

Η λοίμωξη δεν είναι(;) το αίτιο υπεδραστήριας κύστης

“Covert infection” in the pathophysiology of refractory detrusor overactivity

Α. Αθανασόπουλος
Καθηγητής Νευροουρολογίας & Ουροδυναμικής
Πανεπιστημίου Πατρών



Έντυπο δήλωσης συμφερόντων

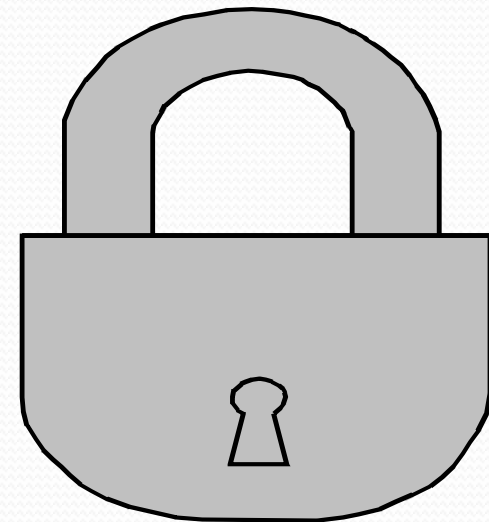
Αθανασόπουλος

Υπήρξε ή είναι:

- Σύμβουλος, Ερευνητής ή Ομιλητής για τις φαρμακευτικές εταιρείες:
- Pfizer,
- Astellas,
- Lilly,
- UCB,
- Allergan,
- Galenica,
- Meditrina,
- Ranbaxy

Αιτιολογία ΟΑΒ/ΥΕ

- «Κεντρικής» αιτιολογίας
- Μυογενής θεωρία
- Νευρογενής θεωρία
- Δυσλειτουργία ουροθηλίου



- Ο ορισμός της υπερδραστήριας κύστης αποκλείει την ύπαρξη κάποιας αιτιολογίας που είναι προφανής.
- Αναφερόμαστε επομένως στην περίπτωση υποκλινικής λοίμωξης (καλυμμένης) που μπορεί να πυροδοτεί υπερδραστηριότητα της κύστης.
- Η βακτηριακή κυστίτιδα μπορεί να προκαλέσει ακράτεια ούρων λόγω ισχαιμίας του κυστικού τοιχώματος ή λόγω αυξημένων αισθητικών ερεθισμάτων από το φλεγμαίνοντα βλεννογόνο ^(1,2).

1. Bergman A, Bhattia NN. Urodynamics : effect of urinary tract infection on urethra and bladder function. *Obstet Gynecol* 1985;66: 366-71

2. Bhattia NN, Bergaman A. Cystometry: Unstable bladder and urinary tract infection . *Br J Urol* 1986;58: 134-7

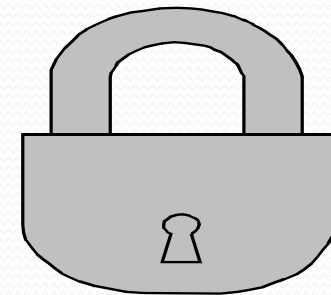


- Η ανθεκτική ΟΑΒ στο 1/3 των περιπτώσεων οφείλεται σε λοίμωξη ⁽¹⁾
- Η καλυμμένη βακτηριουρία μπορεί να είναι παθοφυσιολογικά αιτία ΟΑΒ;
- Η ανθεκτική ΟΑΒ , ιδιοπαθής ΥΕ (όχι απόφραξη ή νευρολογική διαταραχή).....

1.Digesu A, Puccini F, Tubaro A, et al: Why women with refractory overactive bladder (OAB) symptoms must undergo cystoscopy and bladder biopsy. Neurourol Urodyn 2012;31:851-2

Ορισμός βακτηριουρίας

- Κλασσικός Ορισμός βακτηριουρίας $> 10^5$ cfu/ml ⁽¹⁾
- Χαμηλής συγκέντρωσης βακτηριουρία (Low count) $> 10^2$ cfu/ml έχει κλινική σημασία ⁽²⁾
- Πυουρία



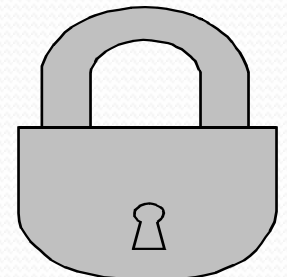
1.KassEH. Asymtomatic infections of the urinary tract. 1956 J Urol 167:2002.1016-9

2.Kunin CM, White LV, Hua TH. A reassessment of the importance of “low count “ bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. Ann Inter. Med 1993;119:454-60

Πυουρία

- Έχει σημασία η πυουρία για την αξιολόγηση λοίμωξης ή απλής ανάπτυξης μικροβίων χωρίς επινέμηση του βλεννογόνου
- Σημαντικό όριο για αξιολόγηση λοίμωξης τα 10 λευκοκύτταρα/mm³ ⁽¹⁾

1.Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. Am J Med.1983;75:53-8



Πρόσφατες κλινικές μελέτες

- Ιδιοπαθής ανθεκτική ΥΕ: 39% βακτηριουρία -6% ομάδα ελέγχου και 17%-2% για χαμηλής συγκέντρωσης βακτηριουρία (1)
- Η βακτηριουρία παρούσα 5,2 (οι) περισσότερο σε ασθενείς με ακράτεια και 6,4 σε ασθενείς με ΥΕ (2),
- Σε βιοψίες ασθενών με ιδιοπαθή ΥΕ 93% είχαν χρόνια κυστίτιδα ενώ 52% είχαν στείρα ούρα (3,4)

1. Walsh CA, Allen W, Parkin K ,et all "low count : bacteriuria in refractory idiopathic detrusor overactivity versus controls. *Urogynecologia* 2011;25:e4,11-5
2. Walsh CA, Siddins A, ParkinK , et al. Prevalence of" low count "bacteriuria in female urinary incontinence versus continent female controls: A cross sectional study . *Int Urogynecol J* 2011;22:1267-72
3. Digesu A, Puccini F, Tubaro A, et al: Why women with refractory overactive bladder (OAB) symptoms must undergo cystoscopy and bladder biopsy. *Neurourol Urodyn* 2012;31:851-2
4. Vijaya G, Puccini F, Dutta S, et al. Is there bacterial infection in the bladder wall of patients with refractory overactive bladder? *Int Urogynecol J* 2013;24:S79

Καλυμμένες κυστίτιδες σε ΣΚΟ

- Ασθενείς με ΣΚΟ χωρίς δυσουρία παρουσίασαν βακτηριακή κυστίτιδα 15% με τον κλασσικό ορισμό και 29% με το χαμηλό όριο (10^2 /ml)⁽¹⁾
- Ένα μεγάλο εύρος μικροοργανισμών βρέθηκε με τη χρήση του χαμηλού ορίου σε ασθενείς με χρόνια επιτακτικότητα ⁽²⁾
- Προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υποτροπιάζουσες κυστίτιδες παρουσιάζουν συχνότερα αυξημένη αισθητικότητα και ΥΕ στην ουροδυναμική μελέτη ⁽³⁾

1. Khasriya R, Khan S, Lunawat R, et al. The inadequacy of urinary dipstick and microscopy as surrogate markers of urinary track infection in urological outpatients with lower urinary track symptoms without acute frequency and dysuria. J Urol 2010;183:1843-7
2. Khasriya R, Satiananthamoorthy S, Ismail S, et al. Spectrum of bacterial colonization associated with urothelial cells from patients with chronic lower urinary tract symptoms J Clin Microbiol 2013;51:2054-62
3. Arya LA, Northighton GM, Asfaw T, et al. Evidence of bladder over sensitivity in the absence of an infection in premenopausal women with history of recurrent urinary tract infection BJU Int 2012;110:247-51

Μηχανισμός που η Βακτηριακή κυστίτιδα προκαλεί ΟΑΒ/ΥΕ

- *Escherichia coli*
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Klebsiella*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterococcus faecalis*



Μηχανισμός που η Βακτηριακή κυστίτιδα προκαλεί ΟΑΒ/ΥΕ



- Παρά την εξαιρετική άμυνα του ουροθηλίου, στελέχη του *E. Colli* καταφέρνουν μέσω της ουρήθρας να ενοφθαλμιστούν στους ιστούς της κύστης και να παραμείνουν εκεί για ημέρες ή μήνες δημιουργώντας ενδοκυττάρια βακτηριακές κοινότητες (IBC)⁽¹⁾

1.Hvidberg H, Sruve C, Krogfelt KA, et al Development of a long -term ascending urinary tract infection mouse model for antibiotic treatment studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:156-63

Μηχανισμός που η Βακτηριακή κυστίτιδα προκαλεί ΟΑΒ/ΥΕ

- Δημιουργούνται επίσης ήρεμες ενδοκυττάρια αποθήκες που διατηρούνται για μεγάλα χρονικά διαστήματα χωρίς να προκαλούν συμπτώματα (1)
- Η ενδοκυττάρια θέση τους τα κάνει ανθεκτικά στα αντιβιοτικά και τα ουδετερόφιλα (1)
- Καταναλώνουν ενέργεια χρήσιμη για τους ιστούς και αποβάλλουν τοξίνες (2)

1. Blango MG, Mulvey MA. Persistence of uropathogenic Escherichia coli in the phase of multiple antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:1855-63
2. Bower JM, Eto DS, Mulvey MA. Covert operations of uropathogenic Escherichia coli within the urinary tract, Traffic 2005;6:18-31

Νευρογενής κυστίτιδα σε μοντέλα ζώων

- Ο ρόλος των ιών στην πρόκληση βακτηριακής λοίμωξης λόγω καταστολής των αμυντικών μηχανισμών πρέπει να διερευνηθεί ⁽¹⁾



1. Jasmin L, Carstens E, Basbaum AI. Interneurons presynaptic to rat tail-flick motoneurons as mapped by transneuronal transport of pseudorabies virus: few have long ascending collaterals. *Neuroscience* 1997;76:859-76

Ενδοκυττάρια μικρόβια σε ανθρώπους

- 56% αρνητικών κ/α ενδείξεις για ενδοκυττάρια μικρόβια ⁽¹⁾



1. Cheng Y, Mansfield KJ, Mukerjee C, et al. Development of novel techniques for investigation of intracellular bacteria in urothelial cells from patients with incontinence. *Int Urogynecol J* 2013;24: S123-4

- Η ανακάλυψη αντιβιοτικών που θα μπορούν να περάσουν την μεμβράνη του πλάσματος θα αντιμετωπίσει τους ενδοκυττάριους οργανισμούς, οπότε η ιδιοπαθής ΟΑΒ θα περιοριστεί και θα είναι σαφές ότι η φλεγμονή δεν παίζει ρόλο στην ΟΑΒ ⁽¹⁾ .



1. Moore KH, Malykhina A. What is the role of covert infection in detrusor overactivity, and other LUTD? ICI-RS 2013. Neurol Urodyn 2014; 33: 606-10



- Τα αντιβιοτικά δεν θεραπεύουν ικανοποιητικά την ΟΑΒ
- Είναι άγνωστη η γενετική διαφορά στην απάντηση στο φλεγμονώδες ερέθισμα που έχει ο κάθε οργανισμός
- Ο ρόλος της αυτοανοσίας της ΟΑΒ/ΥΕ στην καλυμμένη λοίμωξη
- Η δυνατότητα εξακρίβωσης της καλυμμένης βακτηριουρίας είναι ακόμη πολύ χαμηλή

Ορισμός;



- Τι ορίζουμε ως ιδιοπαθή ΟΑΒ και ΥΕ
- Η ύπαρξη λοίμωξης προκαλεί ΟΑΒ και ΥΕ η οποία όμως δεν είναι ιδιοπαθής
- Στην ιδιοπαθή ΟΑΒ/ΥΕ η λοίμωξη δεν παίζει ρόλο εξ ορισμού
- Είναι σημαντικό το ποσοστό ΟΑΒ/ΥΕ που στις μελέτες δεν έχει φανεί οποιαδήποτε μορφή λοίμωξης



- Το ερώτημα είναι ιδιαίτερα αμφισβητούμενο
- Υπάρχουν περιπτώσεις που η λοίμωξη παίζει ρόλο
- Όμως υπάρχουν και περιπτώσεις που δεν υπάρχει συσχέτιση με λοίμωξη
- Χρειάζεται πολύ έρευνα ακόμη



Ευχαριστώ