

Le infezioni febbrili delle vie urinarie

Raccomandazioni di consenso per la diagnosi, il trattamento e il follow-up in bambini di età compresa fra 2 mesi e 3 anni

A CURA DI UN GRUPPO DI LAVORO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA PEDIATRICA (SINP): GIOVANNI MONTINI¹ (Coordinamento), ANITA AMMENTI², LUIGI CATALDI³, ROBERTO CHIMENZ⁴, VASSILIOS FANOS⁵, ANGELA LA MANNA⁶, GIUSEPPINA MARRA⁷, MARCO MATERASSI⁸, PAOLO PECILE⁹, MARCO PENNESI¹⁰, LORENA PISANELLO¹¹, FELICE SICA¹², ANTONELLA TOFFOLO¹³

¹Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Sant'Orsola-Malpighi", Bologna; ²Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; ³Dipartimento di Scienze Pediatriche, Policlinico Gemelli, UCSC Roma, Gruppo di Studio di Nefrologia Neonatale della Società Italiana di Neonatologia; ⁴UO di Nefrologia Pediatrica con dialisi, AOUG Martino, Messina; ⁵Terapia Intensiva Neonatale, Puericultura e Nido, Azienda Mista Ospedaliero-Universitaria, Cagliari; ⁶Dipartimento di Pediatria, Seconda Università, Napoli; ⁷Nefrologia e Dialisi Pediatrica, Policlinico di Milano; ⁸Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Pediatria, AOU Meyer, Firenze; ⁹Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine; ¹⁰Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; ¹¹Pediatra di famiglia, Padova; ¹²SC di Pediatria Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria "OORR", Foggia; ¹³Ulss 9 Treviso, UO di Pediatria, Oderzo (Treviso)

L'approccio all'infezione urinaria si è molto modificato e semplificato nell'ultimo decennio. Questo è il documento finale, molto discusso, riscritto e riletto, del Consensus sul trattamento delle infezioni urinarie, elaborato dalla Società Italiana di Nefrologia Pediatrica, che contiene forse, per la sua lunga gestazione, delle minime disarmonie di forma tra le parti che lo compongono, ma che, nell'insieme, costituisce un punto di riferimento su cui tutti si possono riconoscere, chiaro, non ambiguo, esauriente, rigoroso, documentato e ragionevolmente prudente.

CRITERI GENERALI

Queste raccomandazioni si riferiscono a una prima infezione delle vie urinarie (IVU), febbrile, in bambini di età compresa tra 2 mesi e 3 anni. Sono stati esclusi da queste raccomandazioni i bambini affetti da immunodeficienza, da patologie severe associate, da uropatie malformative note o in condizioni cliniche che richiedano il ricovero presso terapie intensive. Sono indirizzate a tutti coloro che si occupano del problema dal punto di vista medico e in particolare ai pediatri sia di famiglia che ospedalieri, agli urologi sia dell'adulto che del bambino.

Le raccomandazioni sono suddivise in cinque argomenti: **diagnosi, terapia, protocollo diagnostico, profilassi antibiotica, conseguenze a distanza.**

FEBRILE URINARY TRACT INFECTIONS

(Medico e Bambino 2009;28:359-370)

Key words

Febrile urinary tract infection (UTI), Diagnosis, Treatment, Follow-up

Summary

We present the recommendations, prepared by a working group of the Italian Society of Pediatric Nephrology, for the diagnosis, treatment, imaging protocol and use of antibiotic prophylaxis in children having their first febrile urinary tract infection (UTI) between 2 months and 3 years of age. We also review the evidence from the literature on the long term medical consequences of post-infectious scars, as the aggressiveness of the diagnostic protocol depends on the severity of the consequences and the possibility to prevent them. Studies show very heterogeneous results regarding the population studied, the diagnostic criteria used for the diagnosis of UTI and the evaluation of outcomes (hypertension, renal damage). It appears that cohorts were selected on the basis of the presence of high grade reflux or dysplastic kidneys and a relation between UTI and general morbidities appears ambiguous and not measurable. Diagnosis of febrile UTIs is based on the clinical suspicion and appropriate urine sample collection (mid-stream urine or catheterization). An exclusive oral treatment is a reasonable option to treat a first febrile UTI. Antibiotic prophylaxis is not recommended in children with vesico-ureteric reflux grade I-II to prevent further UTIs; for severe refluxes (grade III to V), no definite evidence is available. We propose to perform a renal ultrasound in all children and an aggressive imaging protocol (micturating cystogram and renal DMSA scan) only in a group of high risk children selected on the basis of anamnestic, clinical and echographic data.

Questo gruppo di lavoro è stato costituito dalla Società di Nefrologia Pediatrica nel 2006, sotto lo stimolo e l'auspicio dell'allora Presidente, dott. Carmine Pecoraro, e ha continuato il suo lavoro con i consigli del Presidente attuale, dott. Silvio Maringhini.

Abbiamo molto lavorato per giungere alle attuali raccomandazioni di consenso, che non vogliono essere delle linee guida rigide, ma che rappresentano delle indicazioni e dei consigli, redatti in maniera scientifica e rigorosa, grazie alla revisione critica delle linee guida esistenti e della letteratura e, dove mancava letteratura con indicazioni chiare e definite, all'esperienza di tutto il gruppo di lavoro. Spesso abbiamo avuto discussioni approfondite e talora molto appassionante. L'argomento più dibattuto è stato sicuramente l'approccio strumentale da consigliare per un bambino al quale è stato diagnosticato un primo episodio di infezione febbrile delle vie urinarie. Non esistono infatti studi randomizzati e controllati che permettano di definire un preciso iter diagnostico, la letteratura esprime idee molto differenti e l'esperienza di ogni componente del gruppo è spesso divergente, talora per piccole sfumature, altre volte per aspetti sostanziali. La pubblicazione delle linee guida NICE ci ha confortato nella nostra raccomandazione di limitare gli esami strumentali a una fascia di bambini considerata più a rischio di uropatia malformativa associata.

Il lavoro è stato condotto formando 5 gruppi di lavoro per 5 sottoargomenti:

1. Diagnosi: Paolo Pecile e Lorena Pisanello
2. Terapia: Anita Ammenti e Felice Sica
3. Protocollo diagnostico: Roberto Chimenz, Angela La Manna, Marco Materassi, Giuseppina Marra
4. Profilassi antibiotica: Luigi Cataldi, Vassilios Fanos, Marco Pennesi
5. Conseguenze a distanza: Giovanni Montini e Antonella Toffolo

Dopo una prima riunione iniziale di una giornata il 7 giugno 2006, i singoli gruppi hanno lavorato via mail, distribuendo i risultati a tutto il gruppo. Il gruppo si è riunito in altre 4 occasioni, di cui l'ultima a Maggio 2008, permettendo la stesura finale di questo documento. Riconosciamo che il gruppo di lavoro è costituito prevalentemente da pediatri sia di famiglia che ospedalieri, nefrologi ospedalieri o universitari, mancando altre figure professionali che si occupano del problema. Accettiamo con piacere di ridiscutere le nostre conclusioni in qualunque momento e situazione.

Ringrazio moltissimo tutti i partecipanti, per l'apporto stimolante e costruttivo e per il tanto lavoro fatto. Ringrazio anche l'Associazione Il Sogno di Stefano, per avere sostenuto economicamente le riunioni del nostro gruppo di lavoro.

Giovanni Montini

PS: prima revisione: ottobre-novembre 2011

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI A SECONDA DELLA TIPOLOGIA DEGLI STUDI CLINICI

Tipi di studi sull'argomento specifico a sostegno della raccomandazione	Livello di evidenza	Grado o forza della raccomandazione
È presente almeno uno studio clinico randomizzato; la letteratura complessivamente di buona qualità deve contenere raccomandazioni consistenti e specifiche	Ia, Ib	A
Sono presenti studi clinici ben condotti, non randomizzati	II, III	B
Vi sono opinioni di esperti o indicazioni di specifiche esperienze cliniche	IV	C

Tabella I

Abbiamo attribuito il grado di evidenza in base ai criteri correntemente utilizzati nella letteratura internazionale, riportati in *Tabella I*.

DIAGNOSI

Quando sospettare una IVU?

Si deve sospettare una IVU sulla base di criteri epidemiologici + criteri clinici.

Criteri epidemiologici

La prevalenza di IVU in bambino <2

anni con febbre senza segni di localizzazione è circa il 5%; a questa età femmine e maschi non circoncisi presentano la stessa probabilità di presentare IVU. Pertanto il sesso non rappresenta un fattore di rischio ma piuttosto l'età (*Tabella II*)

Criteri clinici

La febbre, soprattutto nei bambini più piccoli, può essere l'unico sintomo^{1,2} [Grado A]. La febbre elevata > 39 °C è considerata fattore di rischio e marker di coinvolgimento parenchimale¹.

PREVALENZA DELLE IVU DISTRIBUITA PER SESSO ED ETÀ

Sesso ed età	Prevalenza
Femmine < 1 anno	6,5
Femmine 1 - 2 anni	8,1
Maschi < 1 anno	3,3
Maschi 1-2 anni	1,9
Maschi circoncisi	0,2 - 0,4
Maschi non circoncisi	1 - 7,4

Tabella II

Raccomandazione. *In tutti i bambini con febbre > 38° senza segni di localizzazione deve essere sospettata una IVU e quindi è necessario eseguire un esame urine.*

In tutti i bambini che presentano sintomatologia suggestiva di IVU (febbre, scarsa crescita, diarrea, vomito, urine maleodoranti, dolore addominale) si deve eseguire un esame urine².

Nel sospetto di IVU cosa è necessario fare?

Ottenere un campione di urina del bambino per l'esecuzione di stick urine per distinguere i bambini con alta probabilità di IVU.

Il metodo di raccolta delle urine varia in base alle condizioni del bambino.

Bambino febbrile con condizioni generali scadute o compromesse

Le urine devono essere raccolte con mitto intermedio; se ciò non è possibile in tempi rapidi, il campione sarà raccolto mediante cateterismo vescicale [Grado A].

La puntura sovrapubica (PS), considerata il gold standard, di fatto non viene eseguita perché è una metodica invasiva; presenta una percentuale di successo variabile dal 23% al 90% essendo operatore-dipendente; la percentuale si eleva al 100% solo se eseguita sotto guida ecografica, e quindi comporta costi elevati³ [Grado A]. Tale metodica non può essere proposta come scelta routinaria o nelle cure primarie. Il cateterismo vescicale ha una specificità tra l'83% e l'89% se comparata alla PS, la specificità aumenta al 95-99% se si considera positiva una crescita > 1000 UFC⁴.

La raccolta pulita con mitto intermedio presenta sensibilità dal 75% al 100% e specificità dal 57% al 100% se comparata con la PS⁴.

Bambino febbrile in buone condizioni generali

Se il bambino ha raggiunto il controllo dello sfintere vescicale ed è collaborante, è opportuno raccogliere il campione di urina con mitto intermedio.

Tale metodica deve essere tentata anche nel bambino che non ha ancora raggiunto il controllo dello sfintere vescicale ma, se ciò non è possibile, si può utilizzare un sacchettino perineale.

È possibile ottenere un campione di urina con l'uso del sacchettino perineale per eseguire il test rapido con stick urine ed eventualmente riservare il prelievo con mitto intermedio per l'esecuzione di urinocoltura per la conferma della diagnosi.

Nella pratica clinica, sia in ospedale che nel territorio, la raccolta delle urine avviene prevalentemente con l'applicazione di sacchetto perineale; nella letteratura recente tale metodo è considerato accettabile anche se di seconda scelta⁴ [Grado B].

Raccomandazione. *Nel sospetto di IVU è necessario ottenere un campione di urine prelevato con la metodica del mitto intermedio, qualora ciò non sia possibile:*

- *cateterismo vescicale se il bambino febbrile si presenta in condizioni generali scadute o compromesse;*
- *sacchetto perineale se il bambino febbrile è in buone condizioni (attenzione alle norme per la raccolta).*

Stick urine, esame urine al microscopio, urinocoltura

La sensibilità e la specificità dei vari costituenti dell'esame urine (stick e microscopio ottico) sono riportate nella

la *Tabella III*, tratta e in parte modificata dalle linee guida (LG) dell'AAP¹.

Allo stick urine l'esterasi leucocitaria è sovrapponibile alla conta dei bianchi al microscopio, ma quest'ultima metodica presenta range di sensibilità e specificità molto ampi.

La contemporanea presenza di nitriti eleva la sensibilità a scapito della specificità (falsi positivi).

L'esame urine al microscopio va eseguito su urine fresche; il risultato può essere operatore-dipendente.

Se lo stick urine pone il sospetto di infezione urinaria per la diagnosi, è necessario eseguire l'urinocoltura. Si considera positiva un'urinocoltura che dimostra la crescita di un unico germe con conta colonie:

- cateterismo vescicale:
> 10.000 UFC/ml;
- mitto intermedio³:
> 100.000 UFC/ml.

Un comportamento pratico da tenere basandosi sul risultato dello stick urine (esterasi leucocitaria e test ai nitriti) è riportato in *Tabella IV*.

Raccomandazione. *Lo stick urine è uno strumento semplice ed economico per individuare quei soggetti che hanno un'alta probabilità di avere in atto un'infezione urinaria o in caso di negatività permette di escluderne la diagnosi. L'esame microscopico delle urine a fresco permette di evidenziare la batteriuria e di dirimere l'orientamento diagnostico quando lo stick urine è*

SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DELLO STICK URINARIO (ESTERASI LEUCOCITARIA E NITRITI) E AL MICROSCOPIO (LEUCOCITURIA E BATTERIURIA) PER LA DIAGNOSI DI IVU

Test	Sensibilità % (range)	Specificità % (range)
Esterasi leucocitaria	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitriti	53 (15-82)	98 (90-100)
Positivi all'esterasi leucocitaria o ai nitriti	93 (90-100)	72 (58-91)
Microscopio: globuli bianchi	73 (32-100)	81 (45-98)
Microscopio: batteri	81 (16-99)	83 (11-100)
Positivi all'esterasi leucocitaria o ai nitriti o al microscopio	99,8 (99-100)	70 (60-92)

Tabella III

INTERPRETAZIONE E COMPORTAMENTO PRATICO SUGGERITO SULLA BASE DEL RISULTATO DEL TEST AI NITRITI E DELL'ESTERASI LEUCOCITARIA ALLO STICK DELLE URINE

Nitriti positivo Esterasi leucocitaria positiva	Alta probabilità di IVU	Eseguire urinocoltura e quindi iniziare terapia antibiotica empirica
Nitriti positivo Esterasi leucocitaria negativa	Alta probabilità di IVU	Eseguire urinocoltura e quindi iniziare terapia antibiotica empirica
Nitriti negativo Esterasi leucocitaria positiva	Dubbio	Eseguire esame microscopico delle urine se batteriuria positiva o sintomi specifici di IVU eseguire urinocoltura e iniziare terapia antibiotica empirica
Nitriti negativo Esterasi leucocitaria negativa	No IVU	Ricercare diagnosi alternative

Tabella IV

dubbio. L'esame urine standard o lo stick o l'esame microscopico a fresco non può sostituire l'urinocoltura per documentare la presenza di IVU¹⁻³ [Grado A].

Quando ricoverare?

- Neonato e lattante < 90 giorni
- Quadro clinico severo (sepsi, disidratazione, vomito)
- Famiglia inaffidabile
- Mancato sfiebrimento dopo 3 giorni di terapia antibiotica mirata

È necessario eseguire esami ematici nel sospetto di IVU?

Nelle LG di riferimento e nella letteratura più recente non viene presa in considerazione l'esecuzione di esami ematici quali PCR e conta dei globuli bianchi per la distinzione tra IVU alta o bassa, perché i due test sono poco correlati alla sede dell'infezione³ [Grado B].

Qualora si decida l'esecuzione di esami ematici, la procalcitonina risulta essere l'esame più affidabile per la definizione della sede^{5,6}.

Una infezione urinaria documentata in presenza di febbre superiore a 38° deve essere considerata localizzata alle alte vie urinarie³.

TERAPIA

La terapia antibiotica va iniziata subito dopo aver raccolto il campione di urine, in base a:

- sospetto clinico
- positività esame urine al microscopio
- positività stick urine.

Un trattamento antibiotico tempestivo è necessario per l'eradicazione dell'infezione e per la prevenzione di una possibile batteriemia (soprattutto nei primi mesi di vita), per il miglioramento delle condizioni cliniche e l'eliminazione dei sintomi, e per ridurre l'incidenza di sequele a lungo termine. Un lavoro molto recente smentisce questa tesi, dimostrando che un trattamento antibiotico precoce della pielonefrite acuta in lattanti e bambini non ha un effetto significativo sulla riduzione dell'incidenza delle cicatrici renali. In questo lavoro si raccomanda un atteggiamento meno ansioso dei medici e della famiglia nei confronti delle recidive di IVU febbrili, pur continuando a raccomandare di iniziare il prima possibile la terapia antibiotica per permettere una rapida e pronta guarigione clinica e per ridurre il rischio di batteriemia.

Scelta dell'antibiotico

In attesa dell'antibiogramma va effettuata una terapia antibiotica empirica, possibilmente in base alle conoscenze sulle resistenze locali. È in ogni caso indicato l'uso di un antibiotico orale con profili di bassa resistenza, per esempio una cefalosporina o l'amoxicillina-acido clavulanico.

Se l'antibiotico orale non può essere usato, è consigliato un antibiotico endovena come il cefotaxime, il ceftriaxone o un aminoglicoside per 2-4 giorni, seguito da un antibiotico orale per una durata totale di 10 giorni. Il dosaggio consigliato dei farmaci è quello medio previsto [Grado A].

Gli aminoglicosidi vanno presi in

considerazione per la loro farmacocinetica, l'efficacia e il basso costo; in monosomministrazione sono efficaci e sicuri^{7,8}. Ciò si spiega considerando alcune caratteristiche di questa classe di antibiotici: attività battericida dose-dipendente (picco alto: maggiore efficacia), minor rischio di resistenze (ridotti livelli basali: minori resistenze). Picco alto e ridotti livelli basali sono meglio ottenibili con dose unica giornaliera [Grado A].

Via di somministrazione

In caso di IVU "complicata", con bambino di aspetto settico, con vomito, iperpiressia, disidratazione di grado medio o severo, e previsione di scarsa compliance, va iniziata terapia parenterale, seguita dopo 2-4 giorni da terapia per via orale [Grado A].

In caso di IVU "non complicata", con bambino febbrile ma in buone condizioni generali, disidratato in modo lieve, in grado di assumere liquidi e farmaci per os, e con prevedibile buona compliance, va praticata terapia per via orale.

Non sono riportate differenze tra le due modalità terapeutiche per quanto riguarda: tempo di defervescenza, recidiva di infezione, incidenza di lesioni parenchimali (scar) a 6-12 mesi⁹ [Grado A].

Durata della terapia

Non vi è consenso in letteratura sulla durata ottimale della terapia antibiotica. Non vi sono studi che confrontino regimi antibiotici di diversa durata nella terapia della pielonefrite acuta. Comunemente è consigliata una terapia

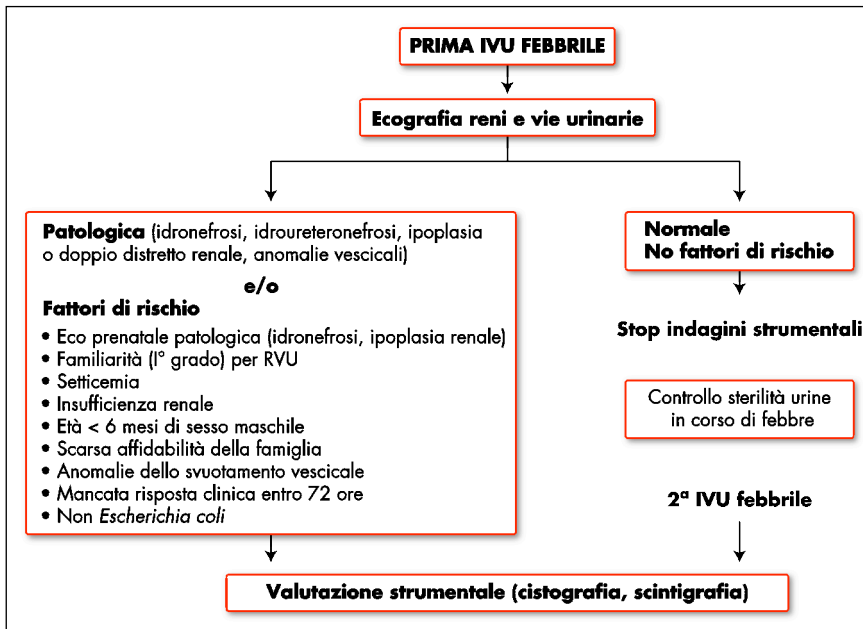


Figura 1. Diagnostica strumentale consigliata in caso di infezione delle vie urinarie.

di 7-14 giorni, ma una durata di 10 giorni sembra ragionevole e adeguata nella maggior parte dei casi.

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

La diagnostica strumentale nel bambino con IVU non ha trovato nelle LG a tutt'oggi esistenti una indicazione univoca. Tuttavia, al di sotto dei due anni di età vi è un consenso da parte delle maggiori LG (*American Academy of Pediatrics*¹, *Cincinnati Children's Hospital*²) sull'utilità dell'uso della cistografia per la diagnosi di reflusso vescico-ureterale (RVU); la linea guida NICE³, per la prima volta, di contro, ha cercato di selezionare i pazienti cui va riservato uno studio uro-radiologico. Vanno in questa direzione anche esperti¹⁰ e comitati di esperti¹¹, che contemplano la cistografia minzionale in seconda istanza, solo nel caso in cui esistano dei reperti ecografici e scintigrafici anomali. La mancata univocità di comportamenti diagnostici nasce da due ordini di problemi: in primo luogo la variegata espressività clinica delle infezioni urinarie nel bambino in assenza di fattori predittivi certi di RVU; in secondo luogo i risultati contraddittori della lette-

ratura. Gordon in una sistematica revisione della letteratura¹⁰ e altri Autori in studi più recenti^{12,13} non sembrano supportare il corrente assunto che il RVU sia un fattore critico elettivo nello sviluppo del danno renale nei bambini con IVU. Altri Autori¹⁴ riportano invece un ruolo centrale del reflusso per la comparsa di danno renale permanente. L'altro punto di debolezza verso l'assoluta necessità di porre diagnosi di RVU nasce dal riscontro di insufficienza renale cronica correlata significativamente al danno renale congenito e non al reperto anatomico di RVU^{15,16}. A fronte di questo approccio "minimalista" va detto che non esistono evidenze scientifiche nel minimizzare la diagnostica del RVU.

Inoltre, nonostante la discussione sulla profilassi antibiotica nel RVU, non è stata provata l'assenza di efficacia della profilassi nel ridurre le successive infezioni e lo scarring, almeno nei reflussi severi, mentre la profilassi sembra non avere un ruolo nei reflussi di grado inferiore al terzo¹⁷⁻²³.

Le raccomandazioni formulate dal nostro gruppo rappresentano una opinione di "esperti". Sulla scorta delle evidenze della letteratura e delle esperienze cliniche del nostro gruppo abbiamo formulato una flow-chart (*Figura 1*), che potesse coniugare da un lato l'esigenza di un approccio diagnostico il più possibile accurato nella identificazione del RVU con o senza nefropatia, e dall'altro il tentativo di evitare esami inutili e una eccessiva medicalizzazione, traumatica per il bambino e la sua famiglia.

ra 1), che potesse coniugare da un lato l'esigenza di un approccio diagnostico il più possibile accurato nella identificazione del RVU con o senza nefropatia, e dall'altro il tentativo di evitare esami inutili e una eccessiva medicalizzazione, traumatica per il bambino e la sua famiglia.

Ecografia renale

Pur con i limiti legati alla tecnica in termini di sensibilità, è una tappa non invasiva importante [Grado C]. Permette di rivalutare e meglio definire eventuali reperti ecografici anomali pre-natali^{24,25} e consente di identificare anomalie urinarie (idronefrosi isolata, idroureteronefrosi, ipoplasia renale, doppio distretto renale) che in una percentuale significativa sono associate a RVU²⁶. Essendo operatore-dipendente, la tecnica dovrà essere standardizzata contemplando la diametria dei reni e la valutazione a vescica vuota e a vescica piena del diametro antero-posteriore della pelvi. L'ecografia renale andrebbe fatta entro il primo mese dall'infezione. Laddove non si assista allo sfebbramento entro i primi tre giorni dalla instaurazione della terapia antibiotica è necessario effettuare in urgenza una valutazione ecografica [Grado C].

Se l'ecografia renale è normale e non vi sono associati fattori di rischio, non sussistono le indicazioni a ulteriori indagini strumentali [Grado B]. Di contro l'ecografia renale patologica e/o fattori di rischio associati rappresentano indicazioni all'esecuzione di uno studio morfologico delle vie urinarie e del rene completo (cistografia, scintigrafia renale) [Grado B].

I fattori di rischio (vedi *Figura 1*) che passeremo in rassegna hanno il compito da un lato di evidenziare i bambini a rischio di uropatia malformativa, dall'altro permettono di circoscrivere l'esecuzione di indagini strumentali. Il riscontro di anomalie ecografiche all'ecografia morfologica in utero e/o all'ecografia renale post-natale che predispongono maggiormente a un RVU sono: idronefrosi, idroureteronefrosi, ipoplasia renale, doppio distretto renale e anomalie vescicali.

È ormai definito che la prevalenza del reflusso nei fratelli di pazienti con RVU è elevata, con percentuali variabili segnalate in letteratura^{27,28} [Grado B].

Un altro fattore di rischio è la setticemia.

Le infezioni urinarie, infatti, sono seconde solo alla meningite nel bambino come causa di setticemia e il rischio di RVU in questi casi è particolarmente elevato²⁹. Nel novero del bambino settico va contemplato anche il lattante al di sotto dei sei mesi con shock settico con ipotermia³⁰ e con fattori severi aspecifici di IVU (calo ponderale, stato generale compromesso, sintomi gastrointestinali) [Grado C].

Il riscontro di insufficienza renale in coincidenza del fatto acuto o durante il follow-up si correla a un quadro di displasia renale scintigraficamente documentata che spesso è associato a RVU^{10,31} [Grado A].

Le età più basse e il sesso maschile sono fattori di rischio. Pur essendo le raccomandazioni rivolte ai bambini al di sotto dei due anni di età, che sicuramente necessitano di un approccio omogeneo, è altresì documentato che l'età inferiore ai sei mesi e il sesso maschile sono da considerarsi un ulteriore fattore di rischio^{32,33} [Grado B].

Vanno inoltre presi in considerazione parametri, legati alla sensibilità del clinico. La scarsa affidabilità della famiglia impone di alzare la soglia diagnostica per evitare un dropout, che rischierebbe di far perdere un bambino a rischio di danno renale. Il riscontro di alterazioni del mitto, seppur difficilmente obiettivabile, e/o di anomalie dello svuotamento vescicale, ecograficamente documentate, potrebbe far sospettare la presenza di valvole dell'uretra di grado medio la cui slatentizzazione ecografica (vescica da lotta) potrebbe avvenire nelle epoche successive; da ciò l'utilità di uno studio urologico precoce. La mancata risposta alla terapia antibiotica entro 72 ore, con persistenza della febbre, lascia ipotizzare che siamo in presenza di una infezione urinaria atipica, che più facilmente sottende un RVU.

Secondo step

Un bambino con IVU febbrile con uno o più di questi fattori di rischio deve essere sottoposto a uno studio morfologico delle vie urinarie e del parenchima renale.

Lo studio urologico dovrebbe contemplare le tecniche diagnostiche meno invasive in termini di dose radiogena.

È a tutt'oggi molto dibattuto quale possa essere la tecnica di scelta per la diagnostica per immagini del RVU. Il timing dell'esecuzione della cistografia sarà stabilito in base alla disponibilità del centro e alla compliance familiare e personale, non esistendo in letteratura delle evidenze sulla necessità di fissare un timing preciso^{34,35} [Grado B].

È opportuno utilizzare la tecnica cistografica a disposizione, tra quelle comunemente in uso (cistoscintigrafia, ci-

stoscintigrafia, cistouretrografia minzionale), che in ogni Unità Operativa è più affidabile a giudizio di chi vi opera.

La tecnica scevra di dose radiogena è la cistoscintigrafia. Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che tale tecnica ha una elevata sensibilità e specificità³⁶⁻³⁸. I limiti di tale tecnica (mancata stadiazione dei gradi di reflusso e studio dell'uretra) sono stati superati nel corso degli anni^{39,40} [Grado B].

La cistoscintigrafia, pur non permettendo precisi dettagli anatomici, non consentendo la visualizzazione dell'uretra, ha una elevata sensibilità, anche dei reflussi fugaci di grado lieve, e ha un carico radiogeno inferiore rispetto alla cistografia minzionale. Quest'ultima è a tutt'oggi il gold standard, consentendo una precisa stadiazione secondo il Gruppo di Studio Internazionale sui Reflussi nel Bambino⁴¹, ma proprio per l'elevata invasività in termini di carico radiogeno andrebbe effettuata solo in casi selezionati (soprattutto nei maschi laddove possa esserci un sospetto fondato ecografico di valvole dell'uretra).

In tutti i bambini con ecografia patologica e in quelli nei quali viene diagnosticato un RVU, a distanza di sei mesi dall'IVU febbrile va eseguita la scintigrafia renale con DMSA per una precisa valutazione morfo-funzionale del parenchima renale.

Di contro, nel bambino con IVU febbrile, che non presenta alcun fattore di rischio tra quelli contemplati, lo studio morfologico delle vie urinarie e del parenchima renale non viene consigliato. Verrà data adeguata informazione sanitaria alla famiglia e verrà attuato un programma di sorveglianza, che prevede controlli urinari (esame urine e urinocoltura) in coincidenza di episodi febbrili senza spiegazione. Nel caso di una nuova infezione urinaria febbrile verrà effettuato lo studio urologico nei tempi e nei modi sopradescritti per il primo episodio.

PROFILASSI ANTIBIOTICA

La profilassi antibiotica non dovrebbe essere raccomandata di routine in lattanti e bambini a seguito di un primo episodio di IVU [Grado A].

La profilassi antibiotica può essere considerata in lattanti e bambini con IVU ricorrenti [Grado B]:

- dopo la terapia dell'episodio acuto fino agli accertamenti strumentali (cistografia minzionale radioisotopica, radiologica o cistoscintigrafia);
- nei RVU di grado uguale o superiore al terzo (vedi commento);
- nei RVU di grado inferiore al terzo può essere considerata in caso di infezioni urinarie frequenti (> 3 episo-

Box 1 - METODI UTILIZZATI PER LA REVISIONE DELLA LETTERATURA SUGLI ESITI A DISTANZA DELLE IVU PEDIATRICHE

Criteri di inclusione degli studi

<i>Tipi di studi</i>	Studi di coorte; bracci osservazionali di RCT
<i>Partecipanti</i>	Bambini di età 0-18 anni, con una prima IVU o con ricorrenti IVU
<i>Tipi di outcome</i>	Funzione renale; pressione arteriosa; progressione delle scar renali; crescita staturale-ponderale; complicazioni in gravidanza
<i>Follow-up</i>	Durata media del follow-up superiore a 24 mesi

Strategia di ricerca per l'identificazione dei lavori

La ricerca è stata condotta su *Pubmed* e su *Embase* (1980-2004), integrata da una ricerca manuale a partire dai riferimenti bibliografici degli studi di maggior interesse.

<i>Popolazione</i>	Infezione delle vie urinarie o pielonefrite o scar renale o reflusso vescioureterale
<i>Outcome</i>	Iperensione o complicazioni in gravidanza o danno renale o crescita
<i>Tipi di studio</i>	Incidenza o mortalità o studi di follow-up, o studi longitudinali, o prognosi o predizione o sequele o conseguenze
<i>Limiti</i>	Età 0-18 anni, lingua inglese

di in 6 mesi o > 4 episodi in un anno). Nei maschi valutare ed eventualmente considerare il trattamento di eventuale fimosi.

La batteriuria asintomatica in lattanti e bambini non dovrebbe essere trattata con profilassi antibiotica [Grado B].

Commento. *Non ci sono evidenze in letteratura di un effetto favorevole della profilassi antibiotica nelle IVU in generale. Per quanto riguarda la profilassi antibiotica nei bambini portatori di RVU questa è stata utilizzata in passato, in alternativa all'intervento chirurgico, nell'ipotesi che prevenendo le recidive di infezione urinaria si potesse prevenire il danno al parenchima renale e la sua progressione. Anche in questo caso non ci sono studi in letteratura che confermino questo assunto⁴². Al contrario, oggi, il danno renale appare sempre più legato alla displasia^{16,43,44} e alcuni recenti RCT sembrano evidenziare che la profilassi antibiotica non riduce in maniera significativa il rischio di recidiva di IVU e non modifica la progressione del danno renale^{20,45,46}. Solo un recente studio sembrerebbe evidenziare un effetto protettivo sulle sole recidive di IVU soltanto nei maschi con RVU di terzo grado, ma gli stessi Autori segnalano il possibile bias dovuto al fatto che i controlli urine erano eseguiti mensilmente in benessere e che nei maschi non circoscritti l'inquinamento del campione urine è frequente²¹.*

CONSEGUENZE A DISTANZA

Da una recente rivalutazione dei dati della letteratura risulta che la prevalenza di IVU nei lattanti con febbre di origine sconosciuta è di circa il 5%⁴⁷. La diagnosi di IVU sintomatica ha comportato fino a oggi l'esecuzione di accertamenti invasivi e un follow-up prolungato giustificati da ipotizzate gravi conseguenze: ipertensione arteriosa, riduzione della funzione renale, insufficienza renale terminale (IRT), complicazioni in corso di gravidanza, riduzione della crescita.

La natura causale dell'associazione fra IVU ed esiti a distanza è attualmente oggetto di discussione: l'IVU da un lato può dar esito a una lesione parenchimale (scar) come conseguenza del processo infiammatorio, dall'altro può anche costituire il segno rivelatore di una possibile anomalia delle vie urinarie associata o meno a una lesione congenita displasica del parenchima renale. Secondo la teoria di Stephens⁴⁸, durante le prime fasi della vita fetale, solo da un adeguato contatto temporale tra l'abbozzo delle vie urinarie e il mesenchima metanefrico, che rappresenta il rene primitivo, deriva un corretto sviluppo di entrambe le strutture. Un non adeguato contatto provoca, da una parte, una malformazione delle vie urinarie, più o meno accentuata e, dall'altra, una ipodisplasia renale: lo studio scintigrafico di neonati con RVU giunti alla diagno-

si sul sospetto dell'eco prenatale, in assenza di IVU, ha dimostrato coesistenza di danno parenchimale congenito nel 29-50% dei casi⁴⁹.

La genetica sembra inoltre giocare un ruolo importante anche nello sviluppo della lesione cicatriziale secondaria all'evento infiammatorio acuto. Studi su animali da esperimento e in patologia umana hanno evidenziato che alcuni polimorfismi di geni codificanti per fattori infiammatori e fibrogenetici (per esempio il genotipo D/D dell'introne 16 del gene ACE del sistema renina-angiotensina⁵⁰, l'allele G di interleuchina 8⁵¹) sono più frequenti in soggetti con maggiore comparsa e più rapida progressione del danno renale.

Negli ultimi 20 anni si è dunque arrivati da un lato all'identificazione di altri fattori eziologici importanti delle complicanze a lungo termine, dall'altro a una possibilità di diagnosi e

Box 2 - OUTCOME RELATIVO ALLA FUNZIONE RENALE

16 studi riportano dati di funzione renale durante il follow-up e arruolano complessivamente 3794 bambini; alla fine di un follow-up, variabile da 1 a 41 anni, vengono valutati 2383 pazienti.

Il numero di pazienti con compromissione della funzione renale varia dallo 0% al 56% e rispecchia la grande diversità delle popolazioni e delle misure adottate nei diversi studi.

Di 16 casistiche che riguardano l'outcome relativo alla funzione renale, 7 ne riportano la misura iniziale: si rileva, nella maggior parte degli studi, che l'andamento della funzione renale è già delineato nei primi anni, o comunque nel corso dell'età pediatrica.

I 422 bambini arruolati nello studio IRCS con funzione renale normale mantengono tutti una velocità di filtrazione glomerulare (GFR) normale a distanza di 5 anni; a 10 anni di follow-up su 252 bambini 1 bambino presenta GFR < 70 ml/min/1,73 m².

Wennerstrom⁸⁰ ritrova GFR medie non diverse all'ultimo controllo in età pediatrica rispetto al controllo dopo 16-26 anni; GFRm del tutto sovrapponibile fra i bambini con scar e quelli senza scar all'arruolamento ma considerando separatamente la GFRm nei soggetti con scar bilaterali, questa risulta allora significativamente ridotta vs il gruppo con scar monolaterale e vs il gruppo no scar.

Smellie⁸² in 48 bambini con RVU e scar bilaterale seguiti per 10 anni trova 4 bambini in IRT e 23 pazienti con GFR ≤ 80 ml/min/1,73 m², ma oltre il 50% dei pazienti aveva già una IRC all'arruolamento.

Berg⁶⁵ su 161 bambini con IVU ricorrenti ritrova una riduzione della GFR ≤ 2 DS rispetto ai controlli in 82 bambini molto precocemente già dopo 3 anni; i pazienti con insorgenza di pielonefrite durante il primo anno di vita contraggono il danno funzionale più severo consensualmente a un danno parenchimale più esteso: lo stesso dato era stato precedentemente riportato anche da altri Autori^{85,86} ma si tratta sempre di studi datati, e il danno precoce potrebbe essere in realtà un danno congenito, svelato in tempi brevi dalla IVU, e responsabile poi del peggioramento della funzione renale.

Silva⁵⁵ in 681 bambini con RVU seguiti mediamente per 76 mesi (range 6-411 mesi) trova 21 bambini con funzione renale ridotta, ma in 17 (81%) risultava già deteriorata al momento dell'arruolamento.

Con tutti i limiti derivanti da caratteristiche così eterogenee, considerando separatamente, ove possibile, i bambini con scar all'arruolamento e quelli senza scar, la presenza di scar all'esordio sembra costituire un indice prognostico sfavorevole per lo sviluppo di danno renale.

La quasi totalità degli studi non riporta dati di funzione renale in sottogruppi di bambini senza RVU a sottolineare il grande ruolo che da sempre è stato attribuito al RVU nel determinismo del danno renale; solo Berg⁶⁵ riporta, dopo un follow-up medio di 7,5 anni, una GFR media di 103 ± 3 ml/min/1,73 m² su 59 bambini senza RVU; significativamente ridotta la GFR media (92 ± 4 ml/min/1,73 m²) del gruppo di 34 bambini con RVU bilaterale > 3° grado.

Box 3 - OUTCOME RELATIVO ALL'IPERTENSIONE

14 casistiche riportano dati relativi alla pressione arteriosa: solo 4 casistiche riportano i dati pressori all'arruolamento, 5 casistiche descrivono le modalità di esecuzione della rilevazione, 5 casistiche riportano i valori normali di riferimento; solo in una casistica, quella relativa all'IRCS, è possibile ritrovare la metodologia, la misura dell'outcome all'arruolamento e i valori di riferimento.

Complessivamente risultano arruolati 2982 bambini, ma dopo 4-41 anni la valutazione viene eseguita su 1631.

Il riscontro di soggetti ipertesi nelle diverse casistiche varia dallo 0,7% al 35%.

Jacobson⁶³, dopo 27 anni dal rilevamento di scar all'urografia eseguita a seguito di una o più IVU, trova in 20 pazienti un valore medio di PAD significativamente aumentato rispetto a soggetti sani di controllo.

Nelle 4 coorti dove è presente il dato iniziale il numero tende ad aumentare nel corso del follow-up, e questo, almeno in parte, deve essere messo anche in conto all'aumento della prevalenza dell'ipertensione nelle diverse fasce d'età (dai 25 ai 64 anni la prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione italiana è stimata del 37%).

Ipertensione in sottogruppi di pazienti con scar all'arruolamento: 5 casistiche riportano dati relativi al follow-up di bambini che presentavano scar al momento dell'arruolamento^{15,56,63,67,77}. In un totale di 272 casi, dopo un follow-up variabile da 4 a 41 anni, vengono segnalati 25 (9%) soggetti ipertesi; gli stessi Autori riportano 3 soggetti ipertesi su 126 (2%) senza scar. Wennerstrom¹⁵ però non trova differenze significative della registrazione con Holter pressorio fra 53 soggetti con scar (da una popolazione di 1221 bambini arruolati per una prima IVU) dopo un follow-up di 16-26 anni rispetto a un gruppo di controllo di 51 soggetti senza scar.

Box 4 - OUTCOME RELATIVO ALLE COMPLICANZE IN CORSO DI GRAVIDANZA

Solo 5 lavori riportano dati relativi alla gravidanza in donne che avevano sofferto di IVU in età pediatrica (quasi nel 100% dei casi associato a RVU). Le 5 casistiche seguono 282 gravidanze in 159 donne e riportano 35 eventi fra ipertensione, gestosi, proteinuria e pre-eclampsia (22% delle donne, 12% delle gravidanze), IVU dal 20% al 60% delle donne.

Martinell⁷¹ in 41 donne che avevano avuto 65 gravidanze riporta un numero significativamente maggiore di IVU rispetto ai controlli ma solo durante la prima gravidanza, correlato positivamente con la persistenza di RVU, senza differenza significativa fra le donne con scar e quelle senza. Le donne con scar presentano invece valori medi di PAD aumentati durante la prima gravidanza rispetto alle donne senza scar e ai controlli ma durante le gravidanze successive non vi era più differenza significativa e nessuna donna presentava ipertensione. Non si rilevava differenza significativa vs i controlli nel numero di parti operativi, parti prematuri, peso alla nascita, malformazioni e IVG.

La prevalenza più elevata (38%) di gestosi e/o proteinuria si ritrova nella casistica di Jacobson⁶³ che è costituita per il 100% da pazienti arruolate con scar. Risultati analoghi sono stati trovati in studi che prendevano in considerazione gravidanze di donne con scar^{67,88}: le complicanze risultavano più frequenti nelle pazienti con danno parenchimale bilaterale, e in quelle con danno funzionale la perdita del feto oltre le 12 settimane di età gestazionale si è verificata nel 18% dei casi, mentre nessun rischio né per la madre né per il feto era associato alla persistenza del RVU.

terapia tempestiva dell'infezione e in effetti studi più recenti su casistiche di bambini con IRC e IRT dimostrano una netta riduzione di incidenza del danno funzionale renale e di ipertensione sicuramente secondari a pielonefriti^{52,54}.

Al fine di definire le conoscenze attuali sugli esiti a distanza delle IVU contratte in età pediatrica abbiamo ese-

guito una revisione sistematica della letteratura. I metodi che sono stati utilizzati sono riportati nel *Box 1*.

La strategia di ricerca ha portato all'identificazione di 549 lavori su *PubMed* e 566 su *Embase*. Una prima selezione sui titoli ha ridotto a 143 i lavori di interesse in *PubMed* e a 123 in *Embase*. La valutazione con l'in-out form sugli

abstract e/o sul *full text* ha prodotto 22 lavori soddisfacenti i criteri di inclusione. Una ricerca manuale sui lavori di maggior interesse e sulle review ha portato all'inclusione di altri 7 lavori. Un successivo aggiornamento su *PubMed* fino ad aprile 2008 ha portato a identificare un'altra casistica⁵⁵ (Silva JMP, 2006) per un totale di 30 lavori⁵⁵⁻⁸⁴.

Caratteristiche delle casistiche

13 casistiche (oltre la metà dei bambini considerati) sono costituite da pazienti arruolati prima degli anni '80, quando l'ecografia fetale non era eseguita routinariamente e le IVU rappresentavano la prima spia di condizioni malformative e displasie associate gravi, quando diagnosi e terapia delle IVU potevano essere meno tempestive e i follow-up meno accurati.

I periodi di follow-up risultano molto variabili tra gli studi, ma anche all'interno della stessa casistica il periodo di osservazione dei singoli pazienti può essere molto diverso.

La completezza del follow-up è variabile dal 30% al 100%.

La maggior parte dei lavori comprende bambini di età molto diversa al momento dell'arruolamento: 2 studi arruolano bambini con età compresa dai primi giorni di vita all'età puberale.

Le popolazioni studiate risultano eterogenee per eventi associati alla IVU: solo 12 studi dichiarano di escludere o permettono di escludere pazienti con uropatie ostruttive, vescica neurologica o altre condizioni urologiche complesse; il RVU è associato con prevalenza variabile dall'8% al 100% nelle diverse casistiche; scar renali sono presenti all'arruolamento con prevalenza che va dallo 0% al 100%. In conclusione, nel totale dei bambini seguiti, il RVU è presente nel 90% (> 40% dilatato), le scar nel 41% (> 1/3 gravi).

Del resto diversa è l'origine delle casistiche: solo 7 vengono selezionate a partenza da una IVU (di queste solo 2 partono da un primo episodio), una viene raccolta risalendo retrospettivamente ai pazienti che avevano presentato scar all'urografia eseguita per IVU, 14 sono relative a bambini arruolati per studi sul RVU.

I risultati ottenuti dalla revisione della letteratura sugli esiti a distanza delle IVU contratte in età pediatrica sono sintetizzati nei *Box 2-7*.

CONCLUSIONI

Il primo dato che emerge da questa revisione è l'alto grado di eterogeneità fra i diversi lavori nella composizione delle casistiche studiate e nei criteri

Box 5 - OUTCOME RELATIVO ALLA CRESCITA STATURO-PONDERALE

5 casistiche riportano dati relativi alla crescita di bambini che avevano presentato una o più IVU; tutte riguardano casi con RVU per un totale di bambini arruolati di 771; dopo 1-35 anni vengono valutati 659 pazienti.

Smellie⁷⁷ su 226 casi trova una distribuzione normale dei parametri staturponderali sia in età pediatrica che in età adulta; Polito⁴⁹ riporta un deficit di peso e altezza nel gruppo di bambini con RVU bilaterale e scar, ma la crescita si normalizza entro il primo anno dopo la terapia medica o chirurgica del RVU. Holland⁶² su 38 pazienti trova un ritardo di crescita in una bambina in IRC con scar bilaterale che aveva sofferto di numerose ricadute di IVU e un bambino con RVU di 5° grado che non aveva mai presentato ricadute di IVU. Wingen⁷⁸, valutando la crescita di bambini con RVU dilatato che avevano partecipato allo studio IRCS, riporta un andamento staturponderale nei limiti del range di normalità con un maggior guadagno in altezza nel corso di 10 anni dei bambini arruolati a una età > 3 anni relativamente più bassi all'ingresso rispetto a quelli arruolati a una età < 3 anni. Jansen⁶¹ dimostra un netto guadagno staturponderale con rientro nella normale distribuzione dei valori dopo terapia delle IVU e trattamento chirurgico del RVU.

diagnostici utilizzati, nella lunghezza e nella conduzione del follow-up, nella misura degli outcome considerati, e questo non permette di elaborare dati complessivi con metodi statistici efficaci.

Esiste inoltre una scarsa omogeneità anche nella popolazione arruolata nei singoli lavori per età all'arruolamento, tipo di IVU (alte vie, basse vie, ricorrenti, batteriurie asintomatiche), malformazioni ostruttive associate non sempre chiaramente escluse e completezza del follow-up; si rileva inoltre in molti lavori una assente o insufficiente definizione dei criteri di inclusione e degli outcome e una frequente

Box 6 - OUTCOME RELATIVO ALLA PROGRESSIONE DELLE SCAR RENALI

16 casistiche riportano la progressione delle scar renali, 15 con un follow-up medio > 5 anni.

La diagnosi di scar è stata fatta in 8 casistiche con l'urografia, in 2 di queste nel follow-up è stata poi utilizzata la scintigrafia con il DMSA; in 2 studi^{68,76} è stata utilizzata solo la scintigrafia con DMSA.

Nei 1842 bambini (74% dei bambini inizialmente arruolati nelle 16 casistiche) che raggiungono la fine di un follow-up variabile da 5 a 38 anni un peggioramento in termini di maggior estensione delle scar preesistenti e/o comparsa di nuove scar è riportato nel 13%.

Vernon⁷⁶ ritrova 5 bambine con scar in una popolazione di 209 bambini che dopo la prima IVU avevano avuto un DMSA eseguito all'età di 3 anni negativo, mentre non trova nessuna nuova scar nei 220 bambini che avevano il DMSA negativo a 4 anni.

Goldraich⁶⁸ in una popolazione di bambini di età media < 3 anni, tutti con RVU e con scar nel 44%, trova nuove scar nel 3,5% dopo 5 anni.

Wennerstrom¹⁵ su 732 bambini indagati con urografia dopo una IVU trova 34 pazienti con scar (5%), dopo un follow-up di almeno 16 anni altri 40 pazienti presentano scar, ma nessuna nuova scar è stata trovata dopo l'età pediatrica. L'Autore trova correlazione fra scar e RVU ma il 25% dei bambini con scar non ha RVU: questo gruppo è costituito soprattutto da femmine (15 F/2 M) e le scar sono per la maggior parte acquisite (71%). Nel RVU non dilatato ritrova 13 casi (9 F) con scar primarie e 17 casi (16 F) con scar acquisite. Nel RVU dilatato riporta 15 casi di scar primarie (M 12) e 11 casi di scar acquisite (F 9).

Le pazienti femmine con scar acquisite hanno un numero significativamente maggiore di IVU febbrili: il numero di IVU non febbrili non differisce significativamente fra il gruppo scar e il gruppo no scar.

Arant⁶⁶, seguendo con urografie seriate 113 pazienti arruolati in età < 5 anni, tutti con RVU, trova 5 pazienti con scar dopo 1 anno, 11 dopo 5 anni; solo in un caso è stata diagnosticata una ricaduta di IVU prima del ritrovamento di una nuova scar.

Smellie⁷⁷ trova il 37% di pazienti con scar in una popolazione di bambini con RVU e dopo un follow-up medio di 12 anni solo 1 paziente ha dimostrato un peggioramento dopo l'età pediatrica; la stessa percentuale di bambini ha avuto ricadute nel gruppo con scar e nel gruppo no scar.

Bailey⁶⁷ nella popolazione studiata di 24 bambini con grave RVU bilaterale, seguiti mediamente per 23 anni, trova l'82% di scar, tutte nei primi 3 anni.

Nello studio IRCS che ha coinvolto 483 bambini tutti con RVU dilatato e una prevalenza del 48% di scar all'arruolamento, dopo 5 anni risulta peggiorato il 37% per nuove scar o per maggior estensione delle scar iniziali. Olbing⁸⁴ che ha seguito lo stesso studio per ulteriori 5 anni ha rilevato nel secondo periodo una comparsa di nuove scar solo in 2 casi.

Martinell⁷² in 111 bambine seguite per 13-38 anni trova un peggioramento nel 26% delle pazienti correlato con il grado di RVU e di recidive di pielonefriti. In 3 pazienti riscontra un miglioramento.

Il rapporto fra nuove scar e recidive di IVU non è univoco: Martinell⁷¹ e Wennerstrom⁸⁰ trovano in pazienti femmine una correlazione positiva fra numero di episodi pielonefritici e progressione del danno parenchimale; quest'ultimo Autore segnala la mancanza di RVU nel 25% dei bambini con scar, una netta prevalenza di scar primarie nei maschi con RVU grave e di scar secondarie in femmine con qualsiasi grado di RVU, configurando così due diversi gruppi di pazienti: maschi con IVU, RVU grave, danno renale già presente alla prima IVU (verosimilmente congenito) e femmine con IVU con o senza RVU, reni normali alla prima IVU e danno renale acquisito correlato alle recidive.

Dopo 10 anni di follow-up nei bambini che avevano partecipato al braccio europeo IRCS non si trova alcuna differenza significativa in termini di perdita di funzione renale e di compromissione della crescita del rene fra il gruppo di bambini con terapia medica e quella chirurgica, nonostante i primi avessero avuto un numero significativamente maggiore di IVU febbrili^{82,89}.

Una progressione del danno renale correlato alla presenza di RVU associato a recidive di IVU viene osservata da Meerrick⁷⁴ nelle bambine di età inferiore a 1 anno.

MESSAGGI CHIAVE

□ La febbre può essere (e generalmente è) l'unico sintomo di IVU. Una febbre alta (> 38°) è indice quasi certo della localizzazione "alta" dell'infezione.

□ Sotto i 6 mesi di vita la prevalenza di IVU è eguale nelle femmine e nei maschi non circoncisi (nei maschi circoncisi la protezione dalla IVU è molto elevata); nei maschi senza malformazioni sopra i 2 anni, comunque, la IVU è molto rara.

□ La diagnosi di IVU richiede necessariamente l'esame delle urine. La raccolta da mitto intermedio è la modalità più semplice nel bambino con controllo sfinteriale. Da una specificità del 95% per una conta colonie > 100.000/ml; nel bambino senza controllo sfinteriale è accettabile, anche se di seconda scelta, la raccolta mediante sacchetto perineale. Il cateterismo vescicale dà una specificità del 95-99% per una conta colonie > 10.000/ml.

□ La lettura del campione può essere fatta mediante stick urinario (esterasi leucocitaria o nitriti positivi = sensibilità 90-100%, specificità 58-91%), oppure mediante la conta leucocitaria e batterica in camera contaglobuli. La negatività degli esami esclude di fatto la diagnosi: la positività impone una urinocoltura, seguita da un trattamento antibiotico standard per os, orientativamente con cefalosporina o con amoxicillina/ clavula-

nato. Il trattamento per via venosa va riservato ai pochi casi complicati e mantenuto per un paio di giorni. Lo sfebbramento è atteso entro le 72 ore.

□ Nessun esame ematologico è indicato. L'esame più discriminante nei riguardi di una localizzazione al parenchima renale è quello della procalcitonina.

□ Un'ecografia renale, da effettuare entro un mese dall'esordio, è sempre indicata alla prima IVU, e si impone con urgenza nei bambini con un mancato sfebbramento entro le 72 ore.

□ Fattori di rischio che indicano l'opportunità di una cistouretrografia sono: la presenza di alterazioni ecografiche; la presenza di RVU in un fratello; il sesso maschile e l'età della prima IVU inferiore ai 6 mesi e il mancato sfebbramento entro le prime 24 ore.

□ Non c'è evidenza in letteratura circa l'effetto protettivo di un trattamento antibiotico profilattico nel RVU.

□ L'insufficienza renale è un esito raro; i fattori di rischio sono lo scar e la presenza di RVU, ma specialmente la presenza di segni di insufficienza già alla prima IVU. L'evoluzione in ipertensione è nel complesso rara. La progressione di uno scar o la comparsa di un nuovo scar è dell'ordine del 10% o inferiore.

mancanza della misura dell'outcome all'esordio.

Il secondo punto che deve essere sottolineato è l'esistenza di importanti bias di selezione che condizionano tutte le casistiche. I più evidenti sono: a) epoca di arruolamento il più spesso antecedente agli anni '80 quando non esisteva ancora l'uso di routine dell'ecografia fetale e l'IVU rappresentava il primo passo per la diagnosi di malformazioni complesse associate a displasia renale; b) 14/23 casistiche è costituito da bambini selezionati per la presenza di RVU o scar in studi retrospettivi; c) la diagnosi di scar è stata eseguita in 19 casistiche con l'urografia, meno sensibile del DMSA, selezionando quindi solo scar più importanti⁹⁰; d)

oltre il 40% dei casi inizialmente arruolati sono stati perduti al follow-up in 10 casistiche ed è verosimile che siano stati i casi più gravi a proseguire rispetto ai casi con minori problematiche.

Tutto questo ha portato a selezionare popolazioni con grande prevalenza di RVU di alto grado, scar severe e displasia.

Analizzando i diversi outcome si può concludere:

- **funzione renale:** non è possibile stabilire con certezza dai dati della letteratura quale sia, ai nostri giorni, il reale rischio di compromissione renale conseguente a una prima IVU in età pediatrica, e in che misura un successivo intervento possa modifi-

care l'evoluzione di un danno iniziale. Fattori di rischio di danno parenchimale renale e conseguente compromissione funzionale sono il RVU di grado elevato e le recidive di IVU, ma non è ancora ben distinguibile il danno acquisito da quello congenito preesistente. La progressione dello scarring e la comparsa di nuove scar non risultano chiare; il rischio di nuove scar si riduce con l'età, ma i bambini con RVU grave rimangono a rischio. Il ruolo della genetica nel condizionare la formazione e l'evoluzione del danno parenchimale non è definito;

- **ipertensione:** rischio basso e associato a grave danno parenchimale. Secondo alcuni Autori sarebbe secondaria a danno displasico congenito piuttosto che acquisito⁹¹. L'aumento dei casi con il prolungarsi del follow-up deve tener conto della prevalenza dell'ipertensione essenziale in età adulta (20-30%);
- **gravidenza:** solo poche donne che avevano presentato IVU durante l'età pediatrica sono state studiate durante la gravidanza. Dalle casistiche riportate si evince che la batteriuria è più frequente; il danno renale severo, specialmente se bilaterale, si associa a un aumento di rischio di ipertensione e pre-eclampsia durante la gravidanza⁹².

Indirizzo per corrispondenza:

Giovanni Montini

e-mail: giovanni.montini@aosp.bo.it

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics* 1999;103:843-52.
2. Cincinnati Children Hospital Medical Center (CCHMC). For medical management of presumed first time acute urinary tract infection in children 12 years of age or less. Original publication Date: March, 1999, Revision Publication Date April, 2005.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term ma-

- nagement. NICE clinical guideline 54. Issue date: August 2007.
4. Whiting P, Westwood M, Bojke L, et al. Clinical and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and evaluation of urinary tract infection (UTI) in children: a systematic review and economic model. *Health Technol Assessment* 2006;10:36.
 5. Buzzetti R, Cannavò RC, Fiammengo P, Marolla L. Nuove opportunità diagnostiche in pediatria: la procalcitonina. *Prospettive in Pediatria* 2006;36:11-22.
 6. Pecile P, Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:83-7.
 7. Carapetis JR, Jaquery AI, Buttery JP, et al. Randomized controlled trial comparing once daily and three times daily. Gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:240-6.
 8. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliaisa DV, et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children. *Pediatrics* 2004;114:e111-8.
 9. Hoberman A, Hoberman A, Wald ER, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999;104:79-86.
 10. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, et al. Primary Vesicoureteric Reflux as a Predictor of Renal Damage in Children Hospitalized with Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:739-44.
 11. Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, et al. Imaging recommendations in paediatric uro-radiology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography. Barcelona, Spain, June 2007. *Pediatr Radiol* 2008;38:138-45.
 12. Hansson S, Dhamey M, Sigstrom O, et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004;172:1071-4.
 13. Moorthy I, Easty M, McHugh K, et al. The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2005;90:733-6.
 14. Polito C, Rambaldi PF, Signoriello G, et al. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2006;21:521-6.
 15. Wennerstrom HS, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. Renal function 16-to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:339-45.
 16. Marra G, Oppezzo C, Ardissino G, et al. Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from the ItalKid Project. *J Pediatr* 2004;144:677-81.
 17. Hoberman A, Charron M, Hickey R, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348:195-202.
 18. Koff SA. A practical approach to evaluating urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 1991;5:398-400.
 19. Kass EJ, Kernan KM, Carey JM. Paediatric urinary tract infection and the necessity of complete urological imaging. *BJU Int* 2000;86:94-6.
 20. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-32.
 21. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;179:674-9.
 22. Montini G, Toffolo A, Zucchetto P, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomized controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007;335:386.
 23. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298:179-86.
 24. Van Eerde AM, Meutgeert MH, De Jong TP, et al. Vesico-ureteral reflux in children with prenatally detected hydronephrosis: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:463-9.
 25. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, et al. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *J Pediatr* 2006;148:222-7.
 26. Huang H, Lai Y, Tsai I. Renal ultrasonography should be done routinely in children with first urinary tract infections. *Pediatr Urol* 2008;71:439-43.
 27. Ataei N, Madani A, Esfahani ST, et al. Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1127-31.
 28. Tombesi M, Ferrari CM, Bertolotti JJ. Renal damage in refluxing and non-refluxing siblings of index children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1201-2.
 29. Lacroix J, Chabot G, Delage G, et al. Septicemia associated with urinary infection in infants. A propos of 36 cases. *Arch Fr Pediatr* 1984;41:99-101.
 30. Birocchi F, Testa M, Pischetta M. Febbre, batteriemia e sepsi nel lattante. *Acta Medica Mediterranea* 2005;21:37-43.
 31. Gargollo PC, Diamond D. Therapy insight: what nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:551-63.
 32. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1999;103:843-52.
 33. Goldman M, Lahat E, Strauss S, et al. Imaging after urinary tract infection in male neonates. *Pediatrics* 2000;105:1232-5.
 34. McDonald A, Scranton M, Gillespie R, et al. Voiding cystourethrograms and urinary tract infections: how long to wait? *Pediatrics* 2000;105:E50.
 35. Sathapornwajana P, Dissaneewate P, McNeil E. Timing of voiding cystourethrogram after urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2008;93:229-31.
 36. Ascenti G, Chimenz R, Zimbaro G, et al. Potential role of colour-Doppler cystosonography with echocontrast in the screening and follow-up of vesicoureteral reflux. *Acta Paediatr* 2000;89:1336-9.
 37. Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, et al. Vesicoureteral reflux: comparison between urosonography and radionuclide cystography. *Pediatr Nephrol* 2003;18:768-71.
 38. Piscitelli A, Galiano R, Serrao F, et al. Which cystography in the diagnosis and grading of vesicoureteral reflux? *Pediatr Nephrol* 2008;23:107-10.
 39. Bosio M, Manzoni GA. Detection of posterior urethral valves with voiding cystourethrography with echo contrast. *J Urol* 2002;168:1711-5.
 40. Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A. Vesicoureteral reflux: can the urethra be adequately assessed by using contrast-enhanced voiding US of the bladder? *Radiology* 2005;234:235-41.
 41. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-9.
 42. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final Report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006;21:785-92.
 43. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesicoureteric reflux in male and female infants with prenatal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997;80:319-27.
 44. Assael BM, Guez S, Marra G, et al. Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br J Urol* 1998;82:252-7.
 45. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al. North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121:e1489-94.
 46. Montini G, Rigon L, Zucchetto P, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122:1064-71.
 47. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993;123:17-23.
 48. Stephens FD, Hutson JM. Differences in embryogenesis of epispadias, exstrophy-epispadias complex and hypospadias. *J Pediatr Urol* 2005;1:283-8.
 49. Polito C, La Manna A, Rambaldi PF, Nappi B, Mansi L, Di Toro R. High incidence of a generally small kidney and primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000;164:479-82.
 50. Hohenfellner K, Hunley TE, Brezinska R. ACE I/D gene polymorphism predicts renal damage in congenital uropathies. *Pediatr Nephrol* 1999;13:514-8.
 51. Artifoni L, Negrisol S, Montini G, et al. Interleukin-8 and CXCR1 receptor functional polymorphisms and susceptibility to acute pyelonephritis. *J Urol* 2007;177:1102-6.
 52. Benfield MR, McDonald R, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani A. The 1997 Annual Renal Transplantation in Children Report of the

- North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 1999;3:152-67.
53. Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. *Pediatr Nephrol* 1997;11:438-42.
54. Sreenarasimhaiah S, Hellerstein S. Urinary tract infections per se do not cause end-stage kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1998;12:210-13.
55. Silva JMP, Santos Diniz JS, Marino VSP, et al. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006;21:981-8.
56. McKerrow W, Davidson-Lamb N, Jones PF. Urinary tract infection in children. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:299-303.
57. Huland H, Busch R. Pyelonephritic scarring in 213 patients with upper and lower urinary tract infections: long-term follow-up. *J Urol* 1984;132:936-9.
58. Taylor CM. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years observation. *BMJ* 1987;295:237-41.
59. Verber IG, Meller ST. Serial 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scans after urinary infections presenting before the age of 5 years. *Arch Dis Child* 1989;64:1533-7.
60. Beetz R, Schulte-Wissermann H, Troger J, et al. Long-term follow-up of children with surgically treated vesicorenal reflux: postoperative incidence of urinary tract infections, renal scars and arterial hypertension. *Eur Urol* 1989;16:366-71.
61. Jansen H, Scholtmeijer RJ. Results of surgical treatment of severe vesicoureteric reflux. Retrospective study of reflux grades 4 and 5. *Br J Urol* 1990;65:413-7.
62. Holland N, Jackson EC, Kazee M, Conrad GR, Yun Rio U. Relation of urinary tract infection and vesicoureteral reflux to scars: follow-up of thirty-eight patients. *J Pediatr* 1990;116:s65-71.s
63. Jacobson S, Eklof C, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uremia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow-up. *BMJ* 1989;299:703-6.
64. Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994;70:111-5.
65. Berg UB. Long term follow-up of renal morphology and function in children with recurrent pyelonephritis. *J Urol* 1992;148:1715-20.
66. Arant BS jr. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: follow-up studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Urol* 1992;148:1683-7.
67. Bailey RR, Lynn KL, McRae CU. Unilateral reflux nephropathy and hypertension. *Contrib Nephrol* 1984;39:116-25.
68. Goldraich NP, Goldraich IH. Follow-up of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 1992;148:1688-92.
69. 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. *Pediatr Nephrol* 1992;6:223-30.
70. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992;148:1667-73.
71. Martinell J, Jodal U, Lidin-Janson G. Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary infections in childhood. *BMJ* 1990;300:840-4.
72. Martinell J, Jagenburg R, Sivertsson R, Claesson I, Jodal U. Girls prone to urinary infections followed into adulthood. Indices of renal disease. *Pediatr Nephrol* 1996;10:139-42.
73. Martinell J, Hansson S, Claesson I, Jacobsson B, Lidin-Janson G, Jodal U. Detection of urographic scars in girls with pyelonephritis followed for 13-38 years. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1006-10.
74. Meerrick M, Notghi A, Wilkinsson G. Long-term follow-up to determine the prognostic value of imaging after urinary tract infections. Part 1: reflux. *Arch Dis Child* 1995;72:388-92.
75. Polito C, Marte A, Zamparelli M, Papale MR, Rocco CE, La Manna A. Catch-up growth in children with vesico-ureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 1997;11:164-8.
76. Vernon SJ, Coulthard MG, Lambert HJ, Keir MJ, Matthews JN. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow-up study. *BMJ* 1997;315:905-8.
77. Smellie JM, Prescod NP, Schaw PJ, Risdon A, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998;12:727-36.
78. Wingen AM, Koskimies O, Olbing H, Seppanen J, Tamminen-Mobius T. Growth and weight gain in children with vesicoureteral reflux receiving medical versus surgical treatment: 10-year results of a prospective, randomized study. International Reflux Study in Children (European Branch). *Acta Paediatr* 1999;88:56-61.
79. Wennerstrom M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U. Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens* 2000;18:485-91.
80. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Ped* 2000;136:30-4.
81. Nielsen JB, Frokiaer J, Rehling M, Jorgensen TM, Djurhuus JC. A 14-year follow-up of conservative treatment for vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2000;86:502-7.
82. Smellie JM, Barrat M, Chanlyer C. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesico-ureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1329-33.
83. Mor Y, Leibovitch I, Zalts R, Lotan D, Jonas P, Ramon J. Analysis of long-term outcome of surgically corrected vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2003;92:97-100.
84. Olbing H, Claesson I, Ebel KD, et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 1992;148:1653-6.
85. Pylkkanen J, Vilksa J, Koskimies. The value of level diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:879-83.
86. Winberg J, Claesson I, Jacobsson B, Jodal U, Peterson H. Renal growth after acute pyelonephritis in childhood: An epidemiological approach. In: Hodson CJ, Kincaid-Smith P (Eds). *Reflux nephropathy*. New York: Masson Publishing USA Inc, 1979:309-22.
87. AAVV. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. Birmingham Reflux Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:237-41.
88. McGladdery SL, Aparicio S, Verrier Jones K, Roberts R, Sacks SH. Outcome of pregnancy in an Oxford-Cardiff cohort of women with previous bacteriuria. *Q J Med* 1992;84:533-9.
89. Smellie JM. Commentary: management of children with severe vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992;148:1676-8.
90. Lavocat MP, Grandjon D, Guimpied Y. The importance of Tc- DMSA renal scintigraphy in the follow-up of acute pyelonephritis in children: comparison with urographic data. *Nucl Med Commun* 1998;19:703-10.
91. Wolfish N, Delbrouck N, Shanon A, et al. Prevalence of hypertension in children with primary vesico-ureteral reflux. *J Pediatr* 1993;123:559-63.
92. El Khatib M, Packam DK, Becker GJ, Kincaid Smith P. Pregnancy-related complications in women with reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1994;3:152-67.