



# REFLUSSO VESCICO-URETERALE IN ETÀ PEDIATRICA

Silvio Maringhini, Giovanni Pavone

U.O.C. Nefrologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina" A.R.N.A.S. "Civico, Di Cristina e Benfratelli", Palermo

## Vesicoureteral reflux in children

*Vesicoureteral reflux is a common disease in children and is usually associated with urinary tract infections and renal scars. Renal damage associated with vesicoureteral reflux occurs secondary to renal maldevelopment during fetal life or renal infections in children and may produce hypertension, diseases in pregnancy and chronic renal failure. Bladder dysfunction may be responsible for persistent reflux and renal scars. In order to prevent renal damage, early diagnosis and prompt medical treatment or surgical correction are advised in a selected group of children. In the past all children with urinary tract infections were investigated with voiding ureterocystogram and received long-term antibiotic prophylaxis or surgery. In recent years several trials have provided information that suggest it is better to reduce the number of diagnostic and surgical procedures in children affected by vesicoureteral reflux.*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Urinary tract infection, Reflux nephropathy, Vesicoureteral reflux

### PAROLE CHIAVE:

Infezioni delle vie urinarie, Nefropatia da reflusso, Reflusso vescico-ureterale

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Silvio Maringhini  
Via Benedettini 2  
90134 Palermo  
e-mail: s.maringhini@ospedalecivicopa.org

## INTRODUZIONE

Il reflusso vescico-ureterale (RVU) è un'anomalia dell'apparato urinario, primitiva o secondaria ad altre malformazioni, di frequente riscontro in età pediatrica. Il RVU è presente in molti bambini con infezioni dell'apparato urinario (IVU) e può essere associato a lesioni cicatriziali dei reni. Studi sperimentali hanno dimostrato che l'infezione renale associata a RVU può provocare una perdita di parenchima renale; per questo motivo, in passato, i bambini con infezioni urinarie venivano sottoposti a indagini diagnostiche, allo scopo di documentare la presenza del RVU e, se questo era presente, veniva loro somministrata una terapia antibiotica protratta nel tempo e/o veniva praticata la correzione chirurgica del RVU. La nefropatia da RVU è un'entità patologica che è nota solo da pochi decenni; negli ultimi anni, sono stati condotti studi epidemiologici e *trial* clinici che hanno portato a nuove conoscenze e, quindi, a una modifica dell'*iter* diagnostico e terapeutico che era raccomandato in passato.

## DEFINIZIONE

Il RVU è il transito in direzione retrograda delle urine dalla vescica agli ureteri. Pur non esistendo una valvola

ureterale, le urine che vanno in vescica non tornano negli ureteri perché il loro tratto terminale è intravesicale e viene chiuso dalla pressione idrostatica che si determina quando la vescica è piena. In alcuni bambini, il tragitto intravesicale è corto e, di conseguenza, il reflusso di urina è più frequente.

Il reflusso può essere primitivo o associato a un'altra patologia a carico dell'apparato urinario: valvole dell'uretra, megauretere e alterazioni funzionali della vescica; queste ultime possono essere di grave entità, come nel caso della vescica neurogena che è causata da una lesione del midollo spinale ma, più spesso, di modesta entità.

Il RVU viene classificato in gradi (1). Il I grado è quello in cui l'urina refluenta non supera l'uretere, il II grado è quello in cui l'urina raggiunge la pelvi e i calici renali che mantengono una normale morfologia, il III grado è quello in cui il reflusso raggiunge i calici renali che sono deformati, il IV grado è quello in cui è presente una dilatazione dei calici renali e dell'uretere refluento e il V grado è quello in cui la dilatazione dei calici è molto marcata e gli ureteri sono tortuosi (Fig. 1).

Per nefropatia da reflusso (NR) si intende la lesione del parenchima renale associata al RVU. Le infezioni renali possono provocare cicatrici renali, ma la perdita di parenchima renale è, in alcuni casi, difficilmente distinguibile da una displasia renale che, invece, è

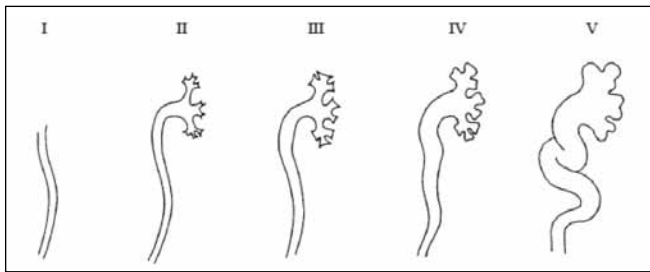


Fig. 1 - Rappresentazione schematica dei gradi di reflusso vescico-ureterale.

un'anomala differenziazione del parenchima renale provocata da un alterato sviluppo dell'abbozzo embrionario ureterale.

## EPIDEMIOLOGIA

Il RVU è presente nell'1% circa dei neonati sani, in una percentuale variabile dal 10 al 28 % di bambini con malformazioni renali congenite (idronefrosi, displasia renale, agenesia renale, ectopia renale) e in circa un terzo dei lattanti alla prima infezione febbrile delle vie urinarie (2). Esiste una predisposizione genetica al RVU; infatti, la sua incidenza è elevata nei figli di pazienti affetti da RVU e, nei fratelli di bambini affetti, varia dal 27 al 45% (3); la concordanza tra gemelli dizigoti è del 50% e del 100% tra quelli monozigoti (4). L'ereditarietà sembra essere, quindi, di tipo dominante con espressione variabile o multifattoriale. Numerosi geni sono stati imputati come responsabili del RVU (5). Nelle bambine di razza caucasica, il RVU è più frequente e di maggiore entità rispetto a quelle di razza negra, ma le cicatrici renali sono meno frequenti.

Il RVU è associato a infezioni ricorrenti delle vie urinarie. Nei lattanti con una prima infezione delle vie urinarie, il RVU è presente nel 39% dei casi (6). Disturbi minzionali (minzione imperiosa, pollachiuria, incontinenza diurna) sono spesso associati al RVU (7) e sono la conseguenza di un'alterazione funzionale della vescica che, nella maggior parte dei casi, è un'iperattività del detrusore associata o meno a ipertonìa dello sfintere; la pressione idrostatica intravescicale, in questi casi, è elevata e può, quindi, contribuire all'insorgenza e alla persistenza del reflusso.

Nel primo anno di vita, il RVU regredisce spontaneamente in più del 30% dei casi (8); il tempo della regressione è proporzionale al grado di reflusso ma anche il RVU di V grado regredisce in più del 10 % dei casi in 5 anni (9). La regressione del reflusso è meno frequente se sono presenti infezioni urinarie ricorrenti o una disfunzione vescicale (10). Il RVU può, però, essere associato a complicanze, talvolta irreversibili, che possono manifestarsi anche in età adulta.

## TEST DI VERIFICA

**1) La frequenza del reflusso vescico-ureterale nel bambino è:**

- a. 0.5%
- b. 1%
- c. 5%
- d. 10%
- e. Non è nota.

**2) Nel bambino, il reflusso vescico-ureterale si manifesta più frequentemente con:**

- a. Infezione urinaria
- b. Batteriuria asintomatica
- c. Dilatazione delle vie urinarie
- d. Insufficienza renale
- e. Proteinuria.

**3) In un lattante con un'infezione febbrile delle vie urinarie, il reflusso vescico-ureterale è presente in circa il:**

- a. 5% dei casi
- b. 10% dei casi
- c. 20% dei casi
- d. 40% dei casi
- e. 60% dei casi.

## COMPLICANZE

### Infezioni urinarie

Il RVU è associato a infezioni batteriche ricorrenti delle vie urinarie (IVU). Le infezioni sono sostenute da germi presenti nella normale flora perineale e, quindi, di derivazione fecale. Il germe di più frequente riscontro (80% dei casi) è l'*E. coli*, che è dotato di fimbrie che consentono l'adesione all'uroepitelio; queste, assieme ad altri fattori di virulenza, sono responsabili dell'aggressione del parenchima renale (11). La ricorrenza delle IVU in bambini con RVU è stata correlata alla presenza di un'infezione al momento della prima diagnosi, al sesso femminile, all'età inferiore a sei mesi e alla presenza di disturbi minzionali (12). Anche la presenza di cicatrici renali, nei bambini con RVU, sembra essere un fattore di rischio per infezioni ricorrenti (13).

### Cicatrici renali

Il RVU può essere associato a perdita di parenchima renale in più di un terzo dei casi (14). Sulla base dei risultati di alcuni studi sperimentali, è stato ipotizzato che il danno renale sia secondario all'infezione renale, dal momento che la pressione idrostatica determinata dal RVU non è di entità tale da provocare una cicatrice renale in assenza di infezioni (15); dati recenti

sembrano confermare nell'uomo la relazione tra infezione renale e formazione di cicatrici (16). Il meccanismo che porta alla formazione di una cicatrice renale dopo un'infezione non è completamente noto. La probabilità di danno renale è da 4 a 6 volte maggiore nei casi di RVU di III-V grado rispetto a quelli di I-II grado, nei pazienti con infezioni ricorrenti delle alte vie urinarie e, probabilmente, nei bambini di età inferiore ai due anni (2). Il tempo per la formazione di una cicatrice renale, dopo un'infezione renale, è variabile da alcuni mesi a un anno.

Nei neonati e nei lattanti di sesso maschile con reflusso di grave entità, il danno renale sembra, però, essere di tipo congenito e non secondario all'infezione (17); d'altra parte, è noto che l'ostruzione delle vie urinarie, in epoca fetale, può provocare un alterato sviluppo con conseguente displasia del parenchima renale (18). È stato, inoltre, ipotizzato che la displasia renale sia dovuta a una mutazione genetica che comporta sia il danno renale che l'anomalia ureterale (19).

Altri fattori sono stati ritenuti importanti nella patogenesi del danno renale: il tipo di germe, la durata dell'infezione e l'entità della flogosi (2); al contrario, i farmaci antiinfiammatori, somministrati in corso di infezione, hanno mostrato di avere un ruolo protettivo negli animali da esperimento. Non è noto se, nel RVU, esista una predisposizione familiare al danno renale e non è chiaro se il ritardo nell'instaurare una terapia antibiotica possa rappresentare un fattore di rischio per la formazione di cicatrici renali nei pazienti con RVU (20). È da segnalare, infine, che un danno renale simile a quello della NR può essere presente anche in bambini con infezioni urinarie in assenza di RVU (21).

### **Insufficienza renale cronica**

Il registro italiano dell'insufficienza renale cronica (IRC) in età pediatrica (ITALKID) ha riportato che il 25% dei bambini italiani affetti da insufficienza renale cronica ha un RVU e che il rischio di sviluppare un'insufficienza renale terminale all'età di 20 anni è del 56% (22). Nei bambini con RVU, la presenza di cicatrici renali estese e bilaterali comporta il rischio di sviluppare un'insufficienza renale cronica sia in età evolutiva che in età adulta. La presenza di proteinuria rappresenta un indice prognostico sfavorevole per l'evoluzione verso l'insufficienza renale nei bambini affetti da RVU. Negli adulti è stato riportato che il RVU è responsabile di una percentuale variabile dall'8 al 16% di pazienti affetti da insufficienza renale cronica in fase terminale (23). La progressione dell'insufficienza renale è più lenta, rispetto alle altre nefropatie croniche dell'età pediatrica ed è direttamente proporzionale all'età dei pazienti, al grado di insufficienza renale e al numero di IVU (24); è, quindi, probabile che, in un discreto numero di pazienti con RVU, si arrivi alla fase terminale dell'insufficienza renale in età adulta.

### **Iperensione arteriosa**

La presenza di cicatrici renali comporta un maggior rischio di ipertensione arteriosa; il 6-13% di bambini con nefropatia da RVU sviluppa ipertensione in età pediatrica (25) e fino al 38 % in età adulta (26). I bambini con RVU dovrebbero, quindi, essere sottoposti a controlli periodici della pressione arteriosa, evitare altri fattori di rischio, seguire abitudini alimentari corrette ed essere eventualmente sottoposti a una terapia antiipertensiva precocemente. Dubbio è il ruolo della nefrectomia nei pazienti che non rispondono alla terapia medica; la terapia chirurgica demolitiva dovrebbe essere limitata ai casi di nefropatia unilaterale con funzione del rene affetto inferiore al 15% del totale.

### **Complicanze in corso di gravidanza**

Il RVU con cicatrici renali è associato a complicanze in corso di gravidanza: infezioni urinarie, ipertensione arteriosa, eclampsia e aborto (27).

### **Glomerulonefrite cronica**

Kincaid Smith per prima ha segnalato la presenza di una glomerulosclerosi focale segmentale in pazienti affetti da RVU (28). I pazienti avevano un danno renale cronico con insufficienza renale ed è, quindi, probabile che le lesioni siano state secondarie all'iperfiltrazione glomerulare, in base alla teoria di Brenner.

### **Urolitiasi**

La presenza di urolitiasi è stata segnalata alcuni anni fa (29), ma non è stata confermata in casistiche più recenti. È possibile che le infezioni delle vie urinarie abbiano favorito la formazione di calcoli.

### **DIAGNOSI**

La presenza di RVU viene documentata mediante l'esecuzione di una cisto-uretrografia minzionale (CUM). La CUM con mezzo di contrasto iodato è la tecnica più usata; consente di fare una stadiazione del RVU e una valutazione della morfologia dell'uretra nella fase minzionale e, in parte, della funzionalità della vescica, ma espone a una maggiore quantità di radiazioni. La cistoscintigrafia, nella quale si introduce un isotopo in vescica, ha un'alta sensibilità e consente di esporre il bambino a una quantità inferiore di radiazioni, ma non fornisce informazioni morfologiche adeguate sull'uretra, sulla parete vescicale e sui calici renali. La cistoscintigrafia è un esame effettuato con mezzo di contrasto sonografico ed evita l'esposizione a radiazioni ma è più indaginoso, costoso e operatore dipendente. La cisto-

grafia con risonanza magnetica è poco usata (30).

La tecnica più usata per la dimostrazione della presenza di una cicatrice renale, e quindi di una NR, è la scintigrafia renale effettuata con DMSA, che ha una sensibilità maggiore dell'esame ecografico e, probabilmente, dell'esame urografico. L'esame deve essere effettuato almeno sei mesi dopo un'infezione, altrimenti può dare una falsa positività per la mancata captazione dell'isotopo dovuta alla flogosi del parenchima renale.

## INDICAZIONI ALLE INDAGINI RADIOLOGICHE

Le indicazioni alla cistografia, per diagnosticare la presenza di un RVU, hanno subito variazioni in relazione agli esiti di *trial* clinici che si sono succeduti negli ultimi anni. Lo *screening* del RVU è dibattuto: alcuni Autori lo consigliano nei fratelli dei bambini con RVU, nei figli di genitori con RVU, nei bambini con disturbi vescicali e in quelli con idronefrosi, megaureteri congeniti e displasia renale (2). Nei bambini con IVU le indicazioni variano a seconda delle Linee Guida (vedi paragrafo successivo).

### TEST DI VERIFICA

**4) In un lattante con un'infezione febbrile delle vie urinarie, l'esecuzione di una cistografia minzionale è consigliata se:**

- L'infezione è sostenuta da un germe diverso dall'*E. coli*
- L'ecografia renale mostra elementi patologici
- L'infezione non regredisce dopo 72 ore di terapia
- In nessuno dei casi precedenti
- In tutti i casi precedenti.

**5) Nel follow-up di un bambino con reflusso vescico-ureterale, la persistenza del reflusso può essere indagata con:**

- Cistosonografia
- Cistoscintigrafia
- Cistografia minzionale con contrasto iodato
- Nessuno degli esami precedenti
- Ciascuno degli esami precedenti.

**6) La presenza di una cicatrice renale in un bambino con reflusso vescico-ureterale è ricercata con una scintigrafia renale con DMSA che deve essere eseguita:**

- Nella fase acuta dell'infezione urinaria
- Dopo una settimana dalla risoluzione dell'infezione
- Dopo un mese dalla risoluzione dell'infezione
- Dopo tre mesi dalla risoluzione dell'infezione
- Dopo sei mesi dalla risoluzione dell'infezione.

## TERAPIA

Scopo della terapia nei pazienti affetti da RVU è quello di ridurre il numero delle infezioni e di evitare il danno renale. La terapia medica fa uso di antibiotici e antimicrobici, al fine di curare e prevenire le IVU; la terapia comportamentale e i farmaci che agiscono sui recettori nervosi vescicali sono utili per controllare i disturbi minzionali. La terapia chirurgica ha come obiettivi quello di rimuovere l'ostruzione uretrale e quello di impedire il reflusso mediante il rimodellamento del tratto terminale dell'uretere.

### Terapia medica

Il RVU tende a regredire spontaneamente, nel corso degli anni. In relazione all'ipotesi secondo la quale le cicatrici renali sono provocate dall'infezione renale favorita dal RVU è stata proposta, in aggiunta alla pronta terapia antibiotica di ogni infezione, una profilassi con antibiotico (AP), che consiste nella somministrazione giornaliera di una dose ridotta di antimicrobico (31). Nella AP viene scelto un antibiotico a largo spettro, con eliminazione renale, associato a limitati effetti collaterali e nei confronti del quale i germi che più spesso provocano infezioni urinarie sviluppano più raramente resistenza; i farmaci comunemente usati sono il cotrimossazolo, l'amoxicillina associata ad acido clavulanico, la nitrofurantoina o una cefalosporina. La durata della AP dovrebbe essere limitata al periodo in cui il rischio di danno renale secondario all'infezione è elevato; non esiste, però, un accordo unanime, dal momento che alcuni ricercatori consigliano di proseguire la profilassi fino alla scomparsa del reflusso, altri fino alla riduzione del reflusso al 2° grado e altri ancora fino all'età in cui la formazione di nuove cicatrici è minima (di solito 5 anni). L'adesione da parte dei piccoli pazienti e dei genitori alla chemioprofilassi è variabile e diminuisce nel corso dei mesi (32). Gli effetti collaterali della AP sono frequenti ma di modesta gravità; lo sviluppo di una resistenza batterica ai farmaci somministrati e l'insorgenza di infezioni sostenute da germi resistenti è descritta ma è di minore entità di quanto paventato. Recentemente, è stato proposto l'uso di probiotici in alternativa all'antibiotico: tra questi, gli estratti di *cranberry*, un mirtillo rosso popolare negli Stati Uniti d'America, che si è dimostrato efficace nel ridurre le infezioni ricorrenti in età adulta (33). La terapia dei disturbi minzionali comprende la ginnastica minzionale con minzioni cadenzate, il *biofeedback*, farmaci anticolinergici e bloccanti i recettori alfa e la terapia della stipsi (34).

### Terapia chirurgica

La terapia chirurgica a cielo aperto consiste nel reimpiantare l'uretere in vescica in modo da evitare il

reflusso di urina (2). I due tipi di intervento più frequentemente effettuati sono quello di Cohen, che consiste nel creare nel trigono vescicale un tragitto sottomucoso nel quale viene allocato l'uretere disseccato, e quello di Politano-Leadbetter, che crea un percorso intravescicale all'uretere distale con approccio intra ed extravescicale. Più recentemente, è stato introdotto il trattamento endoscopico del reflusso, che consiste nell'iniettare una sostanza attorno all'ostio ureterale o all'interno del tratto terminale dell'uretere. Varie sostanze sono state usate nel corso degli anni; alcune di queste vengono riassorbite, mentre altre possono migrare in altri organi; la più usata, negli ultimi anni, è la ialuronidasi destranometro (35). La percentuale di regressione del RVU dopo il trattamento endoscopico è inferiore rispetto a quella ottenuta con il reimpianto ureterale, è più alta nei reflussi di minore entità e tende a diminuire nel corso dei mesi successivi all'intervento. Il trattamento endoscopico, però, può essere ripetuto più volte a distanza di tempo.

## STUDI CONTROLLATI

Nei bambini affetti da RVU sono stati condotti numerosi studi controllati. I più antichi sono quelli che hanno paragonato la terapia chirurgica a cielo aperto alla chemioprolassi in bambini affetti da RVU di grado elevato (36). Da questi studi è emerso che il trattamento chirurgico a cielo aperto non comporta una differenza significativa nella formazione di nuove cicatrici renali o nella recidiva di infezioni urinarie, anche se il numero delle pielonefriti si riduce dopo la correzione chirurgica. Negli ultimi anni, alcuni studi hanno valutato l'effetto della chemioprolassi rispetto all'osservazione con trattamento dei singoli episodi di infezione sintomatica delle vie urinarie, e uno studio ancora più recente ha valutato l'efficacia della terapia endoscopica rispetto alla chemioprolassi e all'osservazione in assenza di terapia. Gli studi non sono sovrapponibili per il numero di pazienti arruolati che è spesso limitato; i gruppi non sempre sono omogenei per età, sesso, gravità di RVU e/o presenza di cicatrici renali e il tempo di osservazione è, spesso, limitato; in pochi studi è stata valutata la presenza di disfunzione vescicale e la sua influenza sulla regressione del RVU o sulla comparsa di nuove IVU; la *compliance* alla terapia è riportata raramente; pochi Autori hanno esaminato gli effetti del tipo di trattamento sulla formazione di nuove cicatrici renali.

Garin et al. (37) hanno condotto uno studio prospettico in 236 pazienti con pielonefrite acuta di età compresa tra i 3 mesi e i 18 anni divisi in due gruppi di età paragonabile; a uno di essi veniva somministrata la chemioprolassi (AP), mentre all'altro no; a distanza di un anno, il numero di pielonefriti era significativamente

più alto nei pazienti con RVU sottoposti ad AP rispetto a quelli che non la facevano; così, anche le cicatrici renali erano più frequenti, ma in modo non significativo. È da segnalare che, al contrario, le cistiti erano più frequenti nei pazienti non sottoposti ad AP e le pielonefriti avevano un andamento opposto nei pazienti che non avevano RVU. Lo studio prospettico di Roussey-Kesler et al. (38) ha valutato l'efficacia della AP su una popolazione di pazienti più omogenea, di età compresa tra 1 mese e 3 anni, con RVU dal I al III grado, senza segni di nefropatia. Il 17% dei pazienti in AP ha avuto una recidiva di IVU contro il 26% di quelli senza; la riduzione delle IVU era significativa solo nei maschi in AP con RVU di III grado. Gli Autori sottolineano la possibilità che ci sia stata una scarsa *compliance* alla terapia, dal momento che, in alcuni casi, i germi isolati erano sensibili all'antibiotico che doveva essere assunto; l'analisi delle curve di Kaplan Meyer da loro riportate rende molto probabile questa ipotesi, dal momento che la differenza tra i due gruppi ha una significatività nei primi mesi di osservazione che viene perduta nei successivi. Pennesi et al. (39) hanno valutato l'efficacia della AP nel prevenire IVU e nuove cicatrici renali in due gruppi randomizzati di pazienti con RVU dal II al IV grado di età compresa tra 1 giorno e 30 mesi, tenuti per due anni in profilassi o senza e seguiti, poi, in assenza di terapia, per altri due anni. Non è stata rilevata alcuna differenza nei due gruppi; nel gruppo in AP le pielonefriti erano causate più spesso da germi atipici e/o multi resistenti, a differenza del gruppo controllo, in cui è segnalata la presenza solo di *E. coli*; non è stata rilevata la presenza di nuove cicatrici renali e non vi è stata una riduzione della progressione della nefropatia da RVU verso l'IRC. Montini et al. (40) hanno valutato, in uno studio prospettico randomizzato controllato, l'efficacia della AP dopo la prima IVU febbrile nel prevenire le IVU e/o le cicatrici renali in bambini di età compresa tra i 2 mesi e i 7 anni con e senza RVU dal I al III grado; nel sottogruppo con RVU, le IVU sono state meno frequenti nel gruppo in AP (12% rispetto al 19% senza AP), ma in modo non significativo, così come non è stata significativa la differenza nella formazione di nuove cicatrici. La loro conclusione è che la AP non riduce le pielonefriti nei pazienti con IVU o con RVU di basso grado, ma quelli con RVU di III grado hanno un maggiore rischio di pielonefriti. La Figura 2 riassume i risultati di questi studi.

Lo *Swedish reflux trial* (41) è uno studio prospettico randomizzato che è stato effettuato su un gruppo di 203 bambini, di età compresa tra 1 e 2 anni, con RVU di III e IV grado, divisi in 3 gruppi e seguiti per 2 anni; sono stati valutati il numero di IVU febbrili, il danno renale, la risoluzione e/o il miglioramento del RVU e la presenza di una disfunzione vescicale. Un gruppo è stato sottoposto a chemioprolassi (AP), un altro alla

1° Autore	NO AP		AP		Peso	Risk Ratio M-H, Fissato, 95% IC	Risk Ratio M-H, Fissato, 95% IC
	Eventi	Totale	Eventi	Totale			
Garin 2006	0	19	6	18	24.8%	0.7 (0.00, 1.21)	
Montini 2008	6	14	6	26	15.6%	1.86 (0.74, 4.69)	
Pennesi 2008	7	24	9	22	34.9%	0.71 (0.32, 1.59)	
Roussey-Kesler 2008	11	30	6	24	24.8%	1.47 (0.63, 3.39)	
Totale		87		90	100%	0.92 (0.58, 1.45)	
Eventi totali	24		27				

AP: Profilassi antibiotica  
IC: Intervallo di confidenza

Fig. 2 - Rischio di infezioni urinarie in corso di profilassi antibiotica (AP) in bambini con RVU nei trial più recenti.

correzione endoscopica del reflusso (TE) e il terzo a una terapia antibiotica limitata agli episodi di infezione sintomatica. La regressione del RVU era maggiore nel gruppo sottoposto a correzione chirurgica, ma, a distanza di tempo, il reflusso ricompariva nel 20% dei casi (42). È stata evidenziata una riduzione delle IVU nel gruppo in AP rispetto agli altri; tale differenza era limitata al sesso femminile (43). La formazione di nuove cicatrici renali era associata alla ricorrenza di IVU febbrili, prevalentemente nelle femmine che non erano in AP (44). La disfunzione vescicale, che è stata indagata con metodi non invasivi, è stata riscontrata nel 30% dei casi ed era correlata con la persistenza del reflusso e con la presenza di cicatrici renali (45). È in corso un altro studio prospettico, randomizzato e a doppio cieco, che prevede di reclutare 600 pazienti di età compresa tra i 2 mesi e i 6 anni alla prima IVU febbrile, che verranno sottoposti ad AP o a placebo per 2 anni (46).

In conclusione, al momento attuale, è raccomandabile la AP nei bambini con RVU di III-V grado; la correzione chirurgica non comporta un beneficio significativo rispetto alla AP, per quanto riguarda la ricorrenza delle infezioni e la formazione di cicatrici renali; la correzione endoscopica, a distanza di tempo, è meno efficace di quella a cielo aperto. La correzione chirurgica può essere consigliata nel caso di mancata regressione del RVU di grado elevato (dal III in poi), di ricorrenza delle infezioni urinarie in corso di chemioprolassi, di mancata

compliance alla terapia medica, di peggioramento del danno renale o di formazione di nuove cicatrici renali.

## LINEE GUIDA

Mentre, per le infezioni urinarie in età pediatrica, sono state prodotte numerose Linee Guida, spesso contrastanti tra di loro, per il reflusso vescico-ureterale il numero di Linee Guida è assai limitato.

Per quanto riguarda le IVU, uno degli argomenti più dibattuti è l'iter diagnostico da seguire nei bambini piccoli. L'*American Academy of Pediatrics*, nel 1999, consigliava l'esecuzione di una cistografia minzionale (CUM) dopo il primo episodio febbrile di IVU in tutti i bambini al di sotto di 2 anni (47); alla luce degli studi pubblicati negli ultimi anni, questo atteggiamento non sembra più essere giustificato. Le "Linee Guida" più recenti sono quelle del *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) (48) e quelle della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica (SINP) (49). Entrambe limitano l'esecuzione delle indagini radiologiche e, in particolare, la CUM ai bambini nei quali la probabilità della presenza di un RVU è maggiore.

Secondo le Linee Guida della NICE (Tab. I), nei bambini con IVU febbrili che rispondono alla terapia antibiotica entro 48 ore, l'ecografia delle vie urinarie è consigliata solo in quelli di età inferiore ai 6 mesi, seguita da una CUM nei casi in cui il reperto ecogra-

**TABELLA I - INDAGINI RADIOLOGICHE CONSIGLIATE DALLA NICE IN BAMBINI CON INFEZIONI FEBBRILI DELLE VIE URINARIE (48)**

Esame	Risposta alla terapia entro 48 ore			IVU atipica (a)			IVU ricorrente (b)			
	Età	<6 mesi >	6 mesi >	3 anni	<6 mesi >	6 mesi >	3 anni	<6 mesi >	6 mesi >	3 anni
ECO nella fase acuta dell'IVU		No	No	No	Sì (d)	Sì (d)	Sì (d)	Sì	No	No
ECO entro 6 settimane		Sì (c)	No	No	No	No	No	No	Sì	Sì
DMSA a 4-6 mesi		No	No	No	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì (f)
CUM		No	No	No	Sì	No (e)	No	Sì	No (e)	No

ECO: ecografia dell'apparato urinario

DMSA: scintigrafia con DMSA

CUM: cistografia minzionale (somministrare profilassi antibiotica per 3 giorni ed eseguire la CUM al 2° giorno)

a. IVU atipica: condizioni cliniche compromesse, scarso flusso urinario, massa addominale o vescicale, creatinemia elevata, setticemia, mancata risposta all'antibiotico-terapia dopo 48 h, infezione causata da un germe diverso da *E. coli*

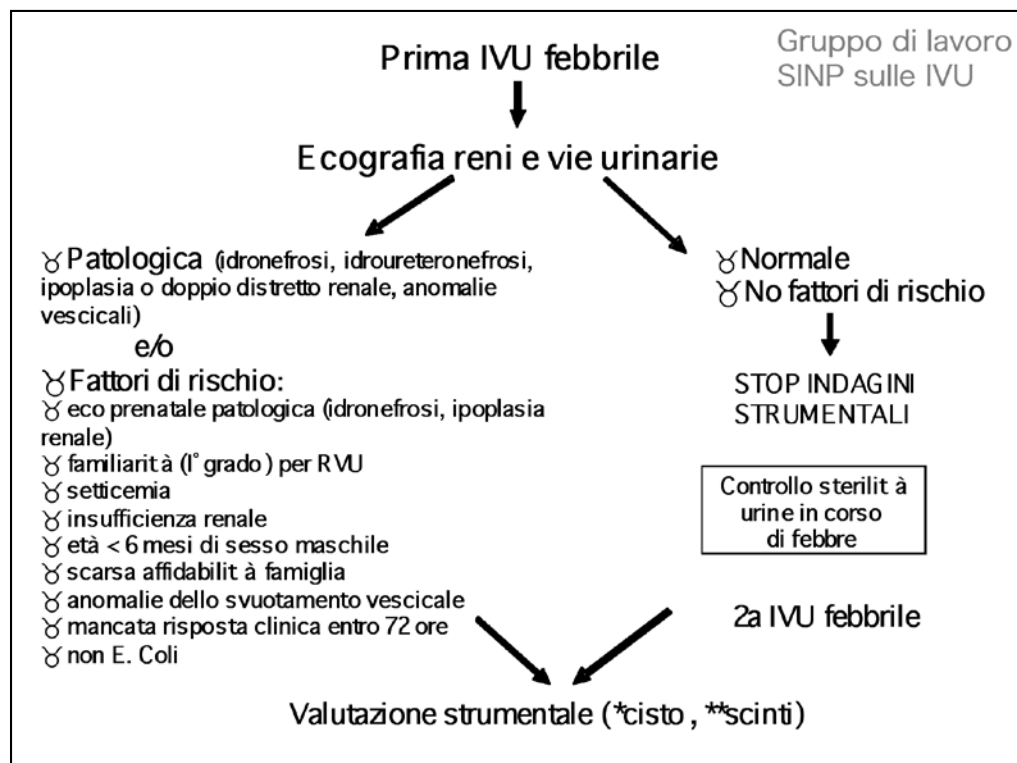
b. IVU ricorrente: ≥2 episodi di pielonefrite; 1 episodio di pielonefrite più ≥1 episodio di cistite/IVU bassa; ≥3 episodi di cistite

c. Se patologica fare una CUM

d. Se il bambino con IVU non sostenuta da *E. coli* risponde bene agli antibiotici e non ha altri segni di infezione atipica, l'ecografia può essere effettuata entro 6 settimane

e. Sì nel caso di: scarso flusso urinario, familiarità di RVU, infezione causata da un germe diverso da *E. coli*, dilatazione delle vie urinarie all'ECO

f. Se il bambino ha acquisito il controllo degli sfinteri, l'ecografia vescicale deve determinare il volume pre- e post-minzione



**Fig. 3 - Iter diagnostico proposto dal Gruppo di Lavoro sulle infezioni delle vie urinarie della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica (SINP) (49).**

fico dovesse essere patologico. Nei bambini con IVU atipica, l'ecografia è consigliata a tutti, la scintigrafia con DMSA a quelli che hanno meno di 3 anni e la CUM a quelli di meno di 6 mesi di età. I bambini con infezioni ricorrenti devono essere tutti sottoposti a ecografia e scintigrafia, mentre la CUM a quelli di meno di

6 mesi di età.

Le Linee Guida della SINP (Fig. 3) prendono in considerazione l'iter diagnostico da effettuare in pazienti di età compresa tra i 2 mesi e i 3 anni, in caso di prima IVU febbrile. L'esecuzione di un'ecografia dell'apparato urinario è consigliata in ogni paziente; l'ecografia

**TABELLA II - SINTESI DELLE LINEE GUIDA DELL'AMERICAN UROLOGY ASSOCIATION PER IL REFLUSSO VESCICO-URETERALE PRIMITIVO IN ETÀ PEDIATRICA (50)**

---

**Valutazione iniziale**

- Peso, statura, pressione arteriosa; creatininemia (in presenza di cicatrici bilaterali) **A**
- Esame delle urine ed eventuale urinocoltura **B**
- Creatininemia per valutazione del filtrato glomerulare **C**

**Indagini radiologiche**

- Ecografia delle vie urinarie **B**
- Scintigrafia con DMSA **C**

**Valutazione della minzione**

- Ricerca di disturbi minzionali e dell'alvo **A**

**Comunicazione ai genitori**

- Discutere con i genitori delle terapie utilizzate e delle possibili complicanze e valutare la loro adesione e le preferenze **A**

**Terapia iniziale**

- La chemioprolassi è raccomandata nei bambini di età inferiore a 1 anno con infezione febbrile o con reflusso di III-V grado **B**
- Nei bambini di età inferiore a 1 anno con RVU di I-II grado si può fare una chemioprolassi anche in assenza di infezioni febbrili **C**
- La circoncisione può essere proposta nei lattanti maschi con RVU **C**

**Disturbi minzionali e dell'alvo**

- È consigliabile il trattamento di disturbi minzionali e della stipsi prima dell'intervento chirurgico correttivo del RVU **B**
- La chemioprolassi è consigliabile nel bambino con RVU e disturbi minzionali e stipsi **B**
- La chemioprolassi è consigliabile nel bambino con RVU di età superiore a 1 anno e IVU ricorrenti anche in assenza di disturbi minzionali e stipsi **C**
- Controlli periodici e pronta terapia antibiotica in presenza di IVU possono essere praticati nel bambino con RVU di età superiore a 1 anno e IVU ricorrenti in assenza di disturbi minzionali e stipsi **C**
- La correzione chirurgica del RVU (endoscopica o a cielo aperto) può essere consigliata nel bambino con RVU di età superiore a 1 anno **C**

**Follow-up**

- Valutazione annuale di: peso, statura, pressione arteriosa **B**
- Esame delle urine per la presenza di batteriuria e proteinuria ogni anno **B**
- Ecografia ogni 12 mesi e CUM ogni 12-24 mesi **B**
- Cistografia dopo 12 mesi nei casi di RVU di I-II grado **C**
- Scintigrafia con DMSA nei casi con ecografia patologica, IVU ricorrenti, RVU di III-V grado, ridotto filtrato glomerulare **B**
- Ripetere il DMSA se si presentano nuove infezioni febbrili **C**

**Infezioni ricorrenti**

- Nei pazienti con RVU e IVU febbrili in corso di chemioprolassi valutare l'opportunità dell'intervento chirurgico correttivo **B**
- Nei pazienti con RVU e IVU febbrili in corso di chemioprolassi ma senza cicatrici renali cambiare l'antibiotico **C**
- Nei pazienti con RVU e IVU febbrili che non seguono la chemioprolassi, iniziarla **B**
- Nei pazienti con RVU e IVU non febbrili che non seguono chemioprolassi, questa può essere iniziata **C**
- Nei pazienti con RVU e IVU febbrili, può essere proposta la correzione chirurgica **C**

---

(continua)



## TABELLA II - CONTINUA

### Terapia postoperatoria

- Dopo la correzione chirurgica eseguire un'ecografia per escludere un'ostruzione delle vie urinarie **A**
- Fare una cistografia dopo il trattamento endoscopico **B**
- Fare una cistografia dopo il trattamento di reimpianto ureterale **C**

### Follow-up dopo la regressione del RVU

- Controllo annuale fino all'adolescenza di peso, statura, pressione arteriosa ed esame delle urine nei pazienti che non hanno cicatrici renali al DMSA **C**
- Controllo annuale fino all'adolescenza di peso, statura, pressione arteriosa ed esame delle urine nei pazienti che hanno cicatrici renali al DMSA **B**
- In presenza di IVU febbrile valutare la presenza di disturbi minzionali e dell'alvo e della recidiva del RVU **B**
- Comunicare ai genitori i rischi di ipertensione arteriosa (specialmente in corso di gravidanza), perdita della funzione renale, recidiva di IVU e rischi di RVU nella prole del paziente con RVU **B**

### Legenda

- A** Standard: supportato da forte evidenza
- B** Raccomandato: supportato da sufficiente evidenza
- C** Opinabile: non supportato da evidenza

renale andrebbe fatta entro il primo mese dall'infezione e, nel caso di riscontri patologici, il paziente deve essere sottoposto a CUM. La CUM è, inoltre, indicata in presenza di: ecografia prenatale patologica, RVU in familiari di I grado, setticemia, sesso maschile con età inferiore a 6 mesi, insufficienza renale, germi atipici e famiglia inaffidabile. La scintigrafia con DMSA è consigliata a tutti i bambini che hanno un RVU o un'ecografia patologica.

Noi riteniamo più semplici e più attente le Linee Guida della SINP, dal momento che l'esecuzione dell'ecografia in un numero maggiore di pazienti non comporta rischi di radiazione e, con un aumento limitato della spesa sanitaria, consente di individuare un maggior numero di bambini con RVU.

Nel 2010, l'*American Urology Association* (AUA) ha pubblicato un aggiornamento delle raccomandazioni nella gestione del RVU nei bambini (50) che, al momento attuale, sono le uniche Linee Guida disponibili in letteratura. Le indicazioni contenute sono divise in "standard", cioè supportate da dati definitivi, "recommendation", per le quali esiste sufficiente evidenza e "option", per quelle con evidenza meno forte. Rispetto alle Linee Guida precedenti, un ruolo importante viene dato all'età e alla presenza di disturbi minzionali nella decisione terapeutica. Le indicazioni all'intervento chirurgico sono abbastanza limitate (Tab. II).

## CONCLUSIONI

In conclusione, il RVU è una malformazione frequente in età pediatrica e nella maggior parte dei casi regredisce nel corso degli anni. Il RVU è associato ad infezioni urinarie ricorrenti e a danno renale. Il danno renale associato al RVU può avvenire in epoca fetale, per un'alterata differenziazione del parenchima renale (displasia), oppure è secondario a infezioni delle alte vie urinarie (cicatrice renale); la prima evenienza è più frequente nei maschi e si associa più spesso a insufficienza renale; la seconda è più frequente nelle femmine, l'insorgenza di insufficienza renale è rara, ma il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa o complicanze in corso di gravidanza è più elevato. La chemioprolifassi riduce il numero delle infezioni, anche se in modo poco significativo, ed è indicata nei reflussi di III grado e superiori. La correzione chirurgica, rispetto alla chemioprolifassi, non riduce la formazione di cicatrici renali e riduce di poco le pielonefriti; può essere indicata in caso di persistenza del RVU di grado elevato associato a infezioni urinarie ricorrenti e a scarsa compliance alla terapia medica. I disturbi minzionali hanno un ruolo importante nella patogenesi del RVU, nella sua persistenza e nella ricorrenza delle infezioni urinarie.

**TEST DI VERIFICA****7) La profilassi antibiotica in un bambino con reflusso vescico-ureterale è consigliata se:**

- Il reflusso è di I-II grado
- Il reflusso è di III-V grado
- Il reflusso non è associato a cicatrici renali
- Il reflusso è associato a batteriuria asintomatica
- In nessun caso di reflusso.

**8) La correzione chirurgica del reflusso vescico-ureterale è consigliata:**

- In tutti i casi
- Nel reflusso di I-II grado
- Nel reflusso non associato a cicatrici renali
- Nel reflusso associato a infezioni ricorrenti
- In nessun caso di reflusso.

**9) Nel bambino con reflusso vescico-ureterale associato a disturbi minzionali è possibile avere:**

- Maggiore frequenza di infezioni urinarie
- Elevata percentuale di fallimento della correzione endoscopica
- Ritardata guarigione del RVU
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

**RIASSUNTO**

*Il reflusso vescico-ureterale è un'anomalia dell'apparato urinario che è di frequente riscontro in età pediatrica e che è associato a infezioni delle vie urinarie e, in alcuni casi, a una perdita del parenchima renale; il danno renale può provocare ipertensione arteriosa, complicanze in corso di gravidanza e insufficienza renale cronica. La lesione renale associata al reflusso vescico-ureterale primitivo può essere di due tipi: una displasia congenita o una cicatrice secondaria a infezione renale. Disturbi funzionali della vescica sembrano avere un ruolo importante nella persistenza del reflusso e nella comparsa di cicatrici renali. La prevenzione della nefropatia da reflusso può essere fatta con una diagnosi radiologica precoce nei bambini più piccoli, con una terapia medica che riduca le infezioni e, in alcuni casi, con un intervento chirurgico correttivo. In passato, tutti i bambini con infezioni urinarie venivano sottoposti a cistografia minzionale e, in presenza di reflusso, a una profilassi antibiotica e/o a una correzione chirurgica. Recenti studi controllati hanno modificato l'iter diagnostico e i rimedi terapeutici consigliati.*

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI**

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

**BIBLIOGRAFIA**

- 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.
- Matheus R, Matoo TK. Vesicoureteral reflux in Comprehensive Pediatric Nephrology. D.F. Geary and F. Schaefer editors Mosby 2008; 549.
- 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; 10: 1127-31.
- Kaefer M, Curran M, Treves ST, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics* 2000; 105: 800-4.
- Murer L. Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 788.
- 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* 2003; 348: 195-202.
- Koff SA, Lapidus J, Piazza DH. Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincteric obstruction. *J Urol* 1979; 122: 373-6.
- Penido Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS, Bouzada MC, Vergara RM, Souza BC. Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 86-91.
- Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 879-83.
- Sjöström S, Sillén U, Jodal U, Sameby L, Sixt R, Stokland E. Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. *J Urol* 2010; 183: 1177-84.
- Majd M, Rushton HG, Jantusch B, Wiedermann BL. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated Escherichia coli, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr* 1991; 119: 578-85.
- Dias CS, Silva JM, Diniz JS, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infections in a cohort of patients with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 139-44.
- Shiraishi K, Yoshino K, Watanabe M, Matsuyama H, Tanikaze S. Risk factors for breakthrough infection in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 2010; 183: 1527-31.
- Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994; 70: 111-5.
- Ransley PG, Risdon RA, Godley ML. High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: an experimental study in the pig and minipig. *Contrib Nephrol* 1984; 39: 320-43.
- Oh MM, Cheon J, Kang SH, Park HS, Lee JG, Moon du G. Predictive factors for acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile urinary tract infection. *J Urol* 2010; 183: 1146-50.
- 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.
- Chevalier RL, Thornhill BA, Forbes MS, Kiley SC. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 687-97.

19. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136: 30-4.
20. Coulthard MG, Verber I, Jani JC, et al. Can prompt treatment of childhood UTI prevent kidney scarring? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2059-63.
21. Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994; 70: 111-5.
22. Ardissino G, Avolio L, Dacco V, et al. Long-term outcome of vesicoureteral reflux associated chronic renal failure in children. Data from the Italkid Project. *J Urol* 2004; 172: 305-10.
23. Bailey RR, Lynn KL, Robson RA. End-stage reflux nephropathy. *Ren Fail* 1994; 16: 27-35.
24. Novak TE, Mathews R, Martz K, Neu A. Progression of chronic kidney disease in children with vesicoureteral reflux: the North American Pediatric Renal Trials Collaborative Studies Database. *J Urol* 2009; 182 (4 Suppl.): 1678-81.
25. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, et al. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow-up. *BMJ* 1989; 299: 703.
26. Zhang Y, Bailey RR. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J* 1995; 108: 142-4.
27. Jungers P, Houillier P, Chauveau D, et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 593-9.
28. Kincaid-Smith P. Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis (RN). In Hodson J, Kincaid-Smith P (eds): *Reflux Nephropathy*. New York, Masson 1979; 268.
29. Roberts JP, Atwell JD. Vesicoureteric reflux and urinary calculi in children. *Br J Urol* 1989; 64: 10-2.
30. Piscitelli A, Galiano R, Serrao F, et al. Which cystography in the diagnosis and grading of vesicoureteral reflux? *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 107-10.
31. Smellie JM, Katz G, Grüneberg RN. Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary-tract infection. *Lancet* 1978; 2: 175-8.
32. Copp HL, Nelson CP, Shortliffe LD, Lai J, Saigal CS, Kennedy WA. Urologic Diseases in America Project. Compliance with antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: results from a national pharmacy claims database. *J Urol* 2010; 183: 1994-9.
33. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD001321.
34. Glassberg KI, Combs AJ. Non neurogenic voiding disorders: what's new? *Curr Opin Urol* 2009; 19: 412.
35. Lackgren G. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: Current status. *Indian J Urol* 2009; 25: 34-9.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 121: e1489-94.
40. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008; 122: 1064.
41. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, et al. The Swedish Reflux Trial in Children: I. Study Design and Study Population Characteristics. *J Urol* 2010; 184: 274-9.
42. Holmdahl G, Brandström P, Läckgren G, et al. The Swedish Reflux Trial in Children: II. Vesicoureteral Reflux Outcome. *J Urol* 2010; 184: 280-5.
43. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish Reflux Trial in Children: III. Urinary Tract Infection Pattern. *J Urol* 2010; 184: 286-91.
44. Brandström P, Nevéus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish Reflux Trial in Children: IV. Renal Damage. *J Urol* 2010; 184: 292-7.
45. Sillén U, Brandström P, Jodal U, et al. The Swedish Reflux Trial in Children: V. Bladder Dysfunction. *J Urol* 2010; 184: 298-304.
46. Mathews R, Carpenter M, Chesney R, et al. Controversies in the management of vesicoureteral reflux: the rationale for the RIVUR study. *J Pediatr Urol* 2009; 5: 336-41.
47. 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.
48. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical guideline 54. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. <http://www.nice.org.uk/CG054>.
49. Montini G, Ammenti A, Castaldi L, et al. Le infezioni febbrili delle vie urinarie. *Medico e Bambino* 2009; 28: 359-70.
50. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol* 2010; 184: 1134-44.