

## LE NUOVE LINEE GUIDA DELL'AAP SULLE INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

### THE NEW AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS URINARY TRACT INFECTION GUIDELINES

NEWMAN TB

*Pediatrics* 2011;128:572-5

Vengono presentate con giustificata enfasi, e in parte, qui e lì, parzialmente criticate, le nuove linee guida (LG) dell'American Academy of Pediatrics (AAP) sulle infezioni delle vie urinarie (IVU), che seguono e correggono, a distanza di 12 anni, quelle ormai storiche del 1999. I punti ripresi, sottolineati o discussi, sono: 1) in quali casi sia indicato l'esame urine; qui Newman sembra dissentire un po' dagli Autori che suggeriscono di seguire un preciso criterio di rischio per fare o non fare l'esame; lui preferisce che il clinico giudichi, e faccia l'esame, semplicemente, se ritiene che la probabilità di una IVU sia concreta (NB: francamente al recensore, che è d'accordo con Newman, sembra una questione un po' di lana caprina); 2) se sia lecito o meno usare un sacchetto per la raccolta (ed eventualmente per la coltura) e anche qui appare un po' meno rigido rispetto alle linee guida; 3) se il trattamento antibiotico debba essere fatto (ove le condizioni del paziente lo consentano) per via orale: risposta affermativa, concorde con le LG; 4) quali esami debbano essere fatti, dopo la guarigione: una semplice ecografia, in tutti i casi (con approfondimento solo se l'ecografia suggerisca gravi guasti); 5) come debba essere seguito il bambino successivamente; e la risposta, in accordo con le LG e con ogni evidenza della letteratura, è che non vada fatta una profilassi antibiotica, eccetto che in rarissimi casi, tra cui il reflusso di V grado (Newman dice icasticamente: sarebbe come dare antibiotici a 16 bambini per un anno per evitare di darne a un singolo bambino per una settimana), ma che la famiglia debba restare allertata in modo che un trattamento antibiotico di una possibile ricaduta non venga rimandato oltre le 48 ore.

*Questa è la sintesi della sintesi; e potrebbe anche bastare. Ma abbiamo ritenuto opportuno riportare anche due dei lavori originali su cui si basa l'intero pacchetto e su cui ciascuno potrà confrontare le proprie convinzioni e i propri standard di comportamento, sottoponendoli ad autocritica ovvero rinforzandoli.*

### URINARY INFECTION: CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THE INITIAL UTI IN FEBRILE INFANTS AND CHILDREN 2 TO 24 MONTHS

SUBCOMMITTEE ON URINARY TRACT INFECTION, STEERING COMMITTEE ON QUALITY IMPROVEMENT AND MANAGEMENT

*Pediatrics* 2011;128:595-610

**Se un clinico decide che un bambino febbrile senza causa apparente meriti un trattamento antibiotico deve fare, prima di iniziarlo, un esame microscopico e colturale di urine ottenute mediante catetere o puntura sovrapubica.** Secondo le "vecchie" LG la diagnosi di IVU andava sospettata di

fronte a un rialzo termico senza altra spiegazione. Ma anche in questo caso, in assenza di fattori di rischio (per la bambina, età sotto i 12 mesi, temperatura > 39 °C che dura da più di 48 ore, razza bianca, assenza di altre cause; per il bambino, non circonciso, di razza bianca, febbre > 39 °C da più di 24 ore, assenza di altre cause), la probabilità che si tratti realmente di una infezione urinaria non è elevata (secondo gli Autori, e in base a dati forse contestabili, 5% in una bambina), sicché gli estensori delle LG ritengono che una ragionevole attesa sia legittima prima di chiedere l'esame. In compenso, quando lo chiedono, ritengono che debba essere fatto secondo i rigidi criteri sopra esposti, perché, sommando il basso rischio di partenza alla bassa specificità dell'esame di urine raccolte mediante sacchetto, il rischio di una falsa positività sarebbe troppo alto. Dunque, **la diagnosi di IVU richiede la presenza sia di piuria che di batteriuria** (data da un singolo microrganismo urinario), significativa (> 50.000/mmc), su un campione raccolto in maniera appropriata: si intendono essere tali solamente il cateterismo e la puntura sovrapubica, non la raccolta in sacchetto (*strong recommendation!*). La batteriuria senza piuria è rara; in assenza di febbre da considerare una condizione non patologica. La leucocituria (positività del test per esterasi) ha una sensibilità del 94% in presenza di un contesto clinico compatibile. In realtà, se il medico ritiene improbabile che si tratti di infezione urinaria, può attendere l'evoluzione spontanea, anche senza richiedere un esame delle urine; se ha un sospetto, prima di ricorrere a questi interventi invasivi, può fare un esame di urine semplice e, constatata la presenza di piuria o la positività del test dei nitriti, fare una successiva raccolta più appropriata.

Il trattamento va fatto utilizzando l'antibiotico correntemente indicato in loco (indicativamente amoxicillina + clavulanato, oppure trimetoprim-sulfamide, oppure una cefalosporina), e semmai corretto sulla base della risposta clinica e dell'antibiogramma; la somministrazione parenterale non ha un'efficacia superiore a quella orale. Il clinico può scegliere tra un trattamento di 7 giorni e uno di 14 giorni (non vi sono confronti in letteratura).

Un singolo esame ecografico del rene merita di essere fatto per escludere possibili alterazioni anatomiche uro-renali. Sarà opportuno farlo nei primi due giorni solo se esiste, anche nell'andamento clinico, qualche motivo di sospetto nei riguardi di un'anomalia anatomica importante; ma in linea di massima un esame troppo precoce può essere *misleading*, e nella routine corrente converrà, per farlo, attendere la guarigione.

Dopo la guarigione è opportuno mettere in atto una strategia che consenta di cogliere tempestivamente eventuali ricadute. L'insieme dei dati della letteratura indica però che **una profilassi antibiotica non è di vantaggio, anche in presenza di reflusso vescico-ureterale (RVU) fino al grado IV;** in considerazione di questo, non si ravvisa l'utilità di una cistouretrografia sistematica, che potrà esser fatta nel caso in cui la prima ecografia suggerisca fortemente una patologia ostruttiva o un reflusso di grado spinto, per la presenza di idronefrosi o di *scar* significativi. In questo caso, molto raro, in cui l'evidenza di patologia ostruttiva significativa o di RVU di grado V (per lo più in maschio mono-rene) farà collocare il paziente in una posizione di alto rischio sia di

evoluzione in insufficienza renale o in nefropatia ipertensiva, sia di ricadute settiche, si dovrà poi considerare l'opportunità di un intervento chirurgico o quanto meno di norme più strette di sorveglianza o di altre strategie di intervento. Anche una significativa ricorrenza di infezioni urinarie potrà suggerire l'opportunità di un approfondimento diagnostico con cistouretrografia minzionale con radioisotopi o con mezzo di contrasto.

## DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF AN INITIAL UTI IN FEBRILE INFANTS AND YOUNG CHILDREN

SUBCOMMITTEE ON URINARY TRACT INFECTION

*Pediatrics* 2011;128:e749-e770

Il testo di questo articolo, che segue, ma in qualche modo precede le conclusioni di cui sopra, riporta in modo abbastanza esteso i riferimenti della letteratura, in particolare le metanalisi e le ricerche più estese e affidabili. In un bambino con febbre, maschio o femmina, la prevalenza di IVU va dal 5% al 7% nel primo anno di vita e scende nei maschi circoscritti a meno dell'1% dopo il primo anno. L'assenza di altre cause di febbre è considerata solo qui come uno dei fattori di rischio, e viene fatto un calcolo piuttosto pignolo su quando l'esame vada fatto oppure rimandato (*il revisore anticipa la sua opinione personale, ma non solo, che l'assenza di altre cause di febbre, ivi compreso il "common cold", è per lui, come per le "vecchie" LG, qualcosa più che un fattore di rischio, piuttosto una indicazione precisa all'esame, così come lo sarebbe, sempre per lui, il "buon senso clinico"*). La sensibilità media del test dell'esterasi leucocitaria è dell'84% (da 67% a 94%), quella del test dei nitriti è del 58% (da 15% a 82%), quella dell'esame diretto dei batteri è dell'88% (dal 16% al 99%), dell'esame diretto dei leucociti del 78% (da 32% a 100%) e quella dell'associazione esterasi o nitriti dà la sensibilità più alta (mediana 92%). La specificità è molto alta solo per il test dei nitriti (mediana 99%), che però ha una bassa sensibilità, e per la ricerca dei batteri al microscopio (93%), discreta per la ricerca dei leucociti al microscopio (87%), più alta comunque che non per il test delle esterasi (77%). La negatività di questi esami è sufficiente per escludere la diagnosi di infezione urinaria; per una diagnosi positiva, invece, è raccomandata la coltura su urine raccolte sterilmente. La letteratura paragona poi il trattamento parenterale per 3 giorni (seguito da un trattamento orale per un totale di 2 settimane) al solo trattamento orale: nessuna differenza. Più interessante sembra al revisore il confronto tra i trattamenti molto brevi (da 1 giorno a 3 giorni) e i trattamenti più lunghi (da 7 a 14 giorni): qui le differenze ci sono, e sono (ma solo "slightly") in favore di questi ultimi; non ci sono invece differenze significative (tenendo come parametro la batteriuria) se si confrontano trattamenti di 2-4 giorni con trattamenti di 7-15 giorni.

**L'incidenza del RVU nei bambini con IVU è all'incirca del 35%.** Non ci sono, naturalmente ricerche su bambini sani: tuttavia, ricerche retrospettive in bambini con falsa diagnosi di IVU dimostrerebbero, in questi, la stessa prevalenza; prevalenza che tende ad azzerarsi spontaneamente a par-

tire dai 2 anni e poi più lentamente dai 5 anni all'età adulta. **Il RVU potrebbe essere dunque un'entità parafisiologica del bambino.** Peraltro, si osserva che la prevalenza dei RVU di alto grado aumenta con l'aumentare del numero delle ricadute: e se dunque il RVU di I grado non è, probabilmente, un fattore di rischio, sembra che più è importante il RVU più le ricadute debbano essere facili.

**L'ultrasonografia:** i falsi negativi variano tra il 14% e il 95% per gli *scar* (i falsi positivi sono invece molto pochi, sotto il 10%), tra il 40% e il 90% per il RVU (falsi positivi tra il 10% e il 24%); l'ultrasonografia è invece indicata per escludere patologie ostruttive, valvole, ureterocele. Nell'insieme una ultrasonografia positiva si ha nel 15% dei casi, ma con una certa tara per false positività, peraltro di scarsa rilevanza operativa (rene a scarpa, *scar*, altro). Incerta è la sua possibilità di identificare con certezza un RVU di grado V.

La profilassi antibiotica, un tempo indicata per ogni bambino con RVU, non ha mostrato, in numerosi ampi studi, nessun vantaggio rispetto al non trattamento, nei riguardi sia delle ricadute che della temuta evoluzione in insufficienza o in ipertensione, comunque dimostratasi irrilevante. Anche considerando le osservazioni più favorevoli, il vantaggio non supererebbe un massimo del 20%; non sembra che ne valga la pena. Anche in assenza di una sicura evidenza, si raccomanda comunque che ogni ricaduta (e ogni pielonefrite) sia trattata tempestivamente, entro 24 ore, al massimo 48, dall'esordio. Allo stesso modo della profilassi antibiotica anche gli interventi chirurgici o endoscopici anti-reflusso si sono dimostrati inefficaci rispetto al placebo.

### Commento

*Il primo commento che si deve fare a queste LG è che analoghe, quasi identiche, LG sono state elaborate dal gruppo di lavoro della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica e pubblicate due anni fa su Medico e Bambino (2009;28:359-70). Le differenze sono marginali. La prevalenza delle IVU è data a 6,5% nelle bambine con febbre senza segni di localizzazione, di età < 1 anno (3,3% nei maschi di quell'età); 8,1% nelle bambine di età 1-2 anni (1,9% nei maschi e 0,2-0,4% nei maschi circoscritti). La raccomandazione è di fare un esame urine a tutti i bambini o bambine con febbre senza segni di localizzazione. L'indicazione è di preferire la raccolta da mitto intermedio e, se questa è difficile, con sacchetto perineale "sorvegliato", cioè cambiato ogni 20-30 m' fino a minzione ottenuta (modalità giudicata accettabile anche se di seconda scelta), riservando il cateterismo a bambini in condizione troppo compromessa, ed escludendo la puntura sovrapubica. La coltura è indispensabile per la diagnosi; l'esame urine diretto, se negativo, permette di escludere la diagnosi; la positività del test dei nitriti (alta probabilità di IVU) autorizza l'inizio di un trattamento antibiotico, in attesa del risultato della coltura; anche un test delle esterasi positivo (buona probabilità di IVU) auto-*



rizza un simile comportamento, possibilmente accompagnato da una ricerca della batteriuria in microscopia diretta. Un esame del sangue non è necessario. Si considera significativa una coltura con conta batterica >100.000 UB se la raccolta è da mitto intermedio, >10.000 UB se la raccolta è da cateterismo. La terapia di partenza è empirica: la scelta è tra il metoprim-sulfamide, l'amoxicillina + clavulanato, o una cefalosporina orale. La terapia parenterale è riservata ai casi in cui la terapia per os appaia difficile. La durata del trattamento, poiché la letteratura propone indifferentemente i 7 e i 14 giorni, è indicata salomonicamente in 10 giorni. L'ecografia renale è indicata come unico esame utile, in assenza di fattori di rischio, quali un'ecografia prenatale patologica, una familiarità per RVU, la presenza di insufficienza renale, un'età < 6 mesi in un maschio, scarsa affidabilità della famiglia, evidenza di difficoltà minzionale, mancata risposta alla terapia entro 72 ore, coltura positiva per agente patogeno differente da E. coli. In questi casi, il secondo esame potrebbe essere una cisto-uretrografia minzionale oppure una cistoscintigrafia. La profilassi antibiotica può essere presa in considerazione in presenza di RVU di III-IV-V grado, e/o di infezioni urinarie frequenti (>3).

In realtà il comune cambio di rotta nella lunga e dolorosa storia dell'infezione urinaria, un castello costruito in buona fede dalla pediatria internazionale, deriva da una serie di lunghe sperimentazioni cliniche che hanno dimostrato, da una parte, l'inutilità della profilassi antibiotica a lungo termine nei bambini con reflusso, dall'altra la quasi-fisiologia del reflusso medesimo, dall'altra ancora il rischio quasi nullo, nei tempi lunghi, di questa malformazione nei riguardi dell'insufficienza renale e dell'ipertensione, rendendo di conseguenza esile ogni richiesta di iper-rigore al di là della doverosa professionalità clinica di fronte al problema, al sospetto e alla pratica del trattamento dell'infezione urinaria. E anche, sia concesso all'estensore, di fronte alla indispensabilità della coltura, giusta, corretta, ma che nemmeno lei, da sola, può dare la sicurezza di una verità rivelata: tutto sta, come sempre, nel contesto clinico, in cui l'esame diretto delle urine appena emesse, coi suoi leucociti (e anche coi suoi microbi in bella vista se uno ha la modestissima pazienza di cercarli), costituisce il testimone più importante.

Le due LG non differiscono per gli aspetti principali e per la filosofia, ma non sono identiche, perché non sono identiche le persone che le hanno elaborate; e, nella fase diagnostica, le linee italiane sono un po' più morbide e secondo il revisore un po' più di buon senso rispetto a quelle americane. In realtà, il rigore della raccolta riguarda non tanto i riscontri sulle urine appena emesse, quanto il risultato della coltura; **ma l'inizio della terapia va fatto, per fortuna, in entrambe le LG, prima di ottene-**

**re il risultato di questo esame.** Il rigore, a sua volta, deriva dalla grande variabilità della specificità degli esami di prima battuta. Il test dei nitriti, quanto a specificità, sarebbe perfetto; e la sua bassa sensibilità è dovuta soltanto al tempo che l'urina deve trascorrere in vescica prima della minzione perché si verifichi la fermentazione ammoniacale e con questa la trasformazione dei nitrati in nitriti. Andrebbe per questo sostituito dalla (facilissima) conta batterica diretta. Poiché la batteriuria senza leucocituria (rarissima) non ha però significato patologico, la conta leucocitaria, diretta o mediata dalle esterasi, nell'ambito di un contesto clinico coerente, con la sua specificità valutata al 77%, rimane, come era al tempo che Berta filava, il testimone più attendibile, accanto alla febbre e alla non presenza di altre cause (tra cui va rigorosamente compreso il "common cold").

Su questo punto il revisore si permette un'ipotesi migliorativa, a cui ha già più volte accennato, forse troppo antica nello spirito delle cose per essere presa in considerazione. Se ogni pediatra avesse un piccolo microscopio da quattro soldi e potesse guardare al vetrino, e contarli, in camera conta-globuli, su urine appena emesse, sia i leucociti, inconfondibili, sia i batteri, altrettanto inconfondibili e visibilissimi, a fresco, la certezza diagnostica ci sarebbe SEMPRE, nel giro di 5 minuti, in ambulatorio, al letto del malato. Cruciale, e per altri versi inevitabile, l'esame delle urine appena emesse (ah, dimenticavo, ma il lettore non mi crederà: anche la semplice ispezione delle urine appena emesse permette, se non di affermare, quanto meno di escludere la diagnosi, se l'urina è limpida): la stessa proposta "migliorativa", che il revisore ha appena fatto, era stata più autorevolmente fatta già nel 2001 (da Gerviaux A et al., *Pediatr Infect Dis* 2001;20:507). D'altronde tutto il discorso, anzi tutti i discorsi, dal richiamo al buon senso clinico, alla semplice necessità della ripetizione di un esame dubbio, alla sostanziale attendibilità dell'associazione nitriti+esterasi (82% di sensibilità, 92% di specificità), alla non utilità della profilassi antibiotica e della chirurgia, non solo risale a più di 10 anni fa, ma deve essere stato ben stampato nella mente dei lettori di *Medico e Bambino* e corre e ricorre sulle pagine del supplemento "Novità in Pediatria pratica", a partire dal 1998. Stufi, eh?!

È singolare che i più rigidi statunitensi lascino poi alla creatività dell'operatore la scelta della durata del trattamento (come se fosse indifferente mantenere la terapia per 7 o per 14 giorni), mentre l'italiano indica i 10 giorni "intermedi". In realtà non mancano le ricerche che mostrano come non solo i 7 giorni, o anche i 4, o anche i 3 vadano bene o almeno quasi-bene. È probabile che nel giro di un anno si arriverà a indicare unanimemente i 7 giorni come tempo prudente e corretto.