

Ecografia renale dopo il primo episodio di infezione delle vie urinarie: risultati di una revisione sistematica e metanalisi

Yang S, Gill PJ, Anwar MR, et al.

Kidney Ultrasonography After First Febrile Urinary Tract Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Pediatr. 2023 May 30. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.1387

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di **Daniele De Brasi**

AORN Santobono-Pausilipon - Napoli

L'utilità clinica dell'ecografia renale dopo la prima infezione febbrile del tratto urinario (IVU) è molto discussa e le raccomandazioni delle Linee Guida (LG) sono spesso differenti.

L'obiettivo dello studio è stato quello di determinare la prevalenza delle anomalie del tratto urinario rilevate mediante ecografia dopo la prima UTI febbrile nei bambini. Database di ricerca in ambito medico sono stati utilizzati per ricercare articoli su studi sull'utilizzo dell'ecografia in bambini con prima IVU. Outcome primario era la prevalenza di anomalie del tratto urinario e anomalie clinicamente importanti rilevate all'ecografia renale. Sono stati inclusi ventinove studi, per un totale di 9.170 bambini studiati (Box). Dei 27 studi che riportavano il sesso dei partecipanti, la percentuale media di maschi era del 60% (intervallo, 11% -80%). La prevalenza delle anomalie rilevate all'ecografia renale è stata di circa il 22%, mentre la prevalenza di anomalie clinicamente importanti è stata di circa il 4%. Le anomalie più comunemente rilevate erano l'idronefrosi, le pielectasie e la dilatazione dell'uretere. Un'ostruzione delle vie urinarie è stata identificata nello 0.4% dei casi e l'intervento chirurgico è stato effettuato nell'1.4% dei casi. Nessuno studio ha riportato i risultati riferiti dai genitori. I risultati suggeriscono che 1 bambino su 4-5 con prima IVU febbrile risulta avere un'anomalia del tratto urinario rilevata all'ecografia renale e 1 su 32 un'anomalia che ne cambia la gestione clinica. Data la considerevole eterogeneità degli studi e l'assenza di una misurazione comprensiva dei risultati, gli autori suggeriscono la necessità di effettuare studi longitudinali prospettici ben disegnati per valutare appieno l'utilità clinica dell'ecografia renale dopo la prima UTI febbrile.

Kidney Ultrasonography After First Febrile Urinary Tract Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis

The clinical utility of renal ultrasound after the first febrile urinary tract infection (UTI) is much debated, and guideline (LG) recommendations often differ. The objective of this study was to determine the prevalence of urinary tract abnormalities detected by ultrasound after the first febrile UTI in children. Medical research databases were used to search for articles on studies on the use of ultrasound in children with first UTI. Primary outcome was the prevalence of urinary tract abnormalities and clinically important abnormalities detected on renal ultrasound. Twenty-nine studies were included, with a total of 9.170 children studied. Of the 27 studies that reported the sex of participants, the average percentage

of males was 60% (range, 11% -80%). The prevalence of abnormalities detected on renal ultrasound was about 22%, while the prevalence of clinically important abnormalities was about 4%. The most detected abnormalities were hydronephrosis, pyelectasis, and ureter dilatation. Urinary tract obstruction was identified in 0.4% of cases, and surgery was performed in 1.4% of cases. No studies reported parent-reported outcomes. The results suggest that 1 in 4-5 children with first febrile UTI have a urinary tract abnormality detected on renal ultrasound and 1 in 32 an abnormality that changes their clinical management. Given the considerable heterogeneity of the studies and the lack of comprehensive outcome measurement, the authors suggest the need for well-designed prospective longitudinal studies to fully evaluate the clinical utility of renal ultrasound after the first febrile UTI.

Introduzione

L'infezione delle vie urinarie (IVU) è una comune infezione batterica dei bambini che si verifica nell'1.7% dei ragazzi e nell'8.4% delle ragazze prima dei 7 anni. Costituisce un motivo comune di ricovero nei bambini negli Stati Uniti. Nel Nord America, l'esecuzione di ecografie (USG) di reni e vescica è una pratica comune in tutti i bambini di età inferiore a 2 anni dopo la prima IVU febbrile, con l'obiettivo di identificare anomalie del tratto urinario e reflusso vescico-ureterale (RVU) grave, che predispongono i bambini alle recidive di IVU e alla disfunzione minzionale. Il rilievo di anomalie all'USG impone ulteriori indagini ed eventualmente l'intervento, per prevenire future IVU, danno renale e malattia renale cronica. L'atteggiamento delle Società scientifiche riguardo l'indicazione ad eseguire uno studio USG di rene e vie urinarie dopo la prima IVU febbrile è poco uniforme. L'Accademia Americana di Pediatria (AAP) e la Società canadese di pediatria raccomandano di eseguire uno studio USG in tutti i bambini di 2-24 mesi e con < 24 mesi, rispettivamente, dopo la prima IVU febbrile. Tuttavia, LG di altre Società scientifiche differiscono da queste, alcune consigliando lo studio USG dopo la prima IVU febbrile anche oltre i 24 mesi, altre fino a 36 mesi o a qualsiasi età. Nel Regno Unito, il National Institute of Clinical Excellence (NICE) raccomanda l'USG renale nei bambini di età inferiore ai 6 mesi e nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 16 anni se l'infezione delle vie urinarie è ricorrente o atipica. Dubbi infatti esistono sul reale effetto positivo dell'utilizzo

dell'USG sull'outcome, avendo questa una discreta specificità (75%) ma una scarsa sensibilità (40%) nel rilevare un RVU di alto grado. Discorso simile vale per l'USG prenatale del III trimestre, la cui capacità di rilevare anomalie del tratto urinario nei bambini con IVU appare bassa. Ulteriore problema è quello delle over-diagnosi di anomalie urinarie, che determina a cascata aumento di ulteriori indagini e dei costi.

Metodi

I dati sono stati ricavati da articoli ricercati in banche dati online (MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO e Cochrane Central Register of Controlled Trials database), pubblicati dal 1 gennaio 2000 al 20 settembre 2022. I dati sulla prevalenza delle anomalie dell'ecografia renale sono stati raggruppati utilizzando un modello "random effects". L'outcome primario era la prevalenza di anomalie del tratto urinario e anomalie clinicamente importanti (quelle che hanno modificato la gestione del quadro clinico) rilevate all'ecografia renale. Gli outcome secondari includevano le anomalie del tratto urinario rilevate, la necessità di intervento chirurgico, l'utilizzo dell'assistenza sanitaria e gli esiti riportati dai genitori.

Risultati

La ricerca ha selezionato un totale di 3020 studi. Dopo le diverse verifiche e le selezioni ulteriori, 29 studi sono rimasti per l'analisi finale con un totale di 9.170 bambini, di cui 9 pubblicati tra 2000-2010, e 20 tra 2011-2022. Diciannove studi erano retrospettivi, mentre 10 erano prospettici. Ventiquattro studi sono stati condotti in ospedali pediatrici, 1 in un setting ambulatoriale e 3 in entrambi i setting. Quindici studi includevano bambini con <24 mesi. Nei 27 studi che riportavano il sesso dei bambini, il 60% erano maschi e il 40% femmine. Dei 21 studi che riportavano l'agente eziologico dell'IVU, *E. Coli* risultava il germe maggiormente in causa. Dei 29 studi analizzati con 9.170 bambini, la prevalenza complessiva di anomalie delle vie urinarie era 22.1%, senza differenza significativa tra bambini con <24 mesi e >24 mesi. La prevalenza delle anomalie rilevate all'USG renale non risultava statisticamente diverso negli studi prospettici rispetto a quelli retrospettivi; lo stesso risultato si otteneva negli studi conclusi prima del 2010 vs quelli terminati dopo il 2010, negli studi che includevano solo bambini ricoverati in ospedale vs quelli condotti in ambiente ambulatoriale, e in studi che includevano piuria come criterio per la diagnosi di IVU vs quelli che non la includevano. Nelle analisi dei sottogruppi, studi con reclutamento chiaro e appropriato presentavano una prevalenza significativamente inferiore di anomalie renali all'USG rispetto agli studi che non lo avevano fatto. La prevalenza di anomalie urinarie per gli studi in cui venivano riportati i criteri di anomalie ecografiche non risultava statisticamente diversa rispetto a quelli che non ne riportavano i criteri. In una analisi di meta-regressione multivariata, non risultava un'associazione statisticamente significativa tra prevalenza di anomalie e percentuale di sesso femminile nello studio (associazione inversa), anno di fine reclutamento (associazione diretta), e appropriatezza e chiarezza di reclutamento (associazione inversa). Riguardo la prevalenza di anomalie dell'USG renale clinicamente rilevanti, analizzati in 8 con 2.569 bambini, la prevalenza aggregata delle anomalie clinicamente importanti era del 3.1%. La prevalenza di anomalie clinicamente importanti non risultava statisticamente diversa negli studi limitati a bambini di età inferiore ai 24 mesi rispet-

to a studi che includevano anche bambini di età superiore a 24 mesi. Riguardo gli outcome secondari, la prevalenza aggregata di anomalie specifiche rilevate all'USG renale delle anomalie più comuni, risultavano: idronefrosi 9.2%, pielectasia/dilatazione del bacinetto 6.0%, e uretere dilatato 2.9%. La prevalenza aggregata dell'ostruzione delle vie urinarie era dello 0.4% e per l'intervento chirurgico era di 1.4%.

Discussione

In questa revisione sistematica e meta-analisi, la prevalenza delle anomalie delle vie urinarie all'USG renale in 29 studi e 9.170 bambini con prima IVU febbrile è risultato essere di 22.1% negli studi di tutte le età e simile negli studi sui bambini meno di 24 mesi. Degli 8 studi su 2.569 bambini che hanno ulteriormente classificato le anomalie in base al fatto che i risultati dell'USG modificassero la gestione clinica, la prevalenza di anomalie clinicamente importanti era 3.1%. I risultati di questa meta-analisi suggeriscono che 1 su 4-5 bambini avranno un'anomalia renale rilevata all'USG con prima IVU febbrile, e 1 su 32 avrà un'anomalia che ne cambia la gestione clinica. Dato la notevole eterogeneità degli studi e la mancanza di completezza nella misurazione degli esiti (vale a dire, l'impatto sugli esiti di salute, il relativo utilizzo dell'assistenza sanitaria e il valore riferito dai genitori), gli autori suggeriscono la necessità di effettuare studi prospettici ben progettati per una valutazione completa dell'utilità clinica dell'USG renale dopo la prima UTI febbrile. Nel 2007, le LG NICE del Regno Unito hanno sconsigliato l'utilizzo della USG di screening dopo la prima IVU febbrile nei bambini > 6 mesi se il bambino risponde bene al trattamento entro 48 ore e presenta un'infezione "tipica" (ad es. *Escherichia coli* in assenza di batteriemia). Tuttavia, nessuno studio ha fornito informazioni complete sull'applicazione delle suddette LG. Un singolo studio di costo-efficacia, utilizzando la modellazione di simulazione, ha analizzato l'utilizzo della USG renale in tutti i bambini di età 2-24 mesi dopo una prima IVU febbrile, concludendo che l'esecuzione della USG non soddisfa il rapporto costo-efficacia, ciò a sostegno della strategia del rinvio dello screening ecografico dopo una seconda IVU. Nello studio presentato esiste una notevole eterogeneità tra gli studi, nonostante la restrizione dell'inclusione degli studi sui bambini con IVU a quelli con primo episodio di IVU e febbre, spesso anche per la mancanza di uno standard universalmente accettato. Peraltro, gli studi potrebbero aver sottostimato anomalie minori, e la prevalenza aggregata di anomalie riscontrata in questa meta-analisi del 22.1% potrebbe essere in realtà una sottostima. Il sottogruppo di analisi che indagavano sull'eterogeneità ha mostrato che un importante elemento di qualità dello studio è relativo al reclutamento appropriato dei partecipanti allo studio. Infatti, studi che richiedevano ulteriori imaging (p.es. cistouretrogramma minzionale) per l'inclusione nello studio ha rivelato una maggiore prevalenza di anomalie. L'altro sottogruppo di analisi non ha identificato i motivi dell'eterogeneità, non essendo state riscontrate differenze riguardo l'età dei pazienti reclutati nello studio, i criteri di inclusione, l'epoca di reclutamento, l'ambiente di studio (ospedaliero vs ambulatorio), la piuria come criterio diagnostico di IVU, e il sesso della popolazione in studio. Comprendere quale percentuale di bambini avrà una anomalia all'ecografia renale clinicamente importante dopo il primo episodio di IVU è importante per capirne la sua utilità clinica. Gli studi hanno ampiamente identificato anomalie clinicamente importanti in

relazione al trattamento, anche se con una certa variabilità. Alcuni studi includevano specificamente un cambiamento nell'intervento medico (test, consultazioni, consulenza ai genitori), in altri studi questo non era specificato. È importante notare che un cambiamento nel trattamento del paziente (ad esempio, ulteriori test, consultazione) non sempre si traduce in un miglioramento dei risultati di salute. Quindi, per comprendere appieno l'utilità clinica dell'ecografia renale, sono necessari studi prospettici per valutarne appieno gli esiti sanitari, l'utilizzo dei servizi sanitari associato a anomalie minori e alle sovra diagnosi, e il valore dei test riferito dai genitori. Inoltre, gli studi futuri dovrebbero utilizzare chiaramente criteri definiti per stimare anomalie clinicamente rilevanti. Il presente studio rivela alcuni limiti. Tutti gli studi analizzati erano studi di coorte osservazionali e la maggior parte retrospettivi. Sebbene il più alto livello di evidenza verrebbe da un trial clinico che confronti l'ecografia renale di screening universale con strategie alternative, non sono stati individuati studi di questo tipo. Un altro aspetto è la considerevole eterogeneità tra gli studi analizzati. È stato postulato che ci possa essere un aumento della prevalenza di anomalie (p. es., dilatazione delle vie urinarie) quando l'ecografia viene eseguita durante un episodio acuto di infezione, cioè quando il processo infiammatorio è attivo, rispetto a una valutazione dopo diverse settimane. Inoltre, gli autori dichiarano di non essere riusciti a tenere conto delle differenze nella gravità della malattia alla presentazione (p. es., sepsi, batteriemia), che spiegherebbe almeno in parte l'eterogeneità. Alcune analisi sulla prevalenza di anomalie specifiche rilevate all'ecografia sono limitate dal minor numero di studi che hanno riportato tali esiti. Inoltre, per gli esiti dell'intervento chirurgico, il periodo di follow-up variava tra gli studi. Eccetto 4 studi, gli altri erano limitati ai bambini ospedalizzati, quindi, i risultati del presente studio potrebbero non essere generalizzabili ai bambini non ospedalizzati con diagnosi di primo episodio di IVU febbrile.

Conclusioni

In questa revisione sistematica e meta-analisi dei risultati dell'USG renale dopo una prima IVU febbrile nei bambini, la prevalenza di anomalie del tratto urinario era del 22% e la prevalenza di anomalie clinicamente importanti che hanno modificato clinicamente la gestione è stata del 3%. Data la notevole eterogeneità degli studi e la mancanza di una misurazione completa dei risultati, sono necessari secondo gli autori studi longitudinali prospettici ben progettati per meglio definire la reale utilità dell'USG renale in tali bambini.

Commento

Lo studio di Yang S et al. analizza l'utilità dell'ecografia renale ad un primo episodio di IVU febbrile ai fini di identificare anomalie che predispongano ad un peggioramento dell'outcome e indichino la necessità di uno stretto follow-up e della necessità di un eventuale intervento chirurgico. Si tratta di una revisione sistematica e meta-analisi di articoli scientifici spesso poco omogenei, sia in termini di campione che di metodologia di studio, il che non fa giungere gli autori a conclusioni certe e convincenti. Nel 2011 e nel 2016, l'American Academy of Pediatrics (AAP) [1,2] ha emanato LG sull'argomento, sostenendo che i neonati febbrili con IVU dovrebbero sottoporsi a ecografia renale e vescicale (qualità di evidenza: C; raccomandata), dato che anomalie sono riscontrate nel 15% dei casi, e nell'1-2% si hanno ano-

malie che necessitano di rivalutazione (ad esempio, valutazione aggiuntiva, riferimento a specialista, chirurgia). Nonostante nel 2-3% dei casi ci potranno essere falsi positivi, che portano a rivalutazioni inutili e invasive, il bilancio rischio-beneficio è a favore del beneficio, spingendo il clinico a effettuare l'esame, verosimilmente in accordo con i genitori. Nelle LG AAP non è specificato se lo studio USG vada effettuato al primo episodio di IVU febbrile o successivi. Nel 2022 sono state pubblicate delle LG del NICE [3], in cui si raccomanda di inviare neonati e bambini con IVU atipica (aspetto settico, diuresi ridotta, aumento creatinina, mancata risposta all'antibiotico, infezioni da germi non E. Coli, massa addominale o vescicale, IVU ricorrenti) ad effettuare un'ecografia del tratto urinario durante l'infezione acuta, per identificare anomalie strutturali come l'ostruzione e per garantire una gestione tempestiva, nonché bambini di età inferiore ai 6 mesi con primo episodio di IVU anche se rispondono al trattamento, entro 6 settimane dall'IVU. Per bambini >6 mesi con prima UTI che risponde al trattamento, le LG suggerivano di non inviare all'USG di routine per un'ecografia, a meno che non abbiano UTI atipica. In conclusione, nonostante la mancanza di uniformità nella letteratura e nelle varie LG sull'utilizzo dell'ecografie di rene e vie urinarie nelle IVU febbrili, sembra utile e opportuno utilizzare un approccio che non si lasci sfuggire bambini potenzialmente affetti da anomalie delle vie urinarie da controllare o trattare, essendo l'ecografia un'indagine di basso costo, non invasiva, non dannosa e di facile esecuzione.

1. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts KB. 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 Sep;128(3):595-610. doi: 10.1542/peds.2011-1330.
2. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *Pediatrics*. 2016 Dec;138(6):e20163026. doi: 10.1542/peds.2016-3026.
3. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. NICE guideline Published: 27 July 2022

Box

La prevalenza delle anomalie del tratto urinario rilevate all'ecografia renale dopo il primo urinario febbrile infezione del tratto (UTI) in questa revisione sistematica e meta-analisi di 29 studi e 9.170 bambini, è stata del 22.1%. Degli 8 studi con 2.569 bambini che hanno riportato anomalie clinicamente importanti, la prevalenza è stata del 3.1%.

I risultati dello studio suggeriscono che 1 su 4-5 bambini con una prima IVU febbrile avrà un'anomalia del tratto urinario rilevata all'ecografia e 1 su 32 avrà un'anomalia che ne cambia la gestione clinica.