

Profilassi antibiotica nei bambini con RVU

Necessità di una revisione critica

MARCO PENNESI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Il capitolo dell'infezione urinaria e dei suoi rapporti col reflusso vescico-ureterale si è sviluppato negli anni Sessanta e Settanta e da allora non ha fatto grandi progressi; la maggior parte dei pediatri si è allineata su un atteggiamento di rigidità diagnostica e di sorveglianza stretta e/o profilassi antibiotica fino a guarigione del reflusso. La rivalutazione delle ampie casistiche e dei lunghi anni di follow-up costringe a un revisione di questi atteggiamenti.

Questa rassegna si propone di cogliere nella letteratura più recente i ripensamenti dei gruppi di lavoro più impegnati sulla sistematizzazione del trattamento dell'infezione urinaria, specie per i bambini a rischio (reflusso, scar). La critica riguarda in primo luogo la terapia chirurgica, e in secondo luogo la durata della profilassi antibiotica che, tendenzialmente, viene proposta per tempi più brevi.

La profilassi antibiotica a lungo termine delle infezioni delle vie urinarie (IVU) nei bambini con reflusso vescico-ureterale (RVU), in alternativa all'intervento chirurgico correttivo, viene proposta già dagli anni Sessanta.

Il suo scopo è quello di impedire che le recidive di IVU, da sole o in quanto sovrapposte ad anomalie dell'apparato urinario come il reflusso, possano provocare danni irreversibili al tessuto renale con riduzione della massa nefronica e progressiva sclerosi dei glomeruli rimanenti, causa di ipertensione arteriosa e/o insufficienza renale (nefropatia da reflusso).

Al giorno d'oggi il consenso in letteratura è unanime sulla indicazione alla terapia conservativa (profilassi) nei bambini con RVU.

RVU: ANTIBIOTICO O CHIRURGIA?

I dati dell'International Reflux Study in Children, pubblicati di recente da

ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN CHILDREN WITH VESICourethRAL REFLUX

(Medico e Bambino 19, 642-645, 2000)

Key words

Vesicourethral reflux, Reflux nephropathy, Antibiotic prophylaxis, Urinary tract infection, Chronic renal insufficiency

Summary

Vesicourethral reflux (VUR) is the most frequent congenital anomaly of the urinary tract and reflux nephropathy is the most common cause of chronic renal insufficiency in children and young people. There is consensus on conservative treatment (antibiotic prophylaxis) of VUR, but we still lack conclusive evidence of its efficacy in preventing reflux nephropathy. Moreover, recent studies stress the importance of VUR-associated renal dysplasia as the main cause of chronic renal insufficiency. This should prompt a thorough re-evaluation of this topic.

Piepsz¹, confermano infatti quelli di Smellie² e Jodal³ del 1992 e dello Birmingham Reflux Study Group⁴ del 1987, evidenziando che non c'è nessuna differenza tra intervento chirurgico e profilassi sul numero e gravità di nefropatie valutate con la scintigrafia renale con DMSA (Tabella I).

La conclusione è quindi quella che, attualmente, soltanto il reflusso vescico-ureterale su base ostruttiva sembra meritare un intervento chirurgico precoce.

Va però detto che nessuno dei trial randomizzati che hanno confrontato trattamento chirurgico e farmacologico del RVU ha mai previsto un braccio "nessun intervento".

Anche se i dati dell'International Reflux Study in Children e dello Birmingham Reflux Study mostrano una leg-

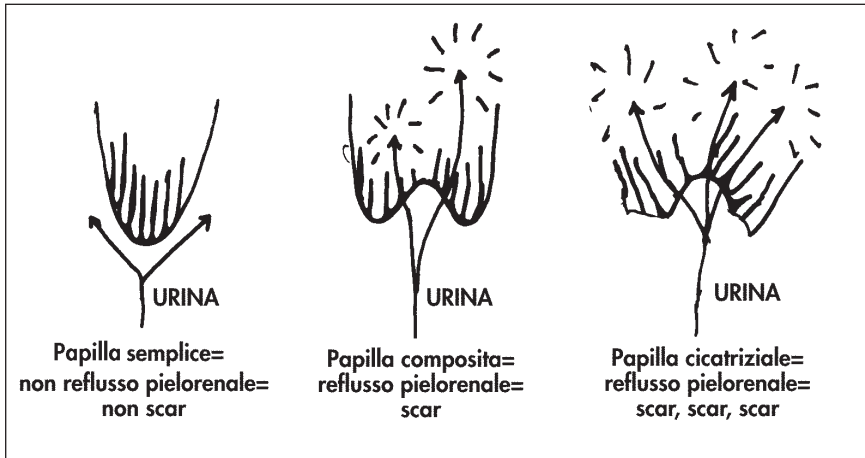
gera prevalenza di IVU nei bambini trattati con profilassi rispetto a quelli operati, non c'è nessuna differenza nei due gruppi per quanto riguarda il danno renale¹.

IVU E DANNO RENALE

Dobbiamo quindi domandarci quale ruolo hanno le IVU nella genesi del danno renale?

Alla luce delle conoscenze attuali alcune affermazioni sembrano possibili:

- Il RVU primitivo provoca fibrosi renale solo se è presente anche un reflusso intrarenale⁵;
- È la prima IVU su papille renali composte che causa il danno parenchimale⁶;
- La fibrosi da reflusso primitivo è di



solito già presente o in via di formazione al momento dell'iniziale valutazione di IVU⁶;

- È poco probabile che ulteriori infezioni possano arrecare ulteriore danno; teoria del big bang⁶;
- Una PNA, se trattata precocemente (48-72 ore) dal suo esordio, in genere non lascia lesioni cicatriziali ma va incontro, nella gran parte dei casi, a completa *restitutio ad integrum*⁶;
- Nella valutazione di un danno renale

che peggiora nel tempo si deve tenere presente che, in alcuni casi, la completa formazione di una cicatrice renale può richiedere anche due anni dalla PNA⁷;

- La presenza di un RVU di grado medio-elevato sembra essere il fattore più importante associato al danno renale.

In 22 bambini con IVU recidivanti Aperia e collaboratori⁸ hanno eseguito uno studio funzionale con valutazione della clearance renale separata. Delle 44 unità renali valutate 23 avevano un

RVU di grado elevato, 7 un RVU di grado medio-lieve e 14 erano senza RVU. Le conclusioni sono state che le infezioni urinarie recidivanti non hanno effetto sulla funzione renale nei reni con RVU di grado medio-lieve. Nei reni con RVU elevato si osserva una diminuzione progressiva della filtrazione glomerulare, più rapida dopo i 6 anni di età. Prima della pubertà più del 50% della funzione renale è perso, nonostante un trattamento aggressivo delle IVU.

RVU E DANNO RENALE

Non ci sono prove che il reflusso primitivo causi ipertensione o insufficienza renale; anzi Wolfish e collaboratori⁹, studiando 146 bambini con RVU (34,3% con scars) seguiti per un periodo medio di 9,6 anni, correlando la pressione arteriosa alla presenza e grado del RVU e alla presenza di scar, non trovarono nessun iperteso (BP < 55° percentile in tutti i casi), concludendo che: «L'ipertensione non sembra essere una complicanza del RVU e delle IVU se non c'è una displasia preesistente».

Anche un recente lavoro Sreenarasimhaiah¹⁰ arriva alle stesse conclusioni per l'IRT. Su 102 bambini con IRT valutati soltanto 3 avevano una nefropatia da reflusso, e di questi 2 non avevano una storia di IVU recidivanti.

Un dato indiretto in questo senso possiamo ricavarlo anche dall'analisi dei dati del Registro Europeo dell'IRC¹¹ che non sembrano mostrare una diminuzione significativa dei casi di insufficienza renale dovuta a RVU (Figura 1).

Gli stessi dati emergono anche da un recente lavoro di Craig¹² che analizza i dati di un altro importante registro dell'IRC, quello australiano-neozelandese, che evidenziano come non ci sia stata negli ultimi trenta anni una riduzione dei casi di insufficienza renale terminale (IRT) attribuibile al RVU.

PIELONEFRITE E RVU: TERAPIA PRONTA O PROFILASSI PROTRATTA?

Anche Craig conclude che: «l'introduzione di una politica terapeutica aggressiva, sia medica che chirurgica, per i bambini con RVU dal 1960, non è stata accompagnata da una riduzione dell'incidenza dell'IRT dovuta a nefropatia da reflusso».

D'altronde, anche se un miglioramento ci fosse stato, è possibile, come

DANNO RENALE NEI BAMBINI CON RVU TRATTATI CHIRURGICAMENTE O CON PROFILASSI

Scintigrafia con DMSA	Valutazione all'ingresso		Danno renale al follow-up	
	profilassi	operati	profilassi	operati
Normali	127	119	4	7
Anormali	167	161	14	10

da: Piepsz A. *Eur J Pediatr* 1998;157:753-58 (modificata)

Tabella 1

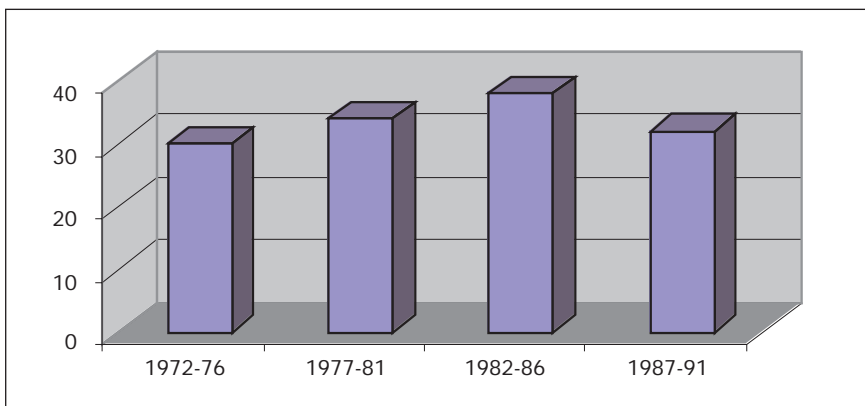


Figura 1. Insufficienza renale cronica dovuta a nefropatia da RVU. Modificata da: Report on management of renal failure in children in Europe, XXIII, 1992. *Nephrol Dial Transp* 1994;S1:26-40.

SESSO, GRADO DEL REFLUSSO VESCICO-URETERALE E PERCENTUALE DI DANNO RENALE IN 318 BAMBINI CON RVU DIAGNOSTICATO ALLA NASCITA

Autore	Anno	Publicazione	Sesso maschile (%)	RVU (%)	Danno renale	
					grado RVU	percentuale
Marra	1994	J Pediatr	85%	68%	IV V	13% 46%
Assael	1998	Br J Urol	71%	58%	IV+V	36%
Ransley	1997	Br J Urol	75%	48%	IV V	26% 88%
Oliveira	1998	Int Urol Nephrol	86%	84%	IV+V	51%

Tabella II

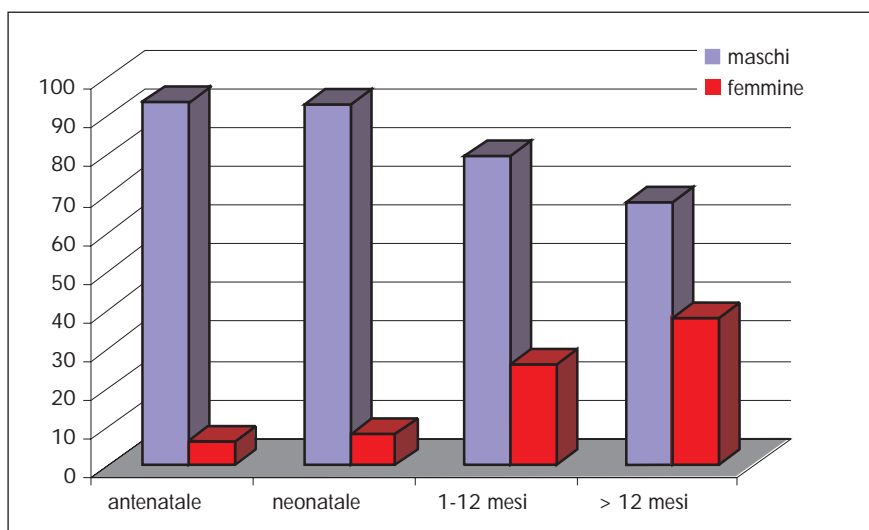


Figura 2. Età alla diagnosi di RVU e sesso in pazienti con IRC (dati ITALKID).

afferma Kate Verrier Jones in un suo editoriale, che «una pronta diagnosi e trattamento di ogni episodio di IVU nei bambini siano ugualmente efficaci della profilassi o della chirurgia nel prevenire la nefropatia da reflusso»¹³.

Gli studi degli ultimi anni sul RVU diagnosticato alla nascita per l'evidenza di idronefrosi in gravidanza portano sulla scena la displasia renale congenita associata al RVU come prima causa di IR.

RVU, SCAR, MASCHI E FEMMINE

Assael¹⁴ in un recente studio su 108 bambini afferma che il RVU diagnosticato con l'ecografia prenatale si associa spesso a un danno renale congenito. I maschi sono più colpiti delle femmine (5:1), e il danno coinvolge ambedue i

reni in una elevata percentuale ed è una importante causa di IRC. I maschi con questa condizione costituiscono quindi il maggior gruppo a rischio di IRC.

Questi dati sono confermati da Ransley¹⁵ che conclude affermando che esistono 2 distinti tipi di RVU, reflussi di grado medio, con reni normali senza displasia, che colpiscono soprattutto il sesso femminile e reflussi severi associati a danno renale che colpiscono quasi esclusivamente i maschi; è verosimile quindi che in passato il danno parenchimale da UTI sia stato sovrastimato.

Le caratteristiche di questi reflussi, tratte dai quattro studi più numerosi comparsi di recente in letteratura, per un totale di 318 neonati, sono riportati nella *Tabella II*.

Quanto detto finora sembra accordarsi bene con il dato che emerge dall'analisi dei dati del registro italiano del-

l'IRC in età pediatrica (ITALKID), che mostra come l'IRC sia nettamente più frequente nel sesso maschile e come questa si verifichi, nonostante la maggior parte dei RVU (circa l'80%) venga diagnosticata nel primo anno di vita (*Figura 2*).

Alle stesse conclusioni giunge Wennerstrom¹⁶ studiando 1121 bambini (989 femmine e 232 maschi) di età compresa tra 0 e 15 anni, tutti alla prima IVU sintomatica.

Un danno renale primitivo (displasia) viene trovato in 18/21 (86%) bambini e in 16/53 bambine (p<0.001) e la maggior parte dei bambini con danno renale ha un reflusso di grado elevato, 67% contro il 23% delle bambine.

Ma, se è vero che esistono queste due categorie distinte di RVU e che i giochi si fanno alla prima infezione o addirittura prima, ha veramente senso una profilassi antibiotica a lungo termine nei bambini con RVU?

In un recente lavoro Georgaki¹⁷ ha valutato se la profilassi antibiotica a lungo termine fosse superiore al trattamento precoce delle singole recidive di IVU in bambini con RVU. Questo studio, pure non randomizzato e condotto su una casistica di 84 bambini non molto omogenea per età, non ha evidenziato differenze statisticamente significative né nell'incidenza di infezioni urinarie né nella percentuale di danno renale valutato con la scintigrafia renale con DMSA né, come ovvio, nella percentuale di guarigione del RVU.

In conclusione, molti Autori^{18,23} ci dicono che la gestione attuale delle infezioni urinarie e del RVU poggia su scarse basi scientifiche.

Così come non abbiamo oggi nessuna evidenza per dire ai pazienti o ai loro genitori che il RVU necessita di un in-

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Il reflusso vescico-ureterale (RVU) tende spontaneamente alla guarigione. L'intervento chirurgico non è superiore a una profilassi antibiotica nel preservare dal danno renale evolutivo.
- ❑ L'infezione delle vie urinarie (IVU), su ureteri refluenti o meno, provoca danno renale solo se c'è un reflusso pielorenale; a sua volta il reflusso pielorenale si verifica quasi solo su papille composite.
- ❑ Una volta lesa la papilla (scar), successivi reflussi pielorenali diventano facili.
- ❑ Solo il RVU di grado elevato costituisce un fattore di rischio per insufficienza renale evolutiva.
- ❑ Nel maschio, ma non nella femmina, questo tipo di reflusso si accompagna a displasia renale, che è la vera causa di nefropatia evolutiva.
- ❑ Non c'è prova che la profilassi antibiotica lunga sia effettivamente utile. L'intervento più efficace è la terapia pronta dell'IVU; questo riguarda specialmente il primo episodio, che apre la strada ai successivi (big-bang).

tervento chirurgico, allo stesso modo non è corretto affermare che la profilassi antibiotica è in grado di prevenire la fibrosi renale perché non ci sono in letteratura studi controllati che lo dimostrano.

Alcuni di questi studi, da molti auspicati, sono attualmente in corso e crediamo che nei prossimi anni potranno contribuire a far luce su questo e altri

aspetti ancora controversi della gestione dei bambini con IVU e reflusso vescico-ureterale.

Bibliografia

1. Piepsz A, Tamminen-Mobius T, Reiners C. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe vesico-urethral reflux dimercaptosuccinic acid findings. International Reflux Study Group in Europe. Eur J Pediatr 1998;157:753-8.
2. Smellie JM, Tamminen-Mobius T, Olbing H, et al. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe reflux: radiological renal findings. The International Reflux Study in Children. Ped Nephrol 1992; 6:223-30.
3. Jodal U, Hansson S, Hjalmas K. Medical or surgical management in children with vesico-urethral reflux? Acta Paediatr 1999; 88:53-61.
4. Birmingham Reflux Study Group. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicourethral reflux in children: five years' observation. Br Med J 1987; 295:237-41.
5. Hodson J, Kincaid-Smith P. Reflux Nephropathy. Milano: Masson ed, 1979:7.
6. Ransley PG, Risdon RA. Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. Kidney Int 1981;20:733-42.
7. Friedland GW. Long-term effects of urinary tract infections. The need for a controlled trial. Radiology 1977;134:263-4.
8. Aperia A, Broberger O, Ericsson NO. Effect of vesicourethral reflux on renal function in children with recurrent urinary tract infections. Kidney Int 1976;9:418-23.
9. Wolfish N. Prevalence of hypertension in children with primary vesicourethral reflux. J Pediatr 1993;123:559-63.
10. Sreenarasimhaiah S, Hellerstein S. Urinary tract infections per se do not cause end-stage kidney disease. Pediatr Nephrol 1998; 12:210-2.
11. Report on management of renal failure in children in Europe, XXIII, 1992. Nephrol Dial Transpl 1994;S1:26-40.
12. Craig JC, Irwing LM, Knight JF, et al. Does treatment of vesicourethral reflux in childhood prevent End-Stage Renal Disease attributable to reflux nephropathy? Pediatrics 2000;106:1236-41.
13. Verrier Jones K. Vesico-urethral reflux: a perspective on management. Pediatr Nephrol 1996;10:795-7.
14. Assael BM, Marra G. Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. British J Urol 1998;82:252-7.
15. Ransley PG, Smellie J, Normand I. The characteristics of primary vesico-urethral reflux in male and in female infants with pre-natal hydronephrosis. Br J Urol 1997;80:319-7.
16. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. J Pediatr 2000;136:30-4.
17. Georgaki P. Long term imaging data in children with vesicourethral reflux without antibiotic prophylaxis. Atti del Congresso Int Ped Nephrol Ass 1998:137.
18. Stark H. The management of urinary tract infections. Pediatr Nephrol 1999; 13:365.
19. Bollgren I. Antibacterial prophylaxis in children with urinary tract infections. Acta Paediatr 1999;88:48-52.
20. Garin EH. Primary vesicourethral reflux: review of current concepts. Pediatr Nephrol 1998;12:249-56.
21. Verrier Jones K. Vesico-urethral reflux: a medical perspective on management. Pediatr Nephrol 1996;10:795-7.
22. Dick PT, Feldman W. Routine diagnostic imaging for childhood urinary tract infections: A systematic overview. J Pediatr 1996; 128:15-22.
23. Greenfield SP. Vesicourethral reflux: practical aspect of evaluation and management. Pediatr Nephrol 1996;10:789-94.



Associazione Culturale Pediatri

TABIANO X

PEDIATRIA FACILE MEDIA DIFFICILE

23-24 Febbraio 2001

Grande Albergo Astro

Iscrizioni e informazioni: Tel 0524 565523; Fax 0524 565497