

Le infezioni urinarie del bambino: tra il pediatra di famiglia e lo specialista

Leopoldo Peratoner
Pediatra, ACP Friuli-Venezia Giulia

«O voi ch'avete li 'ntelletti sani
mirate la dottrina che s'asconde
sotto 'l velame de li versi strani».
(Dante, Inferno, IX, 61-64)

Introduzione

Poche infezioni del bambino hanno subito nell'ultimo decennio un cambiamento per quanto riguarda l'approccio diagnostico, soprattutto strumentale, e terapeutico, almeno sulla prevenzione delle recidive, quanto le infezioni delle vie urinarie (IU).

Nella revisione che segue sarà obbligatorio far riferimento alle più recenti linee guida (LG) e raccomandazioni, pubblicate negli ultimi due-tre anni, che, pur evidenziando i problemi tuttora aperti, sono abbastanza concordi su buona parte delle modificazioni di comportamento nei confronti di questi bambini [1-4]. Anche se, come si vedrà, alcune di queste raccomandazioni appaiono discutibili.

Rispetto alle IU che si verificano nell'età adulta, il bambino presenta alcune peculiarità, legate da una parte alla relativa difficoltà di sospettare e porre questa diagnosi nei primi anni di vita, dall'altra alla diversa impostazione diagnostica, che ha giustificato in passato una certa invasività, per la frequente associazione con anomalie malformative delle vie urinarie, il reflusso vescico-ureterale (RVU) in particolare.

Va chiarito innanzitutto che si parla di IU unicamente quando si verificano le seguenti condizioni: a) presenza di sintomi correlabili all'IU stessa; b) urinocoltura con carica batterica significativamente elevata, anche se possibili eccezioni a questo limite di significatività esistono; c) esame delle urine coerente: la presenza di leucocituria è la regola, anche se, come si vedrà, esistono le eccezioni.

Questo quadro clinico va tenuto ben separato dalla batteriuria asintomatica, situazione abbastanza frequente nelle bambine in età scolare o immediatamente prescolare, ma non raramente riscon-

trabile anche nel primo anno di vita [5]. Di questo quadro, del tutto esente da problemi di prognosi (invariabilmente favorevole) nei bambini senza altre patologie, ma spesso fonte di confusione con l'IU sintomatica, non verrà specificamente trattato in questa occasione.

Note di epidemiologia

Il rischio per un bambino di contrarre una IU in età pediatrica è di poco superiore all'1% nei maschi e del 3% nelle femmine. L'IU rappresenta in Svezia circa il 10% dei ricoveri ospedalieri in età pediatrica. Se restringiamo il campo alle IU febbrili (sinonimo, o quasi, di infezione delle alte vie urinarie) si può calcolare che quasi il 9% delle bambine e il 2,5% dei bambini con febbre hanno una IU [6]. Ma se questa popolazione viene maggiormente selezionata considerando solo i bambini con febbre isolata (senza sintomi a carico di altri organi e apparati) la percentuale di IU sale fino al 17%.

Nel primo anno di vita l'IU è relativamente frequente nei maschi, mentre nelle età successive è nettamente prevalente nelle bambine.

L'unico rischio reale di una IU, tuttavia, è la "complicazione" costituita dal danno parenchimale cronico, chiamato in modo diverso: pielonefrite cronica, scar o nefropatia da reflusso (NR). Questo si verifica nel 5-25% dei casi di infezione acuta "alta" (pielonefrite) ed è mediato da una serie di fattori anatomici e genetici dell'ospite e dalle caratteristiche del batterio infettante [7-8]. Un fattore di rischio considerato importante è la presenza di un RVU; questa anomalia viene riscontrata con notevole frequenza nei bambini con prima infezione nei primi anni di vita (fino al 40% nel primo anno), un po' meno in seguito, ma con una frequenza complessiva attorno al 25%. Si calcola che una parte, verosimilmente abbastanza consistente, dei RVU riscontrabili nei bambini di età > 3-4 anni non è primitiva (malposizione o malconfor-

mazione dell'ostio ureterale) ma secondaria a un disturbo funzionale della dinamica vescico-uretrale.

La NR è tal volta già evidenziabile al momento del primo episodio di IU e in questi casi è possibile che sia comparsa in utero (cosa frequente soprattutto nei maschi per motivi tuttora non ben chiariti); altre volte compare a distanza dall'episodio infettivo, quando questo ha determinato una importante lesione flogistica parenchimale con conseguente processo di retrazione cicatriziale dello stesso (*scar*). Questo danno è la condizione obbligatoria perché possano nel tempo rendersi evidenti i reali problemi clinici: l'insufficienza renale, l'ipertensione arteriosa e, nelle femmine, le complicazioni della gravidanza. Gli studi epidemiologici riguardo a questi problemi ci dicono che la probabilità di sviluppare una insufficienza renale terminale è di 3-10 su 10.000 bambini con un primo episodio di pielonefrite acuta (PNA). Ma ci dicono anche che in Paesi dove c'è una maggior attenzione a tale problematica, la Svezia per esempio, questa frequenza è significativamente più bassa. Fattori di rischio sono: la bilateralità della NR (condizione in pratica necessaria), la presenza di un filtrato glomerulare ridotto al momento della diagnosi, la ricorrenza delle PNA e la diagnosi di NR in periodo prenatale [9]. Più discussa l'epidemiologia dell'ipertensione arteriosa correlata alla NR, per la quale i dati sono molto variabili, ma in media non lontani da quelli riguardanti l'insufficienza renale. Più discussa e più rara la probabilità per le femmine di presentare problemi durante un'eventuale gravidanza.

Il quadro clinico

I sintomi con cui l'IU si presenta nei bambini sono diversi a seconda dell'età e della localizzazione dell'IU alle basse o alle alte vie urinarie.

Nei **bambini dei primi 2-3 anni di età**, di entrambi i sessi, prevalgono nettamente i sintomi generali: febbre, sonnolenza o

Per corrispondenza:
Leopoldo Peratoner
e-mail: leopoldo.peratoner@tin.it

formazione a distanza

irritabilità, anoressia. Non sono infrequenti episodi convulsivi e tipicamente nel neonato, in cui può non esserci febbre, non sono rare la comparsa o l'accentuazione di un ittero. Altrettanto frequenti sono i sintomi gastro-enterici (vomito, diarrea, "coliche"), mentre rari, o difficilmente rilevati, sono i sintomi riferibili all'apparato urinario (minzione difficoltosa e/o pollachiuria, urine torbide o ematuriche).

Nei **bambini più grandi**, invece, prevalgono i sintomi riferibili all'apparato urinario: dolore in zona sovrapubica o perineale, disturbi della minzione (pollachiuria, urgenza, stranguria, talora incontinenza da urgenza). Questi sintomi sono praticamente isolati se l'infezione è localizzata alle basse vie (cistite o cisto-uretrite), mentre se è presente febbre e/o dolore lombare spontaneo o provocato si deve pensare si tratti di un'infezione "alta". Quindi le modalità di presentazione dell'IU acuta in questa fascia di età permettono di identificare nel bambino almeno due quadri clinici (*vedi Glossario*):

1. la cistite, caratterizzata da sintomi legati alla flogosi vescico-uretrale, disuria, pollachiuria, stranguria, talora ematuria, raramente con modificazioni della temperatura, al massimo febbricola. (A tale quadro clinico, in particolare quando questo sia recidivante, viene dedicato un paragrafo a parte alla fine di questa revisione);

2. la PNA, caratterizzata invece prevalentemente da febbre, accompagnata o meno da altri sintomi.

Nei primi mesi di vita, al contrario, i criteri discriminanti tra PNA (che verrà usato come sinonimo di infezione delle alte vie) e cistite diventano poco o nulla attendibili. È buona norma di conseguenza, e su questo il consenso è unanime, considerare come "alte" tutte le infezioni dimostrate.

Nei bambini una ulteriore differenziazione della sede dell'infezione (cistopielite vs PNA, per esempio) è estremamente ardua, sia in base alla sintomatologia sia in base ai dati di laboratorio, se non utilizzando metodiche invasive in fase acuta (scintigrafia). Di questo problema specifico viene trattato successivamente. Va inserita in questo paragrafo una nota: quella che riguarda la ricerca di **fattori di rischio** che possono essere alla base

GLOSSARIO

Cistite: IU localizzata alle basse vie urinarie, sintomatica (pollachiuria, disuria, stranguria ecc.), per definizione non accompagnata da febbre. Può verificarsi a qualsiasi età ma è difficilmente distinguibile dalla PNA nei primi mesi di vita e in ogni caso è frequente soprattutto nelle bambine dall'età prescolare in poi. La sua ricorrenza è quasi sempre legata a un disturbo della dinamica vescico-uretrale (*vedi sotto*).

Pielonefrite acuta (PNA): IU localizzata alle alte vie urinarie, sempre sintomatica, caratterizzata nei bambini dei primi due-tre anni di vita da febbre senza altri sintomi nella maggioranza dei casi. Raramente si può presentare senza febbre, soprattutto nel neonato. Nella pratica dobbiamo considerarla come una diagnosi essenzialmente clinica, a cui può corrispondere o meno una lesione flogistica (localizzazione dell'infezione seguita da una reazione infiammatoria) del parenchima renale. Quest'ultima (la "vera" PNA) è distinguibile da una IU delle alte vie senza localizzazione parenchimale (cistopielite) solo con metodiche invasive (scintigrafia), che in termini di costi-benefici non sembrano proponibili, se non in rare situazioni particolari.

Reflusso vescico-ureterale (RVU): anomalia anatomica (malposizione dell'ostio vescico-ureterale) e/o funzionale. In questo secondo caso si tratta di un malfunzionamento del meccanismo anti-reflusso dovuto a un'alterata dinamica vescico-uretrale (*vedi sotto*). Il RVU è un fattore di rischio per la PNA, ma solamente quando è di grado elevato (> 0 = 3° dei 5 gradi in cui viene classificato). In questi casi è quasi invariabilmente presente una dilatazione pelvica e/o ureterale all'esame con US. Gli studi più recenti dimostrano un'utilità estremamente limitata sia dell'approccio chirurgico sia di quello "medico" (profilassi antibiotica di lunga durata). Questi sembrano motivi sufficienti al momento per non indicare la sua ricerca nella maggior parte dei bambini con IU, considerando anche la naturale evoluzione verso la "guarigione" spontanea del RVU stesso.

Nefropatia da reflusso (NR) o scar: li indichiamo per semplificazione come sinonimi, ma in realtà la NR può essere presente in bambini che non hanno mai presentato una IU. Questa situazione si verifica quasi unicamente nei maschi e in periodo prenatale (lesioni parenchimali di natura displasica). Mentre la vera cicatrice (scar) è legata alle infezioni (PNA) successivamente presentate ed è più frequente nelle bambine. Solo una grande estensione (bilaterale) delle suddette alterazioni anatomiche comporta una riduzione nefronica significativa, che è alla base delle manifestazioni cliniche che possono caratterizzare, a lungo termine, il futuro di questi (pochissimi) bambini: insufficienza renale e ipertensione arteriosa. Lesioni di piccole dimensioni e soprattutto monolaterali non è dimostrato che possano essere gravate da conseguenze cliniche di qualche rilievo.

Minzione disfunzionale: condizione molto frequente in età pediatrica, in relazione all'evoluzione della funzionalità del complesso uretro-vescicale. Non si tratta, quindi, nella maggior parte dei casi, di un'anomalia neurologica, ma di un semplice difetto di maturazione funzionale, spesso condizionato da abitudini minzionali scorrette. La sua importanza deriva dal fatto, ben dimostrato oggi, che è alla base sia (condizione più frequente) del quadro clinico delle cistiti (e/o più raramente PNA) ricorrenti sia del RVU. Può essere espressa come prevalenza di sintomi legati a un aumentato tono sfinteriale (ritenzione, difficoltà minzionale ecc.) o al contrario a una eccessiva contrattilità detrusoriale (pollachiuria, incontinenza da urgenza ecc.). Comunemente queste due tipologie disfunzionali sono associate, o meglio sono una conseguente all'altra. I sintomi suddetti sono relativamente facili da evidenziare nei bambini (soprattutto bambine) dall'età prescolare in poi e la loro rilevazione è importante clinicamente per la possibilità di un intervento terapeutico (training minzionale), spesso risolutivo. Nei primi due-tre anni di vita la cosa è ovviamente difficile, ma nella pratica anche di scarsa rilevanza clinica, non essendoci strumenti terapeutici in grado di modificare queste alterazioni funzionali.

dell'IU, in particolare delle forme recidivanti.

Si tratta di elementi obiettivi: la presenza o meno di fimosi nei maschi e di aderenze delle piccole labbra nelle bambine,

entrambi fattori favorenti e quindi da trattare di per sé quando presenti. Ma anche di elementi anamnestici che riguardano le caratteristiche minzionali fuori dalla fase di infezione: dalla minzione

difficoltosa legata a una ostruzione uretrale (quasi esclusiva del lattante maschio, dovuta alle valvole dell'uretra posteriore) a tutto quel quadro di disturbi che rientrano nella definizione di "minzione disfunzionale" (*vedi Glossario*), spesso associata a disturbi dell'alvo, stipsi funzionale in particolare. Questi sintomi devono far parte di una buona anamnesi.

Solitamente si ritiene che questo disturbo sia alla base soprattutto del quadro clinico di "cistiti recidivanti" della bambina in età scolare, ma oggi sappiamo che anche nei bambini dei primi anni di età, maschi in particolare, alterazioni del meccanismo minzionale sono alla base di IU recidivanti. Anche una parte dei RVU deve essere considerata secondaria a questa anomalia funzionale della minzione. Questo nella pratica non cambia molto l'approccio in quanto a questa età un approccio mirato a modificare il comportamento minzionale è impossibile.

La diagnosi di IU

Si basa essenzialmente e quasi unicamente sull'alterazione del reperto urinario (esame delle urine e urinocoltura).

L'IU va cercata in tutti i bambini sintomatici o in una popolazione selezionata?

Se la febbre è il sintomo chiave, e più frequente, nei primi due anni, va detto che l'IU va sospettata in tutti i bambini con questo sintomo, a meno che non ci siano una sintomatologia o un'obiettività chiaramente indicative di un'altra causa di febbre. In questi bambini è ragionevole un esame delle urine (*vedi paragrafo successivo*) prima di iniziare un trattamento antibiotico.

Le LG dell'American Academy of Pediatrics (AAP) formulano un elenco di fattori di rischio che aumentano la probabilità che un bambino febbrile sia affetto da IU [4]:

- febbre > 39 °C
- febbre da > 24 ore
- mancanza di altre cause apparenti di febbre
- etnia diversa dalla bianca
- (soprattutto) il non essere circoncisi.

La presenza di più di uno di questi fattori ovviamente aumenta il rischio relativo di presentare una IU.

Al di là di alcune situazioni molto chiare (per esempio, infezione respiratoria acuta), la discussione molto dettagliata e documentata nelle LG dell'AAP sul fare l'esame delle urine a tutti i bambini febbrili o solo a una popolazione più a rischio, si può considerare alla fine poco utile se si tiene presente che il costo di un esame delle urine è stato estremamente ridotto dall'utilizzazione delle strisce reattive. Rendendo anche molto più rapido e agevole, oltre che attendibile, questo esame.

Criteri per la diagnosi di IU

La diagnosi, come già detto, deve essere fatta mediante l'esame delle urine. È opportuno, a meno che il primo reperto urinario non sia con certezza probante, che i dati di laboratorio siano almeno due, in due diversi campioni di urine.

La **batteriuria** deve essere trovata in entrambi mediante l'urinocoltura e/o l'esame batterioscopico diretto. Quest'ultimo, sebbene venga considerato più attendibile per la diagnosi di IU dell'urinocoltura, comporta l'uso del microscopio, e questo per chi non possiede o non ha dimestichezza con questo strumento risulta difficilmente proponibile [10]. La rilevazione da parte del laboratorio della batteriuria al microscopio non viene di routine effettuata e in ogni caso è soggetta agli stessi errori di interpretazione a cui si accennerà successivamente: per questo parametro l'esame deve essere effettuato nei tempi più brevi possibili.

Convenzionalmente si considera non significativa di IU una batteriuria < 10.000 colonie/ml, dubbia se tra 10.000 e 100.000 col/ml e significativa se > 100.000 col/ml. Questi limiti sono convenzionali e non del tutto discriminanti, con difetti di specificità e di sensibilità. Conte batteriche > 100.000 possono essere falsamente positive, soprattutto se le urine sono raccolte in modo scorretto o se l'invio del campione al laboratorio e la sua semina non sono tempestivi. Bastano una-due ore per trasformare una conta batterica da non significativa a significativa. Al contrario batteriurie < 10-100.000 col/ml possono essere ritenute positive, o almeno sospette, nelle seguenti situazioni: pregresso recente trattamento antibiotico, iperacidità o estrema diluizione delle urine (cosa che si verifica obbligatoriamente nella poliuria dell'insuffici-

enza renale). Questa eventualità è tuttavia molto rara: si calcola che vere IU con batteriuria inferiore a questo limite non possano essere più del 2-3% di tutte le IU del bambino.

Accanto alla batteriuria va considerata fondamentale la presenza o meno di **leucocituria**: viene, anche per questo parametro in modo convenzionale, ma non discriminante, considerata significativa una leucocituria > 10/ mmc. La conta può essere eseguita al microscopio in camera di Burkner su un campione di urine non centrifugate o, come abitualmente viene fatta nei laboratori di analisi, su un campione di urine centrifugate; in questo caso si può calcolare significativa una conta di almeno 10 leucociti/campo. Corrisponde grosso modo a un + della striscia reattiva per l'esterasi leucocitaria.

La mancanza di leucocituria deve per lo meno mettere in sospetto, nelle infezioni acute sintomatiche, di un errore nella raccolta o nella manipolazione delle urine o di una rilevazione casuale di una batteriuria asintomatica [5]. Si deve peraltro tener presente che esistono vere IU, soprattutto PNA, in presenza di leucocituria modesta o anche assente. Si tratta di evento raro, non più del 2-3% del totale delle IU. Anche in questa situazione si può ritenere possibile la diagnosi di IU quando ci sia stato un precedente recente trattamento antibiotico (terapia anche di infezione in altra sede, profilassi) o ci sia una marcata diluizione delle urine (poliuria). Una situazione, abbastanza eccezionale, in cui la PNA può presentarsi con scarsa leucocituria e anche batteriuria non significativa è la pielonefrite focale, in pratica una localizzazione di tipo flemmonoso nel parenchima renale che, se non ben trattata, può evolvere in ascesso. Se c'è questo sospetto (il bambino sarà in ogni caso sintomatico), l'ecoscopia di un'ecografia renale potrà aiutare nell'escludere o sospettare fortemente questa diagnosi.

Soprattutto nella pratica ambulatoriale un grosso aiuto in questa fase di sospetta infezione viene dall'uso delle **strisce reattive** (stix con esterasi leucocitaria per il rilievo di neutrofilo e nitrato per la batteriuria). Questa metodica, con alcuni limiti di sensibilità e di specificità, è il miglior sostituto dell'esame al microscopio delle urine, soprattutto per quanto riguarda la leucocituria [11-13]. La sen-

sibilità del test dei nitriti in età pediatrica invece è troppo scarsa per poterlo considerare un test discriminante (> 50% di falsi negativi); la sua positività, peraltro, è quasi sempre correlata alla presenza di batteriuria significativa.

Data la fattibilità del test in ambulatorio o al letto del bambino, è auspicabile che lo stix per la leucocituria (+ o - nitriti) divenga il primo e più semplice metodo di screening delle IU in bambini con febbre o altri sintomi del tutto aspecifici (vedi paragrafo precedente). La sua negatività in pratica esclude la presenza di IU, mentre c'è un certo difetto di specificità: la probabilità di un test per l'esterasi leucocitaria patologico in assenza di IU non è rara. Complessivamente, peraltro, nei vari studi la sensibilità e la specificità, nei confronti dell'esame microscopico, si situano tra il 90% e il 100%, quindi sufficientemente attendibili.

Un altro punto critico è l'attendibilità della coltura eseguita dal laboratorio, che per una serie di ovvi motivi (trasporto, ritardo della semina ecc.) può risultare in molti casi falsamente positiva. L'uso dei dip-slide (*Uricult*, *Urislide* ecc.), utilizzabili ambulatoriamente o addirittura a domicilio del bambino, riduce il rischio di questo errore.

Come raccogliere il campione di urina?

La raccolta da metà minzione è facile nei bambini che abbiano raggiunto un buon controllo minzionale, per cui tutte le LG considerano questo il metodo di scelta per la raccolta delle urine.

Qualora le urine vengano raccolte nel bambino che non ha ancora acquisito una minzione volontaria, ciò costituisce un problema critico ai fini della diagnosi: errori in eccesso o in difetto sono facili se non ci si attiene a regole molto rigorose.

Con il cosiddetto "sacchetto sterile", che è il metodo più largamente usato (e abusato, come si vedrà), conviene che vengano date ai genitori alcune istruzioni: la pulizia dei genitali esterni (anche con sola acqua) e il cambio del sacchetto di plastica (almeno ogni 20') sono provvedimenti che migliorano un poco l'attendibilità della coltura e/o dell'esame delle urine. Si deve tuttavia sapere che, pur con questi accorgimenti, nelle urine raccolte in questo modo l'urinocoltura risul-

terà falsamente positiva in circa il 50% dei casi.

Anche tutte le LG internazionali sottolineano l'inaffidabilità della raccolta con il sacchetto, per cui si raccomanda fortemente di usare la cateterizzazione vescicale o la puntura sovrapubica a conferma della diagnosi nei casi in cui la raccolta mediante il sacchetto fosse positiva o dubbia [2-4]. Ci sono almeno due motivi per ritenere, nella pratica, eccessiva, o almeno non necessaria, questa raccomandazione:

- il primo riguarda le conseguenze di una diagnosi falsamente positiva: vengono enfatizzate dagli Autori, ma in realtà tutto si risolverebbe in una settimana di terapia antibiotica forse inutile, visto che gli accertamenti invasivi indicati per la diagnosi di reflusso e/o di scar, che in precedenza erano il vero motivo per non porre diagnosi di IU in eccesso, sono stati nettamente ridimensionati da molti studi e recepiti dalle più recenti LG, come si vedrà successivamente;
- il secondo, e più importante, commento riguarda il fatto che non viene mai presa in considerazione, anche in questa classe di età, la raccolta delle urine "al volo", corrispondente al getto intermedio del bambino più grande.

Anche nel lattante è possibile, con un minimo di istruzioni ai genitori, raccogliere le urine in questo modo: solitamente il lattante minga subito dopo una poppata e il tenere un raccoglitore sterile di urine a portata di mano durante il cambio dopo i pasti può rendere più facile l'uso di questa metodica. È una metodica qualche volta non facile e che spesso richiede un po' di pazienza e disponibilità di tempo. Ma può essere un tempo dedicato in maniera opportuna da parte di un genitore o dell'infermiera a giocare con il bambino, a scherzare, farlo ridere e manipolarlo: il riso e la stimolazione cutanea in regione presacrale sono fatti che di per sé possono provocare minzioni riflesse.

In questo modo si potrà rinunciare quasi sempre all'uso di metodiche di prelievo delle urine più invasive e talora rischiose.

L'attendibilità della raccolta "al volo" in questi bambini è buona, quasi come la cateterizzazione vescicale [14-15]. Questa, come del resto la puntura sovrapubi-

ca, non è certo sempre agevole (nei maschi in particolare) e in ogni caso risulta inevitabilmente molto disturbante per il bambino e/o gravata da possibili complicazioni. Senza contare che nemmeno con tali metodiche di raccolta la specificità e la sensibilità sono assolute.

Nella pratica un primo esame mediante il sacchetto può discriminare tutti (o quasi) i casi di assenza di IU, mentre negli altri casi una conferma mediante una raccolta "al volo" sarà quasi sempre decisiva, senza notevole disturbo per il bambino. Quando possibile (disponibilità di un parente o di una infermiera), la raccolta con il sacchetto non va fatta. Le metodiche di raccolta invasive dovrebbero essere riservate a quei pochi, anzi rarissimi, casi in cui per la gravità delle condizioni generali del bambino è necessaria una diagnosi attendibile in tempi brevissimi.

Fare o non fare l'urinocoltura?

La domanda sorge dalla difficoltà, almeno in certi contesti sanitari, di eseguire e di ottenere in tempi ragionevoli una risposta utile e attendibile dal laboratorio microbiologico. Per contro le LG, anche le più recenti, raccomandano in tutti i casi l'esecuzione di un'urinocoltura, oltre all'esame con lo stix e a quello al microscopio, anche se questa raccomandazione non è supportata da forti dati oggettivi (grado C) [1-4]. Un'urinocoltura in una prima infezione potrebbe risultare alla fine poco utile nella pratica. I batteri delle infezioni contratte in comunità (*Escherichia coli* nella maggior parte dei casi) sono quasi inevitabilmente polisensibili. Diverso è il discorso in due situazioni particolari:

1. in caso di una recidiva e/o di recente trattamento antibiotico, anche per motivi diversi da un'IU: in questo caso la probabilità che si tratti di un batterio diverso dall'*E. coli* o in ogni caso con multi-resistenze agli antibiotici è elevata;
2. quando è nota la presenza, rilevata nello screening prenatale (non quello nel neonato, molto meno affidabile) che viene oggi effettuato di routine, di una dilatazione significativa delle vie urinarie e/o di un'uropatia già diagnosticata.

In questi casi la coltura, e soprattutto l'antibiogramma, potranno essere di grande aiuto dopo due-tre giorni, soprat-

tutto quando non ci sarà stata una buona risposta clinica.

Quindi in questi casi l'urinocoltura prima dell'inizio del trattamento antibiotico è un passaggio fortemente raccomandabile. Il riscontro di più di un tipo di batteri nella coltura o la presenza di batteriuria senza leucocituria deve di per sé indurre a ritenerla mal eseguita, e in linea di massima con maggiore probabilità negativa che positiva.

Fare o non fare esami ematici?

Una discriminazione tra infezione "bassa" e PNA durante la fase acuta dell'infezione si può ritenere teoricamente utile, considerando improbabile che una infezione "bassa" (cistite) possa essere alla base di un danno renale, o in ogni caso ad esso correlabile.

Tuttavia, quando il bambino si presenta con febbre elevata, non ci saranno dubbi sulla diagnosi clinica di PNA, mentre negli altri casi (sintomi diversi dalla febbre, soprattutto in bambini dei primi mesi di vita) può essere ragionevole aggiungere ai dati clinici suddetti un criterio laboratoristico. I test più tradizionali, poco costosi, sono ancora la VES e il dosaggio della PCR. Il limite discriminante tra cistite e PNA non è ben definibile, ma in linea di massima si può considerare compatibile con una diagnosi di cistite una VES inferiore a 20 e una PCR inferiore a 2 mg/dl (nel bambino sano è di regola < 0,5 mg/dl), mentre non ci sono valori significativamente diversi per quanto riguarda la discriminazione tra PNA e cistopielite.

Negli ultimi anni, peraltro, in molti laboratori, vi è la possibilità di dosare la procalcitonina (PCT): la sua capacità discriminante tra vera PNA, infezione "bassa" e cistopielite è certamente molto migliore della PCR. La positività (valore > 1 ng/ml) di questo test ha mostrato buone correlazioni, anche se non sufficientemente discriminanti, con la presenza di un RVU e con il rischio di formare successivamente cicatrici (*scar*) [16-17].

Va ancora nuovamente ricordato che nel neonato e nel primo mese di vita il movimento degli indici di flogosi, come già accennato per la presenza di febbre elevata, può mancare anche in un quadro di PNA, rendendo questa diagnosi "di sede" ancor più difficile e inattendibile. In definitiva questi esami non hanno al-

cun motivo di essere eseguiti e nessuna raccomandazione viene in questo senso dalle ultime LG se non in alcuni casi singoli e necessariamente rari [3-4].

Ma si deve anche rimarcare che questi dati non saranno utili a modificare il successivo comportamento terapeutico e diagnostico.

Pediatra di famiglia (PdF) o specialista?

Da quanto detto appare chiaro che tutto quello che c'è da fare in questa fase spetta in primo luogo al PdF, che ha in mano tutti gli strumenti necessari per questo. In casi selezionati sarà opportuno il ricorso all'ospedale per la difficoltà qualche volta di ottenere un campione di urine raccolto correttamente (quindi non da sacchetto cosiddetto "sterile") e/o in caso di reperti urinari mal interpretabili. Ma va rimarcato che questo ricorso all'ospedale non può che essere occasionale, e non certamente la regola. Ci sono sufficienti dimostrazioni in letteratura che il ricorso all'ospedale si traduce quasi sempre in un atteggiamento spesso ingiustificatamente invasivo, sia per la fase diagnostica sia per quella terapeutica.

Il trattamento dell'IU

Gli antibiotici sono in pratica l'unico strumento terapeutico, eccezion fatta per alcuni provvedimenti da prendere in considerazione nel caso in cui siano presenti fattori di rischio di cui si è già detto, particolarmente importanti nelle forme recidivanti:

- un trattamento della fimosi (pur fisiologica) nei maschi: l'applicazione sul prepuzio di un preparato cortisonico (due volte al giorno per tre-quattro settimane) è spesso risolutiva, e può essere ripetuta in caso di recidiva;
- una correzione, per quanto possibile, della stipsi eventualmente presente: l'uso di un PEG è quasi sempre efficace;
- una modifica delle abitudini minzionali scorrette (vedi paragrafo successivo "Gli accertamenti strumentali" e Glossario) è opportuna, anche se non sempre facilmente attuabile, nei bambini più grandi.

Una volta fatta la diagnosi con certezza, non si deve attendere l'esito della coltura e tanto meno dell'antibiogramma; un

trattamento antibiotico, specie nelle infezioni febbrili (suggestive di PNA), deve essere iniziato quanto prima.

Anche per questo motivo è opportuno usare per la diagnosi strumenti rapidi (batterioscopia, strisce reattive, dip-slide) in aggiunta a quelli colturali, che sono utili ma richiedono un certo tempo.

Terapia orale o parenterale?

Ormai molte ricerche hanno ribadito la parità di efficacia tra trattamento orale e parenterale. E la cosa è stata recepita da tutte le LG internazionali pubblicate negli ultimi anni e dalla più recente revisione Cochrane su questo argomento (2-4-18).

La terapia parenterale andrebbe riservata a quei pochissimi bambini che, per motivi clinici, non sono in grado di assumere l'antibiotico per os:

- quadro clinico grave (stato "tossico" o settico);
- presenza di vomito "intrattabile" e in ogni caso difficoltà ad assumere la terapia orale;
- l'età neonatale viene tuttora considerata da tutte le LG un fattore di rischio (sepsi) che giustifica un trattamento parenterale.

Si tratta di situazioni che di per sé richiedono quasi inevitabilmente anche un ricovero in ambiente ospedaliero, ma dobbiamo aver chiaro che queste situazioni sono una percentuale minima rispetto alla totalità dei bambini con IU. Mancano dati italiani recenti in merito, ma facendo riferimento a una rilevazione di anni fa il numero dei bambini, ingiustificatamente trattati per via parenterale in ospedale, risultava evidentemente eccessivo [19].

Tutte le LG raccomandano in prima battuta l'uso dell'amoxicillina + clavulanico (50-70 mg/kg in tre somministrazioni giornaliere) o di una cefalosporina orale di II o III generazione (per esempio cefixime o cefitibuten, 8-10 mg/kg in unica dose giornaliera). L'uso dell'amoxicillina attualmente è sconsigliabile per l'emergenza negli ultimi decenni di un numero considerevole di *E. coli* resistenti a questo farmaco. Nelle recenti LG dell'AAP tra gli antibiotici orali di prima scelta viene menzionato ancora il cotrimoxazolo [4]. In Italia, tuttavia, ci sono livelli di resistenza dei batteri urinari a

questo antibiotico attorno al 25%, quindi troppo elevati per poterlo considerare di prima scelta. Anche se c'è poi la raccomandazione di effettuare scelte legate alle percentuali di resistenza locali ai diversi antibiotici.

Nei pochi casi in cui si rende opportuno un trattamento parenterale i farmaci di prima scelta sono il ceftriaxone (50 mg/kg) o un aminoglicoside (per esempio, tobramicina 5 mg/kg), entrambi in unica somministrazione giornaliera. In questi casi il passaggio alla somministrazione di un antibiotico orale deve essere fatto appena le condizioni generali del bambino lo permettono.

Nelle cistiti possono essere utilizzati in alternativa anche i cosiddetti disinfettanti urinari, come la nitrofurantoina (3-5 mg/kg/die) o la fosfomicina trometamolo in monodose.

Quanto tempestivamente e quanto a lungo trattare?

Non ci sono tuttora dati che dimostrino una maggior efficacia di un trattamento lungo (14 giorni) vs quello di 7 giorni, ma anche questo non è chiaramente un problema importante. Una durata media di una decina di giorni è di regola sufficiente.

Diverse revisioni della letteratura riguardante l'impatto di una terapia ritardata, rispetto alla comparsa della febbre, sulla formazione di scar fa emergere dati contrastanti e non definitivi, ma prudenza vuole (e anche le LG già citate sono in accordo con questa indicazione) che per il momento sia valida la raccomandazione a intervenire più precocemente possibile, secondo un principio di precauzione [20-21]. La durata della terapia è più breve (1-5 giorni) per le cistiti.

Le probabilità che il trattamento sia inefficace sono basse. Il controllo delle urine precoce (dopo 48-72 h) va fatto solamente mediante un esame diretto delle urine al microscopio e/o con la striscia reattiva, basandosi sostanzialmente sulla scomparsa o sulla persistenza della leucocituria, criterio peraltro meno importante della scomparsa della febbre.

La sua persistenza per più di 48 ore dopo l'inizio del trattamento fa sospettare che la terapia scelta non sia efficace. A questo punto va modificata, facendo ricorso quando possibile all'antibiogramma, quando sia stata eseguita l'urinocoltura, o passando a un'altra classe di anti-

biotici quando questa non fosse stata eseguita: a parte gli aminoglicosidi già citati, i chinolonici per os o e.v. (per esempio ciprofloxacina alla dose di 20 mg/kg in due o tre somministrazioni) se in prima battuta era stato usato un beta-lattamico, possono essere una buona alternativa utilizzabile per os. Questa non è da considerare una prima scelta negli altri casi.

PdF o specialista?

Come si può desumere da quanto detto, anche questa fase terapeutica potrà nella maggior parte dei casi essere gestita vantaggiosamente (per il bambino e per la famiglia, oltre che per l'economia sanitaria) dal PdF, con la consapevolezza di doverla delegare all'ospedale solo nei rari casi sopra descritti.

Gli accertamenti strumentali (imaging)

Perché eseguirli nel bambino?

Tuttora la PNA in senso lato, solitamente associata a una uropatia malformativa delle vie urinarie, rimane una delle cause importanti di insufficienza renale cronica e di insufficienza renale nell'età pediatrica, ma con manifestazioni cliniche nell'età adulta. È altrettanto chiaro tuttavia che la grandissima parte dei bambini con un episodio di infezione urinaria non ha fortunatamente nel proprio futuro questo destino, tenendo conto che la prevalenza di questa patologia infettiva è elevata. Il rischio è ovviamente più alto nei bambini con anomalie anatomiche delle vie urinarie; di conseguenza la loro ricerca è il razionale dell'esecuzione di indagini strumentali nei bambini con PNA.

Nello specifico vanno tenuti presenti alcuni obiettivi mirati, alcuni dei quali tuttavia negli ultimi anni sono stati messi in forte discussione, come vedremo:

- identificare i bambini con anomalie di tipo ostruttivo, che possono predisporre a un danno parenchimale secondario all'ostruzione stessa e/o all'infezione sovrapposta e/o alla sia pur rara complicanza litiasica. In gran parte dei casi nel nostro contesto sanitario tuttavia questo screening viene fatto già in utero (ecografia cosiddetta "morfológica") e pochi sono i casi "scoperti" successivamente;
- identificare il RVU, l'anomalia più frequentemente riscontrabile, come

già detto; è una condizione raramente predisponente all'infezione, ma in ogni caso predisponente al danno parenchimale da infezione, la NR;

- identificare la NR, condizione obbligatoria per la comparsa delle conseguenze tardive (insufficienza renale, ipertensione arteriosa, complicazioni della gravidanza).

Che strumenti utilizzare?

Le metodiche attualmente disponibili e utili sono sostanzialmente tre: ultrasuoni, radiologia e radioisotopi.

Gli **ultrasuoni** (US) sono una metodica semplice, non invasiva e relativamente poco costosa, ma fortemente soggetta alla individuale capacità dell'operatore, e in questo senso poco affidabile, se non in mani molto esperte e in grado di conoscere soprattutto i suoi possibili errori e limiti; la sua affidabilità è certamente sufficiente per l'evidenziazione della patologia ostruttiva; è di scarso rilievo per la ricerca del RVU, se non per quei reflussi di grado elevato, con significativa dilatazione dell'alta via urinaria; una sua utilità nella ricerca della NR c'è, ed è legata alla ricerca di elementi obiettivamente, quali le dimensioni dei reni (confrontabili con tabelle di percentili in relazione all'altezza del bambino), le deformazioni del parenchima e le eventuali dilatazioni dei calici, della pelvi e ureterali, con particolare attenzione al tratto distale, pre-vescicale, dell'uretere, a vescica piena (*tabella 1*).

La **radiologia "tradizionale"** è una metodica chiaramente più invasiva e non senza possibili (seppur improbabili) effetti collaterali; da alcuni Autori e da alcune LG una radiografia diretta dell'addome viene considerata poco invasiva e in grado di completare lo studio con US soprattutto per lo screening delle litiasi. In generale peraltro, specie se c'è la disponibilità di un buon servizio di medicina nucleare, l'unica indicazione che resta attualmente è quella alla cisto-uretrografia minzionale (CUM), da utilizzare solo in casi molto rari e particolari.

I **radioisotopi** negli ultimi anni hanno sostituito, soprattutto per la maggior sensibilità, la radiologia tradizionale per alcuni degli obiettivi sopra-riportati. La scintigrafia statica (DMSA) è lo strumento di scelta per l'individuazione di una NR o scar, quella dinamica (DTPA o

TABELLA 1: CRITERI SU CUI BASARE LA NORMALITÀ O MENO DI UNO STUDIO CON ULTRASUONI DELL'APPARATO URINARIO (IN CORSOVO INTERPRETAZIONI POSSIBILI DELL'ALTERAZIONE RILEVATA)

Parametro	Normalità	Patologia
dimensioni renali (diametro longitudinale)	normale (cfr. curva di crescita)	ridotta (non in fase acuta) = <i>ipoplasia, sosp. NR</i>
dilatazione pellica (e/o caliciale)	non significativa (< 1-2 cm vs età)	significativa e persistente = $RVU > 3^\circ$; <i>uropatia ostruttiva</i>
dilatazione uretrale (tratto para-pielico e iuxta-vescicale)	non rilevabile	rilevabile = $RVU > 3^\circ$; <i>megauretere prim.</i>
ecogenicità parenchimale	normale	iperecogenicità = <i>NR</i>
corticalizzazione dei calici	assente	presente = <i>NR</i>
dimensioni rene controlaterale	nella norma (cfr. curva di crescita)	dimensioni > (ipertr. compens.) = <i>< funzione (rene omolaterale)</i>

MAG-3) per lo studio della funzionalità separata dei due reni e per la rilevazione di eventuali anomalie ostruttive. Sebbene la sensibilità del DMSA sia maggiore per la rilevazione di scar rispetto al MAG-3, quest'ultima metodica scintigrafica può utilmente essere utilizzata sia per questo scopo che per lo studio dinamico, riducendo il più possibile l'impatto radiante e il disturbo per il bambino. Anche la CUM può essere sostituita, con alcuni vantaggi ma anche alcuni limiti, dalla cistografia radioisotopica minzionale (CRM).

Quali bambini devono essere sottoposti ad accertamenti di imaging?

Un primo livello di discriminazione, su cui c'è un accordo abbastanza unanime, riguarda la limitazione di indagini considerate "invasive" ai bambini con quadro clinico di PNA.

Un'altra variabile da tenere in considerazione è tuttavia l'età: la difficoltà di differenziare clinicamente una PNA da un'infezione delle basse vie nel primo anno di vita giustifica una certa "aggressività" in questa fascia di età. Mentre un atteggiamento meno invasivo è ragionevole dopo il primo anno, anche in presenza di un quadro clinico di PNA, per vari motivi: minor probabilità che un RVU sia presente, minor rischio di comparsa di una NR (se non già presente) in caso di recidive, maggior facilità di diagnosi corretta di infezione urinaria (sintomi solitamente più chiari) e di conseguenza più precoce riconoscimento di eventuali recidive.

Questo atteggiamento era stato recepito dalle LG del NICE, per le quali la CUM era giustificata solamente nei bambini fino a 6 mesi di età [3]. Invece la racco-

mandazione delle LG dell'AAP di non fare di routine questo accertamento indipendentemente dall'età è abbastanza forte (grado di evidenza B) [4]. Si stabilisce, invece, che venga riservata ai bambini in cui l'ecografia ha dimostrato importanti dilatazioni della via urinaria (sospetto di reflusso di grado elevato o quadri sospetti di scar) e a quelli con PNA recidivanti.

Queste indicazioni non appaiono di per sé mandatarie per cercare un reflusso: ci sono dati sufficienti a dimostrazione che qualsiasi trattamento, sia cosiddetto "medico" o "chirurgico", del reflusso di grado elevato non ne modifica la storia naturale, né in termini di frequenza delle pielonefriti né per quanto riguarda l'eventuale evoluzione verso l'insufficienza renale. Se nessun intervento è utile su questi outcome è di conseguenza inutile sapere se un reflusso c'è o no.

Sull'utilità di eseguire uno studio ecografico (rene e vie urinarie) le LG dell'AAP si limitano a una raccomandazione (grado di evidenza C), basato sul rilievo che la resa in termini di probabilità diagnostica (di RVU e di NR) pur essendo bassa è giustificata dalla bassa invasività dell'esame [4]. Non viene presa in considerazione l'utilità in termini di outcome.

La posizione più decisa nei confronti dell'utilità di questo mezzo diagnostico è sostenuta da alcuni studi che le LG non prendono in considerazione: valutando alcuni parametri, riportati nella *tabella 1*, come indice di danno (congenito o acquisito), l'attendibilità sembra sufficientemente buona [22-24]. Anche considerando solamente la misurazione del diametro longitudinale del rene, il parametro più facilmente rilevabile e riproducibile tra tutti quelli indicati dai vari Autori,

poche NR (e solamente di modesta entità) sembrano sfuggire alla diagnosi [25]. Volendo poi meglio quantificare il danno nei casi con ecografia patologica può essere eseguito uno studio scintigrafico.

L'ecografia, a patto che sia eseguita da mani esperte, rimane ancora l'unico accertamento di immagine che un bambino con IU febbrile deve fare, indipendentemente dal fatto che l'ecografia prenatale fosse normale o no.

Se viene fatta entro pochi giorni, nella fase acuta dell'infezione, avrà il significato di rilevare un'anomalia dilatativa, un'ipoplasia o al contrario un aumento del volume renale, che possono giustificare successivamente di per sé un comportamento diagnostico più invasivo. Ma in ogni caso in termini di outcome lo studio precoce avrà poca utilità, se non in caso di scarsa risposta al trattamento instaurato (persistenza della febbre e/o dell'alterazione delle urine), allo scopo di rilevare una possibile causa, anatomica, di questo andamento. Mentre a distanza di sei-otto settimane, quando la situazione anatomica sarà stabilizzata, tutti i parametri ecografici avranno una resa molto maggiore: una dilatazione della via urinaria e/o un aumento delle dimensioni renali, entrambi transitoriamente legati alla flogosi renale o della via urinaria nella fase acuta, sarebbero in questa fase scomparsi, evitando così false positività.

C'è ancora una piccola annotazione da fare, che qualche volta risulta decisiva. Finalmente nelle LG dell'AAP vengono presi in considerazione l'atteggiamento e le attese dei genitori nel decidere se fare o meno accertamenti di immagine. Questo sottolinea come alcune decisioni debbano essere discusse e condivise con

i genitori, con innegabili vantaggi sia per loro sia per i prescrittori. Da considerare anche che in situazioni caratterizzate da scarsa affidabilità della famiglia nel follow-up dei loro bambini una maggior invasività può essere giustificata.

Quali strumenti scegliere e quando utilizzarli (timing)?

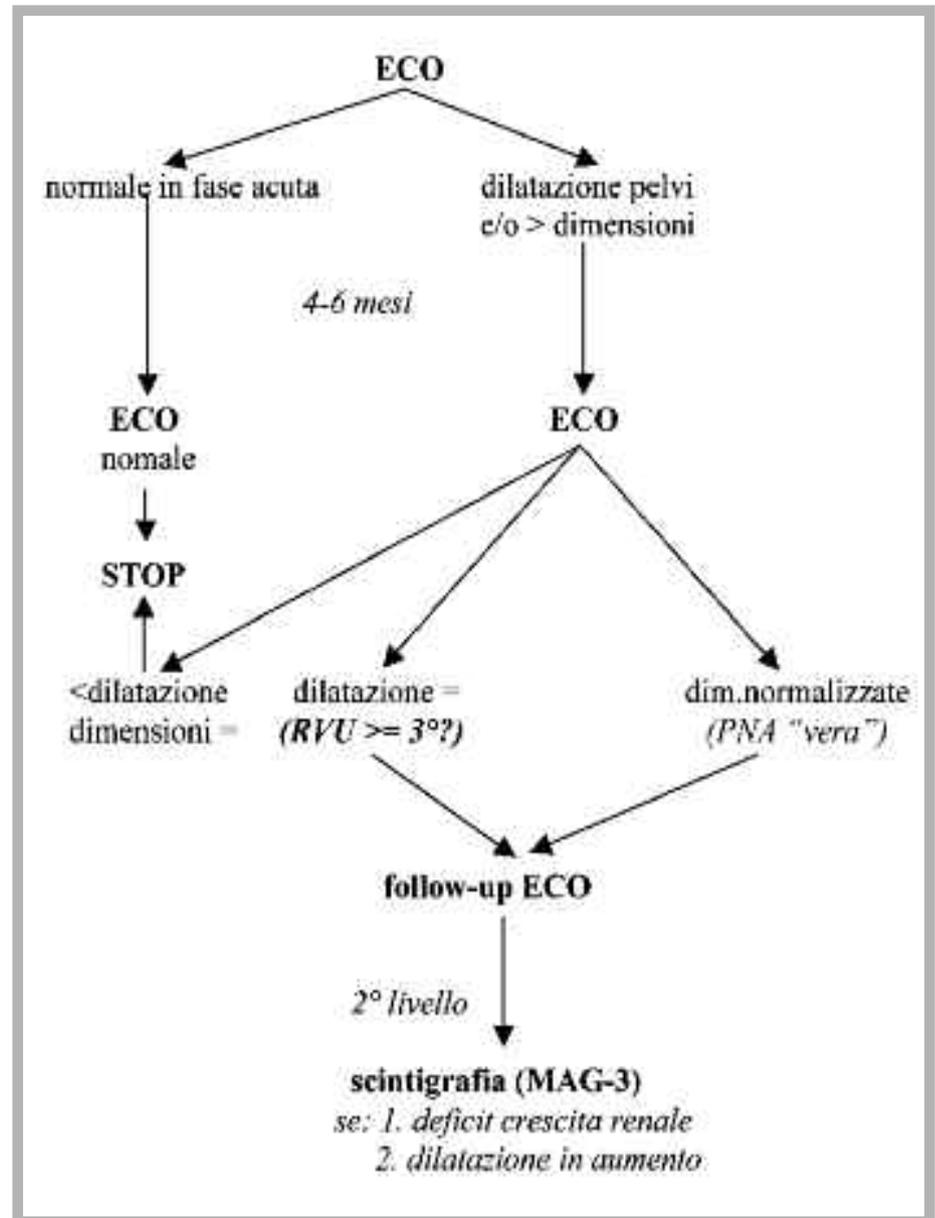
Nei rari casi in cui vi sia l'indicazione alla ricerca del RVU (figura 1) non è più valida la raccomandazione di posticipare l'esame di quattro-sei settimane dopo la guarigione della PNA. Ormai molti studi dimostrano che non ci sono outcome diversi, soprattutto in caso di anomalie importanti (RVU di grado medio-elevato).

Sul diverso significato dell'ecografia fatta durante la PNA e a distanza è stato detto nel paragrafo precedente. Un discorso simile va fatto per lo studio del parenchima renale mediante il DMSA (o MAG-3): la sua esecuzione durante la fase acuta della PNA dà la dimostrazione dell'avvenuta flogosi parenchimale, ma non dice se tale lesione sarà permanente o transitoria. Per ottenere una diagnosi affidabile di NR sarà quindi opportuno attendere almeno due mesi (ma possibilmente quattro-sei) dalla guarigione della PNA.

Resta infine da discutere la *scelta delle metodiche* disponibili, come già detto inevitabilmente in relazione alle risorse locali. Un diverso assemblaggio delle suddette metodiche è stato proposto da diversi protocolli di studio negli ultimi anni, ma nel decidere una determinata politica diagnostica deve essere tenuto in considerazione il tipo di risorse locali disponibili (la qualità, l'affidabilità, la maggior sicurezza possibile, la disponibilità tecnica e relazionale adatta a ottenere dalla collaborazione con il bambino il maggior numero di dati possibile).

Quando l'obiettivo è la rilevazione del RVU sono disponibili la CUM (radiologica) e la CRM (radioisotopica): la prima è chiaramente nettamente superiore alla seconda per quanto riguarda la definizione morfologica della vescica e dell'uretra, dato certamente importante quando si sospetti una patologia ostruttiva bassa (sostanzialmente le valvole dell'uretra posteriore). Sarà quindi preferibile, se non obbligatoria, nei maschi con infezione nel primo anno di vita, soprattutto se

FIGURA 1: FLOW-CHART FINALIZZATA ALLO STUDIO DI IMAGING IN UN BAMBINO CON PRIMO EPISODIO DI PNA



coesistono modificazioni del mitto urinario e/o alterazioni ecografiche delle alte vie urinarie (dilatazioni pielo-ureterali, soprattutto se bilaterali) o della bassa via urinaria (morfologia e aumento dello spessore della parete vescicale, non completo svuotamento post-minzionale). Nella maggior parte dei casi la CRM può essere considerata l'indagine di prima scelta: ha un'ottima sensibilità per il RVU, in qualche studio maggiore della CUM, con una dose radiante di gran lunga inferiore [26-28].

Altrettanto attendibile, nei contesti dove ne è stata fatta una sufficiente esperienza, è la cistouretrografia ultrasonografica con contrasto, che al vantaggio di non utilizzare radiazioni non associa peraltro quello di poter rinunciare al cateterismo vescicale: con un giovamento, quindi, relativamente modesto rispetto alla CRM [29].

Quando invece l'obiettivo è la diagnosi di NR, le metodiche scintigrafiche (DMSA, MAG-3) sono più sensibili di quanto si possa rilevare con gli US, con

una utile quantificazione funzionale del singolo rene danneggiato ma con, dato tuttavia di cui tener conto, una dose irradiante non insignificante. Ma è verosimile che le NR di modesta entità rilevate dal DMSA, che non compromettono la funzionalità globale del rene e che non hanno un corrispettivo ecografico, abbiano una scarsa rilevanza clinica e quindi il loro riconoscimento non sia così fondamentale ai fini prognostici.

Lo studio ecografico in ogni caso può avere una grande importanza nell'indirizzare gli accertamenti successivi, nel senso di fornire un'indicazione alla scintigrafia se ci sia una significativa riduzione delle dimensioni renali o si rilevi un'uropatia dilatativa di notevole entità (diametro pielico antero-posteriore > 2 cm e/o presenza di caliectasia rilevante). Questo, come già detto, a patto che:

1. all'ecografista vengano fatte le domande specifiche per i problemi del bambino;
2. l'ecografista stesso sia esperto nell'esplorazione delle vie urinarie e sia in grado di ottenere una buona collaborazione da parte del bambino.

La flow-chart riportata nella *figura 1* è un tentativo di sintetizzare l'atteggiamento diagnostico strumentale che sembra più ragionevole in base alle considerazioni fatte in precedenza. Nella grande maggioranza dei casi, dopo un'ecografia che risultasse normale, eventualmente ripetuta a distanza di alcuni mesi, non è necessario alcun accertamento invasivo. L'indicazione a eseguire un'ecografia in fase acuta non è insistente anche se, come già detto, può dare informazioni sulla presenza di una "vera" PNA; è molto più decisiva quella dopo quattro-sei mesi. I criteri per considerare normale uno studio con US sono riassunti nella *tabella 1*. Si ricorda ancora che le dimensioni reali di un rene vanno rilevate a distanza di qualche settimana dall'episodio acuto di PNA. Un secondo livello di indagini può prevedere l'esecuzione di una scintigrafia (MAG-3), in presenza di importante dilatazione della via urinaria e/o nel sospetto di una importante NR o la ricerca di un RVU (*vedi sopra*) nei rarissimi casi in cui ci si debba orientare verso un approccio chirurgico.

PdF o specialista?

È chiaro che per questa fase il PdF deve affidarsi a un esperto in imaging. Le ca-

ratteristiche di questo specialista non sono tanto legate alla sua sede di lavoro (ospedale, ambulatorio esterno) quanto alla sua capacità di lavorare con i bambini e sulla sua consapevolezza delle informazioni che il suo strumento di lavoro è in grado di fornire. In questo senso è importante che ci sia un buon grado di integrazione e di comunicazione tra lui e il pediatra, tra chi ha quesiti clinici da porre e chi può rispondere a tono. Ci si riferisce in particolare all'ecografista, che va scelto dal pediatra in base a queste caratteristiche. Ma anche nei rari casi in cui sia indicato uno studio scintigrafico o radiologico ugualmente è importante la scelta di un servizio che abbia esperienza pediatrica.

I bambini con RVU e/o NR

Tradizionalmente i bambini nei quali veniva rilevata una di queste alterazioni delle vie urinarie erano sottoposti: a una profilassi antibatterica, nel tentativo di ridurre il rischio di recidive di IU; a uno stretto follow-up fatto di ripetuti controlli delle urine, radiologici e/o scintigrafici; a correzione chirurgica del RVU in una parte dei casi.

Negli ultimi due decenni progressivamente queste prassi sono state messe in discussione. Prima è venuta la dimostrazione di uno scarso o nullo miglioramento della prognosi nei bambini sottoposti alla **correzione chirurgica** del RVU per quanto riguarda l'aggravamento del danno parenchimale e il rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale [30-31]. Questa è la ragione per cui a tutt'oggi questa prassi dovrebbe essere riservata solo a rari casi che presentano una gestione particolarmente difficile (recidive di PNA, scarsa adesione al follow-up).

Negli ultimi anni è caduta anche l'indicazione alla **profilassi antibiotica di lunga durata**: gli studi RCT sono ormai numerosi, valutati in una recente revisione sistematica Cochrane e concordanti nel dimostrare l'inutilità, sia in termini di riduzione significativa delle recidive sia in termini, fatto ben più importante, della comparsa o del peggioramento di scar parenchimali [32]. Questa prassi non sembra giustificata neppure in presenza di reflussi di elevata entità. Tutti gli studi segnalano che le recidive di IU nei bambini in profilassi sono più frequenter-

te causate da batteri multiresistenti, tanto da richiedere in molti casi un'ospedalizzazione e una terapia parenterale. Quindi non va considerata solo inutile, ma anche gravata da eventi collaterali di non poco conto per il vissuto del bambino.

Resta ancora da dire qualcosa sui **controlli routinari delle urine**, aspetto su cui le LG non si pronunciano, ma che sono spesso "pesanti" per le famiglie di questi bambini. Tanto più pesanti quanto chiaramente inutili: soprattutto in bambini che non ricevono una profilassi, come detto sopra, la recidiva si presenta inevitabilmente in modo sintomatico (febbre, con o senza altri sintomi generali). Sarà solo in occasione di questo sintomo che il controllo delle urine con la striscia reattiva deve essere fatto e, questa volta, il più tempestivamente possibile, per iniziare al più presto un trattamento antibiotico, dopo aver possibilmente raccolto le urine anche per un'urinocoltura.

Nei bambini in cui per qualche motivo sia stato dimostrato un RVU e/o una NR non ci sono motivi per ripetere esami di imaging invasivi, a meno che non sopravvengano difficoltà nella gestione, in quei rari casi in cui ci si ponga nella prospettiva di una correzione chirurgica. La sorveglianza della situazione parenchimale nel follow-up può essere effettuata in linea di massima mediante l'uso dei soli US, seguendo soprattutto l'accrecimento dei reni.

PdF o specialista?

Se non va instaurata una profilassi, se le indicazioni alla chirurgia si sono estremamente assottigliate, cosa resta da fare? È chiaro che la ricerca del RVU nella maggior parte dei casi sarà inutile. Di nuovo la palla passa al PdF e ai genitori: il PdF sembrerebbe anche la figura più adatta e più accreditata per spiegare ai familiari quali siano gli atteggiamenti diagnostici e terapeutici da mettere in atto nel singolo caso, evitando dannosi pregiudizi e decisioni rigidamente prescrittive.

Come si è visto, questo può essere fatto, e viene anche raccomandato nelle ultime LG dell'AAP, restando pur sempre nell'ambito della razionalità clinica. Vi è anche la raccomandazione di istruire i genitori a tenere alta l'attenzione sulle possibili recidive di infezione, in modo da diagnosticarle in modo rapido e atten-

difficile e trattarle eventualmente in modo corretto. E anche questa, che resta al momento l'unica importante e irrinunciabile azione utile, fa parte dei compiti del PdF.

Allo specialista, questa volta il pediatra nefrologo, andranno segnalati i pochi bambini più a rischio di conseguenze a lungo termine secondarie alla NR. Sono quelli che presentano un danno parenchimale bilaterale importante, con o senza RVU, perché in pratica sono gli unici che hanno davanti a loro il rischio di un'evoluzione verso l'insufficienza renale, quando questa già non sia presente nei primi anni di vita. Interventi precoci per rallentare questa evoluzione sono possibili, ma anche in questi casi il ruolo del PdF resta centrale, per ovvi motivi, quando l'interazione con lo specialista è di tipo collaborativo.

Un quadro clinico particolare: la cistite ricorrente

Un problema specifico è costituito dalle recidive frequenti di cistite, cosa che si verifica in gran parte dei casi nelle bambine in età scolare, molto raramente nei maschi.

L'approccio terapeutico a questo problema consiste in due provvedimenti:

1. Si deve valutare (e questo non va fatto ovviamente durante l'episodio acuto) la presenza anamnestica di sintomi indicativi di una prevalente iperattività detrusoriale (urgenza minzionale, incontinenza da urgenza, pollachiuria diurna e notturna, enuresi) o al contrario di un prevalente ipertono dello sfintere uretrale con difetto di svuotamento vescicale (difficoltà a iniziare la minzione, sensazione di incompleto svuotamento post-minzionale). In questi casi nessun accertamento strumentale è necessario, eccetto che, in casi in cui il trattamento si rivelasse inefficace, uno studio con US della vescica. Questo deve comprendere la misurazione della capacità a pieno riempimento e post-minzionale (residuo eventuale), e una valutazione dello spessore della parete vescicale. Tuttavia quasi tutte le informazioni utili e necessarie possono essere raccolte con una buona anamnesi, che non può non indagare anche disturbi concomitanti dell'alvo, spesso presenti in queste bambine: stipsi, encopresi,

percezione di un'eventuale presenza di fecalomi, anche solo mediante una accurata palpazione addominale.

Quando una minzione disfunzionale è presente, il trattamento indicato è il "training vescicale": è un approccio di tipo cognitivo-comportamentale, non sempre facile da impostare, soprattutto fino ai 6-7 anni, mirato sostanzialmente alla modificazione di errate abitudini minzionali [33-34]. Quando un disturbo dell'alvo è concomitante, anche questo va affrontato con lo stesso tipo di approccio; almeno nella fase iniziale, quasi sempre è opportuno associare un trattamento con farmaci utili a rendere le feci più morbide (PEG, per esempio).

2. Diversamente da quanto affermato in precedenza per i bambini con RVU e/o NR è ragionevole (anche se non dimostrata da studi controllati) l'adozione di un trattamento profilattico prolungato (tre mesi almeno) allo scopo di riportare, in assenza di infezione, la mucosa vescicale in una situazione di normalità strutturale e facilitare in ogni caso l'efficacia dell'approccio comportamentale. È sperimentalmente dimostrato che l'infiammazione dell'uroepitelio facilita l'attecchimento di nuovi batteri. Nella scelta del farmaco adeguato a questa profilassi non deve essere tenuto conto della sensibilità o meno del batterio causa della prima infezione nei loro confronti: il loro scopo non è quello di curare, ma di prevenire nuove infezioni ascendenti.

I farmaci più indicati sono la nitrofurantoina (1-2 mg/kg) e il cotrimoxazolo (10 mg/kg), tutti in unica dose serale. La scelta di questi farmaci è legata alla loro elevata concentrazione nelle urine per un tempo relativamente lungo, dalla loro ottimale concentrazione a livello delle ghiandole periuretrali, e dalla relativamente rara emergenza di ceppi resistenti. Con questo tipo di approccio combinato, nella maggior parte dei casi il problema si attenua, anche se spesso si assiste a recidive e bisogna lavorare con queste bambine (e con le loro famiglie) rassicurandole sulla buona probabilità di soluzione del problema, nonostante i tempi qualche volta lunghi.

Un trattamento farmacologico finalizzato a modulare la dinamica vescico-ure-

trale (riduzione delle resistenze dello sfintere uretrale, riduzione della motilità detrusoriale) non è quasi mai necessario e qualche volta può risultare controproducente.

Non sono di regola necessari accertamenti strumentali, se non in casi particolarmente resistenti al trattamento; in questi gli US possono essere di qualche aiuto, valutando soprattutto la morfologia e lo spessore della parete vescicale a riempimento e la capacità di svuotamento (misurazione del residuo post-minzionale).

PdF o specialista?

Anche in questa situazione clinica il PdF può essere in grado di affrontare e risolvere il problema. Un minimo di preparazione sulle modalità relazionali (improntate a un semplice approccio cognitivo-comportamentale) non dovrebbe essere difficile, ma richiede anche tempo ed esperienza: ragion per cui in qualche situazione il PdF può ragionevolmente richiedere l'aiuto di un collega "esperto" in questo tipo di approccio. Si tratta dello stesso da mettere in atto per bambini con altre manifestazioni cliniche che abbiano alla base un disturbo minzionale (enuresi notturna e/o incontinenza diurna).

Conclusioni

In età pediatrica, e in particolare nei primi due anni di vita, vanno sottolineati alcuni aspetti peculiari:

- a. la possibilità di false diagnosi di IU, dovute a problemi di raccolta di urina, di procedure laboratoristiche (tempi) e di interpretazione dei risultati;
- b. l'elevato rischio, per contro, che una parte delle diagnosi di IU sfugga perché non viene posta particolare attenzione a questa possibilità diagnostica, in presenza nei primi due anni di vita di sintomi del tutto aspecifici per le vie urinarie;
- c. il ruolo fondamentale nella "cura" di questi bambini della figura del PdF, che deve essere in grado di scegliere di volta in volta gli specialisti più adeguati a condividere la gestione delle problematiche che possono evidenziarsi;
- d. l'indicazione, per l'elevata frequenza di anomalie anatomiche o funzionali delle vie urinarie in età pediatrica, a

sottoporre ad accertamenti strumentali i bambini per una valutazione morfologica delle vie urinarie, anche dopo un solo primo episodio di PNA, utilizzando, almeno in una prima fase, gli US. Questo strumento con l'affinarsi delle apparecchiature e delle metodiche, oltre all'ormai lunga esperienza degli operatori, può offrire una prospettiva non invasiva, relativamente poco costosa e sempre più affidabile. In questo modo verranno identificati i bambini più a rischio, quelli per i quali un attento follow-up è indicato e in rari casi anche una fase diagnostica di secondo livello. ♦

Bibliografia

- [1] Ochoa Sangrador C, Málaga Guerrero S. Recomendaciones de la conferencia de consenso "manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia". *An Pediatr (Barc.)* 2007;67(5):517-25.
- [2] SINP (Gruppo di lavoro). Le infezioni febbrili delle vie urinarie. *Medico e Bambino* 2009;28:359-70.
- [3] National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management 2007. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54fullguideline.pdf>.
- [4] Roberts KB, Downs SM, Finnell SM, et al. 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. doi: 10.1542/peds.2011-1330.
- [5] Wettergren B, Hellström M, Stokland E, Jodal U. Six year follow up of infants with bacteriuria on screening. *BMJ* 1990;301(6756):845-8.
- [6] Hoberman A, Wald ER. Diagnosis of urinary tract infection in children. *Am Fam Physician* 1998;57(10):2337-8, 2340.
- [7] Hoberman A, Charron M, Hickey RW. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348(3):195-202.
- [8] Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010;126(6):1084-91. doi: 10.1542/peds.2010-0685.
- [9] Sjöström S, Jodal U, Sixt R, et al. Longitudinal Development of Renal Damage and Renal Function in Infants With High Grade Vesicoureteral Reflux. *J Urol* 2009;181(5):2277-83. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.051.
- [10] Vickers D, Ahmad T, Coulthard MG. Diagnosis of urinary tract infection in children: fresh urine microscopy or culture? *Lancet* 1991;338(8770):767-70.
- [11] Goldsmith BM, Campos JM. Comparison of urine dipstick, microscopy and culture for the detection of bacteriuria in children. *Clin Ped* 1990;29(4):214-8.
- [12] Kaiser C, Bergel F, Doehring-Schwerdtfeger E, et al. Urine testing strips: reliability of semi-quantitative findings under tropical conditions. *Pediatr Nephrol* 1992;6(2):145-8.
- [13] Whiting P, Westwood M, Watt I, et al. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of UTI in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatrics* 2005;5(1):4.
- [14] Ramage JJ, Chapman JP, Hollman AS, et al. Accuracy of clean-catch urine collection in infancy. *J Pediatr* 1999;135(6):765-7.
- [15] Shaikh N, Morone NE, Lopez J, et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA* 2007;298(24):2895-904.
- [16] Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, et al. Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies. *J Pediatr* 2009;155(6):875-81. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.06.037.
- [17] Leroy S, Gervais A. Procalcitonin: a key marker in children with urinary tract infection. *Adv Urol* 2011;2011:397618. doi: 10.1155/2011/397618.
- [18] Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17(4):CD003772.
- [19] Peratoner L, et al (Gruppo di studio ACP sulla pediatria ospedaliera). La pielonefrite acuta. *Medico e Bambino* 1999;18:227-35.
- [20] Coulthard MG, Verber I, Jani JC, et al. Can prompt treatment of childhood UTI prevent kidney scarring? *Pediatr Nephrol* 2009;24(10):2059-63. doi: 10.1007/s00467-009-1233-7.
- [21] Hewitt IK, Zucchetto P, Rigon L, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian renal infection study trials. *Pediatrics* 2008;122(3):486-90. doi: 10.1542/peds.2007-2894.
- [22] Barry BP, Hall N, Cornford E, et al. Improved ultrasound detection of renal scarring in children following UTI. *Clin Radiol* 1998;53(10):747-51.
- [23] Roebuck DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? *Br J Radiol* 1999;72(856):345-8.
- [24] Christian MT, McColl JH, MacKenzie JR, Beattie TJ. Risk assessment of renal cortical scarring with UTI by clinical features and ultrasonography. *Arch Dis Child* 2000;82(5):376-80.
- [25] Peratoner L, Pennesi M, Bordugo A, et al. Kidney length and scarring in children with UTI: importance of ultrasound scans. *Abdom Imaging* 2005;30(6):780-5.
- [26] Gordon I, Peters AM, Morony S. Indirect radionuclide cystography: a sensitive technique for the detection of vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1990;4(6):604-6.
- [27] Sükan A, Bayazit AK, Kibar M, et al. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding direct cystography in the detection of vesicoureteral reflux. *Ann Nucl Med* 2003;17(7):549-53.
- [28] Mandell GA, Egli DF, Gilday DL, et al. Procedure guidelines for radionuclide cystography in children. *J Nucl Med* 1997;38(10):1650-4.
- [29] Darge K. Voiding urosonography with US contrast agent for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children: an update. *Pediatr Radiol* 2010;40(6):956-62. doi: 10.1007/s00247-010-1623-9.
- [30] IRSC (International Reflux Study Committee). Medical versus surgical treatment of primary vesico-ureteral reflux. *Pediatrics* 1981;67(3):392-400.
- [31] Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomized trial. *Lancet* 2001;357(9265):1329-33.
- [32] Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Mar 16;(3):CD001534. doi: 10.1002/14651858.CD001534.pub3.
- [33] Vijverberg MA, Elzinga-Plomp A, Messer AP, et al. Bladder rehabilitation, the effect of a cognitive training programme on urge incontinence. *Eur Urol* 1997;31(1):68-72.
- [34] De Paepe H, Hoebeke P, Renson C, et al. Pelvic-floor therapy in girls with recurrent urinary tract infections and dysfunctional voiding. *Br J Urol* 1998;81(suppl. 3):109-13.