

Dagli anni Settanta in poi il problema dell'infezione urinaria, della pielonefrite e del reflusso è stato oggetto di attenzione, di studi e di interventi diagnostico-terapeutici su larga scala, con un accumulo di esperienze e conoscenze che, pur con qualche incertezza su singoli punti, aveva consentito di raggiungere una sostanziale unanimità su asserzioni apparentemente certe:

- la pielonefrite acuta (PNA) è causa potenziale di nefropatia, di ipertensione e di insufficienza renale;
- questo rischio è particolarmente alto se la nefropatia è associata a reflusso, per cui il reflusso vescico-ureterale (RVU) va cercato e identificato fin dalla prima infezione;
- i bambini con RVU e/o con infezioni alte ricorrenti vanno sorvegliati (controlli frequenti delle urine) e protetti (profilassi antibiotica).

In questi ultimi anni tuttavia le nuove conoscenze sulla patogenesi della PNA e sui diversi tipi di RVU, da una parte, e l'utilizzazione di metodiche scintigrafiche per localizzare l'infezione e per stabilirne gli esiti, dall'altra, hanno finito per mettere in discussione i vecchi protocolli diagnostici che incentravano lo studio delle vie urinarie nell'identificazione del RVU, facendoci capire che^{1,2}:

- le pielonefriti avvengono anche in assenza di reflusso;
- la presenza del reflusso non è sempre determinante nel causare la pielonefrite;
- solo una parte molto piccola dei bambini con PNA e RVU andranno incontro a nefropatia da reflusso o almeno a una nefropatia clinicamente rilevante;
- una parte dei bambini con RVU, quasi esclusivamente maschi, sono già probabilmente "segnati" prima della nascita da una displasia renale;
- la ricerca del RVU e la sorveglianza dei bambini con reflusso sono state probabilmente eccessive.

Caduti gli imperativi iniziali, trovare la giusta via di mezzo, e specialmente decidere da caso a caso l'iter diagnostico, può essere paradossalmente più difficile che adeguarsi a una disciplina data da protocolli rigidi, pur se "invasivi". Ci è sembrato che la semplicità didattica di un ABC possa essere adatta a riordinare il messaggio e a facilitare la sua lettura.

Le pielonefriti sono tutte eguali?

Evidentemente no. Tutte, o quasi, decorrono con febbre alta, spesso (ma non sempre) con VES e PCR elevate, leucocituria e ovviamente batteriuria, ma solo in una parte dei casi l'infezione interessa anche il parenchima renale, superando il confine della

La pielonefrite

LEOPOLDO PERATONER¹, PAOLO PECILE², FRANCO PANIZON³

¹Az. Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", UO di Pediatria, Pordenone

²Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università di Udine

³Clinica Pediatrica dell'Università di Trieste, IRCCS "Burlo Garofolo"

mucosa pelica (sarebbe più corretto parlare di "pielite" se questo non avviene), risalendo lungo i deferenti (reflusso intra-renale) e diffondendosi nell'interstizio. Forse solo queste ultime forme meriterebbero di essere chiamate "pielonefrite", ma cambiare nomi e abitudini legate al nome è troppo difficile e, forse, poco importante dal punto di vista pratico. Quindi continueremo a parlare di pielonefrite per tutte le infezioni alte del tratto urinario, anche se ora sappiamo che sono solo le forme con interessamento renale che, soprattutto se l'infezione non viene curata rapidamente o recidiva, portano alla cicatrice ("scar"), ed eventualmente alle sue conseguenze. Solo quando coesiste un RVU, sarebbe corretto definirla "nefropatia da reflusso", riservando alla forma senza reflusso la definizione di "nefropatia post-pielonefritica".

C'è un modo per distinguere le pielonefriti con lesione parenchimale dalle forme pielitiche semplici?

Un modo certo su cui attualmente tutti sono d'accordo è la scintigrafia renale, con DM-SA³. Si tratta di un radionuclide che viene captato dal parenchima renale disegnandone la forma. In caso di localizzazione

dell'infezione nel parenchima renale l'edema flogistico riduce focalmente la captazione del radionuclide (generalmente ai poli). Più raramente la captazione del radiofarmaco è diffusamente ridotta in tutto il rene, segno di un interessamento infiammatorio di tutto il parenchima renale. A distanza dall'infezione, l'eventuale cicatrice ("scar") altera il profilo del rene e talvolta ne riduce le dimensioni che invece nella fase acuta non sono ridotte.

Un secondo modo certamente più grossolano, o meglio più operatore-dipendente, è l'ecografia: in fase acuta, può documentare, in presenza di lesione parenchimale (per capirci, dove c'è l'ipocaptazione alla scintigrafia), un aumento delle dimensioni del rene o una alterazione focale della ecogenicità (Figure 1 e 2). Se il rene è displasico, o se ha già subito in passato lesioni con esito in cicatrice, possiamo trovare un rene più piccolo o dismorfico⁴.

Il terzo modo, più semplice, ma la cui validità è ancora da confermare, è basato sul dosaggio di una "nuova" proteina della flogosi, la procalcitonina (PCT). Si tratta di un indice di flogosi che sarebbe più specifico, e/o meno sensibile, della CRP; il suo aumento indicherebbe una infezione batte-

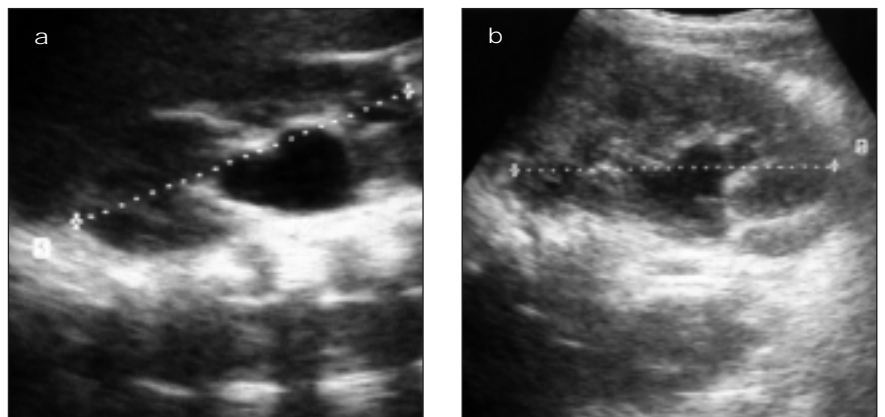


Figura 1. Ecotomografia: significatività delle alterazioni morfologiche.

a) Esito di pielonefrite: polo inferiore decapitato con dilatazione pelica (scar al polo inferiore).

b) Nefropatia da reflusso con pielonefrite in fase attiva: dimensioni complessive normali o appena aumentate; dilatazione calico-pelica, assottigliamento del parenchima al polo inferiore.

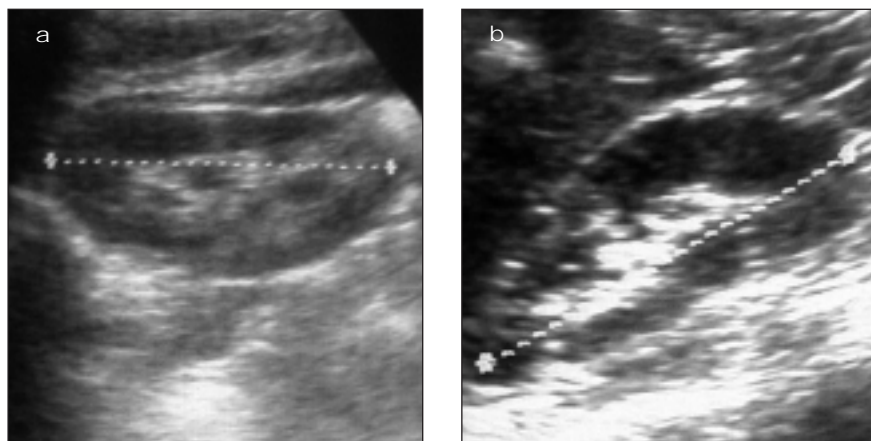


Figura 2. Ecotomografia: significatività delle dimensioni del rene.

a) Il rene ha dimensioni armonicamente ridotte (rene grinzoso armonico, forse displasico).
b) Rene controlaterale di aspetto e dimensioni normali.

rica "importante" e, nel caso della PNA, un'infezione con interessamento del parenchima renale⁵. È stata rilevata una correlazione altamente significativa tra il livello della PCT e la positività dell'esame scintigrafico con DMSA, mentre la correlazione è molto più debole per la CRP e nulla con la conta leucocitaria⁵.

Al momento attuale la diagnosi scintigrafica di pielonefrite non modifica gli schemi di comportamento, né terapeutico né diagnostico, di cui diremo poi. Questo soprattutto se ci sono buone garanzie di una adeguata compliance da parte della famiglia.

Tuttavia, se venisse confermato, come alcuni dati fanno intravedere, che la negatività del DMSA in fase acuta alla prima infezione rende molto improbabile l'interessamento parenchimale in corso di infezioni successive, e quindi il rischio di scar, la scintigrafia con il DMSA in fase acuta potrebbe guadagnare un suo "nuovo" razionale e rendere non necessaria l'esecuzione della cisto-uretrografia.

Alternativamente, se venisse determinato con ragionevole sicurezza un cut-off per il livello di procalcitonina al di sotto del quale l'interessamento parenchimale potesse venire escluso, basterebbe questo dato, più semplice da ottenere, per discriminare i casi a rischio (da sottoporre a cisto-uretrografia) da quelli non a rischio.

Se la scintigrafia con DMSA o l'ecografia vengono effettuati a infezione superata, questi due esami possono dire ugualmente qualcosa?

Come già accennato prima, ci dicono entrambi, con un'approssimazione che rasenta la certezza con il DMSA, se una lesione c'è stata. Con entrambe le tecniche (ma l'e-

cografia è operatore-dipendente) si riconoscono il rimpicciolimento e la deformazione della massa renale (Figure 2 e 3); nella valutazione dello scar o della displasia sembra esserci una correlazione molto stretta tra dimensioni del rene (misurazione del diametro longitudinale massimo) ed entità del danno funzionale.

Con la scintigrafia si può valutare l'uptake esatto del radiofarmaco per ciascun rene; tale valore, pur non essendo sovrapponibile al filtrato glomerulare, può rappresentare un dato di partenza per un successivo monitoraggio funzionale. Un dato quasi sovrapponibile al DMSA si ottiene con il MAG-3, che ha inoltre il vantaggio di poter valutare anche la fase di escrezione e di eliminazione del radiofarmaco^{3,4}.

Che cos'è la displasia renale, il cui destino e il cui riconoscimento si intrecciano a quelli della pielonefrite?

Dal momento che si associa quasi sempre al reflusso, è probabilmente il frutto di un importante reflusso presente in utero. Forse è il risultato di un contemporaneo difettoso sviluppo del nefrone e della gemma uretrale, o forse di un reflusso a elevata pressione in utero, nella fase della nefrogenesi. Probabilmente è la condizione che più fa-

cilmente è alla base del reflusso pielo-renale e, in concomitanza con l'infezione, la flogosi parenchimale e il successivo "scar" con peggioramento del danno. Solo l'istologia, e non gli esami di immagine, possono distinguere questa displasia, frutto di un reflusso sterile prenatale, da uno "scar"⁶ (Tabella I).

Il perché questo avvenga quasi esclusivamente nei maschi non è del tutto chiarito, ma è così.

C'è qualcosa di specifico, nella morfologia del rene e della papilla, che rende più facile l'infezione parenchimale e lo scar?

Sì, la forma della papilla. Nei reni ci sono due tipi di papille: le papille semplici, che presentano orifizi situati su una superficie convessa e si chiudono in caso di aumento della pressione endopielica, e le papille composte, che drenano due o più lobuli e presentano orifizi rotondeggianti situati su una superficie concava, favorendo così il reflusso pielo-renale (Figura 4). Le papille composte o refluenti sono disposte generalmente ai poli, ed è proprio ai poli che vengono documentati scintigraficamente gli scar. Se uno non ha le papille composte, difficilmente farà la pielonefrite; mentre se le ha, in corso di infezione urinaria, molto probabilmente farà la localizzazione parenchimale, e la farà alla prima infezione.

Che cos'è il "big bang"?

La teoria del "big bang" è proprio questa: è il primo "bang", che apre le strade ai piccoli "bang" successivi; questi, se non riconosciuti o non correttamente trattati, distruggono quello che resta di buono nel rene, e portano a una nefropatia da reflusso evolutiva. Quando si parte già con un danno funzionalmente grave, l'evoluzione verso la perdita di funzione avviene anche in assenza di episodi infettivi successivi. Il che vuol dire, di conseguenza, che quelli che fanno la flogosi parenchimale e l'eventuale scar, o che hanno già, alla prima infezione diagnosticata, dei segni di "minus" all'eco e/o alla scintigrafia, sono da considerare al rischio, specialmente se hanno anche un reflusso. Sono questi i bambini quindi da

ISTOLOGIA DI 36 RENI NEFRECTOMIZZATI
PER UNA GRAVE NEFROPATIA DA REFLUSSO

	n. reni	displasia	scar focale	scar diffusa
Maschi	30	19 (63%)	24 (80%)	0
Femmine	6	0	2	4

Tabella I. Evidente differenza tra maschi e femmine sia per il numero assoluto dei reni grinzosi che si sono dovuti togliere chirurgicamente (30 vs 6), sia per il riscontro di displasia associata a reflusso (19 vs 0), sia, infine, per l'evidenza di scar focale associato a reflusso e displasia (24 vs 2).

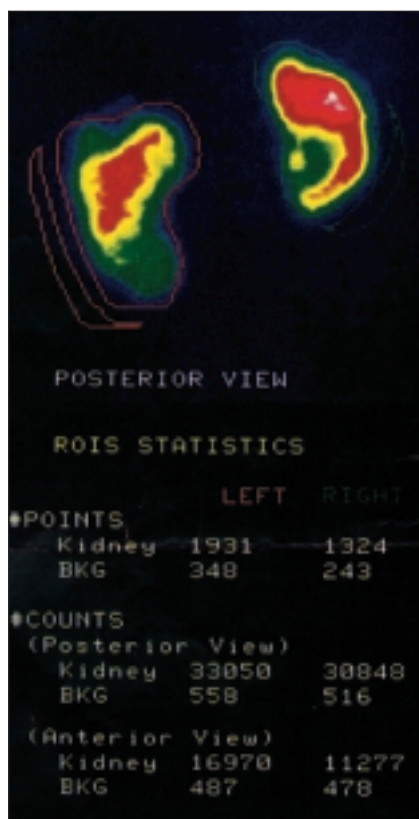


Figura 3. Scintigrafia renale con DMSA: evidenti aree ipocaptanti a livello del polo superiore del rene sinistro e del polo superiore e margine laterale del rene destro. Uptake rene sinistro 57%; rene destro 43%.

studiare più aggressivamente, "fino in fondo", e poi da seguire a lungo e in qualche modo da ... proteggere.

Da tutto quanto abbiamo detto finora emerge come la pielonefrite sia il risultato di molti fattori (età, sesso, tipo di germe, papille, entità della risposta dell'ospite), dei quali il RVU resta ancora il più importante, ma non ne rappresenta il prerequisito necessario.

Ci sono molte differenze, per quanto riguarda la storia naturale, il rischio di infezione, e la prognosi, tra maschio e femmina?

Sì, il maschio può avere la displasia associata al reflusso prenatale, e quindi è più esposto a una evoluzione svantaggiosa, soprattutto se si infetta dopo la nascita. In questo caso lo scar post-infiammatorio si sovrappone alla displasia.

La femmina non ha, di regola, la displasia; ma in compenso è molto più a rischio di infettarsi del maschio, che dopo l'anno, protetto dalla, sia pure relativa, lunghezza del pene, non si ammala praticamente più (la

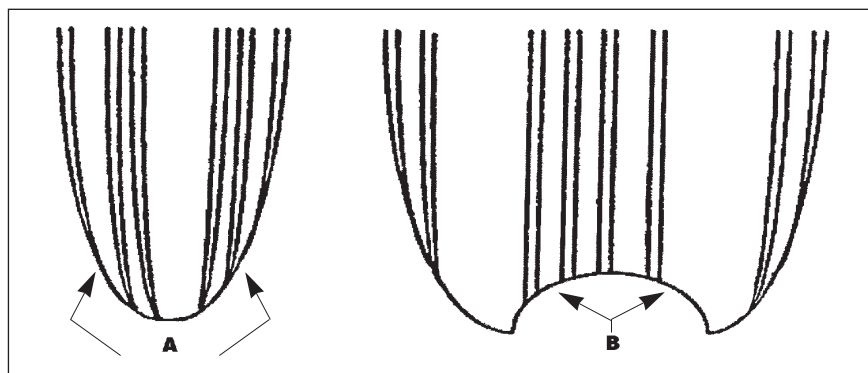


Figura 4. Differente morfologia delle papille e differente rischio di reflusso pielorenale: A) papilla normale, convessa (conica) non refluyente per l'effetto valvola esercitato dalla pressione dell'urina nel calice. B) Papilla concava, biconica, per fusione di due papille semplici contigue, refluyente per l'effetto anti-valvola esercitato dall'urina nel calice. NB: La presenza di papille concave è un fattore di rischio primario; la morfologia a clava dei calici secondaria a pielonefrite è un fattore di rischio secondario, che facilita successive pielonefriti.

pielonefrite è sempre ascendente). Tuttavia la prevalenza della lesione renale è nel complesso molto più rara nella femmina⁶ (Tabella I). Allo stato attuale delle cose dunque risulta molto più rilevante, dal punto di vista statistico e prognostico, quello che succede in utero, e quindi la displasia nel maschio, che non quello che succede dopo la nascita, lo scar post-pielonefritico nella femmina.

Ma il reflusso facilita l'infezione?

Sì, se è un reflusso abbastanza importante da causare un residuo post-minzionale; ma questo, come abbiamo già sottolineato, non vuol ancora dire che si verifichi una vera pielonefrite, che è condizionata più dalla conformazione della papilla e/o da una precedente displasia che dal RVU stesso. Se quanto detto finora è vero, sembra logico dedurre che la cistografia non andrebbe fatta a tutti i bambini con PNA. Potrebbero essere selezionati per questo esame solo i bambini con evidente interessamento parenchimale (in fase acuta e/o come esito in scar) che sono probabilmente i soli bambini a rischio⁷.

Se venissero confermati i dati sulla PCT, avremmo rapidamente a disposizione un marker di interessamento parenchimale, con il quale si selezionerebbero fino dalla prima infezione i bambini da studiare e da seguire con attenzione.

E la presenza del prepuzio è un fattore di rischio? È vero che la circoncisione elimina il rischio di infezione nel maschio?

È vero. L'infezione urinaria (cistite, e successiva, eventuale pielonefrite ascendente) è sempre preceduta da una colonizzazione peri-uretrale, nel maschio come nella femmina. Nel maschio, che è relativamente

protetto dalla lunghezza dell'uretra rispetto alla femmina, l'infezione è facilitata dalla presenza del prepuzio. La probabilità di infettarsi del maschio circonciso nel primo anno di vita è incomparabilmente più bassa che non nei non circoncisi, e si avvicina allo zero⁸. Questo non vuol dire, come vorrebbero molti chirurghi e pediatri negli Stati Uniti, che la circoncisione, è abbastanza evidente, vada fatta a tutti a scopo profilattico, ma è certo che rappresenta un intervento concretamente protettivo nel bambino a rischio (pielonefriti ricorrenti + scar + reflusso).

Fino a ieri si mettevano in profilassi antibiotica tutti i bambini che avevano avuto una pielonefrite e nei quali fosse stato trovato un reflusso. E oggi?

Per un certo periodo si era stabilito di mantenere la profilassi fino a che il reflusso non fosse scomparso, anche se poi i tempi della profilassi erano stati progressivamente abbreviati; oppure si decideva di correggere chirurgicamente il reflusso.

Oggi, l'utilità della profilassi indiscriminata è messa in dubbio da molti "esperti", anche se i pareri non sono del tutto unanimi. Quello che sappiamo è che non esiste alcuna dimostrazione controllata su questa prassi, e questo viene da molti considerato un obiettivo prioritario della ricerca clinica in questo campo. Probabilmente la maggior parte dei bambini non ha vantaggio dal fare la profilassi, perché non ricadrebbero in ogni caso^{1,2,9,10}.

Razionalmente sembrerebbe indicata solo nel bambino piccolo con reflusso e con danno parenchimale (scar), soprattutto quando questo è bilaterale. La durata di un anno potrebbe essere sufficiente, soprattutto nei maschi. Un tentativo di so-

spensione meriterebbe di essere fatto dopo che sia trascorso questo periodo.

È importante riconoscere le infezioni urinarie acute e le eventuali recidive il più precocemente possibile; un modo per farlo è la sorveglianza delle urine, in corso di ogni episodio febbrile, con gli stix per leucociti e nitriti, che possono essere anche forniti ai genitori¹¹.

I reflussi non si operano (quasi) più, perché guariscono da soli nella grande maggioranza dei casi (Figura 5); comunque con il tempo migliorano e, talvolta, se sono primitivi, migliorano anche i più gravi e, verosimilmente dopo una certa età, la loro persistenza non darà importanti conseguenze cliniche¹².

I controlli periodici delle urine (leucocituria, batteriuria) non servono, se non, come già detto, in caso di sintomi sospetti.

Se è così importante porre prontamente la diagnosi di PNA, quali sono le regole da seguire?

Semplice¹³: effettuare subito un esame delle urine (o, al limite, affidare la striscia reattiva al genitore) in tutte le febbri che non abbiano una causa "certa", in pratica in quelle senza un'inequivocabile sintomatologia respiratoria. Ci sono elementi che permettono di escludere la diagnosi: urine perfettamente trasparenti e con leucocituria <10/mmc (=1+ leucocito-esterasi alla striscia reattiva). In questi casi si può ragionevolmente negare la diagnosi. Naturalmente si deve sapere che anche questa regola ha delle eccezioni, specialmente, ma non esclusivamente, nel bambino molto piccolo, e che, dunque, la ripetizione dell'esame o

altro approfondimento può essere giustificato in caso di forte sospetto clinico. In sostanza va sottolineato che non è produttivo ricercare dei criteri assoluti (sì/no) e dei comportamenti rigidi, e che ogni caso è un insieme più o meno complesso, dove sarebbe un errore considerare solo un aspetto del problema. Negli altri casi bisognerà invece confermarla, con una conta batterica (al microscopio e in coltura) su urine raccolte in modo "pulito", possibilmente da mito intermedio, metodica possibile anche nel lattante, o alternativamente (nella bambina piccola) da catetere.

La batteriuria nell'infezione urinaria è quasi sempre >100.000 ufc/ml (10⁵), e molto spesso >1.000.000 ufc/ml (10⁶); se non concomita una leucocituria significativa (che vuol dire >10/mmc, ma che nell'infezione urinaria è quasi sempre >100), un'urinocoltura positiva va interpretata con prudenza: salvo prova contraria, si tratta di una batteriuria innocente ("batteriuria asintomatica") o di un inquinamento.

In presenza di batteriuria e leucocituria certe la febbre > 38° basta per confermare la diagnosi di localizzazione "alta"; un controllo della CRP può dare una conferma nei casi dubbi o complessi. Nel caso vi fosse la disponibilità di un test non invasivo (la PCT?), più sensibile e specifico rispetto alla CRP nel rilevare l'interessamento parenchimale dell'infezione, questo potrebbe essere il criterio discriminante: casi da controllare solo ecograficamente vs quelli da studiare con metodiche di immagine più invasive (cistografia minzionale e scintigrafia). Le alterazioni ecografiche (ingrossamento del rene e iperecogenicità diffusa o

focale del parenchima) sono un altro criterio che, se presente, suggerisce la "vera" PNA. Per il momento, le indicazioni dei protocolli internazionali all'esecuzione della cistografia già dopo la prima PNA sono confermate, anche se negli ultimi anni il nostro atteggiamento è diventato meno prescrittivo.

Nei casi con alterazioni ecografiche (o del DMSA, quando questo sia stato eseguito) in fase acuta un controllo ecografico e del DMSA a distanza di almeno 4 mesi potrà confermare o negare la presenza di minus ("scar") e guidare il successivo programma di follow-up.

Bibliografia

1. Peratoner L, Manzoni G. Pielonefrite e reflusso vescico-ureterale. *Medico e Bambino* 1999;18:550.
2. Superdigest. Infezione urinaria e reflusso; Improvvisazione contro EBM. *Medico e Bambino* 2000;19:321.
3. Dick PT, Feldman W. Routine diagnostic imaging for childhood urinary tract infections: a systematic overview. *J Pediatr* 1996;128:15.
4. Stokland E, et al. Imaging of renal scarring. *Acta Paediatr* 1999;431(suppl):13.
5. Benador N, Siegnist CA, Gondrel D, et al. Procalcitonin, a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998;102:1422.
6. Risdon RA, et al. Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study. *Clin Nephrol* 1993;40:308.
7. Jacobsson B, et al. Vesico ureteral reflux and other risk factors for renal damage: identification of high-and low-risk children. *Acta Paediatr* 1999;431(suppl.):31.
8. Schoen EJ, et al. Circumcision and urinary tract infection during the first year of life. *Pediatrics* 2000;105:789.
9. Garin HG, et al. Primary vesico-ureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol* 1998;12:149.
10. Bollgren I. Antibacterial prophylaxis in children with urinary tract infection. *Acta Paediatr* 1999;431(suppl.):48.
11. Winberg J. Management of primary vesico-ureteral reflux in children. Operation ineffective in preventing progressive renal damage. *Infection* 1994;22 (suppl.1):S4.
12. Goldraich NP, Goldraich IH. Follow-up of conservatively treated children with high and low grade vesico-ureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 1992;148:1988.
13. Friedman AL. Urinary tract infection. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:197.

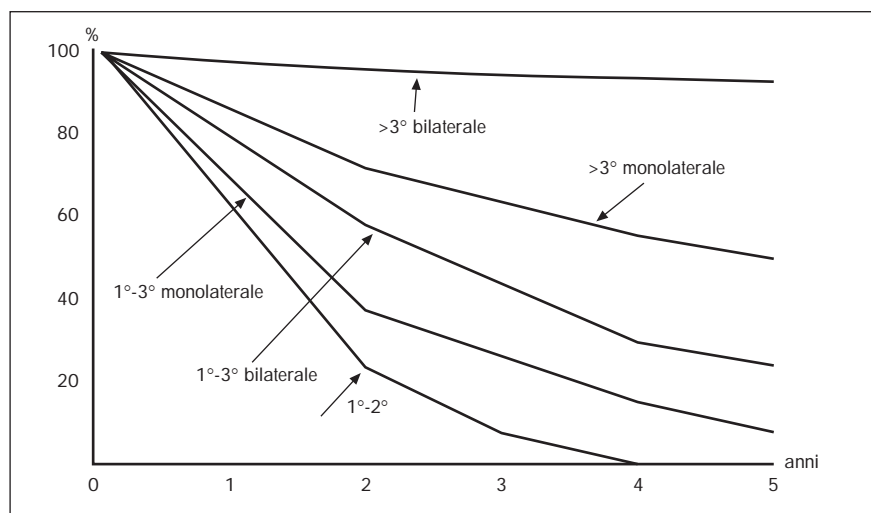


Figura 5. Probabilità di persistenza del reflusso (a 4 anni dal follow-up) in rapporto all'entità e mono-bi-lateralità dello stesso. A tre anni di vita il 90% dei reflussi di 2° grado e l'80% dei reflussi monolaterali di 3° grado sono guariti.