

Infezione delle vie urinarie e reflusso vescico-ureterale.

F. Desantis, L. Longaretti, L. Ruggeri, N. Miglietti

Day Hospital di Nefrologia, Clinica Pediatrica, Università di Brescia

Urinary tract infection and vesicouretral reflux.

Key words: Vesicoureteral reflux, diagnosis, renal scar, natural history

Summary In the Nephrological Unit of the Children's hospital in Brescia, over a period of 10 years, 214 children have been diagnosed a vesicoureteral reflux (VUR) by cystourethrography. VUR was monolateral in 67% of cases and bilateral in 33 cases. Only 30 (10%) VUR were of 4th-5th grade. All cases underwent a kidney ultrasound which was abnormal in 51 cases (24%). Renal scintigraphy was performed in 186 cases and was abnormal in 72 children. At scintigraphy, in patients with VUR of 4th-5th grade, renal scar was present in 61% and 83% of cases, respectively. Spontaneous healing of VUR occurred in 84% of cases, while 11% underwent surgery.

INTRODUZIONE

L'infezione delle vie urinarie (IVU) è frequente in età pediatrica e spesso misconosciuta a causa della scarsissima e spesso forviante sintomatologia clinica. Per altro è noto che l'IVU, soprattutto se recidivante, può essere espressione di un sottostante reflusso vescico ureterale (RVU).

L'importanza di una corretta diagnosi iniziale e di un protocollo diagnostico atto ad evidenziare eventuali malformazioni viene stressato dalla mole d'informazioni e studi tutti concordi nell'individuare gravi sequele a distanza in questi bambini^{1,2,3}. Infatti secondo i dati forniti dall'Italkid Project⁴ il 20-30% di bambini con insufficienza renale terminale in trattamento conservativo risulta essere stato primitivamente affetto da RVU.

Nel nostro studio abbiamo analizzato una casistica pediatrica di 214 bambini affetti da RVU monolaterale o bilaterale, per un totale di 285 unità refluenti, allo scopo di valutare l'incidenza del danno cicatriziale renale e la percentuale di guarigione spontanea del reflusso.

PAZIENTI E METODI

Nel corso di 10 anni, dal Gennaio 1992 al Dicembre 2002, sono stati seguiti presso il Day Hospital di Nefrologia della Clinica Pediatrica dell'Università di Brescia 214 bambini affetti da RVU: tali pazienti, 82 maschi e 132 femmine, avevano un'età compresa tra 20 giorni e 10 anni e 6 mesi (età media 2 anni e 3 mesi).

La diagnosi di IVU veniva posta in presenza di un'urinocoltura positiva per una specie batterica in carica significativa, superiore a 100.000 colonie per ml di urina con concomitante esame urine patologico per presenza di leucocitaria, e/o ematuria e/o nitriti positivi e/o ipostenuria. L'urocoltura veniva effettuata nel bambino collaborante tramite raccolta del mitto intermedio in contenitore sterile previo accurato lavaggio dei genitali esterni. Nel lattante abbiamo utilizzato appositi sacchetti adesivi avendo cura di sostituirli ogni 30 minuti se il bambino non aveva urinato, lavando ogni volta i genitali esterni. L'inseminamento del materiale raccolto in provetta sterile veniva effettuato entro 30 minuti; se ciò non era possibile la coltura veniva allestita entro le 12-24 ore successive e pertanto le urine venivano conservate in frigorifero a 4 °C.

Abbiamo stabilito di distinguere la sede dell'infezione in base alla presenza o meno di dati clinico-laboratoristici. La presenza di febbre superiore a 38°C, una VES superiore a 25 mm, una PCR superiore a 29 mg/mL e una leucocitosi neutrofila venivano riferiti dati probanti per la diagnosi di pielonefrite acuta.

Tutti i bambini affetti da IVU erano sottoposti a trattamento antibiotico; venivano impiegati amoxiciclina più acido clavulanico, o ceftriaxone, o cefotaxime per via parenterale nei neonati con pielonefrite acuta e nei bambini che presentavano vomito, disidratazione e maggiore compromissione delle condizioni generali. Veniva invece impiegato un trattamento orale con amoxiciclina più acido clavulanico o cefalosporine di II o III generazione o cotrimoxazolo, nelle infezioni delle basse vie urinarie ed in tutti i bambini più grandi indipendentemente dalla sede di infezione.

Il trattamento con impiego di due antibiotici (ceftazidime o ceftriaxone più amikacina, o ampicillina più gentamicina) veniva riservato ai neonati ed ai lattanti con sepsi. L'efficacia della terapia veniva valutata, sulla scorta dell'antibiogramma, in base alla rapida risoluzione dello stato febbrile, oltre che alla negativizzazione dell'urocoltura eseguita dopo 4 giorni di trattamento. La durata del trattamento è stata di 12 giorni per le pielonefriti acute e di 5-7 giorni per le IVU basse ed è sempre stata seguita da antibiotico profilassi serale fino all'esecuzione della cistouretrografia minzionale.

Tutti i bambini sono stati sottoposti a un'ecografia renale e vescicale. Il grado di dilatazione riscontrato a carico del sistema calicopielico ed ureterale veniva definito come cali-

copielectasia o idronefrosi in base al valore della dilatazione stessa; veniva definita idronefrosi una dilatazione calicopielica che superava i 10 mm. Si definiva inoltre idroureteronefrosi l'idronefrosi associata alla dilatazione dell'uretere omolaterale.

La diagnosi di RVU è stata posta in seguito all'esecuzione di una cistouretrografia (CUM) con mezzo di contrasto: tale esame è sempre stato eseguito a distanza di quattro settimane dall'infezione acuta, dopo aver verificato la totale sterilizzazione delle urine.

Tutti i bambini sono stati sottoposti a controlli seriati dell'esame delle urine e dell'urocoltura per evidenziare l'eventuale recidiva della sepsi urinaria. All'inizio e nel corso del follow up tutti i bambini venivano sottoposti a controllo dei parametri biochimici di funzione renale, a valutazione dell'equilibrio acido base, dell'osmolarità urinaria, degli elettroliti ematici e urinari. Nei casi affetti da nefropatia da reflusso o da ipodisplasia renale venivano valutate annualmente l'escrezione di microalbumina e β_2 microglobulina urinarie.

In 186 casi abbiamo ottenuto il consenso dai genitori per eseguire una scintigrafia renale (in 125 casi con ^{99m}Tc -DMSA e in 61 casi con ^{123}I -Hippuran): le immagini ottenute con la scintigrafia renale ci hanno consentito di evidenziare danni renali di varia entità che abbiamo definito piccole cicatrici (grado I dell'IRSC), grave danno cicatriziale (grado II e III) e ipodisplasia renale (grado IV). Un secondo controllo cistografico con radionuclidi veniva eseguito a distanza di 18 mesi ed in caso di RVU persistente, veniva effettuato anche un terzo controllo a 36 mesi.

Abbiamo utilizzato in 17 casi l'esame videocistourodinamico che ci ha consentito di eseguire un esame cistografico unitamente ad uno studio funzionale dell'attività vescicale.

Nei casi in cui era evidenziato un RVU grave o refrattario al trattamento medico, completato lo studio diagnostico strumentale, veniva deciso il trattamento in collaborazione con l'equipe chirurgica.

RISULTATI

La maggior parte dei bambini sono giunti all'osservazione per IVU diagnosticate ambulatorialmente o in seguito ad un ricovero in ospedale; in particolare il 74,3% dei casi aveva presentato sintomi riferibili ad una pielonefrite acuta, mentre nel 18,2% dei casi era stata posta diagnosi di infezione delle basse vie urinarie.

Inoltre nel 2,8% dei bambini la diagnosi di RVU era stata posta dopo aver eseguito un esame cistovideourodinamico nel sospetto, poi confermato, di instabilità detrusoriale; nel 3,7% la cistouretrografia era stata eseguita per il riscontro ecografico intrauterino di idronefrosi, successivamente confermato alla nascita.

Nei restanti 2 casi (0,9%) la CUM è stata eseguita in un paziente per batteriuria asintomatica recidivante e nell'altro in quanto affetto da agenesia renale monolaterale (*Grafico 1*).

Tutti i bambini sono stati sottoposti ad ecografia renale.

In 51 pazienti (23,8%) è stata riscontrata la presenza di un quadro patologico e più precisamente: in 37 bambini era presente una calicopielectasia (in 31 bambini era monolaterale, in 6 bilaterale), in 2 bambini un'idronefrosi (in un 1 bambino era bilaterale), in 2 bambini era segnalata una idroureteronefrosi monolaterale, in 8 era presente un'asimmetria della taglia renale, in un caso era evidente un esito cicatriziale, in un caso era segnalato un megauretere. Nei restanti 163 bambini non erano evidenti all'ecografia renale e vescicale anomalie morfologiche a carico degli organi studiati (*Grafico 2*).

In tutti i bambini è stata eseguita una cistouretrografia minzionale con mezzo di contrasto che ha portato alla diagnosi di 143 RVU monolaterali (66,8%) e 71 RVU bilaterali (33,2%) per un totale di 285 unità refluenti (UR) il cui grado è stato classificato secondo l'IRSC e la cui distribuzione è riportata nel *Grafico 3*.

E' stata eseguita una scintigrafia renale con DMSA in 125 pazienti (per un totale di 163 unità refluenti), mentre in 61 pazienti è stata eseguita una scintigrafia renale sequenziale con Hippuran, (per un totale di 92 unità refluenti). Tali esami sono risultati patologici in 72 bambini (38,7% dei casi), mentre in 114 bambini (61,3% dei casi) la scintigrafia renale non ha evidenziato esiti cicatriziali, né riduzione della taglia renale per un totale di 174 unità refluenti, come si evidenzia dal *Grafico 4*.

Abbiamo ottenuto la guarigione spontanea del RVU nel 84,1% dei pazienti, e più precisamente nel 66,8% il RVU si era risolto dopo 18 mesi dalla diagnosi e nel 13,6% dei casi a distanza di 36 mesi. Nel 3,7% dei casi a distanza di 36 mesi persisteva un reflusso di I grado che abbiamo dichiarato clinicamente guarito, dopo un ulteriore periodo di osservazione di 12 mesi, con uroculture persistentemente negative anche dopo la sospensione della profilassi antibiotica serale.

Ventiquattro bambini (pari all'11,2% dei casi) invece sono stati sottoposti a trattamento chirurgico in quanto affetti da RVU di grado più elevato o associato ad altre malformazioni delle vie urinarie, mentre un 4,7% è stato perso al follow up (*Grafico 5*).

DISCUSSIONE

Abbiamo osservato una maggior incidenza (61,7%) di RVU nel sesso femminile in accordo con quanto riportato da alcuni gruppi^{5,6}, ma in apparente contrasto con quanto riportato da altri autori^{7,8,9} che hanno riscontrato un'eguale frequenza di RVU nei due sessi, quando questo era associato ad IVU. In effetti, se si considera che l'IVU è più frequente nelle femmine, ad eccezione del periodo neonatale, e che l'IVU è l'evento che solitamente porta alla diagnosi di RVU, la maggior incidenza osservata nella nostra casistica a carico del sesso femminile è probabilmente da porre in relazione al fatto che l'IVU è stata il quadro patologico di presentazione in assoluto più frequente tra i bambini da noi studiati (*Grafico 1*).

Inoltre in accordo con quanto riportato in letteratura¹⁰, il 55,6% dei bambini con RVU aveva un'età inferiore ad un anno ed in questo gruppo di pazienti si è osservata una netta prevalenza (80%) dei reflussi più gravi (IV-V grado) rispetto

agli altri gruppi di età, come si evidenzia dal *Grafico 6*; in particolare abbiamo trovato solo 6 RVU di grado superiore al III in bambini di età maggiore al primo anno di età e ciò può essere spiegato da un miglioramento spontaneo che viene riportato come caratteristico della storia naturale del RVU.

Numerosi autori infatti hanno riportato un miglioramento ed una guarigione spontanea del RVU durante il follow up: Edwards e coll.¹¹ hanno riportato la scomparsa del RVU nel 71% dei bambini osservati per un periodo di 15 anni; Goldraich e coll.¹² segnalano la scomparsa del RVU nel 65% dei casi osservati per 4-5 anni. Pertanto si può ipotizzare che i bambini con RVU giunti più tardivamente alla nostra osservazione, in realtà avessero sofferto, nei primi mesi o anni di vita di un RVU di più grave entità.

L'ecografia renale, eseguita in tutti i bambini nella prima parte della diagnostica, è risultata scarsamente sensibile nel diagnosticare reflussi di grado lieve e moderato, nel fornire indicazioni circa l'entità del RVU e l'eventuale presenza di "scars": infatti sono state riscontrate alterazioni ecografiche solo nel 15,3% dei reflussi di I, II e III grado, mentre nei 30 reflussi di grado più elevato (IV e V grado) l'esame era patologico nel 63,3% dei casi e l'alterazione ecografica più rappresentativa è stata la dilatazione calicopielica (74,1% delle ecografie patologiche) (*Grafico 2*).

La presenza di danno renale (piccole cicatrici, grave danno cicatriziale, ipodisplasia renale) è stata documentata mediante l'impiego della scintigrafia renale ed era presente nel 38,7% dei bambini esaminati (per un totale di 81 unità refluenti) mentre l'esame è risultato privo di alterazioni nel 61,3% dei casi (*Grafico 4*).

In realtà tra i pazienti in cui abbiamo ottenuto il consenso ad eseguire la scintigrafia renale i danni renali prevalgono in quelli con RVU di grado più severo come si evince dal *Grafico 7*. È importante rilevare che l'incidenza di "scars" varia significativamente con il grado del RVU al punto che nei pazienti portatori di RVU di IV e V grado il danno renale è presente rispettivamente nel 60,8% dei pazienti con RVU di IV grado e in 83,3% dei pazienti con RVU di V grado (in 5 casi su 6), e ciò in accordo con i dati di letteratura. Infatti viene riportata la presenza di cicatrici renali nei pazienti con una diversa incidenza a seconda degli autori; in particolare Minniberg¹³ riporta un'incidenza di "scars" del 34%, men-

tre secondo Scott e Stansfeld¹⁴ l'incidenza è pari al 85% dei casi.

Viene inoltre confermato che l'incidenza del danno renale correla in modo inversamente proporzionale all'età del paziente^{15,16,17}; infatti il 58% degli esami patologici si riferisce a bambini entro il primo anno di vita: di questo gruppo fanno parte 13 pazienti con ipodisplasia renale monolaterale associato a RVU di grado elevato. Si tratta di un gruppo di bambini, 9 maschi e 4 femmine, con grave danno renale già presente in epoca neonatale, in cui il danno è proporzionale alla severità del reflusso^{18,19,20} ed è rappresentato da perdita globale di parenchima renale, a differenza del danno secondario ad IVU che è invece prevalentemente di tipo focale. Tali danni congeniti originerebbero da un alterato sviluppo del blastema metanefrogeno conseguenti a reflussi sterili fetali a pressione vescicale elevata²¹.

CONCLUSIONI

Il RVU è l'anomalia di più frequente riscontro nei bambini con infezione delle vie urinarie. Per la gravità delle sequele che possono derivare da tale anomalia morfofunzionale ("scar", ipertensione, complicanze gravidiche, parti prematuri e insufficienza renale cronica), è indispensabile una diagnosi precoce seguita da adeguato trattamento e follow up.

Dall'analisi della nostra casistica emerge che:

- viene confermato che l'IVU è la modalità di presentazione del RVU più frequente, in particolare la pielonefrite acuta;
- viene inoltre confermato che l'incidenza del danno renale correla in modo inversamente proporzionale con l'età del bambino e in modo direttamente proporzionale con il grado del reflusso;
- abbiamo ottenuto un'elevata percentuale di guarigione nei RVU di grado medio-lieve: ciò avvalorava il trattamento medico del RVU e ci induce a prostrarlo per lungo tempo anche nei RVU bilaterali;
- fanno eccezione alcuni RVU di grado elevato che nella nostra casistica sono risultati molto frequentemente associati a danno renale scintigraficamente documentato, per i quali il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione.

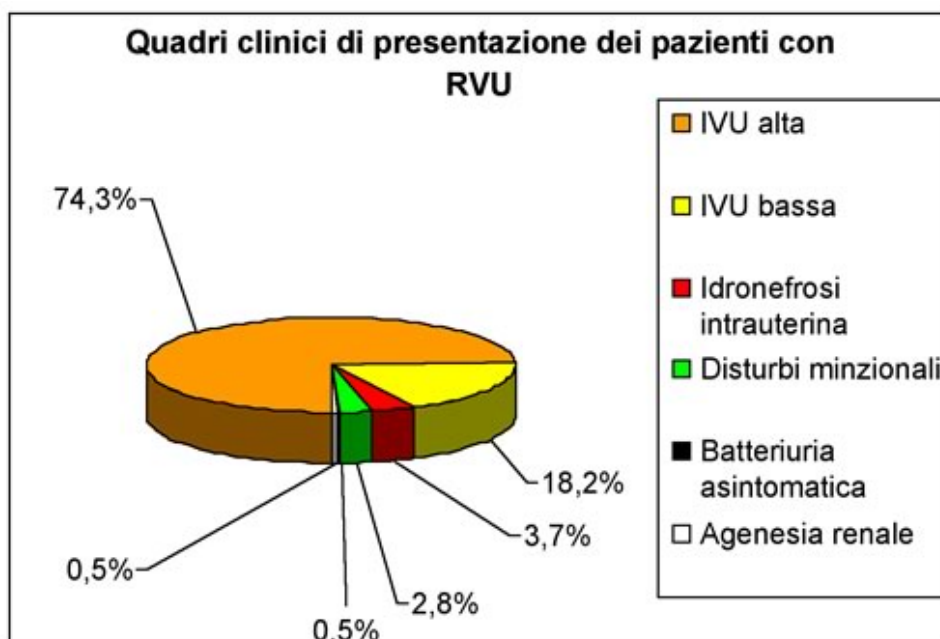


Grafico 1.

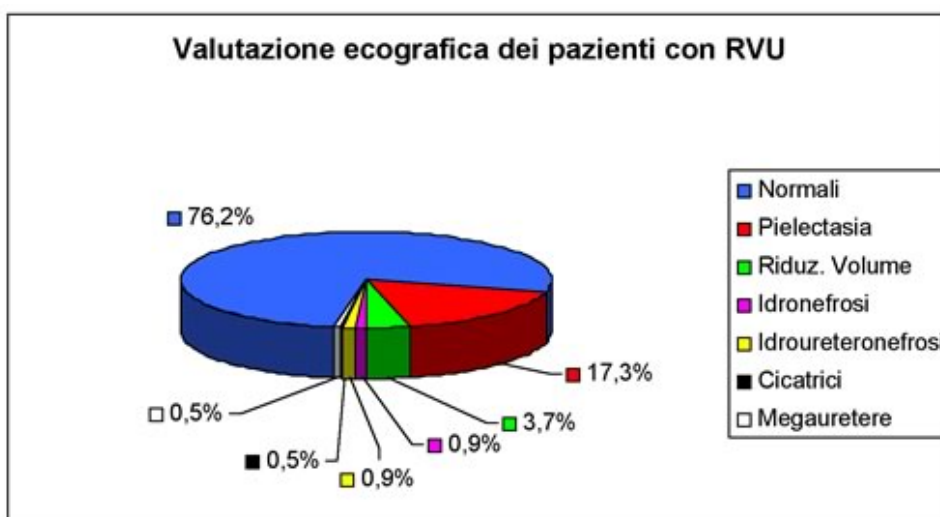


Grafico 2.

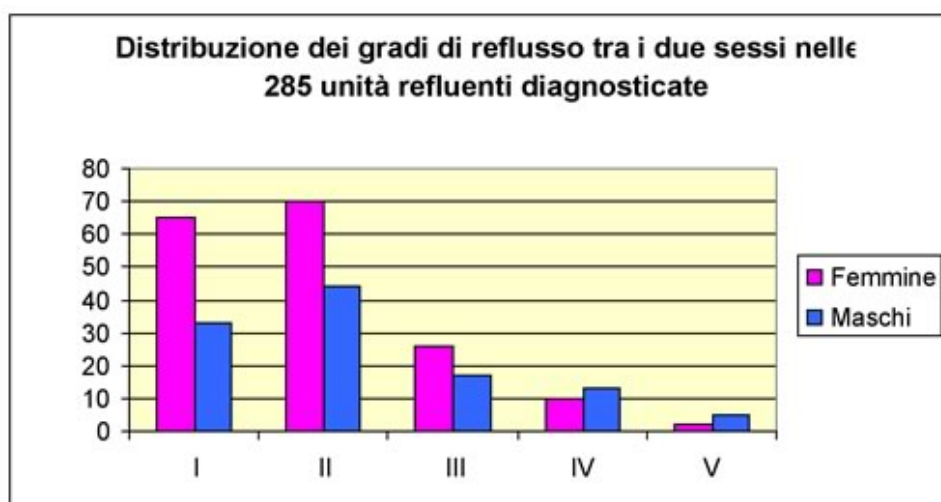


Grafico 3.

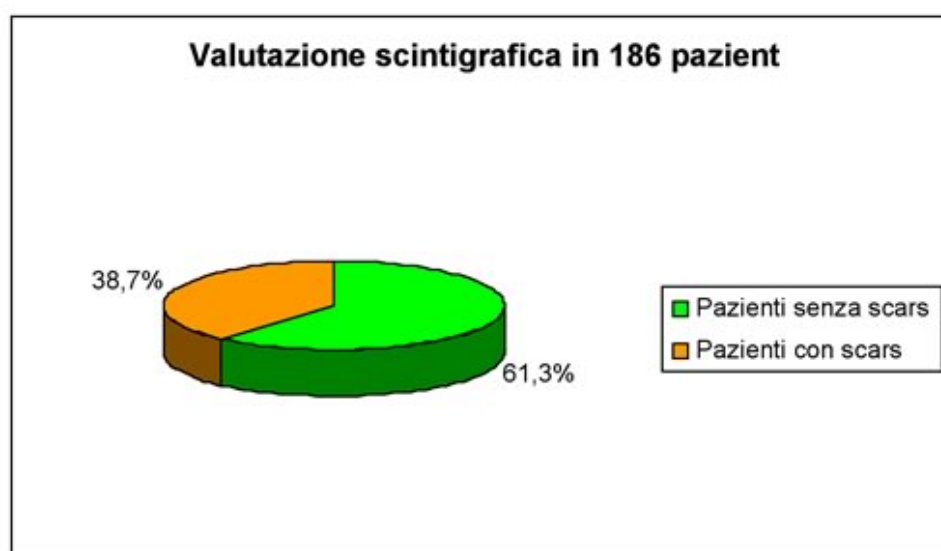


Grafico 4.

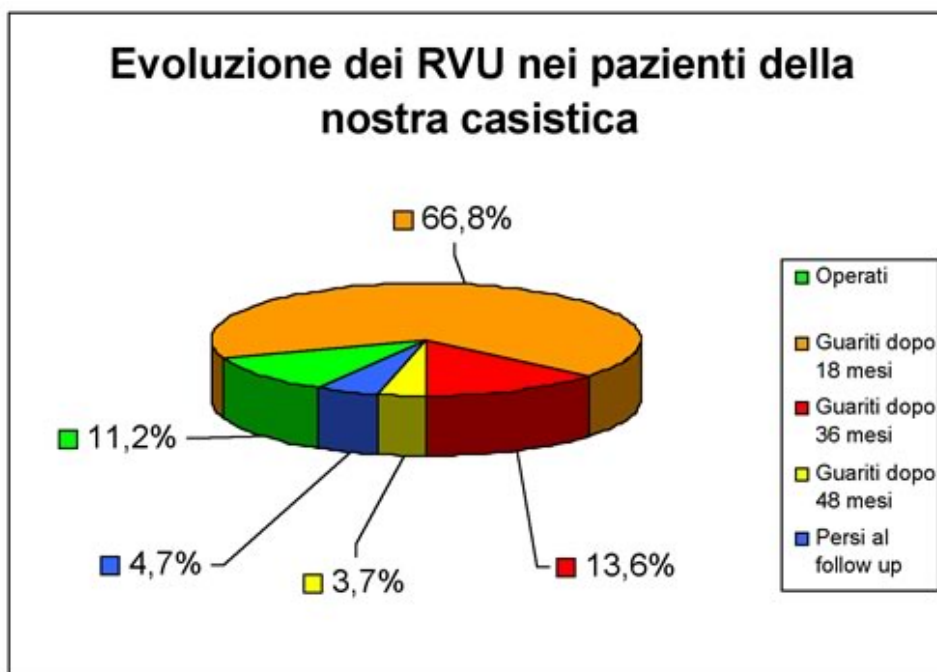


Grafico 5.

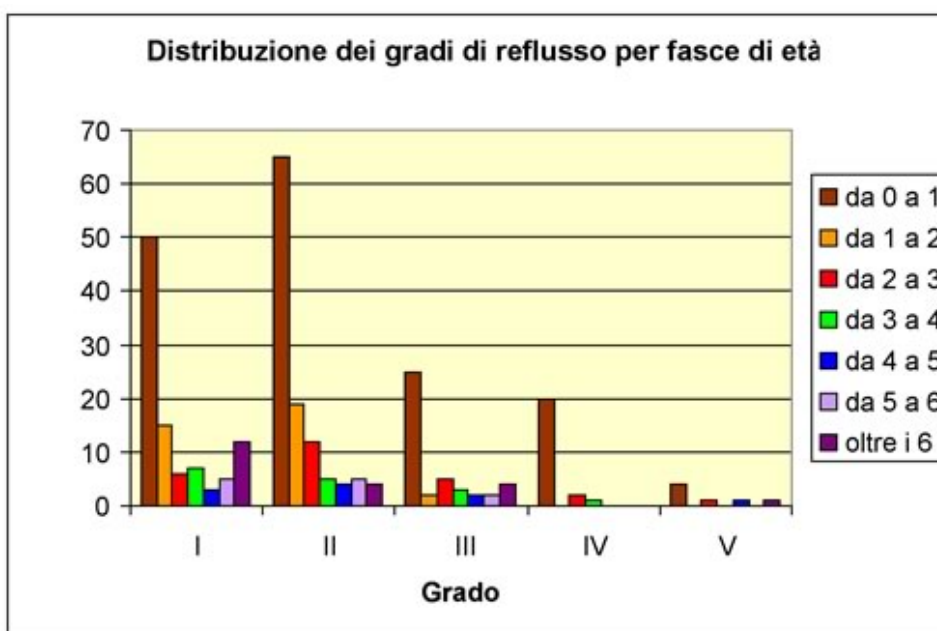


Grafico 6.

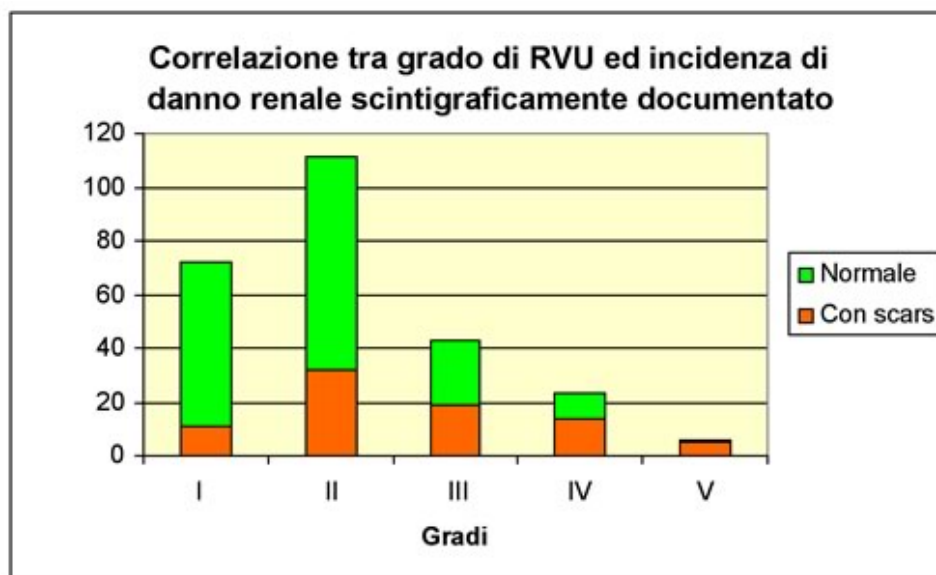


Grafico 7.

Bibliografia

- Bailey R.R.: Vesico ureteric reflux in healthy infants and children. Hodson J Kincaid-Smith P. (eds) Reflux Nephropathy; New York; Masson p. 59, 19.
- Winberg J, Anderson H, J. Bergstrom, T. Jacobsson, B. Larson and Lincoln: Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood, Acta Paed. Scand. suppl, 252, p. 1, 1974.
- Berger R.E, Ansell J.S, Shurtleff D.B. et al, Vescicoureteral reflux in children with uremia: prognostic indicators for treatment and survival. Jama 246:56, 1981.
- Ardissino G: Epidemiology of Chronic Renal Failure in Children: Data from the Italkid Project. Pediatrics 2003; 111(4):382-387.
- King LR, Surian MA, Wendel RM et al. Vesico ureteral reflux: a classification based on cause and the results of treatment. JAMA 1968; 203:169.
- MacGregor ME, Freeman P. Childhood urinary infection associated with vesico-ureteral reflux. QJ Med 1975; 44:481.
- Baker R, Maxted DW, Maylath J et al. Relation to age, sex and infection to reflux data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. J Urol.
- Kincaid-Smith P, Becker GJ. Reflux nephropathy and chronic atrophic pyelonephritis: a review. J Infect Dis 1978; 138:774.
- Baker R, Barbaris HT. Comparative results of urological evaluation of children with initial and recurrent urinary tract infection. J Urol 1976; 116:503.
- Winberg J, Bollgren I, Kallenius G et al. Clinical pyelonephritis and focal scarring; a selected review of pathogenesis, prevention and prognosis. Pediatr Clin North AM 1982; 29:801.
- Edwards D, Normand ICS, Prescod N et al. Disappearance of vesico-ureteral reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. Br Med J 1977; 2:285.
- Goldraich NP, Goldraich IH, Anselmi OE et al. Reflux nephropathy: the clinical picture in South Brazilian children. Contr Nephrol 1984; 38:52.
- Minniberg D.T.: Preventing complications of vesicoureteral reflux. Infect Surg, 5:203, 1986.
- Scott JES, Stansfeld JM. Ureteric reflux and kidney scarring in children. Arch. Dis. Child. 43:408-470, 1968.
- Hodson CJ, Maling TMJ, Mc Manamon PJ. et al. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). Br. J. Radiol, (suppl. 31), 1, 1975.
- Smellie J., Edwards D., Hunter I.C.S. and Prescod M.: Vesico ureteric reflux and renal scarring, Kidney Int. (suppl.4) p.565, 1975.
- Winter A.L., Brian E., Hardy, Douglas: Acquired renal scars in children. J. of Urology. vol 129, 1983.
- Friedland GW. The voiding cystogram: an unreliable study. In: Hodson J, Kincaid-Smith P, eds. Reflux Nephropathy. New York. Masson, 1979;93-99.
- Hodson CJ, Maling TMJ, Mc Manamon PJ. et al. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). Br. J. Radiol, (suppl. 31), 1, 1975.
- Scott JES, Stansfeld JM. Ureteric reflux and kidney scarring in children. Arch. Dis. Child. 43:408-470, 1968.
- Hiep T, Craig A, Stuart B. 99 m-technetium-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. J Urol 2000; 164: 1674-1679.