

INFEZIONE URINARIA E REFLUSSO; IMPROVVISAZIONE CONTRO EVIDENCE-BASED-MEDICINE

Da circa trent'anni i pediatri si sono impegnati sul problema del reflusso vescico-ureterale (VUR) e della nefropatia da reflusso. Abbiamo cominciato a conoscere l'esistenza di qualcosa che prima nemmeno sospettavamo; ce ne siamo fatti un'idea inizialmente approssimativa, e certamente, oggi lo sappiamo, esagerata, sia dei rischi legati al reflusso vescico-ureterale e all'infezione urinaria (UTI) alta sia delle possibilità della medicina di intercettarne gli effetti, con i farmaci e con la chirurgia. Abbiamo cominciato a elaborare i nostri protocolli; abbiamo affinato, semplificato e razionalizzato sia la fase diagnostica che quella terapeutica; abbiamo elaborato le nostre regole, ce ne siamo dichiarati soddisfatti; ma in realtà, contrariamente alle apparenze e alle nostre convinzioni, non stavamo facendo una "medicina basata sull'evidenza". Noi non sapevamo, non abbiamo mai saputo, e non sappiamo ancora se quel che facevamo e che ancora facciamo serva realmente e quanto. Non siamo, o quasi, in grado di confrontare gli effetti dell'intervento con quelli del non intervento; e quando qualcuno lo fa, i risultati ci lasciano interdetti. Le differenze non ci sono o, se ci sono, sono così modeste da farci chiedere se davvero fosse valsa la pena di cercare, di intervenire, addirittura di capire. In sostanza è in atto un processo di revisione delle conoscenze, di cui sono espressione anche alcuni lavori usciti su Medico e Bambino; e questo Superdigest vuole essere un contributo a definire lo stato delle conoscenze. Prende le mosse da un supplemento di Acta Paediatrica (suppl 431, volume 88, novembre 1999), che contiene i lavori presentati a un simposio sullo stato dell'arte organizzato a Stoccolma dalla Swedish Medical Research Council, 1997.

Il simposio inizia con una revisione dell'approccio diagnostico (Hellstroem M, Jacobsson B. *Acta Paediatr*, suppl 431, 3, 1999). Il risultato della revisione è elementare: la cistouretrografia minzionale con mezzo di contrasto resta il mezzo diagnostico più accurato per riconoscere il VUR; l'ecografia, comunque effettuata, non dà garanzie sufficienti; la cistouretrografia con radionuclidi (^{99m}Tc -DTPA) è indicata piuttosto per il follow up e per lo screening (ma non esiste oggi nessun motivo, nemmeno vagamente evidence-based, per accettare l'idea di un qualsiasi screening!!!) che non per la diagnosi.

Notizie meno banali: Il VUR si ritrova comunemente (50% circa) associato all'idronefrosi fetale transitoria (effetto del reflusso) e anche della idronefrosi displasica (rapporto reflusso/lesione non chiarito); inoltre, al reflusso si associa in più della metà dei casi una instabilità vescicale, verosimilmente (con)causa essa stessa del reflusso: prevale nei maschi sulle femmine (da 1,5 a 4 contro 1).

Il secondo contributo riguarda il riconoscimento dello "scar" (Stokland E, Hellstroem M, Jakobsson B, Sixt R. *Acta Paediatr*, suppl 431, 13, 1999). Non tutte le UTI alte sono secondarie a VUR (più della metà si verificano su unità non refluenti). Non tutte le UTI alte (pieliti) interessano il parenchima renale; perché questo si verifichi, occorre un reflusso pielo-renale, e questo è facilitato dalla morfologia del calice (che può essere immatura, naturalmente anomala o alterata da una lesione pellica precedente). L'interessamento parenchimale si diagnostica con la migliore accuratezza mediante scintigrafia con ^{99m}Tc - dimercaptosuccinato (DMSA) che viene estratto nell'interstizio peritubulare, e si evidenzia come un difetto localizzato di captazione. Dal 20% al 50%

delle lesioni trovate in fase acuta (entro 30 gg dall'infezione) sono destinate a guarire completamente nel giro di 6 mesi. Lo "scar" (cicatrice) vero e proprio si riconosce egualmente come un difetto di captazione e si sviluppa in un tempo che va da 6 mesi a 2 anni, e si osserva nel 40% circa dei bambini che hanno avuto una pielonefrite. L'urografia (peraltro strumento obsoleto) ha una sensibilità forse un po' minore e una specificità forse un po' maggiore rispetto a quella del DMSA (qualche "scar" sfugge alla urografia, qualche altro al DMSA).

Un'attenta ecografia, che tenga conto anche delle dimensioni del rene (aumentate in fase acuta se c'è l'interessamento parenchimale e ridotte in fase cicatriziale), risulta quasi altrettanto sensibile della scintigrafia sopra i 5 anni di età, meno sensibile nelle età inferiori. La scinti-renografia con ^{99m}Tc -mercaptoacetililglicina, MAG3, a differenza del DMSA, dà sia informazioni sulla vascolarizzazione dello spazio peritubulare (nel primo minuto) sia informazioni dinamiche sulla escrezione tubulare (nei tempi successivi). Tuttavia, ai fini dell'individuazione del danno parenchimale, la scintigrafia con MAG3 ha una sensibilità (88%) e una specificità (88%) inferiori a quella del DMSA e perde quasi il 50% delle lesioni minori.

Il terzo contributo (Jacobsson SH, Hanson S, Jacobsson B. *Acta Paediatr*, suppl 431, 22, 1999) riguarda l'incidenza e la storia naturale del reflusso. Numerosi studi su larghe casistiche dimostrano la presenza del reflusso nel 30-35% circa dei soggetti con infezione urinaria alta, con percentuali un po' maggiori nelle femmine. Un reflusso è inoltre presente nel 21-35% delle bambine con batteriuria asintomatica; ma, come vedremo anche più tardi, il trattamento antibiotico di queste ultime non modifica l'evoluzione dell'eventuale interessamento renale. Un reflusso è altresì presente nel 45% dei fratelli e nel 36% delle sorelle dei soggetti con reflusso (è quindi un carattere geneticamente controllato, con un'ereditarietà verosimilmente dominante, a incompleta penetranza, forse un po' maggiore nel sesso maschile, anche se poi, come abbiamo visto, il VUR è più frequentemente associato a UTI nelle femmine che nei maschi). Infine, il VUR si ritrova associato in circa il 30% dei casi (3 volte più spesso nel maschio) a pielectasie riconosciute già in epoca prenatale. C'è quindi una differenza di genere nel rischio della patologia da reflusso, che sembra più a danno il maschio in epoca prenatale e forse nel primo anno di vita (vedi anche a proposito della disfunzione vescicale); e che diviene invece più a carico della femmina (specialmente per la maggior facilità all'infezione bassa) nelle età successive.

Lo scar pielonefritico è tuttora la singola causa più importante di insufficienza renale nei giovani (6,5% nei maschi e 9,1% nelle femmine in Australia e Nuova Zelanda). Uno scar si è verificato in 37 su 105 bambini con pielonefriti ricorrenti, seguiti per 7 anni in media, a partire dal primo episodio registrato all'età media di 2 anni, indipendentemente dalla presenza e dal grado del VUR. Cinquantadue bambini con scar e reflusso furono studiati retrospettivamente: una relazione inversa è stata vista tra la gravità dello scar e la tempestività del trattamento della UTI. In un altro studio svedese, 87 femmine sono state seguite per una media di 23 anni dalla prima diagnosi di UTI; 45 di queste svilupparono uno scar; un VUR era presente nell'89% delle ragazze con scar e nel 50% di quelle senza scar. Numerosi studi in adulti confermano che molti scar sono evolutivi, con un rischio di insufficienza renale del 25%, un rischio di ipertensione del 40%, un rischio di pre-eclampsia gravidica del 17%, e un rischio aumentato di aborto.

Il quarto studio, sempre dovuto alla coppia Jacobsson (Jacobsson B, Jacobsson SH, Hjaemals K. *Acta Paediatr*, suppl 431, 31, 1999), cerca di individuare i fattori di rischio di evolutività della nefropatia da reflusso. Non c'è molto da dire: la pielonefrite evolutiva si può verificare anche in assenza di VUR; è facilitata dal ritardo della terapia; è sempre secondaria alla prima infezione, ma è facilitata dalla sua ricorrenza; progredisce a partire dalla sede della prima lesione; i bambini del primo anno di vita sono i più esposti. In pratica, i criteri strumentali per valutare questo rischio sono la scintigrafia (presenza o assenza di lesione parenchimale alla prima infezione) e la cistografia (presenza o assenza di VUR). Se la prima infezione non dà una significativa lesione parenchimale, è difficile che la diano le successive; e queste sono a loro volta facilitate (non rigidamente) dalla presenza di VUR. Dal punto di vista pratico ne derivano due regole semplici:

1. la cosa più importante è la diagnosi tempestiva di UTI;
2. i bambini che non presentano i segni (scintigrafici) dell'interessamento parenchimale non sono bambini a rischio e non richiedono controlli particolari anche se hanno VUR.

Il quinto intervento riguarda la disfunzione vescicale che, abbiamo visto all'inizio della nostra rassegna-stampa, accompagna la metà dei VUR (a seconda della definizione e dei criteri diagnostici dal 16% al 100%) e ne è probabilmente un fattore almeno concausale (Sillen U. *Acta Paediatr*, suppl 431, 40). Questa disfunzione è di due tipi: il più comune e innocente è rappresentato dalla vescica instabile; il secondo, assai meno innocente, è rappresentato dalla vescica disaccordinata, una forma infantile della vescica-neurogena-non-neurogena o dissinergia trigono-sfinteriale. Quest'ultima costituisce forse uno dei principali fattori di rischio di nefropatia da reflusso. Nel lattante maschio il VUR si associa quasi invariabilmente con un quadro di frequente o frequentissima interruzione della minzione (dunque di residuo vescicale), alta pressione, scarsa capacità vescicale; con l'età questo quadro si trasforma in una condizione di mitto ancora interrotto, ma con bassa pressione ed elevata capacità vescicale, quadro che ancora una volta si associa spesso a VUR bilaterale e a dilatazione pelvica e scar (NB. Va ricordato che nei maschi ma non nelle femmine il VUR prenatale si associa significativamente alla displasia renale, che è il corrispettivo anatomico dello scar, spesso indistinguibile da quello).

La diagnosi è in parte clinica (frequenza, urgenza, incontinenza, squatting, oppure minzioni distanziate e, comunque, UTI ripetute) e in parte strumentale (forse indispensabile nelle forme ricorrenti). La rieducazione vescicale (e marginalmente la terapia con ossibutinina) fan guarire il reflusso; la mancata correzione funzionale invece produce il fallimento della terapia antireflusso chirurgica o endoscopica che sia.

Il sesto (Bollgren I. Bacterial prophylaxis in children with urinary tract infection. *Acta Paediatr*, suppl 431, 48, 1999), **il settimo** (Jodal U, et al. Medical or surgical management for children with vesico-ureteric reflux? *Acta Paediatr*, suppl 431, 53, 1999) e **l'ottavo intervento** (Laeckgren G et al. Endoscopic treatment of children with vesico-ureteric reflux. *Acta Paediatr*, suppl 431, 62, 1999) **riguardano la terapia**, si rifanno alla Evidence based Medicine, e danno luogo a considerazioni molto scettiche per ciò che riguarda il "che fare". I due soli farmaci largamente sperimentati ed efficaci per la profilassi (oltre al trimetoprim sulfamide, obsoleto) sono la nitrofurantoina (poche resistenze, qualche effetto collaterale) e il

trimetoprim (efficacia e resistenze paragonabili a quella del trimetoprim-sulfamide, con meno effetti collaterali, più facile il fenomeno delle resistenze rispetto alla nitrofurantoina, maggiore tollerabilità e spettro d'azione più ampio, ma ahimé non più in commercio in Italia). La profilassi antibiotica però non azzera le ricadute; e non c'è sicura evidenza che dia dei risultati utili: di fatto, gli studi controllati non dimostrano differenze nell'evoluzione degli scar tra bambini operati e bambini messi in profilassi antibiotica; e almeno uno studio (retrospettivo) non mostra differenze (per ciò che riguarda lo scar) tra quelli che hanno ricevuto e quelli che non hanno ricevuto la profilassi e tra questi e quelli che sono stati operati (Elo J, et al. Character of urinary tract infections and pyelonephritic renal scarring after antireflux surgery. *J Urol*, 129, 343, 1983). Questa è certamente un'osservazione deprimente, e può essere in parte attribuita a un difetto di compliance (Smyth AR, et al. Compliance with antibiotic prophylaxis in urine tract infection. *Arch Dis Child*, 68, 235, 1993) ma anche la noncompliance è un fatto di cui bisogna pur tener conto. Per entrare nel pratico, e pur convenendo che si deve considerare quanto meno "prudente" un trattamento antibiotico profilattico, e alternativamente la sorveglianza (parentale!) attenta e il trattamento super-tempestivo delle infezioni, bisogna tener conto anche delle osservazioni seguenti: a) che i maschi dopo il 12° mese non si ammalano più; b) che le femmine vanno incontro a nuovi "scar" quasi esclusivamente nei primi 4 anni di vita; c) che dunque questi dovrebbero essere i limiti cronologici massimi della prevenzione antibatterica; d) che il trattamento della batteriuria asintomatica non dà vantaggi ma solo svantaggi (Lindshaw M. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney Int*, 50, 312, 1006); e) che l'infezione urinaria è in larghissima parte legata a disfunzione vescicale e che la vera profilassi della disfunzione dovrebbe basarsi sulla rieducazione vescicale.

Come e più della utilità della prevenzione antibiotica viene messa in discussione l'utilità del trattamento chirurgico del reflusso.

Le due uniche ricerche prospettiche randomizzate che mettono a confronto pazienti operati e non operati (Birmigham Reflux Study e International Reflux Study), sebbene dimostrino una minor frequenza di UTI nel gruppo operato, non mettono poi in evidenza alcuna differenza tra operati e non operati per ciò che riguarda la cosa più importante, cioè la comparsa o la progressione del danno renale. Come dire, ancora una volta, che i giochi si fanno da principio, cioè dalla prima infezione o forse da ancora prima. A questo punto, anche il confronto tra l'intervento chirurgico e le tecniche mini-invasive di trattamento endoscopico con iniezione di sostanze che direttamente o indirettamente ispessiscono il tessuto all'ostio ureterale (teflon, silicone, collagene, a loro volta confrontate tra di loro) diventa quasi ozioso.

Leggere questo Superdigest è stato probabilmente pesante: infatti contiene molti elementi di novità, anzi di ripensamento che possono essere confondenti. Ci limiteremo a sottolineare i principali: a) il reflusso non è l'unico e forse nemmeno il principale fattore di rischio; b) l'elemento centrale della nefropatia da reflusso è il reflusso pielo-renale e lo scar che ne può conseguire; c) la tempestività del trattamento è il tempo principale dell'intervento medico; d) la profilassi antibiotica e la terapia chirurgica hanno un'utilità limitata, se ce l'hanno (gli stessi Autori, come la stessa Smellie) che l'avevano proposta anni fa esprimono per iscritto le loro perplessità; e) la disfunzione vescicale ha un ruolo sinora trascurato nel condizionare sia l'infezione che il reflusso vesico-urinario.