

LA DIAGNOSI CLINICA DEL REFLUSSO VESCICO-URETERALE

Uno studio multicentrico

LEOPOLDO PERATONER¹, MARCO PENNESI²

¹Unità Operativa di Pediatria, Ospedale S. M. degli Angeli, Pordenone; ²Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Hanno partecipato allo studio multicentrico: T. Basso Tolmezzo; M. Merli (Gemona); L. Acerbi (Melegnano); P. Marzoli (Pieve di Cadore); M.V. Sola (Pordenone); G. Guidobaldi (Monfalcone); C. Germani (Portogruaro); V. Forziati (Acquaviva delle Fonti)

CLINICAL DIAGNOSIS OF VESICO-URETERAL REFLUX: A MULTICENTRE STUDY (M&B 5, 311-315, 1998)

Key words

Micturating cystourethrography, Renal ultrasonography, Urinary tract infection, Vesico-ureteral reflux

Summary

227 children with symptomatic urinary tract infection (UTI), aged from 15 days to 4 years, entered a prospective follow-up study, aimed at identifying some simple criteria which might characterize children at risk of having a vesico-ureteral reflux (VUR). Age, sex, acute phase reactants and ultrasound findings during the UTI acute phase, presence or absence of fever and history of symptoms preceding fever onset were evaluated in children with and without VUR. VUR was more frequent in three conditions: in females (56%) vs males (20%) after the first 3 months of life; in children without other symptoms before fever onset (73%) vs those with at least one symptom (17%); in children with persistent ultrasonographic pyelectasia (48%) vs those with normal echography during UTI or with transient pyelectasia (13%). The data provide some simple clinical criteria to identify children with UTI at risk of having a VUR, and might therefore be useful to reduce the indications for a micturating cystourethrography in children with UTI in the first 4 years of age.

Il reflusso vescico-ureterale (RVU) è l'anomalia delle vie urinarie più frequentemente riscontrabile nei bambini che presentano una pielonefrite acuta; questa frequenza, vicina al 50% nei primi due anni di vita, un po' minore successivamente, giustifica ampiamente (e su questo il consenso è sufficientemente ampio) la ricerca dell'anomalia stessa mediante la cistourethrografia minzionale (CUGM), già al primo episodio di infezione "alta".

Anche la probabilità di comparsa di "scar" è correlata, sebbene non esclusivamente, alla presenza o meno di un RVU^{1,2}. In stretto rapporto con gli "scar" o nefropatia da reflusso (NR) è anche la probabilità di sviluppare le complicazioni tardive del reflusso: l'ipertensione arteriosa, l'insufficienza renale e, nella donna, le complicazioni in gravidanza³.

Il RVU è di per sé asintomatico, se non in alcuni bambini di età superiore ai quattro anni, in cui può essere denunciato un dolore più o meno importante in fase minzionale; di conseguenza l'unico modo per arrivare a questa diagnosi è la sua ricerca in tutti i casi di infezione delle vie urinarie (IVU), essendo questa anomalia verosimilmente il fattore più rilevante nella patogenesi della NR.

Sebbene il consenso sia pressoché unanime, in molte realtà vi è una reale difficoltà nell'eseguire correttamente la CUGM, sia per la non perfetta cono-

scenza del problema da parte di alcuni medici sia per la scarsa esperienza dei radiologi non pediatri in questo campo.

Non esistendo al momento delle metodiche di individuazione del reflusso che non siano invasive e abbastanza fastidiose per i piccoli pazienti, abbiamo condotto questo studio prospettico per valutare se la differente presentazione clinica della pielonefrite possa essere usata come criterio per selezionare i bambini ad alto rischio di avere un RVU, nei quali l'esecuzione della CUGM deve essere obbligatoria. Inoltre, nonostante l'efficacia, le raccomandazioni correnti sulla diagnostica routinaria per immagini nei bambini con IVU sono state di recente messe in discussione sulla base del rapporto costi-benefici⁴.

CASISTICA E METODI

Sono stati arruolati in uno studio prospettico al primo episodio di IVU sintomatica 227 bambini di età tra i 15 giorni e i 4 anni, seguiti presso uno dei 9 reparti pediatrici partecipanti.

Di questi, 142 erano di sesso femminile e 85 maschile.

L'età al momento della diagnosi di IVU era così distribuita: 58 bambini tra 15 giorni e 3 mesi; 49 bambini tra 4 e 6 mesi; 64 bambini tra 7 e 12 mesi; 45

bambini tra 13 e 24 mesi; 11 bambini tra 24 e 48 mesi.

I sintomi alla diagnosi erano: febbre > 38.5 °C in 218 bambini (96%), con o senza sintomi di accompagnamento. In 9 bambini la febbre elevata era assente, e la diagnosi di IVU è stata sospettata per la presenza di altri sintomi: anoressia e vomito in 5 casi, febbricola (< 38.5 °C) in 3 casi, arresto della crescita in 3 casi, pianto durante la minzione in 2 casi, diarrea in 2 casi, ittero in 1 caso.

I campioni di urina sono stati raccolti prevalentemente con sacchetto sterile (cambiato frequentemente), dopo accurato lavaggio dei genitali esterni, o direttamente da metà minzione; la puntura sovrapubica nei maschi o la cateterizzazione uretrale nelle femmine è stata usata soltanto in pochi casi, quando c'era un esame urine dubbio o una discordanza tra i due esami urine.

L'esame delle urine comprendeva l'esame microscopico con conta batterica e dei leucociti in camera di Burkner e l'analisi con strisce reattive per nitrati ed esterasi leucocitaria (Combur-10 test, Boehringer Mannheim), eseguiti immediatamente dopo la raccolta del campione.

Sugli stessi campioni sono state immediatamente eseguite le urinocolture o presso il laboratorio di microbiologia o dal medico stesso su dipslide (Uricult, Orion Diagn., Espoo, Finland). La diagnosi di IVU era fondata su: a) positività delle 2 urinocolture per lo stesso germe (> 100.000 col/ml; qualsiasi carica in caso di sovrapubica); b) sulla presenza obbligatoria di una leucocituria >20 GB/mmc sull'urina non centrifugata.

I bambini con discrepanza tra l'esame microscopico delle urine e l'urinocoltura (ad esempio batteriuria senza leucocituria o leucocituria con coltura positiva a bassa carica) sono stati esclusi da questo studio.

Una ecografia renale è stata eseguita in tutti i bambini durante la fase iniziale sintomatica, ed è stata ripetuta in occasione della CUGM quando il primo esame era risultato patologico.

Ai genitori di ogni paziente è stato somministrato un semplice questionario a domande prefissate, durante la fase acuta della malattia o subito dopo, in occasione del primo controllo ambulatoriale, riguardante la modalità di insorgenza della febbre o degli altri sintomi. In particolare: a) temperatura più elevata raggiunta prima della diagnosi; b) durata della febbre; c) presenza o assenza di altri segni o sintomi (febbricola, anoressia, irritabilità o sonnolenza, diarrea,

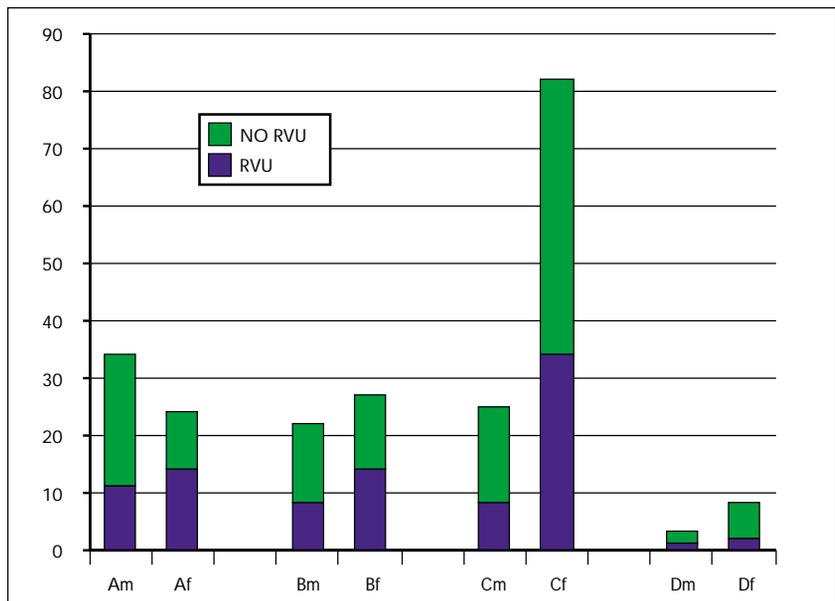


Figura 1. Prevalenza del RVU in 227 bambini con IVU in relazione all'età e al sesso (A = 0-3 mesi, B = 4-6 mesi, C = 6-24 mesi, D = 24-48 mesi, m = maschi, f = femmine).

odore particolare delle urine) insorti prima della febbre elevata.

La CUGM è stata fatta in tutti i bambini 4-8 settimane dopo l'infezione urinaria, con la metodologia standardizzata già descritta³. Durante questo intervallo, dopo il trattamento iniziale, è stata mantenuta una profilassi farmacologica (trimetoprim o nitrofurantoina); questo regime è stato proseguito dopo la CUGM nei bambini con RVU. Il grado di reflusso è stato definito in accordo con l'International Reflux Study Committee (1981).

Nei due gruppi di bambini, con e senza RVU, sono stati confrontati i seguenti parametri: a) sesso; b) età; c) presenza o assenza di anomalie ecografiche durante la fase acuta, presumibilmente indotte dal RVU (pielectasia, pielocaliectasia e/o dilatazione ureterale); d) presenza o assenza di febbre > 38.5 °C; e) presenza o assenza dei sintomi sopra menzionati precedenti di almeno 24 ore la comparsa della febbre; f) valori di VES e PCR.

L'analisi statistica è stata fatta con il test del chi-quadro e il t-test di Student.

RISULTATI

Cistouretrorografia. La CUGM ha messo in evidenza 92 RVU su 227 bambini studiati (40.5%). Il grado dei reflussi è riportato in *Tabella I*.

Età e sesso (Figura 1). È stata analizzata la presenza/assenza del reflusso in 4 fasce d'età (A = 0-3 mesi, B = 4-6 mesi, C = 6-24 mesi, D = 24-48 mesi). La frequenza del RVU ha mostrato un andamento decrescente con l'aumentare dell'età: 25/58 (43%) nel gruppo A, 22/49 (45%) nel gruppo B, 42/109 (38%) nel gruppo C, 3/11 (27%) nel gruppo D, senza differenze statisticamente significative tra i 4 gruppi.

Il RVU è più frequente nelle femmine rispetto ai maschi: 64/142 (45%) vs 28/85 (33%) senza differenze statisticamente significative tra i 4 gruppi. Il RVU è stato diagnosticato soltanto in 9 maschi con infezione urinaria dopo i 6 mesi di vita. Non ci sono differenze statisticamente significative nel grado del reflusso tra maschi e femmine nelle 4 fasce d'età considerate.

Alterazioni ecografiche. Sono state rilevate in 75 bambini su 227 (33%) esaminati durante la fase acuta dell'IVU. 61 avevano una pielectasia unilaterale o bilaterale; 9 di questi avevano anche una dilatazione ureterale; gli altri 14 avevano un'alterazione dell'ecogenicità renale (modificazione della normale differenziazione cortico-midollare). Di questi 75, 35 (47%) non avevano un RVU mentre, al contrario, un RVU era presente in 59 su 160 (37%) bambini con ecografia normale.

Le alterazioni dell'ecogenicità renale si sono sempre rivelate transitorie. In 44

bambini con pielectasia durante la fase acuta dell'IVU l'ecografia a distanza di 4-8 settimane è risultata nella norma. Un RVU è stato trovato in 21/31 (68%) bambini con pielectasia persistente e in 63/173 (36%) bambini con ecografia normale o pielectasia transitoria ($p < 0.002$).

Febbre. 218 dei 227 (96%) bambini avevano una temperatura corporea maggiore di 38.5 °C; in 87 di questi bambini è stato poi dimostrato un RVU; il grado del RVU è riportato in *Tabella I*. In nove bambini la sintomatologia che aveva fatto sospettare una IVU era diversa (arresto di crescita o calo ponderale, anoressia importante, febbricola, pianto durante le minzioni, ittero, diarrea). Un RVU è stato trovato in 5 bambini su 9; 2 di questi 5 avevano una ecografia alterata (pielectasia), 4 avevano un'età inferiore a 6 mesi (3 tra 0-3 mesi) e 4 su 5 erano maschi. Il grado del RVU di questi bambini è riportato in *Tabella I*.

Sintomi precedenti la febbre. Almeno uno dei sintomi sopra riportati era presente nella storia di 114 dei 218 bambini con febbre > 38.5 °C (*Tabella II*). Di questi 114, soltanto 16 avevano un RVU; al contrario, un RVU era presente in 85 dei 104 bambini con febbre elevata non preceduta da alcun sintomo. In altre parole un reflusso è stato dimostrato in 16

bambini con sintomi precedenti la febbre e in 85 senza sintomi precedenti la comparsa della febbre. La differenza è statisticamente altamente significativa ($p < 0.0001$).

Un'analisi dettagliata di tutti i sintomi è riportata in *Tabella II*.

L'odore particolare delle urine e l'irritabilità sembrano avere un valore predittivo più basso rispetto agli altri sintomi. Va detto che su 24 bambini con un solo sintomo precedente la febbre, 6 segnalavano un odore delle urine particolare e 4 irritabilità; un RVU è stato trovato in 4 di questi 10.

Riguardo alla relazione tra età e sintomi precedenti la comparsa della febbre ben 13 dei 16 bambini con RVU e con sintomi precedenti la comparsa della febbre avevano un'età inferiore a 12 mesi (4 < 4 mesi, 7 tra 4-6 mesi, 2 tra 7-12 mesi). Il grado del RVU non presenta differenze significative tra i due gruppi (*Tabella I*).

Indici di flogosi. Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative nei valori di VES e PCR tra i bambini con e senza RVU: i valori della PCR erano 5.2 (4.4 mg/dl) nei bambini con RVU e 7.3 (5.9 mg/dl) in quelli senza. La VES era 51.6 (32.4 mm/hr) nei bambini con RVU e 62.6 (33 mm/hr) in quelli senza.

DISCUSSIONE

Alcuni test sono stati proposti in passato per selezionare i bambini con IVU da sottoporre a CUGM per la ricerca del RVU: un sufficiente consenso esiste in letteratura riguardo alla limitazione di questo tipo di accertamento in relazione all'età, soprattutto nelle femmine^{5,6,7}, e alla presenza o meno nella fase acuta dell'infezione di sintomi o dati di laboratorio suggestivi della sede "alta" dell'infezione⁸. È evidente però che questi criteri sono difficilmente applicabili al neonato o al bambino piccolo.

Attualmente il consenso è pressoché unanime sulla necessità di eseguire gli accertamenti strumentali già al primo episodio di IVU e non soltanto dopo eventuali recidive; infatti la prima infezione può essere altrettanto pericolosa delle recidive nei confronti del danno renale⁹; per questa ragione una situazione di rischio come il RVU va ricercata quanto più precocemente possibile.

Accertamenti più sofisticati o invasivi sono stati proposti, nell'ambito dei bambini con pielonefrite, per distinguere quelli con RVU: dal "vecchio" test di concentrazione, la cui applicabilità tuttavia, soprattutto nei bambini dei primi due anni di vita, non è facile, alla ricerca di marker urinari di danno tubulo-interstiziale (microproteine, enzimi e anticorpi contro la proteina di Tamm-Horfall) che non ha fornito risultati convincenti^{10,13}, all'esecuzione di ulteriori indagini strumentali nella fase acuta (scintigrafia con DMSA ad esempio) in grado di suggerire o dimostrare la localizzazione parenchimale dell'infezione^{14,16}.

Va sottolineato comunque che non sempre la pielonefrite acuta, come del resto la formazione di "scar", è legata alla presenza di un RVU, come dimostrano ormai numerose segnalazioni dopo l'introduzione degli accertamenti radioisotopici nella pratica pediatrica^{14,17}. Per queste ragioni pensiamo che la scintigrafia con DMSA non sia un metodo accurato in base al quale decidere quando fare o non fare una CUGM. D'altronde la scintigrafia con DMSA non è completamente scevra di rischi, inclusa la dose di radiazioni somministrata.

Non ci sembra in definitiva fuori luogo un tentativo di selezionare maggiormente i bambini da sottoporre a un accertamento abbastanza invasivo, in termini di radiazioni e di disturbo per il bambino come la CUGM.

I risultati della nostra ricerca, basata sul rilievo di sintomi e sull'esecuzione di

GRADO DEL RVU NEI BAMBINI CON IVU, CON E SENZA SINTOMI PRECEDENTI L'INSORGENZA DELLA FEBBRE ELEVATA

Grado del RVU	Totale	Con sintomi prima della febbre	Senza sintomi prima della febbre	Senza febbre
I	22	5	16	1
II	44	7	36	1
III	16	2	12	2
> III	10	2	7	1

(nei reflussi bilaterali è riportato il grado più elevato)

Tabella I

SINTOMI PRECEDENTI L'INSORGENZA DELLA FEBBRE ELEVATA NEI 114 BAMBINI CON IVU, CON E SENZA RVU

Sintomi	n.	%	RVU	no RVU
Febbricola	42	38	5	37
Anoressia	58	52	7	51
Irritabilità e/o pianto frequente	70	63	10	60
Odore particolare delle urine	23	21	4	19
Diarrea	12	11	2	10
Sonnolenza	16	14	3	13
TOTALE	114	100	16	98

Tabella II

test poco costosi e invasivi, ci sembra fornire alcune indicazioni utili in questo senso.

I sintomi. Alcune considerazioni sono da fare a proposito dei bambini con pielonefrite acuta in cui non è stata rilevata una temperatura corporea superiore a 38.5 °C. Sebbene siano numericamente limitati (9/227), ci sembra rilevante che ben 5 di questi presentassero un RVU. Il riscontro di un RVU anche in bambini dei primi anni di vita senza sintomi suggestivi di una localizzazione "alta" è una evenienza ben nota; i nostri dati confermano che questo accade più spesso nei maschi nei primi 6 mesi di vita. In questa fascia di età, quindi, la mancanza di sintomi suggestivi di pielonefrite non costituisce un motivo valido per rinunciare alla fase diagnostica strumentale.

Il secondo dato interessante riguarda l'evidenza del rapporto esistente tra i sintomi specifici o aspecifici di infezione precedenti la comparsa della febbre e la dimostrazione successiva del RVU.

Questo risultato sembra avere una

sua logica innanzitutto in termini fisiopatologici: nel bambino con RVU la risalita dei batteri lungo la via urinaria è sicuramente facilitata rispetto al bambino senza l'anomalia, e quindi la manifestazione dei sintomi legati alla flogosi parenchimale (la febbre in primo luogo) si ha in tempi brevissimi. Al contrario, nei bambini in cui ci sia una giunzione uretero-vescicale competente (cioè non vi sia reflusso) è logico attendersi un intervallo di tempo tra il momento dell'infezione nella bassa via e quello in cui il batterio riesce a raggiungere il parenchima renale. A questo tempo più o meno breve dovrebbe corrispondere la presenza dei sintomi precedenti la comparsa della febbre nei bambini senza RVU. Il superamento del giunto uretero-vescicale potrebbe essere condizionato o dalle caratteristiche del batterio stesso (presenza di fimbrie-P per esempio)^{18,19} o dal fatto che una flogosi a quel livello possa provocare un RVU "temporaneo", epifenomeno dell'infezione "bassa".

Accertamenti durante la fase acuta. Co-

me già riportato da altri autori^{16,21,22} il riscontro di alterazioni ecografiche, sia nel senso di alterazioni dell'ecogenicità e delle dimensioni renali che della presenza di dilatazioni pieliche, ha scarso significato predittivo nei confronti del RVU, se si escludono le dilatazioni molto importanti.

Anche i nostri dati lo confermano: durante la fase acuta una pielectasia è stata rilevata in molti bambini senza RVU e la ripetizione dell'esame ecografico dopo 4-8 settimane ne ha mostrato la frequente transitorietà. Dei bambini con RVU soltanto 33 (36%) avevano un'anomalia ecografica durante la fase acuta, ma in molti casi questa era persistente.

L'ecografia non è un esame abbastanza sensibile e specifico da essere proposto come accertamento di per sé indicativo di RVU ma, se la pielectasia e/o la dilatazione ureterale sono persistenti, allora è fortemente predittivo di tale anomalia. Va però ricordato che l'affidabilità di questo esame dipende in grande misura dall'abilità dell'operatore.

Considerazioni analoghe si possono fare per gli indici di flogosi che, pur dimostrandosi tendenzialmente più elevati nei bambini con pielonefrite senza RVU, non dimostrano una differenza statisticamente significativa. Questo è di difficile spiegazione ma può essere che l'aumento dei valori degli indici di flogosi sia legato più alle caratteristiche dei batteri (P-fimbrie) piuttosto che alla presenza/assenza del RVU.

Resta da discutere se questi criteri sono sufficienti per decidere quali dei bambini con IVU nei primi anni di vita debbano essere sottoposti a CUGM.

I dati concernenti i sintomi precedenti la comparsa della febbre, riportati nella *Tabella II*, mettono in evidenza che, effettuando la CUGM soltanto a quei bambini senza nessun sintomo precedente la comparsa della febbre elevata (104 su 218 bambini febbrili), un RVU sarebbe stato trovato in 85 su 101 casi (84.1%), con una perdita di 16 diagnosi di RVU. Molti di questi reflussi non diagnosticati sono reflussi di grado lieve.

In base a questi criteri, la riduzione delle CUGM effettuate sarebbe considerevole (114 invece di 218).

Una migliore sensibilità può essere ottenuta allargando l'indicazione alla CUGM a tutti i bambini di età inferiore a 4 mesi indipendentemente dalla sintomatologia presentata: la sensibilità sale dall'84 al 91% (soltanto 9 RVU non diagnosticati), anche se la specificità cala dal 69% al 60%.

Questi dati suggeriscono, se confermati da ulteriori studi, le seguenti indicazioni all'esecuzione della CUGM nei bambini di età inferiore a 4 anni al primo episodio di IVU:

- tutti i bambini asintomatici prima dell'inizio della febbre elevata (senza febbre, anoressia, irritabilità, sonnolenza, pianto, diarrea, ritardato accrescimento);
- tutti i bambini di età inferiore ai 4 mesi, indipendentemente dal sesso e dai sintomi di presentazione;
- tutti i bambini con anomalie ecografiche o radioisotopiche persistenti dopo la fase acuta dell'IVU;
- tutti i bambini con storia familiare di RVU^{23,24}.

I bambini con IVU che non vengono sottoposti alla CUGM devono essere seguiti per almeno un anno, con la stessa attenzione di quelli nei quali il reflusso è stato dimostrato e la CUGM dovrà essere eseguita immediatamente in caso di recidiva di IVU. In questo modo il rischio di non identificare un bambino a

rischio di sviluppare una nefropatia da reflusso è ridotto al minimo

Questa procedura porta a un evidente miglioramento del rapporto costi/benefici nella gestione dei bambini con IVU, con una significativa riduzione di procedure radiologiche invasive e costose²⁵.

Bibliografia

1. Bailey RR: The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1, 132-41, 1973.
2. Rolleston GL, Shannon FT, Uttley WLF: Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage. *BMJ* 1, 460-63, 1970.
3. Goldraich NP, Barrat TM: Vesicoureteric reflux and renal scarring. In: Holliday MA, Barrat TM, Vernier RL (eds), *Pediatric nephrology*. Williams & Wilkins, Baltimora, 647-66, 1987.
4. Dick PT, Feldman W: Routine diagnostic imaging for childhood urinary tract infections: A systematic overview. *J Pediatr* 128, 15-22, 1996.
5. Haycock GB: Investigation of urinary tract infection. *Arch Dis Child* 61, 1155-58, 1986.
6. Messi G, Peratoner L, Paduano L, Marchi AG: Epidemiology of urinary tract infections and vesico-ureteral reflux in children. *Helv Paed Acta* 43, 389-96, 1988.
7. Whyte KM, Abbot GD, Kennedy GC, Maling TMJ: A protocol for the investigation of infants and children with urinary tract infection. *Clin Radiol* 39, 278-80, 1988.
8. Haycock GB: A practical approach to evaluating urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 5, 401-2, 1992.
9. Smellie JM, Ransley PG, Normand ICS, Prescod N, Edwards D: Development of new renal scars: a collaborative study. *BMJ* 290, 1957-60, 1985.
10. Carr MC, Peters CA, Retik AB, Mandell J: Urinary levels of renal tubular enzyme N-acetyl-D-glucosaminidase in relation to grade of vesicoureteral reflux. *J Urol* 146, 654-56, 1991.
11. Fasth A, Bjure J, Hellstrom M, Jacobson B, Jodal U: Autoantibodies to Tamm-Horsfall glycoprotein in children with renal damage associated with urinary tract infection. *Acta Ped Scand* 69, 709-15, 1980.
12. Hambury DC, Calvin J: Proteinuria and enzymuria in vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 70, 603-9, 1992.
13. Portman RJ, Kissane JM, Robson AM, Peterson LJ, Richardson A: Use of ²-microglobulin to diagnose tubulo interstitial renal lesions in children. *Kidney Int* 30, 91-98, 1986.
14. Goldraich NP: Reflux nephropathy: the place of the DMSA renal scan. In: Bailey RR

(ed), *Second CJ Hodson Symposium on reflux nephropathy*. Typeshop, Christchurch, 9-13, 1991.

15. Jakobsson B, Soderlund S, Berg U: Diagnostic significance of ^{99m}Tc-DMSA scintigraphy in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 67, 1338-42, 1992.
16. Kass EJ, Fink-Bennet D, Cacciarelli AA, Balon H, Pavlock S: The sensitivity of renal scintigraphy and sonography in detecting nonobstructive acute pyelonephritis. *J Urol* 148, 606-8, 1992.
17. Rosenberg AR, Rossleigh MA, Brydon MP, Bass SJ, Leighton DM, Farnsworth RH: Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: a prospective study. *J Urol* 148, 1746-49, 1992.
18. de Man P, Claesson I, Johanson IM, Jodal U, Svanborg Eden C: Bacterial attachment as a predictor of renal abnormalities in boys with urinary tract infection. *J Pediatr* 115, 915-22, 1989.
19. Lomberg H, Hanson LA, Jakobsson B, Jodal U, Leffler H, Svanborg Eden C: Correlation of P blood group, vesicoureteral reflux and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis. *N Engl J Med* 308, 1189-92, 1983.
20. Smellie JM, Normand ICS: Urinary infections in children. *Arch Dis Child* 61, 895-905, 1985.
21. Kenda R, Kenig T, Silc M, Zupancic Z: Renal ultrasound and excretory urography in infants and young children with urinary tract infection. *Pediatr Radiol* 19, 299-301, 1989.
22. Rickwood AM, Carty HM, McKendrick T, Williams MPL, Jackson M, Pilling DW, Sprigg A: Current imaging of childhood urinary infections: prospective survey. *BMJ* 304, 663-65, 1992.
23. Noe HN: The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 148, 1739-42, 1992.
24. Van den Abbeele AD, Treeves ST, Lebowitz RL, Bauer SB, Davis RT, Retik A, Colodny A: Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patients with known reflux: radionuclide cystography. *Pediatrics* 79, 147-53, 1987.
25. Kramer MS, Tange SM, Drummond KN, Mills EL: Urine testing in young febrile children: a risk-benefit analysis. *J Pediatr* 125, 6-13, 1994.