

Il bambino con infezioni delle vie urinarie ricorrenti

Le IVU rappresentano una delle infezioni batteriche più comuni in età pediatrica, con possibili recidive e conseguente danno renale. Recenti studi propongono l'utilizzo dell'ecografia come strumento diagnostico di primo livello e sottolineano l'importanza della prevenzione, al fine di riservare indagini e terapie più invasive solo a pazienti a rischio o nelle forme complicate.

Mattia Costa

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Roma «Sapienza», Ospedale Sant'Andrea

ABSTRACT

Recurrent urinary tract infections are common in children and carry the risk of kidney damage. Recent evidence suggests a less invasive diagnostic approach by using ultrasound as a first step and reserving cystoureterography for selected cases. Therapeutic management focuses on preventing recurrence through behavioural interventions for bladder dysfunction and constipation. This approach aims to reduce complications, improve prognosis and contain healthcare costs by reducing the use of invasive procedures and antibiotic prophylaxis.

ABSTRACT

Le infezioni ricorrenti delle vie urinarie sono comuni in età pediatrica, con rischio di danni renali. Nuove evidenze suggeriscono un approccio diagnostico meno invasivo, utilizzando l'ecografia come primo step e riservando la cistouretrografia solo a casi selezionati. La gestione terapeutica si concentra sulla prevenzione delle recidive tramite misure comportamentali per la disfunzione vescicale e la stipsi. Questo

approccio mira a ridurre le complicanze, migliorare la prognosi e contenere i costi sanitari riducendo l'uso di procedure invasive e profilassi antibiotiche.

INTRODUZIONE

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono tra le infezioni batteriche più comuni in età pediatrica, con una prevalenza variabile tra il 5,5% e l'8,2% a seconda della fascia di età (1). In circa il 50% dei casi si assiste ad almeno una recidiva nel corso della vita (2). La pielonefrite acuta (PA), ossia l'estensione di tale processo a livello del parenchima renale, può esitare nella formazione di cicatrici (il cosiddetto *renal scarring*), il quale a sua volta può condurre ad un quadro di insufficienza renale cronica (IRC). Oggi, sempre maggiori evidenze indicano come in questi pazienti lo *scarring* renale sia il risultato di una complessa interazione tra fattori predisponenti dell'ospite, tra cui la presenza di reflusso vescico-ureterale (RVU), disturbi minzionali e/o stipsi (*bladder and bowel dysfunction*, BBD) e fattori propri del patogeno responsabile dell'infezione (3). Negli ultimi decenni l'approccio diagnostico e

terapeutico di tipo invasivo dei pazienti con IVU si è dimostrato poco efficace nel modificare la prognosi, a fronte di una spesa sanitaria elevata per una condizione diffusa tra la popolazione pediatrica.

PATOGENESI, FATTORI DI RISCHIO E DIAGNOSI

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di IVU sono rappresentati dal sesso femminile, dalla giovane età, dalla presenza di BBD o malformazioni del tratto genito-urinario, dal RVU di alto grado e dalla cateterizzazione uretrale (4).

Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato come *Escherichia coli* sia responsabile dell'80% dei casi di IVU isolate e non complicate; la presenza di alterazioni anatomiche e/o funzionali del tratto genito-urinario (es. BBD), invece, si associa ad infezioni ricorrenti e, talvolta, a forme causate da patogeni atipici quali *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococchi*, *Enterobatteri* o *Stafilococchi* (3,5).

Negli ultimi decenni è stata rivolta grande attenzione al RVU quale principale fattore responsabile della correlazione tra IVU e insorgenza di *scarring* renale. Per questo motivo, la condotta di fronte al paziente con primo episodio di IVU febbrile è stata la ricerca di RVU mediante studio con cistouretrografia minzionale (CUM; Tabella 1) e conseguente gestione delle sue complicanze attraverso la correzione chirurgica o profilassi antibiotica con trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX).

Tuttavia, ad oggi rimane incerto se i benefici dell'individuazione precoce e del trattamento del RVU dopo il primo episodio di IVU siano superiori ai rischi.

Per quanto riguarda la gestione chirurgica degli stessi pazienti, la letteratura ci suggerisce che, a fronte di un costo elevato, l'intervento chirurgico non sia in grado di modificare significativamente la storia naturale della patologia e delle sue complicanze. Inoltre, sotto i 5 anni, il carattere autolimitante del RVU fin nel 70%

Sistema di classificazione del RVU in base alla CUM secondo l'Associazione Europea di Urologia

Grado	Descrizione
Grado I	Il reflusso non raggiunge la pelvi renale
Grado II	Il reflusso raggiunge la pelvi renale; nessuna dilatazione dei calici
Grado III	Lieve o moderata dilatazione dell'uretere, della pelvi e dei calici con minima deformazione dei calici
Grado IV	Moderata dilatazione dell'uretere, della pelvi e dei calici con moderata tortuosità dell'uretere
Grado V	Severa dilatazione e tortuosità dell'uretere e marcata dilatazione dei calici; reflusso intraparenchimale; perdita della normale morfologia delle papille

RVU: reflusso vescico-ureterale; CUM: cistouretrografia minzionale

Modificata da ref. (19)

Tabella 1

Altri interventi per la prevenzione di IVU ricorrenti

Intervento	Efficacia
Succo di mirtillo	Efficacia controversa. Secondo una metanalisi, i prodotti a base di mirtillo rosso riducono il numero di recidive di IVU, ma non il numero di bambini che vanno incontro a recidive. L'uso di compresse o polvere di mirtillo rosso potrebbe essere preferibile al succo per ridurre il rischio di eccessiva assunzione di zuccheri (20)
Probiotici	L'assunzione di probiotici non si associa ad una riduzione degli episodi di IVU (21)

IVU: infezioni delle vie urinarie

Tabella 2

dei casi, riduce ulteriormente l'applicazione estensiva della chirurgia in questa fascia d'età (6).

Infine, esistono diverse condizioni oltre la presenza di RVU che, interagendo con il processo infettivo, aumentano il rischio di sviluppare cicatrici renali. Tra queste le più rilevanti sono il numero di episodi di IVU febbrili (rischio che varia dal 3% nel caso di primo episodio di IVU al 29% nei bambini con più di tre episodi), ritardo nell'avvio di una terapia antibiotica adeguata ed il BBD (4).

Per quanto riguarda la gestione terapeutica della stessa condizione, hanno assunto sempre maggiore rilevanza le misure di prevenzione delle infezioni ricorrenti attraverso l'adozione di misure comportamentali, nell'ambito delle BBD (Tabella 2).

Difatti, fino al 40% dei bambini ha difficoltà a svuotare completamente la vescica durante la minzione, a causa di fattori associati ad un certo grado di immaturità e difficoltà nel controllo dei muscoli del pavimento pelvico (dovuti ad una dissinergia tra contrazione del muscolo detrusore della vescica e rilassamento dello sfintere uretrale e dei muscoli del pavimento pelvico). A ciò si aggiungono la frequente associazione con la stipsi (che riduce il grado di svuotamento vescicale) e la condotta ritentiva che molti pazienti in età pediatrica mettono in atto nella fase successiva a quella del *toilet training* (7). Tale fenomeno si manifesta con aumento della frequenza minzionale, incontinenza o urgenza urinaria, nicturia, difficoltà ad avviare la minzione, utilizzo del

torchio addominale, perdite post-minzionali e flusso incostante durante la minzione (8); ciò provoca incompleto svuotamento vescicale con ristagno urinario che aumenta il rischio di sviluppare episodi di IVU febbrili e RVU, con conseguente aumento del rischio di complicanze come le cicatrici renali (9). La associazione tra BBD e la combinazione tra RVU ed IVU ricorrenti è stata illustrata nel già citato studio RIVUR, dal quale è emerso, inoltre, la presenza di BBD nel 50% dei bambini in esame e come il suo riscontro aumenti il numero di episodi di IVU febbrili o sintomatiche in questa sottopopolazione (10). In aggiunta, in numerosi studi è stato dimostrato come il BBD aumenti il tempo di risoluzione spontanea del RVU e riduca la probabilità di successo di una eventuale correzione chirurgica (11).

GESTIONE E PREVENZIONE

L'approccio al bambino con IVU ricorrenti che viene suggerito sulla base delle recenti evidenze scientifiche è il seguente:

TRATTAMENTO DELL'EVENTO ACUTO

Una terapia antibiotica ad ampio spettro deve essere avviata il più precocemente possibile dopo aver raccolto un campione per eseguire un'urinocoltura (Tabella 3). Un ritardo maggiore di 48-72 ore dall'inizio della febbre aumenta il rischio di sviluppare cicatrici renali (12). La combinazione di amoxicillina e acido clavulanico è da lungo tempo la prima scel-

Raccomandazioni sulle metodiche per la raccolta del campione di urine secondo la Società Italiana di Nefrologia Pediatrica e la Società Italiana di Infettivologia Pediatrica

Metodo	Raccomandazione
Sacchetto	Non raccomandato
Mitto intermedio	Prima scelta a domicilio/ambulatorio Seconda scelta in ambiente ospedaliero (Considerare metodi di stimolazione della minzione nei bambini < 6 mesi)
Cateterizzazione uretrale	Prima scelta in ambiente ospedaliero o in caso di scadimento delle condizioni generali
Puntura sovrapubica	Gold standard, ma non considerabile una procedura di routine.

Modificata da ref. (18)

Tabella 3

ta nel trattamento delle IVU ma, in considerazione dell'aumentato riscontro di ceppi di *E. coli* resistenti, l'utilizzo di una cefalosporina può essere preso in considerazione. Non c'è consenso sulla durata della terapia antibiotica. Molti studi suggeriscono una copertura di 7-14 giorni a seconda della gravità dell'infezione.

STUDIO ECOGRAFICO

Le linee guida della American Academy of Pediatrics suggeriscono l'esecuzione di un'ecografia renale e delle vie urinarie in tutti i bambini con IVU ricorrenti (o al primo episodio se età < 2 anni) con lo scopo di ricercare anomalie strutturali, ostruzioni, masse addominali, calcolosi o segni indiretti di RVU (Figura 1). Lo studio dovrebbe essere eseguito a distanza di almeno 2 settimane dall'evento acuto per evitare la presenza di falsi positivi, ma può essere eseguito immediatamente nel caso di IVU con decorso atipico o con febbre persistente in corso di terapia antibiotica (4).

CISTOURETEROGRAFIA MINZIONALE

Sulla base delle ultime evidenze scientifiche, sempre meno pazienti vanno incontro a CUM dopo un primo episodio di IVU febbrile. Uno studio pubblicato nel 2003 ha dimostrato la presenza di RVU in meno del 30% dei bambini con primo episodio di IVU e, in questi pazienti, un RVU di IV o V grado è presente in meno del 10% dei casi (13).

La CUM dovrebbe essere presa in considerazione nei bambini con IVU ricorrenti, riservando il suo utilizzo al primo episodio di IVU solamente quando presenti anomalie riscontrate all'ecografia dei reni e delle vie urinarie, nel caso di IVU causate da patogeni atipici o con decorso clinico complicato, nei pazienti con cicatrici renali note e nei bambini con episodi ricorrenti di IVU nonostante terapia antibiotica profilattica (4) (Figura 1).

PROFILASSI ANTIBIOTICA

L'efficacia della terapia antibiotica profilattica nella prevenzione delle IVU ricorrenti è stata studiata a lungo. Due fra i più grandi studi in merito evidenziano come i pazienti che beneficiano maggiormente della profilassi antibiotica siano i bambini svezzati da pannolino con RVU e BBD.

Lo studio RIVUR ha evidenziato come la profilassi con TMP-SMX su 600 bambini con primo episodio di IVU febbrile e diagnosi di RVU, riduca del 50% il rischio di ricorrenza dell'infezione, senza tuttavia ridurre il rischio di sviluppare cicatrici renali ed aumentando, contestualmente, il rischio di successive infezioni legate a patogeni resistenti (10).

Pertanto, numerose società internazionali suggeriscono l'utilizzo di profilassi antibiotica nei bambini al di sotto di un anno di età a causa della presentazione clinica aspecifica, della difficoltà a reperire un campione di urina non contaminato, per il rischio di sepsi e la probabilità più alta di ospedalizzazione e/o necessità di terapia endovenosa; nei bambini più grandi, invece, è consigliato un approccio più selettivo che tenga conto dell'età, del grado del RVU, della presenza di BBD e di anomalie del tratto urinario (14).

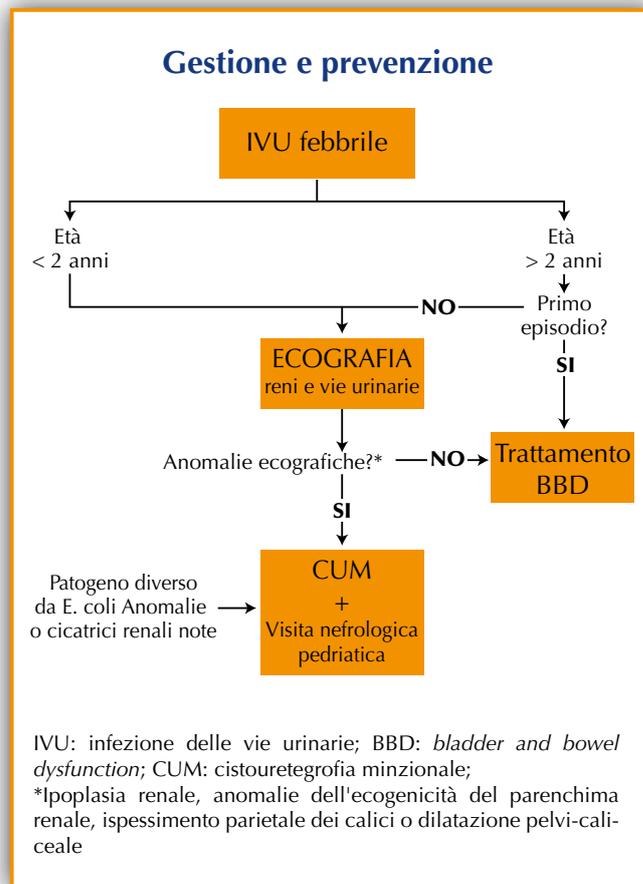


Figura 1

BOWEL AND BLADDER DYSFUNCTION (BBD)

La prevenzione delle IVU ricorrenti e delle relative complicanze si sovrappone ampiamente a quella della BBD. Nel contesto della gestione delle IVU, è fondamentale adottare un approccio preventivo che si concentri sul trattamento della BBD, al fine di evitare lo sviluppo di complicanze. Numerose evidenze scientifiche hanno confermato l'efficacia del trattamento della BBD nel ridurre drasticamente il numero di episodi di IVU febbrili, nel migliorare la frequenza di risoluzione spontanea del RVU e nella prevenzione della formazione di cicatrici renali (15).

L'approccio iniziale nel trattamento dei bambini con BBD di solito prevede una gestione conservativa. Questo tipo di trattamento si basa sulla modifica del comportamento durante minzione, includendo l'adozione di programmi di minzione temporizzati (o la minzione in due tempi) ed il trattamento della stipsi, quando presente (16).

La prognosi sul lungo termine per i bambini affetti da BBD è generalmente favorevole, con una risoluzione degli episodi di IVU che si verifica fin nell'80% dei casi (17). Tuttavia, è essenziale monitorare attentamente i pazienti nel tempo per valutare eventuali cambiamenti nella sintomatologia e adottare misure appropriate nel caso in cui persistano o si ripresentino episodi di IVU.

CONCLUSIONI

Le IVU rappresentano una delle infezioni batteriche più comuni in età pediatrica, con la possibilità di recidive e complicanze come il danno renale. Rispetto al precedente approccio diagnostico-terapeutico invasivo, gli studi attuali suggeriscono l'ecografia come esame diagnostico di primo livello. La gestione terapeutica si incentra sempre più sulla prevenzione delle infezioni ricorrenti attraverso misure non invasive per la gestione della BBD, la quale può essere trattata con successo mediante modifiche comportamentali e terapia per la stipsi. Questo approccio mira a ridurre la spesa sanitaria e a migliorare la prognosi a lungo termine, prevenendo il danno renale e le complicanze associate alle IVU, riservando indagini diagnostiche e terapie più invasive alle forme di IVU complicate o nei casi di bambini fortemente a rischio di sviluppare danno renale.

Bibliografia

1. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* aprile 2008;27(4):302-8.
2. Painsil E. Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. *Curr Opin Pediatr.* febbraio 2013;25(1):88-94.
3. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *The Lancet.* 23 maggio 2020;395(10237):1659-68.
4. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics.* febbraio 2021;147(2):e2020012138.
5. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol.* luglio 2013;190(1):222-7.
6. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* maggio 1997;157(5):1846-51.
7. Franco I. Overactive bladder in children. *Nat Rev Urol.* settembre 2016;13(9):520-32.
8. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn.* aprile 2016;35(4):471-81.
9. Chen JJ, Mao W, Homayoon K, Steinhardt GF. A multivariate analysis of dysfunctional elimination syndrome, and its relationships with gender, urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* maggio 2004;171(5):1907-10.
10. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *New England Journal of Medicine.* 19 giugno 2014;370(25):2367-76.
11. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JDY, Sit FKY. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* settembre 2006;176(3):1152-6; discussion 1156-1157.
12. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G,

- Moxey-Mims M, et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr.* 1 settembre 2016;170(9):848–54.
13. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med.* 16 gennaio 2003;348(3):195–202.
 14. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022.
 15. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol.* settembre 1998;160(3 Pt 2):1019–22.
 16. Allen HA, Austin JC, Boyt MA, Hawtrey CE, Cooper CS. Initial trial of timed voiding is warranted for all children with daytime incontinence. *Urology.* maggio 2007;69(5):962–5.
 17. Saedi NA, Schulman SL. Natural history of voiding dysfunction. *Pediatr Nephrol.* settembre 2003;18(9):894–7.
 18. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatrica.* 2020;109(2):236–47.
 19. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol.* settembre 2012;62(3):534–42.
 20. Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2023.
 21. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 dicembre 2015;2015(12):CD008772.