

# Pielonefrite acuta in epoca neonatale

Giovanni Ottonello<sup>1</sup>, Angelica Dessì<sup>1</sup>, Danila Manus<sup>1</sup>, Anna Paola Pinna<sup>1</sup>, Fabiana Sau<sup>1</sup>, Vassilios Fanos<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Terapia Intensiva Neonatale, Puericultura e Nido, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Cagliari

## Proceedings

Articoli Selezionati del "3° Convegno Pediatrico del Medio Campidano" · Guspini · 25 Maggio 2013

Guest Editor: Roberto Antonucci

## Abstract

Urinary tract infections (UTIs) represent one of the most common pathological conditions in children. It is estimated that even in the countries with the most advanced health care programmes, such as the United States and Europe, UTIs represent the most common serious infections in pediatrics.

In the earliest stages of life, UTIs represent the most common febrile illness, although the non specific clinical presentation often leads to diagnostic underestimation.

Neonatal UTIs surely represent a special case among pediatric UTIs and need specific considerations and separate treatment with respect to later age: it is no coincidence that the main national and international guidelines for the diagnosis and treatment of UTIs, such as those issued by the American Academy of Pediatrics (AAP) and by the Working Group of the Italian Society of Pediatric Nephrology, exclude from their indications the newborn and the infant under two months of age.

Low gestational age, low birth weight, association with malformative uropathies are considered specific risk factors. Breastfeeding has a protective effect. *E. coli* is the major responsible of UTI in term newborns and infants, followed by *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *E. cloacae*. Finally, *Candida spp.* is very important in hospitalized children.

Treatment includes the combination of ampicillin plus an aminoglycoside (frequently gentamicin).

The article shows the main aspects of the urinary tract infections in the neonatal period and a review of the most recent literature on the subject.

## Keywords

Newborn, acute pyelonephritis, vesicoureteral reflux, antibacterial therapy.

## Corresponding author

Vassilios Fanos, MD, Professor of Pediatrics, Chief Neonatal Intensive Care Unit, Puericultura Institute and Neonatal Section, University of Cagliari, Italy; tel.: +3907051093403; email addresses: vafanos@tiscali.it, vafanos@tin.it.

## How to cite

- Ottonello G, Dessì A, Manus D, Pinna AP, Sau F, Fanos V. Pielonefrite acuta in epoca neonatale. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2014;3(1):e030106. doi: 10.7363/030106.
- Ottonello G, Dessì A, Manus D, Pinna AP, Sau F, Fanos V. [Acute pyelonephritis in the neonatal period]. [Article in Italian]. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2014;3(1):e030106. doi: 10.7363/030106.

## Introduzione

A seguito del significativo decremento delle infezioni sostenute dallo *S. pneumoniae* e dall'*H. influenzae*, ottenuto grazie ai più recenti programmi vaccinali nei paesi del mondo economicamente più avanzati, le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano le infezioni gravi più comuni nei lattanti e nei bambini [1]. In particolare, nella fascia di età neonatale e nel piccolo lattante, le IVU rappresentano la patologia di più frequente riscontro in corso di febbre, nonostante sia possibile una sottostima diagnostica dovuta ad una presentazione clinica talora aspecifica. Le IVU che determinano un interessamento renale per pielonefrite acuta (PNA), se non precocemente riconosciute e correttamente trattate, possono dare origine a un danno parenchimale renale permanente (scar). Si stima che circa il 15-41% dei bambini con PNA sviluppi scars [2-3], considerate una delle principali cause di danno renale acquisito in età pediatrica in grado di evolvere (in alcuni casi) in ipertensione arteriosa e insufficienza renale cronica [4]. Attualmente i dati relativi all'incidenza di queste complicanze sono oggetto di revisione, in quanto in passato venivano inclusi in questo gruppo un grande numero di bambini che presentavano un danno renale displasico congenito piuttosto che acquisito.

Le IVU che insorgono nel periodo neonatale e nel piccolo lattante presentano una serie di caratteristiche del tutto peculiari che limitano l'applicazione delle evidenze derivate da studi condotti su bambini di età compresa tra i 2 e i 24 mesi di vita. Per tali ragioni le principali linee guida internazionali e nazionali per la diagnosi

e il trattamento delle IVU, quali quelle emanate dall'American Academy of Pediatrics (AAP) e dal Gruppo di Lavoro della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica (SINP), escludono dalle loro indicazioni i neonati e i lattanti di età minore di 2 mesi di vita [3-5].

## Epidemiologia

Nei primi 6-12 mesi di vita vi è una maggiore incidenza di IVU nel sesso maschile (rapporto maschi/femmine pari a 1,6:1) [6], in particolare nei soggetti non circoncisi. La circoncisione viene considerata da alcuni autori come parte della terapia delle IVU [7]. Tuttavia, una recente revisione sistematica di trial randomizzati e studi clinici che ha valutato il rapporto costi-benefici della circoncisione, trova che vi sia un effetto clinico positivo solo per quei bambini che hanno un elevato rischio di IVU, in particolare IVU ricorrenti e alto grado di reflusso vescico-ureterale (RVU) [8].

Trattando in maniera specifica il periodo neonatale, è da riportare che la bassa età gestazionale, il basso peso alla nascita, l'associazione con eventuali uropatie malformative e le procedure invasive a cui questo gruppo di bambini viene sottoposto, rappresentano peculiari fattori di rischio che, sinergicamente, possono spiegare l'elevata incidenza di IVU. Da segnalare il ruolo protettivo del latte materno: i neonati allattati al seno avrebbero una minore suscettibilità alle IVU rispetto a quelli allattati artificialmente. L'azione protettiva sarebbe particolarmente evidente alla nascita, per diminuire fino ai sette mesi di vita, dopo i quali non sono dimostrati effetti benefici [9]. Nei nati pretermine allattati al seno vi è una riduzione delle IVU di oltre 3 volte rispetto a quelli non allattati al seno [10].

## Etiologia

L'*E.coli* è il principale responsabile di PNA (90%) nel neonato a termine e nel lattante febbrile [11], seguito da *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *E. cloacae*. Tuttavia è importante segnalare come, nel neonato pretermine ricoverato, i microrganismi maggiormente coinvolti nelle IVU sembrano identificarsi con i patogeni responsabili delle infezioni nosocomiali delle singole unità di Terapia Intensiva Neonatale (TIN). Una ricerca condotta alcuni anni fa ha messo in evidenza come l'*E. coli* fosse il microrganismo più frequentemente isolato (80%) in corso di IVU nel bambino, ma non nel neonato ricoverato in TIN, in cui veniva riscontrata

un'elevata incidenza di Gram-positivi. Tutti questi dati sottolineano l'esigenza di tracciare specifiche mappe delle popolazioni microbiche patogene nei singoli reparti, al fine di ottimizzare il più possibile le strategie preventive e terapeutiche [12].

Infine va segnalata l'importanza, per i neonati ospedalizzati, della *Candida spp.* ritenuta (con frequenze che arrivano al 40%) il principale patogeno delle IVU nosocomiali presso le TIN, sia nei neonati a termine con anomalie congenite sia nei prematuri. In oltre la metà dei casi di infezioni primarie renali sostenute da *Candida spp.* si riscontra diffusione ematogena [13], con tassi di mortalità che arrivano al 30% [14].

## Clinica

Nei neonati e lattanti le manifestazioni cliniche di IVU possono essere estremamente variabili: in taluni casi i sintomi sono pochi, aspecifici e variamente associati tra loro, come un minimo rialzo termico, difficoltà ad alimentarsi, insorgenza di rigurgiti e vomiti, diarrea, ittero e irritabilità [15]. Altre volte la presentazione è quanto mai acuta e grave, con severa ipertermia, scadimento delle condizioni generali, compromissione circolatoria e alterazione del sensorio, tutti sintomi tipici di un vero e proprio stato di urosepsi. Una complicanza clinica di particolare rilevanza delle PNA (che ne condiziona il trattamento terapeutico) è la diffusione dell'infezione dal rene per via ematogena. Tra PNA e sepsi esiste una correlazione bidirezionale: una PNA può rappresentare una localizzazione secondaria di una sepsi e, viceversa, una sepsi può conseguire alla generalizzazione di una PNA primitiva. In letteratura vengono riportate incidenze di urosepsi variabili, che oscillano tra 5% e il 38% con maggiori frequenze relativamente al periodo neonatale e nei nati pretermine [16-17].

## Diagnosi

Secondo le più recenti linee guida per la diagnosi e il trattamento delle IVU pubblicate dall'AAP, la diagnosi di IVU viene fatta in base alla contemporanea presenza di piuria nel sedimento urinario e l'isolamento di un numero di almeno 50.000 colonie (CFUs) per ml di un singolo organismo uropatogenico in campioni di urine appropriatamente raccolti [5]. La riduzione della soglia di positività delle colture urinarie, da 100.000 CFUs (come indicato nelle precedenti linee guida AAP) a 50.000 CFUs,

potrebbe in apparenza determinare un incremento della sensibilità e un decremento della specificità dell'esame, rispettivamente. Viceversa, rientrando nei più recenti criteri di definizione di IVU la contemporanea presenza di piuria, quelle situazioni in cui vi sia una coltura positiva per contaminazione o le batteriurie asintomatiche non potranno essere considerate come IVU [5]. Un argomento ancora molto discusso è quello relativo alla tecnica di raccolta dei campioni urinari: nonostante l'AAP consideri valida esclusivamente la tecnica di prelievo attraverso la puntura sovrapubica (meglio se eco-guidata) e la cateterizzazione uretrale, queste procedure vengono ritenute nei paesi anglosassoni e in Italia eccessivamente invasive, e viene ammessa (con i dovuti accorgimenti igienici) la raccolta tramite sacchetto sterile [3].

Nelle linee guida di riferimento e nella letteratura più recente, l'esecuzione di esami ematici quali la Proteina C Reattiva (PCR) e la conta dei Globuli Bianchi non viene consigliata per distinguere tra IVU alta o bassa, perché i due test sono poco correlati con la sede dell'infezione [3-18]. Sebbene con risultati non sempre del tutto attendibili, in particolare in pediatria e neonatologia nei bambini di peso molto basso, un'indice di infezione particolarmente utilizzato nella pratica clinica in corso di PNA è la procalcitonina (PCT). La PCT sierica, marker di infezione batterica, non solo presenta un'alta sensibilità e specificità per la PNA, ma appare correlata con la severità della malattia (PNA e sepsi) così da poter essere utilizzata come marker prognostico [19]. È stato inoltre suggerito che la concentrazione serica della PCT al momento del ricovero in neonati e bambini affetti da PNA possa essere predittiva per una successiva evoluzione in scars renali [20]. Risultati incoraggianti, quali markers di PNA, anche se di difficile applicazione nella pratica clinica quotidiana, si sono avuti col dosaggio sierico e urinario di diverse citochine infiammatorie, quali la IL-1, la IL-6 e la IL-8. Tali mediatori giocano un importante ruolo nella risposta dell'organismo alle infezioni batteriche e diversi studi hanno documentato che possano rappresentare promettenti e non invasivi (urine) marker di localizzazione infettiva renale e di rischio di evoluzione in scars [21-22].

Sebbene la scintigrafia con Tc-99m DMSA continui a rappresentare il gold standard dello studio per immagini della PNA, tale metodica non trova un utilizzo pratico soprattutto nel periodo neonatale. Le ultime linee guida dell'AAP specificano come lo

studio scintigrafico raramente abbia delle ricadute pratiche nel trattamento della fase pielonefritica acuta ed andrebbe riservato, con fini di ricerca nel follow-up, soprattutto alla valutazione di eventuali esiti renali a distanza [5]. Tra le metodiche diagnostiche per immagini, l'ecografia (B-mode, completata col power-Doppler), grazie alla rapidità d'esecuzione, all'innocuità e alla ripetibilità d'esame, è la tecnica d'indagine più utilizzata in corso di PNA soprattutto nel periodo neonatale [23]. Il suo ruolo, oltre che nell'individuazione di eventuali segni di interessamento infettivo parenchimale renale, è importante per la diagnosi di eventuali patologie malformative associate [24]. L'esecuzione della cistouretrografia minzionale (CUM) non trova utilizzo nella fase acuta di una PNA, ma trova indicazione qualora ecograficamente si documenti la presenza di idronefrosi, di cicatrici renali o altri segni suggestivi per la presenza di reflusso vescico-ureterale o uropatia ostruttiva ed ancora qualora vi sia stato un decorso clinico di UTI atipico o complesso o in caso di UTI ricorrenti [5].

## Terapia

Il trattamento della PNA nel periodo neonatale (anche per la possibile concomitanza di una batteriemia) prevede l'utilizzo empirico di antibiotici per via parenterale, che vanno iniziati prima ancora di avere disponibilità del risultato dell'urinocoltura e dell'emocoltura. Particolarmente importante è l'applicazione di tutti quei presidi di supporto generale che tendono a garantire il mantenimento dell'equilibrio idrico-elettrolitico, acido-base e della funzionalità renale, che spesso sono alterati negli stati di urosepsi. In genere viene utilizzata un'associazione tra ampicillina protetta (in relazione alle sempre maggiori segnalazioni di resistenze antibiotiche dell'*E. coli*) [25-26] e un aminoglicoside [27]. Appare ormai assodato l'uso in monosomministrazione giornaliera dell'aminoglicoside, che garantisce analoghi effetti terapeutici e minori effetti collaterali (nefrotossici, ototossici) rispetto alla plurisomministrazione giornaliera [3]. Relativamente alla durata totale della terapia viene consigliato un trattamento non inferiore ai 7 giorni, in un range compreso tra i 7 e i 14 giorni, in quanto non esistono in letteratura studi specifici che mettano a diretto confronto questi diversi periodi di terapia e che indichino la durata ottimale [5]. Nell'ottica di personalizzare sempre più la cura della PNA (terapia sartoriale), appaiono di particolare importanza recenti studi tesi a valutare

la base genetica individuale di suscettibilità alle UTI (geni HSPA1B, CXCR1, CXCR2, TLR2, TLR4, TGF-beta1) [28] e la risposta immunitaria del singolo paziente (interleukine, difensine) [29]. Un possibile scenario futuro per un approccio personalizzato terapeutico (uso/non uso di antibiotico-terapia) è stato recentemente ipotizzato da Godaly et al. proprio in base alle caratteristiche di virulenza del germe e alla singola risposta immunitaria dell'ospite [30].

## Follow-up

I bambini che presentano una PNA nel periodo neonatale, devono essere mantenuti in regime di profilassi antibiotica in presenza di RVU  $\geq 3^\circ$  (già diagnosticato) o di IVU recidivanti o ricorrenti specie se febbrili. Alla dimissione è bene programmare, in accordo con l'urologo-pediatra, l'eventuale esecuzione di una CUM (radioisotopica, radiologica o cistosonografica) e di una Scinti-DMSA per la ricerca di RVU e cicatrici renali o considerare lo studio, attraverso metodiche scintigrafiche dinamiche (MAG 3), dei tempi di transito urinario. Appare opportuno, nell'attesa dell'esecuzione dei suddetti accertamenti strumentali, mantenere il paziente in profilassi antibiotica.

Dopo la dimissione il neonato va tenuto in stretto controllo clinico, ai genitori va insegnato a riconoscere i primi sintomi di insorgenza di IVU e come utilizzare a domicilio di sticks per il rilevamento di globuli bianchi e nitriti urinari. Nei maschi va valutata la presenza di fimosi e considerato un suo eventuale trattamento.

## Conclusioni

Le PNA nel neonato presentano degli aspetti del tutto peculiari e differenti rispetto alle età successive, tali da limitare l'applicazione delle evidenze derivate da studi condotti su bambini di età superiore e da non permettere di tracciare specifiche linee guida al di sotto dei due mesi di vita. Colpiscono prevalentemente il sesso maschile, presentano un'elevata incidenza di infezioni "non *E. coli*", esordiscono a volte con una sintomatologia aspecifica, ma spesso con un quadro di urosepsi, complicanza che si verifica con maggiore frequenza rispetto al bambino più grande. Sarà importante promuovere ulteriori studi e acquisire un maggior numero di dati al fine di stabilire anche per questo specifico periodo di vita dei percorsi diagnostico-terapeutici e delle condotte comportamentali il più possibile condivise.

## Declaration of interest

The Authors declare that there is no conflict of interest.

## Bibliografia

- Wald ER. Vesicoureteral reflux: the role of antibiotics prophylaxis. *Pediatrics*. 2006;117(3):919-22.
- Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;126(6):1084-91.
- Montini G, Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, Materassi M, Pecile P, Pennesi M, Pisanello L, Sica F, Toffolo A. Le infezioni febbrili delle vie urinarie. *Medico e Bambino*. 2009;28(6):359-70.
- Bell LE, Mattoo TK. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin Nephrol*. 2009;29(4):349-59.
- Roberts KB, Downs SM, Finnell SM, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, Zerlin JM, Davidson C. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610.
- Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(8):1131-7.
- Nayir A. Circumcision for the prevention of significant bacteriuria in boys. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(4):307.
- Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):853-8.
- Máiril S, Hansson S, Jodal U, Odén A, Svedberg K. Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr*. 2004;93(2):164-8.
- Levy I, Comarsca J, Davidovits M, Klinger G, Sirota L, Linder N. Urinary tract infection in preterm infants: the protective role of breastfeeding. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(3):527-31.
- Ismaili K, Lolin K, Damry N, Alexander M, Lepage P, Hall M. Febrile urinary tract infections in 0 to 3-month-old infants: a prospective follow-up study. *J Pediatr*. 2011;158(1):91-4.
- Fanos V, Khoory BJ. Antimicrobial survey of urinary tract isolates from a pediatric department. *J Chemother*. 1999;11(4):255-9.
- Phillips JR, Karlowicz MG. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(2):190-4.
- Robinson JL, Davies HD, Barton M, O'Brien K, Simpson K, Asztalos E, Synnes A, Rubin E, Le Saux N, Hui C, Langley JM, Sauve R, de Repentigny L, Kovacs L, Tan B, Richardson SE. Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care – a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis*. 2009;9:183.
- Iacobelli S, Bonsante F, Guignard JP. Urinary tract infections in children. *Arch Pediatr*. 2009;16(7):1073-9.
- Wang SF, Huang FY, Chiu NC, Tsai TC, Ho UY, Kao HA, Hsu CH, Hung HY. Urinary tract infection in infants less than 2 months of age. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1994;35(4):294-300.
- Tamim MM, Alesseh H, Aziz H. Analysis of the efficacy of urine culture as part of sepsis evaluation in the premature infant. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(9):805-8.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. NICE clinical guideline 54. Issue date: August 2007.
- Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Chatzimichael A, Falagas ME. J Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies. *J Pediatr*. 2009;155(6):875-81.
- Bressan S, Andreola B, Zucchetta P, Montini G, Burei M, Perilongo G, Da Dalt L. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(6):1199-204.
- Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, Tsay GJ. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine*. 2006;36(5-6):276-82.
- Sheu JN, Chen MC, Chen SM, Chen SL, Chiou SY, Lue KH. Relationship between serum and urine interleukin-6 elevations and renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(2):133-7.
- Vourganti S, Agarwal PK, Border DR, Dogra VS. Ultrasonographic evaluation of renal infections. *Radiol Clin North Am*. 2006;44(6):763-75.
- Ottonello G, Trudu ME, Dessì A, Atzei A, Fanos V. Ultrasonography and neonatal urinary tract infections. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(Suppl 3):94-6.
- Anatoliotaki M, Galanakis E, Schinaki A, Stefanaki S, Mavrokosta M, Tsilimigaki A. Antimicrobial resistance of urinary tract pathogens in children in Crete, Greece. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(8):671-5.
- Prelog M, Schiefecker D, Fille M, Wurzner R, Brunner A, Zimmerhackl LB. Febrile urinary tract infection in children: ampicillin and trimethoprim insufficient as empirical mono-therapy. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(4):597-602.
- Cataldi L, Zaffanello M, Gnarra M, Fanos V. Urinary tract infection in the newborn and the infant: state of the art. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(3):90-3.
- Zaffanello M, Malerba G, Cataldi L, Antoniazzi F, Franchini M, Monti E, Fanos V. Genetic risk for recurrent urinary tract infections in humans: a systematic review. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:321082.
- Ottonello G, Dessì A, Fanos V. La scelta della terapia per le infezioni delle vie urinarie. In: Fanos V, Montini G (a cura di). *Focus IVU. Infezioni delle vie urinarie in pediatria*. Quartu Sant'Elena (CA): Hygeia Press, 2012.
- Godaly G, Svanborg C. Urinary tract infections revisited. *Kidney Int*. 2007;71(8):721-3.