolle UÄ-tutkimus olisi aiheellista tehdä.

Ultraäänitutkimus on nopea sekä tutkittavalle vaivaton toteuttaa, eikä siitä aiheudu säderasitusta. Lapsipotilaiden kohdalla tarvitaan yleensä jompikumpi vanhemmista saattajaksi tutkimukseen, jolloin koituu epäsuoria kustannuksia varsinaisen tutkimuksen järjestämisestä koituvien kustannusten lisäksi. Ultraäänitutkimus on kuitenkin todettu olevan hyvä ja riittävän tarkka menetelmä virtsateiden rakenteellisten poikkeavuuksien poissulkemiseksi.

Tutkimuksemme vahvuutena on laaja väestöpohjainen aineisto, josta tiedot tutkittavien sukupuolesta, iästä, VTI-diagnoosin osuvuudesta ja tasosta sekä UÄ-löydösten laadusta on kerätty systemaattisesti. Tutkimuksemme ei ole kuitenkaan sisältänyt seuranta näiden potilaiden osalta, joten emme voi tietää, onko jonkun yksittäisen potilaan kohdalla saattanut löytyä merkittäviä nefrologisia poikkeavuuksia tai munuaisten vajaatoimintaa myöhemmällä iällä.

7. JOHTOPÄÄTOKSET

Tutkimuksemme perusteella on hyvin harvinaista, että lapsuudessa sairastetun VTI:n taustalta löytyisi kliinisesti merkittävä munuaispoikkeavuus, joka vaatisi lastennefrologin seuranta tai johtaisi pysyvään krooniseen munuaisten vajaatoimintaa. Kuitenkin ultraäänitutkimus löysi aiemmassa tutkimuksessa kirurgisesti hoidettavia vikoja, joiden löytymättömyys voisi johtaa munuaisongelmiin. Muut kuin kirurgista hoitoa vaativat virtsateiden kliinisesti merkittävät poikkeavuudet ovat kuitenkin hyvin harvinaisia.

8. LÄHDELUETTELO

Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: Are the risks too high? *J Pediatr.* 2000;137(2):221-226.

Finer G, Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(10):631-635.

Freedman AL, Urologic Diseases in America Project, Urologic Diseases in North America Project: trends in resource utilization for urinary tract infections in children. *J Urol* 2005;173:949-54

Giorgi LJ Jr, Bratslavsky G, Kogan BA. Febrile urinary tract infections in infants: renal ultrasound remains necessary. *J Urol* 2005;193:1778-82

Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the eurofetus study. *Am J Gynecol.* 1999;181(2):446-454.

Hannula A, Venhola M, Renko M ym. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection, *Pediatr Nephrol* 2010;25:1463-9

Hannula A, Venhola M, Perhomaa M, Pokka T, Renko M, Uhari M. Imaging of the urinary tract in children with urinary tract infection. *Acta Paediatr.* 2011;100(12):e253-9.

Hannula A, Perhomaa M, Venhola M, Pokka, T, Renko M, Uhari M, Long-term follow-up of patients after childhood urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(12):1117-1122.

Heiskanen J. Ensimmäisen virtsatieinfektion jälkeinen ultraäänikuvantaminen lapsilla: Ikäperusteinen tarve rutiinitutkimukselle. Oulun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta, syventävien opintojen tutkielma, 2020.

Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, PENCHANSKY L, CHARRON M. Pyuria and bacteruria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr.* 1994;124(4):513-519.

Honkinen O, Lehtonen OP, Ruuskanen O, Huovinen P, Mertsola J. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. *BMJ.* 1999;318(7186):770-771.

Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J, Eskola J, Ruuskanen O. Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(7):630-634

Hooton TM. Pathogenesis on urinary tract infections: An update. *J Antimikrob Chemother.* 2000;46 Suppl 1 : 1-7; discussion 63-5

Huttunen NP, Mella E, Makela P. Simple method for increasing reliability in diagnosis of urinary infection. *Lancet* 1970;1(7637):22.

- Jahnukainen T, Honkinen O, Ruuskanen O, Mertsola J. Ultrasonography after the first febrile urinary tract infection in children. *Eur J Pediatr*. 2006;165(8):556-559.
- Jantunen ME, Saxen H, Lukinmaa S, Ala-Houhala M, Siitonen A. Genomic identity of pyelonephritogenic escherichia coli isolated from blood, urine and faeces of children with urosepsis. *J Med Microbiol*. 2001;50(7):650-652
- Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians*. 1956;69:56-64.
- Kaufman J, Temple-Smith M & Sanci L (2019). Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Pediatrics Open* 3(1).
- Kurtz MP, Chow JS, Johnson EK ym. Imaging after urinary tract infection in older children and adolescents. *J Urol* 2015;193:1778-82
- McKerrow W, Davidson Lamb N, Jones PF. Urinary tract infection in children. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:299-303
- Nuutinen M, Uhari M, Murphy MF ym. Clinical guidelines and hospital discharges of children with acute urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:45-9
- Okarska-Napierala M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines, *Journal of Pediatric Urology* 2017;13:567-573
- Preda I, Jodal U, Stixt R, Stokland E, Hansson S. Value of ultrasound in evaluation of infants with first urinary tract infection. *J Urol*. 2010;183(5):1984-1988.
- Pylkkanen J, Vilks J, Koskimies O. Diagnostic value of symptoms and clean-voided urine specimen in childhood urinary tract infection. *Acta Paediatr Scand*. 1979;68(3):341-344.
- Roberts KB, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610.
- Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T ym. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease, *Pediatrics* 2011;128:840-7
- Shajkh N, Morone NE, Bost JE ym. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:302-8
- Uhari M, Nuutinen M. Epidemiology of symptomatic infections of the urinary tract in children. *BMJ* 1988;297:450-2
- Venhola M, Hannula A, Huttunen NP ym. Occurrence of vesicoureteral reflux in children, *Acta Paediatr* 2010;99:1875-8

Virtsatieinfektiot. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin, Suomen Nefrologiyhdistys ry:n, Kliiniset mikrobiologit ry:n, Suomen Infektiolääkärit ry:n, Suomen Kliinisen Kemian Erikoislääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n, Suomen Urologiyhdistyksen ja Suomen yleislääketieteen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (viitattu 13.3.2021). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Whiting P, Westwood M, Matt I, Cooper J, Kleijnen J, Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* 2005;5:4.

Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):240-250.

Wuorela M, Kouri T, Laato M, et al. Update on current guidelines: Urinary tract infections. *Duodecim*. 2011;127(21):2334-2335.