

## Cure primarie pediatriche

# Il pediatra di famiglia e la gestione del bambino con infezioni delle vie urinarie

Angela Maria Pittari<sup>1</sup>  
Marina Picca<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pediatra di famiglia, Firenze;

<sup>2</sup> Pediatra di famiglia, Milano

## Riassunto

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano, dopo le infezioni respiratorie, le infezioni batteriche più frequenti in età pediatrica. In Europa dati recenti riportano una prevalenza del 6% in bambini di età inferiore ai 5 anni, che afferiscono alle cure primarie. I dati clinici sono molto variabili, pertanto in tutti i bambini di questa fascia di età con febbre > 38°, senza segni di localizzazione, deve essere sospettata una IVU e quindi è necessario raccogliere un campione per eseguire un esame delle urine e un'urinocoltura prima di iniziare un trattamento antibiotico. La diagnosi e il trattamento tempestivo possono alleviare i sintomi a breve termine e potrebbero potenzialmente prevenire le complicanze nel lungo termine. La raccolta delle urine deve essere accurata per ridurre il rischio di falsi positivi e, appena ottenuto un campione di urine patologico, è importante iniziare una terapia antibiotica in attesa dell'esito dell'urinocoltura. La possibilità di utilizzare test diagnostici nell'ambulatorio, l'utilizzo di farmaci antibatterici per uso orale, le continuità di cure permettono al pediatra di famiglia la gestione di gran parte dei pazienti con infezioni delle vie urinarie limitando la necessità di ospedalizzazione e il ricorso al secondo livello ai pazienti più complessi.

## Summary

*After respiratory infections, urinary tract infections (UTI) are the most frequent bacterial infections in children. In Europe, recent data show a prevalence of 6% in children younger than 5 years, which refer to primary care. Since clinical data are highly variable, in all children of this age group with fever > 38°, without apparent explanation for the fever, UTI must be suspected and a urine specimen must be obtained for both culture and urinalysis before an antimicrobial agent is administered. Timely diagnosis and treatment may alleviate short-term symptoms and potentially prevent long-term adverse consequences. Urine collection must be accurate to reduce the risk of false positive results and as soon as a sample of pathological urine is obtained, it is important to start antibiotic therapy pending urine culture results. The primary care paediatrician can use ambulatory diagnostic tests, oral antibacterial drugs, assure continuity of care and manage most patients with urinary tract infections by limiting the need for hospitalisation, except for the most complex patients.*

## Metodologia di ricerca bibliografica effettuata

La ricerca degli articoli è stata condotta nella banca bibliografica MedLine, utilizzando come motore di ricerca PubMed. Sono state impiegate le seguenti *key words*:

“urinary tract infections,” “urinary tract infections in children – guidelines,” “urinary tract infections – therapy,” “urinary tract infections,” “ultrasonography,” “vesico-ureteral reflux,” “diagnosis and therapy.” Per ciascun termine sono stati applicati i seguenti limiti: età della popolazione (*all children 0-18 years*) e lingua (*English, Italian*).

## Introduzione

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono tra le infezioni batteriche più frequenti in età pediatrica. L'incidenza delle IVU è diversa a seconda dell'età e del sesso del bambino, nonché del metodo utilizzato per la diagnosi. Le IVU vengono distinte clinicamente in infezioni delle alte vie urinarie (pielonefriti) e delle basse vie urinarie (cistiti). La presenza di febbre, soprattutto se elevata, è un marcatore di localizzazione parenchimale dell'infezione (pielonefrite) ed è questo il motivo per cui nella pratica clinica è ormai universalmente accettata la distinzione delle infezioni delle vie urinarie in febbrili e non febbrili.

La prevalenza delle IVU in bambini di età inferiore ai 2 anni con febbre senza segni di localizzazione è pari al 3-6%; un ampio studio realizzato nel 2013 in soggetti di età inferiore ai 5 anni riporta una prevalenza del 5,9% (O'Brien et al., 2013).

Sotto l'anno di vita sia femmine che maschi (non circoncisi) presentano la stessa probabilità di IVU (Montini et al., 2009). Tra i 2 anni e l'età scolare le bambine sono 4-5 volte più suscettibili di contrarre un'IVU rispetto ai coetanei maschi non circoncisi (questa maggiore incidenza nel sesso femminile sembra essere legata alla struttura anatomica dell'uretra, decorso breve e meno tortuoso, e alla maggiore facilità alla colonizzazione periuretrale) (Cason et al., 2000).

L'insidia diagnostica delle IVU in età pediatrica è legata principalmente al fatto che i quadri di presentazione sono spesso aspecifici (febbre, irritabilità e vomito) e comuni ad altre condizioni acute di origine virale. Inoltre la conferma laboratoristica della diagnosi richiede come *step* iniziale la raccolta di un campione di urine incontaminato, che risulta impegnativo in pazienti che non hanno ancora raggiunto il controllo degli sfinteri. Il ritardo diagnostico e quindi il ritardato trattamento antibiotico sono responsabili del deterioramento clinico e della possibile comparsa di una cicatrice, con dati di prevalenza molto variabili riportati in letteratura (Montini et al., 2009).

Le linee guida pubblicate sull'argomento negli ultimi anni (NICE e AAP) enfatizzano l'importanza della diagnosi tempestiva microbiologicamente confermata e del trattamento nei bambini, soprattutto nell'ambito delle cure primarie, dove c'è l'evidenza che le IVU sono sottostimate (Birnie et al., 2017).

Sono in corso a tal proposito studi prospettici su ampie coorti di bambini volti a validare algoritmi diagnostici che facilitino il riconoscimento rapido e appropriato delle IVU nell'ambito delle cure primarie (Downing et al., 2012).

D'altro canto, negli ultimi anni la possibilità di utilizzare test diagnostici di primo livello nell'ambulatorio del pediatra di famiglia, l'utilizzo di farmaci antibatterici per uso orale, la continuità delle cure hanno migliorato la gestione sul territorio di gran parte dei pazienti con infezioni delle vie urinarie, limitando la necessità di ospedalizzazione e il ricorso al secondo livello solo ai pazienti più complessi.

## Eziologia e patogenesi

La gran parte dei patogeni implicati nella patogenesi delle IVU, osservate nei nostri ambulatori di Pediatria di famiglia, sono *Gram* negativi, appartenenti alla famiglia delle *Enterobacteriaceae* e di queste l'*Escherichia coli* (*E. coli*) predomina su tutte (90% dei casi in entrambi i sessi). Il *Proteus* risulta maggiormente responsabile delle IVU ricorrenti, la *Klebsiella* è isolata più frequentemente nel periodo neonatale in entrambi i sessi e, infine, lo *Pseudomonas aeruginosa* ricorre come patogeno di IVU in bambini con anomalie urogenitali e/o sottoposti a indagini strumentali invasive. Per quanto riguarda i virus, l'Adenovirus tipo 2 è responsabile della cistite acuta emorragica, infezione autolimitantesi, la cui diagnosi è agevole poiché si presenta come un quadro di disuria-pollachiuria-ematuria senza batteriuria, escludendo altre cause.

L'infezione si propaga comunemente attraverso la via ascendente e l'uretra ne rappresenta la naturale porta d'ingresso. La flora batterica intestinale è considerata la fonte abituale dei germi che causano le IVU e la loro capacità di colonizzare la zona periuretrale appare elemento importante per l'instaurarsi dell'infezione. La brevità dell'uretra nella femmina spiega la maggiore incidenza di IVU nelle bambine e le frequenti recidive (le cistiti ricorrenti sono appannaggio quasi del tutto femminili: il 60-80% dei casi) (Pattaragarn et al., 2002). I germi, favoriti dalla defecazione e dalla scarsa igiene, risalgono dal retto nell'area periuretrale, da qui alla vescica il passo è breve, si moltiplicano e/o possono risalire l'uretere fino al parenchima renale. Perché la colonizzazione avvenga sono necessari due elementi: la virulenza dei batteri e i meccanismi favorevoli o protettivi, presenti nell'ospite rispetto alle infezioni.

### Fattori di virulenza

L'*E. coli* sembra essere il germe più virulento (70% di IVU), grazie alla presenza di antigeni di superficie (O, K e H), alla resistenza al potere battericida del siero e a particolari strutture della parete, quali le "fimbrie", con le quali il germe può aderire ai recettori dell'uroepitelio.

### Meccanismi coinvolti nell'ospite

#### Favorevoli:

- malformazioni congenite o acquisite dell'apparato urinario, che favoriscono il ristagno o la risalita di urina lungo gli ureteri, come l'incoordinazione vescicale nella instabilità vescicale, la tortuosità e dilatazione degli ureteri nei reflussi di alto grado e nel megauretere, importanti dilatazioni delle pelvi renali come nelle stenosi del giunto pieloureterale, la fimosi serrata, la fusione delle piccole labbra, l'ossiuriasi, le infezioni e micosi vaginali predispongono a IVU (Pattaragarn et al., 2002);
- numero e disponibilità dei recettori per le fimbrie; i

soggetti con IVU sembrano possedere un'elevata densità di recettori specifici per ceppi di *E. coli* fimbriati (Lomberg, 1983; 1989);

- la stipsi provoca spesso uno svuotamento incompleto della vescica, dovuto a una parziale ostruzione da parte del segmento distale del retto, o RVU secondario a distorsione del trigono vescicale. La correzione della stipsi migliora la funzione vescicale e previene le IVU (O'Regan et al., 1985; Shim et al., 2009);
- una scarsa assunzione di liquidi e minzioni infrequenti, come spesso si osserva nei bambini, causano insufficiente flusso urinario e stasi urinaria vescicale, primo *step* per la colonizzazione batterica;
- la scarsa o assente educazione minzionale è ritenuta una causa non infrequente di IVU: il pediatra di famiglia deve verificare ed eventualmente sostenere i genitori nell'educare i bambini a urinare ogni 2-3 ore (nelle bambine a gambe allargate per impedire il reflusso vescico-vaginale).

#### Protettivi:

- l'allattamento al seno, ipotizzato come fattore protettivo dal rischio di IVU, poiché promuove la presenza di fattori antiadesivi nelle urine e stabilizza la flora batterica intestinale con un minor numero di enteropatogeni (Lama et al., 1997), non è stato confermato da dati più recenti di letteratura (Li et al., 2014);
- la risposta anticorpale locale mediata da IgA secretorie, che attivano il complemento e riducono l'aderenza delle fimbrie batteriche all'uroepitelio. È stato documentato che bambini con IVU ricorrenti presentano una ridotta escrezione di IgA (Lama et al., 1997; Ludvigsson, Neovius e Hammarström, 2016);
- la flora saprofitica periuretrale costituisce la prima linea di difesa contro l'IVU e di norma è rappresentata da una microflora anaerobica, in particolare lattobacilli, che ostacola la colonizzazione da parte dei coliformi patogeni. Nelle bambine, la colonizzazione di questa zona con bacilli *Gram* negativi, come può accadere dopo una prolungata terapia antibiotica, può essere causa di IVU (Lama et al., 1997).

## Clinica

Il pediatra di famiglia, nella sua pratica ambulatoriale, può trovarsi di fronte a diversi quadri sintomatologici a seconda dell'età del paziente:

- **nel neonato** un'IVU si può manifestare con un quadro drammaticamente grave, con compromissione dello stato generale, di tipo setticemico, febbre non necessariamente elevata e incostante o ipotermia, rifiuto del latte, convulsioni generalizzate, ittero prolungato, disidratazione, turbe gastroenteriche, irritabilità e segni di irritazione menin-

gea. Questo quadro impone l'invio immediato del bimbo al 2° livello per gli accertamenti e le cure del caso. Ritournerà all'osservazione del pediatra dopo la dimissione dall'ospedale per il *follow-up* clinico, urinario ed eventualmente terapeutico;

- **nel lattante** spesso i sintomi sono del tutto aspecifici: febbre, inappetenza, pallore, vomito, scarso o irregolare incremento ponderale, emissione di urine maleodoranti (tipico odore ammoniacale). La febbre, specie nei bambini piccoli costituisce spesso l'unico sintomo rilevabile e, se è elevata (> 39°C), è considerata un fattore di rischio e un *marker* specifico per un coinvolgimento del parenchima renale;
- **nel bambino più grande** (seconda e terza infanzia) la sintomatologia è più specifica: dolore addominale lombare o sovrapubico, "bruciore alla minzione", enuresi, stranguria, disuria con pollachiuria o ritenzione urinaria (globo vescicale, turbe del mitto (debole, interrotto o "poche goccioline"). Può essere presente ematuria macroscopica o microscopica, febbre, pallore e malessere generale.

## Diagnosi

Gli studi condotti nell'ambito delle cure primarie testimoniano l'alto livello d'attenzione verso le IVU; il conseguente numero di campioni di urine analizzati in bambini malati è aumentato, ma ancora non raggiunge i valori di prevalenza riportati dalla letteratura (Hay et al., 2016).

In tutti i bambini con febbre > 38°C della durata > di 24 h, senza segni di localizzazione, deve essere sospettata un'IVU e quindi è necessario eseguire un esame delle urine (AAP, 2011).

Le indagini microbiologiche per esaminare le urine richiedono tempi di attesa più o meno lunghi, in alternativa, informazioni utili si possono ottenere con un test semplice, rapido ed economico, compreso nel *self-help* dell'ambulatorio pediatrico: il *dip-stick* (striscia di plastica con piccoli quadratini di carta, *pads* imbevuti di reagenti chimici per determinate sostanze). S'immerge la striscia nelle urine per non più di 1 secondo, quindi vengono valutati i cambi di colore dell'area reattiva con quelli di una scala colorimetrica di riferimento (ponendo attenzione all'intervallo di tempo per la lettura riportato sulla confezione), per una valutazione semiquantitativa di quelle sostanze (Pasinato et al., 2012; Edefonti et al., 2015).

Si ha così la possibilità di individuare i soggetti che hanno un'alta probabilità di avere in atto un'IVU o, in caso di risultato negativo, di escluderne la diagnosi. Nella valutazione è importante il test ai nitriti che derivano dalla trasformazione dei nitrati a opera della maggior parte dei germi patogeni; affinché il test risulti positivo è necessario che i batteri siano presenti in numero significativo e per un tempo di incubazione in vescica sufficiente, circa 4 ore, (tale condizione si

verifica più facilmente nelle urine emesse al mattino) (Tamburlini, 1987; Edefonti et al., 2015). Falsi positivi si possono verificare su urine non fresche e falsi negativi in presenza di batteri che non riducono i nitrati in nitriti (*Gram* positivi e *Proteus*), oppure in presenza di urine diluite.

La rilevazione contemporanea di leucocituria accresce il valore diagnostico del test, mentre la presenza della sola leucocituria, anche se elevata, non è segno di IVU certa; i leucociti potrebbero derivare dalla vagina, potrebbero essere conseguenti a disidratazione (febbre) o a un processo infiammatorio anche in sede diversa, come nel caso di un'appendicite acuta (O'Regan et al., 1985). In media, il test per leucocituria ha una sensibilità dell'83% e una specificità del 78%, quello per i nitriti una sensibilità del 53% e una specificità del 98% (linee guida dell'AAP) (Whiting et al., 2006) [Tab. I]. Se entrambi i test sono positivi, la sensibilità si avvicina al 100%.

L'esame microscopico delle urine a fresco, metodo diagnostico poco costoso e rapido (qualche ora) permette di evidenziare la batteriuria e risulta dirimente in caso di *stick* urine dubbio con sintomatologia suggestiva di IVU. Le urine devono essere viste al MO, appena emesse, centrifugando a 1500-2000 rpm (*revolution per minute*) per 5-10 minuti, in una camera per conta leucocitaria (10 globuli per campo corrispondono a 100.000 germi per ml all'urinocoltura (Vickers et al., 1992). Le modalità per eseguire l'esame microscopico sono consultabili sul *Manuale di Nefrologia Pediatrica* (2015) e sul sito: [www.selfpediatrico.it](http://www.selfpediatrico.it).

Da tenere presente che l'IVU può essere presente anche con una bassa conta microbica in caso di elevato flusso urinario, che determina una minore permanenza dei germi in vescica, di iperosmolarità urinaria che inibisce la crescita batterica o, al contrario, di estrema diluizione delle urine, di pH molto acido o di recente trattamento antibiotico.

### Come si raccolgono le urine nel setting delle cure primarie

Ci sono 5 modalità di raccolta delle urine nei bambini: la puntura sovrapubica, il cateterismo vescicale, il mit-

to intermedio, il sacchetto assorbente nel pannolino (*nappy pad*) e l'applicazione del sacchetto perineale. Considerata la natura invasiva e le restrizioni temporali, le prime due procedure non sono raccomandate nell'ambito delle cure primarie. Il mitto intermedio resta la metodica consigliata di raccolta ma, se non è possibile effettuarla, si utilizzano le altre due metodiche.

Le linee guida NICE tuttavia affermano che mancano evidenze a supporto dell'affidabilità del sacchetto e del *nappy pad* e studi recenti confermano che nell'ambito delle cure primarie andrebbe sempre tentato di ottenere il campione mediante il mitto intermedio anche in lattanti (Birnie et al., 2017).

Recentemente sono stati descritti alcuni suggerimenti per raccogliere le urine con mitto intermedio nei primissimi giorni di vita (Herreros Fernandez et al., 2013). Il pediatra deve porre molta attenzione nell'indicare ai genitori la modalità di raccolta delle urine e le buone pratiche di igiene dei genitali nei maschi e nelle femmine, per poter ottenere un campione contaminato il meno possibile, che permetta di individuare il bambino ad alta probabilità di IVU.

Se il bambino è in condizioni generali scadenti e poco collaborante deve essere inviato in ospedale, dove verrà prelevato il campione di urine con il mitto intermedio, quando possibile, o con il catetere vescicale, o puntura sovrapubica.

Sul territorio, nella pratica ambulatoriale, nel bambino che non ha raggiunto il controllo sfinterico, è possibile ottenere un campione di urina con l'uso del sacchettino perineale per eseguire il *test rapido* con *stick* urine ed eventualmente riservare il prelievo con mitto intermedio per l'esecuzione di urinocoltura, per la conferma della diagnosi in caso di esame delle urine positivo o dubbio. Il mitto intermedio è una metodica non sempre facile, che richiede un po' di pazienza da parte dei genitori ma si è dimostrata attendibile, mentre l'utilizzo del sacchetto perineale, tuttora controverso, è consentito nelle raccomandazioni italiane, sottolineando l'importanza di un'accurata raccolta (metodo accettabile ma di seconda scelta, secondo Whiting, 2006).

Le modalità di raccolta delle urine mediante sacchet-

**Tabella I.** Interpretazione dello *stick* urine (da Montini et al., 2009, mod.).

Nitriti positivi Esterasi leucocitaria positiva	Alta probabilità di IVU	Eseguire urinocoltura e iniziare terapia antibiotica empirica
Nitriti positivi Esterasi leucocitaria negativa	Alta probabilità di IVU	Eseguire urinocoltura e iniziare terapia antibiotica empirica
Nitriti negativi Esterasi leucocitaria positiva	Dubbio	Eseguire esame microscopico delle urine se batteriuria positiva o sintomi specifici di IVU. Eseguire urinocoltura e iniziare terapia antibiotica empirica
Nitriti negativi Esterasi leucocitaria negativa	No IVU	Ricerca diagnosi alternative

**Tabella II.** Scheda-genitori: istruzioni di raccolta di un campione di urine con sacchetto (da *Diagnostica ambulatoriale*, 2012, mod.).

Utilizzare un blando detergente, pulire accuratamente la zona genitale senza sfregare e con movimenti diretti sempre dall'avanti all'indietro.
Asciugare tamponando.
Applicare il sacchetto (esistono modelli differenti per maschio o femmina).
Se il bambino urina entro mezz'ora, staccare il sacchetto e raccogliere l'urina nella provetta (meglio se aspirandola con l'ausilio di una siringa sterile), oppure consegnare direttamente il sacchetto contenente l'urina entro un'ora dal prelievo.
Se dopo mezz'ora il bambino non ha ancora urinato, staccare il sacchetto, buttarlo via e applicarne uno nuovo, ripetendo le operazioni precedentemente descritte.
Consegnare il campione entro 1 ora; se fosse necessario più tempo, conservarlo in frigorifero per non più di 4 ore.

to sono riassunte in Tabella II. Un consiglio pratico è quello di allattare il bambino appena sveglio (verosimilmente ha già prodotto la prima minzione durante il risveglio) per idratarlo, se l'attesa dovesse protrarsi più del dovuto, si consiglia di bagnare i piedini o la zona sopravescicale con acqua tiepida. Questa manovra stimola la contrazione del detrusore, che provoca la minzione (Edefonti et al., 2015).

Pertanto nel sospetto di IVU è necessario eseguire uno *stick* delle urine: se negativo possiamo escludere un'IVU, se positivo o dubbio, è indispensabile un'urinocoltura per la conferma della diagnosi e della terapia specifica. Inoltre l'urinocoltura sarà di aiuto anche in quei casi in cui, dopo 2-3 giorni dall'inizio del trattamento, vi sia persistenza dei sintomi generali e della febbre, e si possa quindi ipotizzare un germe diverso dall'*E. coli* o la presenza di resistenza all'antibiotico utilizzato. Si considera positiva un'urinocoltura che dimostra la crescita di un solo germe con numero di colonie > 100.000 cfu/ml, se le urine sono state raccolte con il mitto intermedio, > 10.000 cfu/ml con cateterismo vescicale (AAP, 2011).

### Esami ematici

Sulla base delle linee guida e della letteratura recente l'esecuzione di esami ematici quali la PCR e la conta dei globuli bianchi, contrariamente al passato, non sono ritenuti utili e affidabili per stabilire la localizzazione dell'IVU (NICE 2007)[grado B] quanto invece il dosaggio della pro-calcitonina (PCT), il cui l'aumento (valori > a 0,5 ng/ml) ha un'elevata accuratezza nell'evidenziare IVU severe con interessamento del parenchima (Buzzetti et al., 2006), permettendo altresì di individuare i casi a rischio di RVU.

### Diagnostica strumentale

L'utilità di eseguire un'ecografia dell'apparato urinario dopo un primo episodio di IVU è oggi supportata da una raccomandazione di grado C poiché, pur essendo in grado di fornire informazioni su sede, forma e struttura del rene, morfologia delle vie urinarie (Huang et al., 2008), non è sufficiente a escludere RVU di grado non elevato, non dà informazioni sulla funzionalità renale, né permette di escludere la presenza di cicatrici renali. Il fatto di essere non invasiva, largamente disponibile e di costo accettabile ne fa uno strumento largamente richiesto, anche se l'affidabilità diagnostica, purtroppo, risulta essere operatore dipendente.

L'ecografia, se eseguita da un esperto, in un bambino con IVU febbrile, dopo pochi giorni dall'episodio acuto, dà utili informazioni su eventuali dilatazioni delle vie escrettrici, su una diminuzione o aumento delle dimensioni renali, prima di passare a eventuali esami più invasivi.

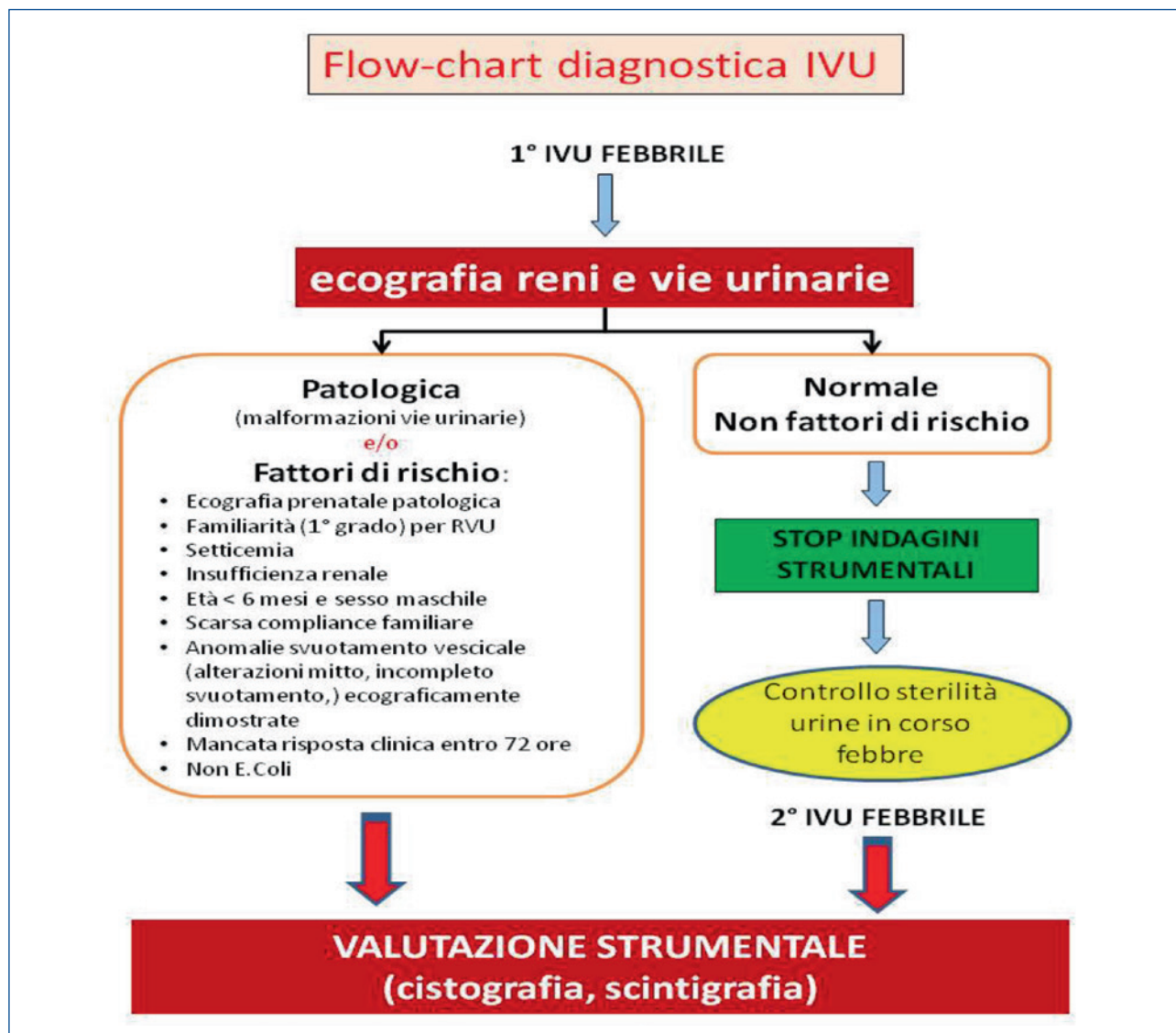
In termini di *outcome* eseguire un'ecografia a distanza di 6-8 settimane può essere utile per escludere la persistenza, oltre la fase acuta, di alterazioni transitorie, secondarie alla flogosi (AAP, 2011).

Se l'ecografia renale è normale e non vi sono fattori di rischio associati (familiarità, età < 6 mesi, scarsa *compliance* ecc.), non sussistono le indicazioni a ulteriori indagini strumentali (grado B) (Fig. 1).

Invece un'ecografia renale patologica e/o fattori di rischio associati costituiscono indicazione per lo studio morfologico delle vie urinarie e del rene (cistografia e scintigrafia (grado B) (Montini et al., 2009; AAP, 2011).

### Terapia

La maggior parte degli autori concorda nell'intervento terapeutico con antibiotico quanto più precocemente possibile, subito dopo aver raccolto il campione di urine, in base al sospetto clinico, alla positività dello *stick* urine o dell'esame microscopico. Ne consegue che verrà iniziata una terapia empirica in attesa della risposta dell'urinocoltura e dell'antibiogramma (Bryce et al., 2016). La tempestività terapeutica è importante per l'eradicazione dell'infezione, per la prevenzione di una possibile batteriemia (specie nei neonati e lattanti) e per migliorare le condizioni cliniche del bambino. In merito all'efficacia della terapia iniziata precocemente come prevenzione delle sequele a lungo termine vi sono dati molto contrastanti in letteratura (Montini, 2009). Dati recenti riportano ancora l'importanza della tempestività della terapia e di come la durata della febbre oltre le 72 ore prima del trattamento sia un fattore significativamente predittivo dello sviluppo di cicatrici renali (Shaikh et al., 2016; Kyriaki et al., 2017). Altri autori, invece, sottolineano come i fattori genetici (la displasia preesistente, la suscettibilità individuale al danno renale) giochino un ruolo più importante rispetto ai fattori acquisiti (infezioni) nell'evoluzione del danno renale (Smellie et al., 2001; Hewitt, 2008).



**Figura 1.** Flow chart diagnostica IVU (da Montini et al., 2009, mod.).

In attesa dei risultati dell'antibiogramma è necessario procedere dunque a instaurare una terapia antibiotica empirica, con farmaci che abbiano un ampio spettro di azione sui patogeni responsabili delle IVU, una buona penetrazione nel tessuto renale, facilità di somministrazione, scarsi effetti collaterali e buona palatabilità.

Gli antibiotici che soddisfano queste caratteristiche sono l'amoxicillina con acido clavulanico e le cefalosporine di terza generazione. Nelle ultime linee guida si ribadisce, nelle forme di IVU non complicate, la parità di effetti tra la somministrazione orale e quella parenterale dell'antibiotico (grado A), in merito al tempo di defervescenza, recidiva dell'infezione, incidenza di cicatrici renali a 6-12 mesi (grado A). La terapia parenterale è da riservare alle IVU complicate (aspetto settico, vomito, febbre settica o > 40°C, disidratazione di grado medio o severo, scarsa compliance).

Non ci sono dati a favore di una terapia di lunga durata (14 giorni), in genere vengono ritenuti ragionevoli

e sufficienti 7-10 giorni per eradicare l'infezione nella maggior parte dei pazienti trattati (Montini et al., 2009).

In presenza di mancata risposta alla terapia antibiotica instaurata entro 72 ore, con persistenza della febbre, è giusto ipotizzare un'eventuale resistenza all'antibiotico utilizzato e/o un'infezione urinaria atipica, che frequentemente sottende un reflusso vescico-ureterale. Il bambino in questa situazione richiede una valutazione più approfondita presso il centro di riferimento.

Sarà cura del pediatra informare la famiglia, dopo un episodio di IVU, sul programma diagnostico, di sorveglianza e sul comportamento sanitario (esecuzione *stick* urine e urinocoltura) da tenere in caso di episodi febbrili senza altra causa apparente.

Un'attenzione particolare dovrà essere riservata alla famiglia con scarsa affidabilità, per evitare il *drop out* di un bambino a rischio.

## Profilassi

Dopo un primo episodio di IVU, secondo le recenti raccomandazioni dell'AAP (2011), non è utile instaurare una profilassi antibiotica di *routine* (grado A), in quanto non ci sono evidenze che questa possa ridurre il rischio di gravi conseguenze: ipertensione arteriosa, compromissione della funzione renale, insufficienza renale cronica, lesioni parenchimali (*scars*), rallentamento della crescita del bimbo (Jodal et al., 2006; Nagler et al., 2011; *The RIVUR Trial Investigators*, 2014). È opinione condivisa che una profilassi antibiotica, in mono-somministrazione giornaliera debba essere intrapresa in casi selezionati:

- nelle IVU ricorrenti (> 3 episodi di pielonefrite entro 12 mesi) (William et al., 2011);
- nei neonati e/o lattanti dopo la terapia dell'episodio acuto in attesa degli accertamenti strumentali (cistografia minzionale radio isotopica, radiologia o cistosonografia);
- nei RVU di grado inferiore al terzo in caso di infezioni urinarie frequenti (> 3 episodi in 6 mesi o 4 episodi in 1 anno). Nei maschi valutare ed eventualmente considerare il trattamento della fimosi (AAP, 2011).

## Quando ricoverare

Il ricovero sarà indicato in caso di:

- neonato e lattante inferiore ai 90 giorni di vita;
- quadro clinico severo (sepsi, disidratazione, vomito);
- famiglia inaffidabile;
- mancato sfebbramento dopo 3 giorni di terapia antibiotica mirata.

## Conclusioni

Le IVU rappresentano, ancora oggi, una vera e propria sfida di diagnosi e trattamento per le cure primarie pediatriche. L'incidenza, la variabilità con cui si manifestano clinicamente, la ricorrenza, le problematiche di *imaging*, nonché la strategia terapeutica fanno sì che le IVU siano oggetto di grande interesse scientifico testimoniato dalle diverse linee guida redatte in tutto il mondo. Data la complessità dei meccanismi patogenetici delle IVU si rende imperativa una diagnosi tempestiva al fine di iniziare una terapia adeguata che possa eradicare l'infezione, limitare la risposta infiammatoria dell'organismo e impostare un corretto percorso diagnostico terapeutico.

## Box di orientamento

### • Cosa sapevamo prima

Un trattamento antibiotico tempestivo veniva ritenuto necessario oltre che per l'eradicazione dell'infezione, la prevenzione di una possibile batteriemia (soprattutto nei primi mesi di vita), il miglioramento delle condizioni cliniche, l'eliminazione dei sintomi, anche per ridurre l'incidenza di sequele a lungo termine. La profilassi antibiotica nei bambini portatori dei vari gradi RVU è stata utilizzata in passato, in alternativa o in attesa dell'intervento chirurgico, nell'ipotesi che prevenendo le recidive di infezione urinaria si potesse prevenire il danno al parenchima renale e la sua progressione. La diagnosi di IVU sintomatica ha comportato l'esecuzione di accertamenti invasivi e un *follow-up* prolungato giustificati da un ipotizzato ruolo nel determinare un danno renale.

### • Cosa sappiamo adesso

I dati più recenti sottolineano che un trattamento antibiotico precoce della pielonefrite acuta in lattanti e bambini potrebbe non avere un effetto significativo sulla riduzione dell'incidenza delle cicatrici renali. Oggi il danno renale appare sempre più legato alla displasia più che alla ricorrenza delle infezioni. Alcuni recenti RCT sembrano evidenziare che la profilassi antibiotica non ridurrebbe in maniera significativa il rischio di recidiva di IVU e non modificherebbe la progressione del danno renale.

### • Quali ricadute sulla pratica clinica

Importanza di eseguire con accuratezza l'esame delle urine e urinocoltura per porre diagnosi di infezione delle vie urinarie e di ricercarla nel bambino piccolo febbrile, senza segni di localizzazione.

Si raccomanda un atteggiamento meno ansioso (non supportato da EBM) dei medici e della famiglia nei confronti delle recidive di IVU febbrili. Resta importante la necessità di una diagnosi e di un trattamento adeguato e tempestivo; la durata della febbre oltre le 72 ore prima del trattamento è un fattore predittivo dello sviluppo di cicatrici renali.

La profilassi antibiotica delle recidive viene riservata a situazioni particolari, poiché non ci sono evidenze in letteratura di un effetto favorevole della profilassi antibiotica nelle IVU.

Limitare gli esami strumentali di secondo livello a una fascia di bambini considerata più a rischio di uropatia malformativa associata.

## Bibliografia

American Academy of Pediatrics. *Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children*. Pediatrics 2011;128:595-610.

\*\*\* Riassume le raccomandazioni su diagnosi, terapia, profilassi.

Birnie K, Hay AD, Wootton M, et al. *Comparison of microbiological diagnosis of urinary tract infection in young children by routine health service laboratories and a research laboratory: diagnostic cohort study*. PLoS One 2017;12:e0171113.

Buzzetti R, Cannavò RC, Fiammengo P, et al. *Nuove opportunità diagnostiche in pediatria: la pro-calcitonina*. Prospettive in Pediatria 2006;36:11-22.

Bryce A, Hay AD, Lane IF, et al. *Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by Escherichia coli and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2016;352:i939.

Cason DI, Carter BS, Bhattia J. *Can circumcision prevent recurrent urinary tract infections in hospitalized infants?* Clin Pediatr 2000;39:699-703.

Edefonti A, Picca M, Verrina E. *Manuale di nefrologia pediatrica*. Bologna: Esculapio 2015.

\*\*\* Sono descritte le modalità di esecuzione e interpretazione dell'esame delle urine e le raccomandazioni su diagnosi, terapia, profilassi.

Hay AD, Sterne JA, Hood K, et al. *Improving the diagnosis and treatment of urinary tract infection in young children in primary care: results from the DUTY Prospective Diagnostic Cohort Study*. Ann Fam Med 2016;14:325-36.

Hedlerstein S. *Urinary tract infections. Old and new concepts*. Ped Clin North Amer 1995;42:1433-57.

Herreros Fernández ML, González Merino N, Tagarro García A, et al. *A new technique for fast and safe collection*. Arch Dis Child 2013;98:27-9.

\* Sono riportate alcune indicazioni pratiche per favorire la raccolta delle urine con mitto intermedio nei neonati.

Hewitt IK, Zucchetta 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;122:486-90.

\*\* Lo studio analizza l'insorgenza di cicatrici renali in rapporto all'inizio della terapia antibiotica. La proporzione di bambini che sviluppa cicatrice renale aumenta solo dopo il terzo giorno di febbre.

Huang H, Lai Y, Tsai IJ, et al. *Renal ultrasonography should be done routinely in*

*children with first urinary tract infections*. Urology 2008;71:439-43.

Karavanaki KA, Soldatou A, Koufadaki AM, et al. *Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring*. Acta Paediatrica 2017;106:149-54.

\*\* Ripropone l'importanza di ricercare l'infezione delle vie urinarie per una terapia tempestiva e come la durata della febbre oltre le 72 ore prima del trattamento sia un fattore predittivo dello sviluppo di cicatrici renali.

Jodal U, Smellie JM, Lax H, et al. *Ten year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the international reflux study in children*. Pediatric Nephrol 2006;21:785-92.

\*\* La profilassi antibiotica di routine non sembra ridurre il rischio di gravi conseguenze: ipertensione arteriosa, della funzione renale, insufficienza renale cronica, lesioni parenchimali (scars), rallentamento della crescita.

Lama G, Esposito Salsano M. *Infezioni delle vie urinarie*. In: *Nefrologia pediatrica*. Milano: UTET 1999, pp. 21-30.

Lomberg H, Hanson LA, Jacobsson B, et al. *Correlation of P blood group, vesicoureteral reflux, and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis*. N Engl J Med 1983;308:1189-92.

Lomberg H, Edén CS. *Influence of P blood group phenotype on susceptibility to urinary tract infection*. FEMS Microbiol Immunol 1989;1:363-70.

Montini, Ammenti A, Cataldi G, et al. *Le infezioni febbrili delle vie urinarie. Raccomandazioni di consenso per la diagnosi, il trattamento e il follow-up in bambini di età compresa fra 2 mesi e 3 anni*. Medico e Bambino 2009;6:359-70.

\*\*\* Riassume le raccomandazioni di Si-NePe su diagnosi, terapia, profilassi, con particolare attenzione anche alle problematiche della gestione sul territorio.

Nagler EV, Williams G, Hodson EM, et al. *Interventions for primary vesicoureteric reflux*. Cochrane Database Syst Rev 2011;(6):CD001532.

\*\*\* La revisione sistematica ha evidenziato che la profilassi antibiotica a lungo termine non riduce significativamente le recidive di infezione delle vie urinarie nei soggetti con reflusso vescico-ureterale.

National Institute for Health and Clinical Excellence. *Urinary tract infection in children: diagnosis treatment and long term management*. NICE Clin Guid 2007;54.

\*\*\* Riassume le raccomandazioni su diagnosi, terapia, profilassi.

O'Brien K, Edwards A, Hood K, et al.

*Prevalence of urinary tract infection in acutely unwell children in general practice: a prospective study with systematic urine sampling*. Br J Gen Pract 2013;63:e156-64.

O'Regan S, Yazbeck S, Schick E. *Constipation, bladder instability, urinary tract infection syndrome*. Clin Nephrol 1985;23:152-4.

Pasinato A, Picca M, Reggiani L. *Diagnostica ambulatoriale. Guida pratica per il pediatra*. Milano: Hippocrates 2012.

\*\*\* Sono descritte le modalità di esecuzione e i criteri di interpretazione degli esami diagnostici nell'ambulatorio del pediatra di famiglia.

Pattaragarn A, Alon US. *Urinary tract infections in childhood*. Min Ped 2002;54:401-13.

Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, et al. *Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring*. JAMA Pediatr 2016;170:848-54.

\*\* Ripropone l'importanza di ricercare l'infezione delle vie urinarie per una terapia tempestiva, per ridurre il rischio di cicatrici renali.

Shim YH, Lee JW, Lee SJ. *The risk factors of recurrent urinary tract infection in infants with normal urinary system*. Pediatr Nephrol 2009;24:309-12.

Smellie JM, Barrott TM, Chatter C. *Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy a randomised trial*. Lancet 2001;257:1329-33.

\*\* Viene sottolineato che i fattori genetici (come la displasia preesistente) sembrano giocare un ruolo più importante rispetto ai fattori acquisiti (infezioni) nell'evoluzione del danno renale.

Tamburlini G, Ciana G, Canciani G. *Il self help diagnostico nell'ambulatorio pediatrico*. Medico e Bambino 1987;6:11-5.

The RIVUR Trial Investigators. *Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux*. N Engl J Med 2014;370:2367-76.

Vickers D, Ahmad T, Coulthard MG. *Diagnosi precoce delle infezioni delle vie urinarie*. Stampa Medica 1992:71-4.

Whiting P, Westwood M, Bojke L, et al. *Clinical and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and evaluation of UTI in children: a systematic review and anatomical model*. Health Techn Assess 2006;10:36.

Winberg J, Bollgren J. *Clinical pyelonephritis and focal scarring. A selection review of pathogenesis, prevention and prognosis*. Ped Clin North Amer 1982;29:814.

## Corrispondenza

**Angela Maria Pittari**

Pediatra di famiglia, via degli Scardassieri 181, 50019 Sesto Fiorentino (FI) - E-mail: angelapittari@libero.it