

SIU

Società Italiana di Urologia

Gruppo di lavoro in Urologia Pediatrica

**Linee guida SIU sul
REFLUSSO VESCICO-URETERALE**

**Gruppo di lavoro SIU
in Urologia Pediatrica**

Coordinatore: Paolo Caione

**Membri: Fabio Ferro, Simona Gerocarni Nappo,
Gianantonio Manzoni, Salvatore Mariconda,
Guglielmo Paradies, Waifro Rigamonti**

Collaborazione: Emanuela Altobelli

REFLUSSO VESCICO URETERALE

1. Introduzione
2. Raccomandazioni ed Opzioni
3. Epidemiologia
 - 3.1 Incidenza
 - 3.2 Fattori di rischio
4. Eziologia
 - 4.1 Il RVU primario
 - 4.2 Il RVU secondario
5. Fisiopatologia
6. Classificazione
 - 6.1 Gradi di Reflusso
7. Diagnosi
 - 7.1 Diagnosi clinica
 - 7.2 Imaging
 - 7.3 Screening in neonati con idronefrosi prenatale
 - 7.4 Screening nei fratelli e nei figli di pazienti affetti da RVU
8. Trattamento
 - 8.1 Antibiotico profilassi
 - 8.2 Trattamento antibiotico del singolo episodio infettivo
 - 8.3 Trattamento endoscopico
 - 8.4 Trattamento chirurgico
 - 8.5 Non trattamento
9. Gestione del RVU nel bambino con più di un anno di età
10. Gestione del RVU nel bambino con meno di un anno di età
11. Gestione del paziente con RVU e bladder/bowel dysfunction
12. Follow up
13. Raccomandazioni finali e conclusioni
14. Bibliografia

1. Introduzione

Perché stilare delle Linee Guida sul Reflusso vescicoureterale (RVU)? Questa necessità nasce dalla grande rilevanza del RVU nella popolazione pediatrica, sia in termini di incidenza che in termini di complicanze, ma anche dalle dispute che questo disordine continua ancora oggi a suscitare, rappresentando uno degli argomenti più controversi della pediatria. Il RVU viene comunemente definito come il flusso retrogrado, non fisiologico, di urina dalla vescica verso le alte vie escrettrici durante la minzione o in fase di riempimento vescicale e può essere determinato da un disordine sia di tipo anatomico che di tipo funzionale. Nonostante il RVU sia un'alterazione urologica ben determinata la sua gestione nel bambino resta ancora molto dibattuta. Nelle ultime decadi si è assistito alla proposta e all'utilizzo di un ampio spettro di differenti strategie sia diagnostiche che terapeutiche. Ed anche se molto spesso la patologia si dimostra autolimitantesi ed innocua, una componente dei bambini con RVU necessita comunque sia di una diagnosi che di un trattamento; ed è proprio nell'identificazione della classe di bambini che deve essere sottoposta ad indagini diagnostiche e nella definizione dello specifico trattamento di cui essi potranno beneficiare, che risiede la più importante sfida nel miglioramento della gestione del RVU. Esiste, inoltre, un'intima connessione tra RVU, infezioni vie urinarie febbrili (IVU) e disfunzioni minzionali (DM). Queste ultime attualmente sono considerate un importante indice di severità e mancata risoluzione del RVU e si ritiene possano interessare fino al 50% dei bambini con RVU. Queste Linee Guida si pongono come obiettivo quello di raccogliere le evidenze scientifiche più rilevanti e di trarre da esse una indicazione per il corretto approccio diagnostico-terapeutico a questa frequente patologia nefrourologica dell'età pediatrica.

2. Raccomandazioni ed Opzioni

La struttura portante di queste linee guida si ispira alle evidenze della letteratura internazionale più significativa sull'argomento. Sono state prese a riferimento anche le linee guida del'AUA (American Urological Association) del 1997 ed il loro aggiornamento di Dicembre 2010, sono state integrate, ove necessario, con le linee guida dell' EAU (European Association of Urology) e della SIUP (Società Italiana di Urologia Pediatrica) nonché della SINP (Società Italiana Nefrologia Pediatrica).

I gradi di raccomandazione vengono riportati quando abbiamo chiare e verificate implicazioni pratiche (scelta di un esame diagnostico o di una terapia) con relativa citazione delle fonti (essenzialmente AUA ed EAU).

3. Epidemiologia

3.1 Incidenza

Il reflusso vescico-ureterale (RVU), cioè il flusso retrogrado di urina dalla vescica nell'uretere fino al sistema pielo-caliceale renale, può essere riscontrato in circa l' 1-2% della popolazione normale, anche in assenza di sintomatologia tipica.^{1,2} Esiste comunque la possibilità di una sottostima della reale incidenza del RVU dovuta all'assenza di studi su ampio campione condotti al fine di ottenere un valore di incidenza della patologia quanto più vicino a quello effettivo; in aggiunta, va sottolineato che il reflusso viene di fatto identificato in un gruppo di pazienti già di per sé selezionati, in quanto ad esempio affetti da idroureteronefrosi, o da infezioni delle vie urinarie febbrili (IVU) oppure con familiarità per RVU.

La prevalenza del RVU nei neonati è maggiore nei maschi, ma superato l'anno di vita la patologia risulta essere 5-6 volte più comune delle femmine piuttosto che nei maschi; la sua incidenza inoltre viene a diminuire con l'aumentare dell'età del bambino e risulta 10 volte maggiore nei bambini di razza nera piuttosto che in quelli di razza bianca ed infine i bambini dai capelli rossi risultano ad aumentato rischio di sviluppare la patologia.^{3,4}

All'interno della popolazione con IVU l'incidenza oscilla tra il 30% ed il 50% a seconda dell'età e del sesso. Se si considera il RVU bilaterale l'incidenza si assesta intorno al 30%. Mentre nelle pielonefriti acute varia dal 20% al 40%.¹ Attualmente l'incidenza delle diagnosi prenatali di idronefrosi causata dal RVU si aggira intorno ai 17-37% della popolazione pediatrica, ed approssimativamente il 20-30% dei bambini con RVU presenta lesioni del parenchima renale.⁵ All'incirca il 30-50% dei bambini con RVU sintomatico hanno evidenza radiologica di *scars* renali, cioè di lesioni parenchimali che possono essere risultato di una displasia congenita e/o di un danno acquisito post-infettivo. La Nefropatia da reflusso (NR) rappresenterebbe la più importante causa di Ipertensione arteriosa nell'infanzia. Studi di follow-up hanno evidenziato che circa il 10-20% dei bambini con NR sviluppa Ipertensione arteriosa o Insufficienza renale end-stage.⁶ Il RVU rappresenta la 5° causa di insufficienza renale cronica (IRC) nel bambino: infatti nei bambini affetti da insufficienza renale end-stage che necessitano di dialisi o di trapianto, la sua incidenza è all'incirca il 6%.⁷ All'interno di una recente popolazione di bambini sottoposti a trapianto, circa il 2-3% dei casi erano dovuti a pielonefriti croniche.⁸

Il trattamento del RVU è finalizzato alla prevenzione delle sequele delle pielonefriti, dei danni al parenchima renale, dell'ipertensione arteriosa e dell'insufficienza renale cronica; va in ogni caso ricordato che dal primo riscontro di *scar* renale secondaria a pielonefrite al successivo sviluppo di

ipertensione o di patologia renale in stadio terminale può intercorrere un periodo di anche 30-40 anni; in ogni modo la severità del RVU varia ampiamente e può quindi manifestarsi in maniera differente nel singolo paziente, con un impatto più o meno evidente, dipendente a sua volta dal substrato genetico del bambino, infatti esiste una predisposizione genetica oltre che nel contrarre la malattia, anche nello sviluppare il danno renale.³

3.2 Fattori di rischio, familiarità, genetica

Si ritiene che il RVU abbia un forte componente familiare; alcuni studi su gemelli e famiglie affette da RVU hanno mostrato che i fratelli dei soggetti affetti da RVU hanno una prevalenza di reflusso di circa il 30%, con un rischio maggiore per i fratelli minori; inoltre i figli di genitori affetti da RVU sono soggetti ad un rischio di circa il 70% di sviluppare reflusso. Viene quindi suggerito uno screening di routine, nei fratelli e nei figli di soggetti affetti da RVU, anche se asintomatici.^{9,10}

noto Studi recenti hanno mostrato che il RVU possiede una sua componente genetica non ancora ben definita¹¹, individuata nelle mutazioni del fattore di trascrizione renale PAX 2 localizzato sul cromosoma 10q sono state dimostrate anche alterazioni dei geni che codificano per il recettore 2 dell'Angiotensina (AGTR2) e per l'enzima di conversione dell'Angiotensina (ACE). Tuttavia, l'esatta modalità di trasmissione ereditaria della patologia non è ancora completamente chiarita, ma risulta in ogni caso evidente una trasmissione del reflusso nel 30% delle famiglie, con una relazione predominante attraverso la linea materna. Attualmente, la tendenza degli studiosi è quella di attribuire al RVU un'ereditarietà dominante con penetranza variabile; infatti fino al 76% dei pazienti con RVU sviluppa la patologia in utero, e fino al 34% della popolazione di bambini con reflusso ha parenti affetti dalla medesima anomalia congenita dell'apparato urinario.^{12,13}

4. Etiologia

Inizialmente, quando il RVU venne per la prima volta descritto si riteneva fosse una pura alterazione anatomica del complesso uretero-trigonale. Attualmente invece il RVU viene al suo interno classificato in primario e secondario.

4.1 Il RVU Primario

Il RVU primario nei bambini rappresenta un difetto congenito della struttura, ma anche del funzionamento della giunzione vescico-ureterale. Il reflusso avviene quindi nonostante il profilo pressorio di riempimento vescicale sia adeguatamente basso, e può essere attribuibile ai vari componenti della giunzione vescica-ureterale, come nel caso di un uretere intravesicale corto o del tutto assente, l'assenza di un adeguato sostegno del detrusore, il dislocamento laterale dell'orifizio ureterale, una configurazione anomala dell'orifizio ureterale ad esempio a "ferro di cavallo", a "buca da golf"; viene da se che più severa sarà l'anomalia, più grave sarà il reflusso.¹⁴ Il RVU si realizza quando si ha uno squilibrio funzionale e/o anatomico dei diversi fattori che presiedono al corretto funzionamento anti-reflusso della giunzione vescico-ureterale. Questi fattori includono l'integrità funzionale dell'uretere, la composizione anatomica della giunzione vescico-ureterale e la compliance vescicale. L'uretere costituisce un condotto dinamico che grazie alla propagazione neuromuscolare di un'attività peristaltica anterograda consente l'apertura del lume ureterale distale, prevenendo il reflusso urinario; questa capacità è coadiuvata da una porzione di uretere che decorre attraverso il muscolo detrusore all'interno della parete vescicale. In questo modo l'uretere intramurale viene compresso passivamente dalla parete vescicale durante la fase di riempimento prevenendo l'ingresso retrogrado di urine in uretere.¹⁵ Fondamentale per ottenere tale scopo è il rapporto tra la lunghezza del tunnel ureterale intramurale e il diametro del lume ureterale, infatti è stato dimostrato che nei bambini privi di RVU esso è di 5:1, contrariamente nei soggetti affetti da tale anomalia risulta essere di 1.4:1.8

Inoltre possono essere associate al reflusso primario anche le disfunzioni vescicali minzionali, come l'instabilità detrusoriale e l'incoordinazione tra detrusore e sfintere uretrale; la presenza di contrazioni vescicali non inibite è la più comune alterazione urodinamica associata a reflusso nei bambini neurologicamente normali.¹⁶

4.2 Il RVU Secondario

Per quel che riguarda il RVU secondario invece, patologie ostruttive della vescica possono creare pressioni di riempimento e svuotamento elevate che alla fine possono sopraffare anche un

meccanismo valvolare intramurale antireflusso del tutto normale. Queste alterazioni possono essere sia funzionali che anatomiche. La più comune ostruzione anatomica della vescica nella popolazione pediatrica è rappresentata dalle valvole dell'uretra posteriore (VUP). Il reflusso è presente in una percentuale compresa tra il 48% e il 70% dei pazienti con VUP. La risoluzione delle VUP può essere responsabile della scomparsa del reflusso in un terzo dei pazienti.

Un'altra causa può essere l'ostruzione del collo vescicale. In realtà nelle bambine l'ostruzione anatomica del collo vescicale è rara. La più comune ostruzione strutturale è dovuta ad un ureterocele che prolassa nel collo vescicale. In questi casi il reflusso controlaterale all'ureterocele è riferibile al conseguente ostruzione al flusso e spesso si risolve con la decompressione dell'ureterocele.

Altre cause anatomiche possono essere il doppio distretto renale completo o il diverticolo paraureterale di Hutch. Più in generale, se la risoluzione dell'ostruzione determina una rapida scomparsa del reflusso, il reflusso è probabilmente secondario.¹⁵

In alternativa all'ostruzione anatomica, anche le cause neurofunzionali di elevate pressioni endovesicali predispongono al RVU. In particolare, una vescica neurogena associata a spina bifida è a rischio di sviluppare il reflusso, a causa di una alterata dinamica di riempimento/svuotamento del serbatoio vescicale, con elevate pressioni endovesicali: questa situazione è spesso secondaria a dissinergia detrusore-sfinteriale, che comporta elevati rischi di lesione dell'alto tratto urinario da RVU, e di conseguenza danno parenchimale renale.¹⁶

5. Fisiopatologia

Come esposto in precedenza, l'ingresso obliquo dell'uretere in vescica e il lungo tunnel ureterale intramurale prevengono il reflusso. La proporzione tra la lunghezza del tunnel sottomucoso e il diametro ureterale è di 5:1 nelle giunzioni uretero-vescicali non refluenti, in quelle refluenti invece scende ad 1.4:1.8

I pazienti affetti da RVU non trattato possono sviluppare lesioni renali che portano ad un danno della funzione renale; quest'ultime sono spesso presenti già alla diagnosi iniziale, sviluppandosi generalmente durante il primo anno di vita. Il reflusso persistente a livello renale oltre che causare le *scars* del parenchima può portare ad eventuale nefropatia da reflusso con conseguente danno della funzione renale, ipertensione e proteinuria. 17

Il RVU comporta la risalita nel rene di urine, che possono entrare a livello delle papille renali: le urine possono essere infette o sterili. Il reflusso intrarenale di urine infette è ritenuto il principale responsabile del danno renale. La presenza di endotossine batteriche (liposaccaridi) attiva la risposta immunitaria dell'ospite ed il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno, i quali, insieme agli enzimi proteolitici conducono reazione infiammatoria con successiva fibrosi e conseguente cicatrizzazione del parenchima renale colpito durante la fase di guarigione. Il reflusso intrarenale di urine sterili invece non è stato dimostrato che produca *scars* renali clinicamente significative. In accordo con ciò, il trattamento profilattico a lungo termine con basse dosi di antibiotico allo scopo di mantenere le urine sterili sembra inibire la formazione di cicatrici nei bambini con RVU non complicato. 17,18

Le lesioni renali sembrano quindi svilupparsi solo nell'ambito del reflusso intrarenale associato ad infezioni delle vie urinarie (IVU). Un'eccezione a quanto esposto è rappresentata dal reflusso intrarenale di urine sterili nel contesto di pressioni detrusoriali estremamente elevate, le quali possono essere causate da una vescica neurogena o da una valvola uretrale posteriore. Da studi su modelli animali infatti si evince che anche il reflusso di urine sterili può produrre cicatrizzazione del parenchima renale, ma solo con alte pressioni endovescicali. Hodson et al 19 hanno dimostrato che ostruendo completamente l'uretra di maialini Sinclair e creando artificialmente alte pressioni vescicali queste venivano trasmesse alla pelvi renale portando alla formazione di lesioni renali.

La lesione parenchimale renale, associata più frequentemente ai gradi elevati di reflusso, è una delle cause più comuni di ipertensione nell'infanzia. Infatti le *scars* pielonefritiche possono, con il tempo, causare ipertensione severa per l'attivazione del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone. Wallace et al. 20 hanno riscontrato che l'ipertensione si sviluppa nel 10% dei bambini con *scars* unilaterali e nel 18.5% di quelli con *scars* bilaterali. Tra gli adulti con nefropatia da reflusso, il 34% alla fine

sviluppa ipertensione. Approssimativamente il 4% dei bambini con RVU raggiunge l'insufficienza renale end-stage.

In ogni caso è importante sottolineare che la crescita delle singole unità renali è spesso inalterata con il reflusso di basso grado.

Tuttavia, in alcuni casi un RVU di grado modesto è associato primitivamente a reni di piccole dimensioni e con ridotta funzione (**ipo-displasia renale primitiva**). In altre situazioni, l'ostruzione vescicale al flusso uretrale che causa RVU può essere, oltre che su base neurogena, anche dovuta a disfunzioni minzionali acquisite come la vescica neurogena non-neurogena o Sindrome di Hinman che producono ostruzioni funzionali al flusso di urina, determinante da contrazioni involontarie dello sfintere uretrale esterno durante la minzione. Questi bambini generano pressioni endovesicali patologicamente elevate, vescica iperattiva con iperreflessia e/o instabilità del detrusore ed alto residuo urinario post-minzionale; andando quindi ad esacerbare un preesistente RVU o a causare un RVU secondario. Anche le disfunzioni gastrointestinali si inseriscono in questo contesto, le più comuni sono l'encopresi e la costipazione cronica sulla base di iperattività del pavimento pelvico.²¹

6.0 Gradi di Reflusso

L'International Reflux Grading System suddivide il RVU in 5 gradi, a seconda del livello di riempimento retrogrado e della dilatazione della via escretrice. Questo sistema si basa sull'aspetto radiografico della pelvi renale e dei calici alla uretrocistografia minzionale e classifica in:

- Grado I: Le urine fluiscono indietro all'interno solo dell'uretere e la pelvi renale non è visualizzata alla cistografia.
- Grado II: Le urine fluiscono indietro all'interno dell'uretere, della pelvi renale e dei calici. La pelvi renale appare sana, priva di dilatazioni e con calici appuntiti.
- Grado III: Le urine fluiscono indietro all'interno dell'uretere, della pelvi renale e dei calici. L'uretere e la pelvi appaiono lievemente dilatate, ed i calici minimamente smussati.
- Grado IV: Le urine fluiscono indietro all'interno dell'uretere, della pelvi renale e dei calici. L'uretere e la pelvi appaiono moderatamente dilatati ed i calici moderatamente corticalizzati.
- Grado V: Le urine fluiscono indietro all'interno dell'uretere, della pelvi renale e dei calici. La pelvi appare severamente dilatata, l'uretere tortuoso e i calici severamente appianati.

In generale, la severità del grado di RVU è stata impiegata come fattore maggiormente determinate nella probabilità di risoluzione spontanea del reflusso e nel rischio di sviluppare danno renale. I gradi più severi di RVU sono associati ad un minor tasso di risoluzione spontanea e ad una maggior prevalenza di scars renali.^{16,22}

In aggiunta al grado, altri fattori sono stati indicate come predittivi di risoluzione del reflusso e/o di rischio di danno renale. Questi fattori includono l'età, il sesso, la lateralità, il volume e la pressione vescicali presenti alla comparsa del reflusso, la presenza di scars renali, di disfunzioni minzionali ed una storia di infezioni delle vie urinarie.²³⁻³⁰

7.0 Diagnosi

7.1 Diagnosi clinica

L'approccio diagnostico di base al bambino con RVU prevede innanzitutto una dettagliata raccolta della storia clinica del paziente, includendo ovviamente l'anamnesi familiare, un esame obiettivo accurato, l'esame chimico-fisico delle urine con urinocoltura e nella necessità di stabilire la funzione renale, anche il dosaggio della creatinina.

La presentazione clinica più comune ed importante del RVU è costituita però dalle IVU. Il riscontro all'urinocoltura di più di 100.000 CFU (colonie formanti unità) è indice di infezione urinaria in atto; i pazienti con IVU febbrile dovrebbero essere sottoposti ad uretrocistografia minzionale per indagare la presenza del RVU, dato che risulta presente in circa il 30% delle bambine con IVU ed anche in una percentuale ancora maggiore nei bambini.^{31,32} Va però precisato che il reflusso favorisce, ma non causa le IVU; infatti, l'idrouretere o l'idronefrosi, associati a reflusso di alto grado, possono agire da serbatoio per reintroduzioni anterograde ripetute di patogeni in vescica.³² In letteratura alcuni autori si dichiarano contrari ad indagare il reflusso dopo il primo episodio di IVU. In ogni caso, dato l'alto tasso di reflusso in questi bambini, e considerati i benefici di una diagnosi precoce seguita dall'opportuno trattamento, l'importanza di una ricerca tempestiva non può essere sottovalutata. La diagnosi ed il trattamento precoci sono cruciali per prevenire gli episodi pielonefritici e le conseguenti *scars* renali.³⁴

La prima manifestazione del RVU può verificarsi nel periodo prenatale, più precisamente durante la fase finale della gestazione, ovvero dopo la 28esima settimana, quando una dilatazione transitoria delle vie urinarie superiori viene osservata durante lo svuotamento vescicale. All'incirca nel 10% dei neonati con riscontro prenatale di idroureteronefrosi si avrà riconoscibile dopo la nascita la presenza di RVU.^{2,35}

Ovviamente subito dopo la nascita il bambino non presenterà sintomi tipici da RVU; per questo la patologia potrebbe essere diagnosticata in un neonato che presenta distress respiratorio, vomito, deficit di crescita, insufficienza renale, episodi iperpirettici e ascite urinaria.³⁶

7.2 Diagnosi strumentale

L'imaging nel RVU prevede l'utilizzo sia di radiazioni che di ultrasuoni.³⁷ Gli strumenti radiologici comprendono la Cistouretrografia minzionale (CUGM), il metodo più utilizzato per lo studio del reflusso, e la Cistografia con radionuclidi (CRN).

Nella CRN l'esposizione a radiazioni è nettamente inferiore alla CUGM a fluoroscopia continua, ma i dettagli anatomici vengono definiti con un'accuratezza ridotta; il vantaggio principale è dato dalla fluoroscopia intermittente che riduce nettamente il quantitativo di radiazioni a cui il bambino è esposto. In ogni caso l'uso della CUGM consente di determinare sia il grado del reflusso che la morfologia vescicale ed uretrale. 35,38,39

Le indagini con ultrasuoni prevedono invece l'utilizzo di uno specifico mezzo di contrasto visibile in ecografia (ecocistosonografia) ed sono spesso utilizzate per lo studio del reflusso primario nelle bambine e per il follow-up. L'ecografia dei reni e delle vie urinarie rappresenta un'indagine cardine per lo studio della morfologia, della dilatazione, dello spessore parenchimale e dell'ecogenicità delle alte e basse vie urinarie e svolge un ruolo fondamentale per porre il sospetto iniziale di idronefrosi e/o di *scar* renale. 40,41

In casi complessi può essere richiesto l'uso dell'uro-RM per valutare con maggior accuratezza le vie urinarie superiori.

L'urografia endovenosa invece non fornisce informazioni aggiuntive e non è generalmente necessaria, a meno che non si ponga il sospetto di un difetto anatomico congenito come nel caso di un doppio distretto ureterale. 40-42

Il gold standard per lo studio del parenchima renale è rappresentato dalla Scintigrafia renale con ^{99m}Tc-DMSA (acido dimercaptosuccinico); con questa tecnica possono essere rilevate l'infiammazione della pielonefrite acuta o le *scars* renali croniche, mentre il grado di danno renale ha maggiore importanza durante il follow up. 30-34,38 La scintigrafia permette una valutazione accurata della funzionalità renale differenziata. I bambini con una DMSA normale durante un'infezione acuta delle vie urinarie presentano un basso rischio di danno renale. Mentre quelli con DMSA di follow-up normale e RVU di basso grado vanno più frequentemente incontro a risoluzione spontanea della patologia. 48

In caso di incontinenza o di persistenza di residuo post-minzionale può essere eseguito uno studio urodinamico che consente di evidenziare eventuali alterazioni funzionali delle basse vie escrettrici. Questa valutazione riveste un ruolo particolarmente importante nei bambini con spina bifida o con persistenza della valvola uretrale posteriore, ma anche in bambini che in associazione al reflusso presentano disfunzioni minzionali. In particolare lo studio urodinamico non invasivo (flussometria + EMG perineale di superficie e studio ecografico del residuo post-minzionale) può fornire utili ragguagli sulla dinamica di svuotamento vescicale. 49

Esiste inoltre un'intima correlazione tra il RVU e le disfunzioni minzionali. Studi recenti hanno dimostrato l'evidenza di pattern tipici all'esame urodinamico invasivo nei bambini affetti da RVU associato a disfunzioni minzionali non secondarie ad alterazioni anatomiche e/o neurologiche. 50,51

In passato la cistoscopia era considerata un esame fondamentale nell'inquadramento del reflusso; si riteneva infatti che la posizione e la forma dell'orifizio ureterale fossero correlate al grado ed alla prognosi del RVU. Studi successivi hanno dimostrato che la cistoscopia non è in grado di fornire dati rilevanti nella corretta gestione del paziente con RVU.⁵²

7.3 Screening in neonati con idronefrosi prenatale

Lo studio, dopo la nascita, di una Idronefrosi prenatale (IPN) offre l'opportunità di diagnosticare e trattare il RVU prima del verificarsi di danni secondari ad IVU. Questi pazienti sono ad aumentato rischio di reflusso e vengono identificati durante lo screening ecografico dalla 25° alla 30° settimana di gestazione e generalmente presentano idronefrosi monolaterale di grado lieve o moderato.

Circa il 16% dei neonati e dei bambini con IPN presentano reflusso, indipendentemente dal diametro della pelvi renale poiché l'evidenza del reflusso può verificarsi anche senza dilatazione delle unità renali. L'incidenza del RVU è inoltre sovrapponibile anche quando l'ecografia post-renale risulta normale. Più di due terzi dei pazienti presentano reflusso di III grado, mentre il 50% dei soggetti affetti da grado IV-V mostra anomalie renali. Quindi in questi bambini si evidenziano gradi di reflusso più severi di quelli attesi in bambini più grandi affetti da IVU.⁵³

Tutte queste affermazioni supportano quindi la necessità di sottoporre i bambini con IPN a CUGM post-natale. In ogni caso la mancanza di studi prospettici che dimostrino il reale beneficio della diagnosi di reflusso in neonati asintomatici rendono la CUGM un'opzione più che una raccomandazione.⁴

Raccomandazioni: *Nei bambini con alto grado di idronefrosi e/o di idrouretere (grado 3 e 4) o con anomalie vescicali riscontrate all'ecografia (nell'ultimo periodo prenatale o nell'immediato postnatale) o infine che sviluppano infezioni delle vie urinarie, la cistouretrografia minzionale è fortemente raccomandata.*

Opzioni: *Nei bambini con diagnosi prenatale di idronefrosi di basso grado (grado 1 o 2) la cistouretrografia minzionale è considerata un esame opzionale di screening per la diagnosi di RVU.*

7.4 Screening nei fratelli e nei figli di pazienti affetti da RVU

Lo screening nei fratelli e nei figli di pazienti affetti da RVU è stato proposto come mezzo per identificare la popolazione a rischio e per meglio gestire la presenza del reflusso riducendo il rischio di eventi avversi quali le IVU, le pielonefriti e le scars renali.

L'incidenza del RVU in questa popolazione a rischio è pari al 27-36%, valore nettamente superiore all'incidenza dell'1% stimata nella popolazione generale.⁷ Tuttavia, i dati a disposizione non consentono di quantificare se i parenti di primo grado di pazienti con RVU siano esposti ad un effettivo maggior rischio di sviluppare IVU rispetto alla popolazione generale.

In ogni caso è noto che i pazienti con reflusso associato ed IVU abbiano una possibilità di sviluppare pielonefriti 2.8 volte superiore a quella dei bambini con IVU, ma senza reflusso. Solo uno studio quantifica direttamente la prevalenza di danno renale e di RVU nei bambini con e senza IVU allo screening e rileva che la prevalenza del danno renale è significativamente maggiore nei pazienti con pregressa storia di IVU e età più elevata.

Possiamo quindi concludere che tutti i figli o fratelli di soggetti con RVU dovrebbero sottoporsi ad una Scintigrafia renale al DMSA iniziale ed ad una successiva ripetizione del controllo scintigrafico nel caso di comparsa documentata di una IVU; il tempo della risoluzione spontanea andrebbe accuratamente annotato.⁵³

Raccomandazioni: *Nei bambini, fratelli di pazienti affetti da RVU, è raccomandata una CUGM se c'è evidenza ecografica di scars renali o se c'è storia di IVU.*

Opzioni: *Considerato che il valore della diagnosi e del trattamento del RVU non è ancora chiarito, un approccio di tipo osservazionale può essere preso in considerazione nei fratelli di bambini con RVU, trattando in maniera adeguata i singoli episodi infettivi e con la successiva valutazione del reflusso.*

Opzioni: *L'ecografia renale potrebbe essere eseguita di screening nei fratelli di bambini con IVU per poter identificare i segni di danno renale e per porre l'attenzione sulla presenza o sul potenziale rischio di sviluppo di RVU.*

8.0 Trattamento

L'obiettivo dell'intervento medico nel paziente con RVU è di favorire la fisiologica crescita renale, trattando e/o prevenendo le IVU e le pielonefriti, con il fine ultimo di impedire l'instaurarsi di Insufficienza renale.

Il corretto approccio terapeutico al bambino con RVU resta ancora dibattuto ed in costante riorganizzazione; ciò nonostante, si possono identificare due principali modalità di gestione del trattamento.

La prima tendenza è quella di un **approccio conservativo** attraverso uno stretto follow-up dell'andamento della malattia. Lo scopo del trattamento conservativo è di mantenere le urine sterili nell'attesa di evidenziare la risoluzione spontanea del reflusso attraverso l'*imaging* di controllo.

Per raggiungere tale obiettivo, vengono utilizzate principalmente due modalità di trattamento, la profilassi antibiotica a lungo termine e il trattamento puntuale del singolo episodio di IVU (antibiototerapia al bisogno). Sono davvero pochi gli studi prospettici randomizzati pubblicati sul confronto tra queste due opzioni antibatteriche; entrambe prescritte allo scopo di ridurre la frequenza e la gravità delle infezioni urinarie febbrili e di prevenire così il danno del parenchima renale.^{17,18}

Il secondo approccio è rappresentato dalla **correzione attiva della patologia** attraverso l'esecuzione di interventi di chirurgia *open* o di procedure mininvasive come il trattamento endoscopico basato sulla iniezione sottomucosa di sostanze specifiche che agiscono come bouliging agents.

Nel 2010, l'*American Urology Association* (AUA) ha aggiornato, sulla base di un'accurata metanalisi, le specifiche linee-guida del 1997 per il trattamento del RVU; nelle quali vengono suggeriti sette differenti approcci terapeutici, da applicare a seconda del grado radiologico e delle caratteristiche cliniche del paziente.⁵²⁻⁵⁴ Di tutti i modi inizialmente proposti, sono solo quattro le principali opzioni terapeutiche effettivamente applicate e cioè la **profilassi antibiotica**, il **trattamento antibatterico occasionale**, la **correzione attraverso chirurgia open** ed il **trattamento endoscopico del RVU**. Gli altri trattamenti risultano essere di corollario o sussidiari per ciascuno dei 4 principali.

8.1 Antibiotico profilassi

Il principio di base della profilassi antibiotica a lungo termine assume che il RVU tende alla regressione spontanea in circa 3-10 anni. In attesa della risoluzione spontanea, le IVU vanno prevenute attraverso la somministrazione quotidiana di basse dosi di antibiotici, ovvero con il 30% o il 50% della dose terapeutica.⁵⁵

Molteplici studi hanno messo in dubbio la necessità della profilassi antibiotica, sottolineando che, in determinati pazienti, il rischio di sviluppare pielonefriti e danno renale, in assenza di trattamento antibiotico profilattico, è comunque basso.^{5,56-57}

Una percentuale di bambini affetti da un primo episodio di IVU, compresa tra il 30% e il 50%, avrà una ricorrenza di infezione. Spesso però si presuppone, errando, che il RVU sia responsabile di IVU, principalmente perché la diagnosi di reflusso il più delle volte segua la comparsa di una infezione urinaria. In realtà però, a meno che il reflusso non sia sufficientemente severo da indurre stasi urinaria, il RVU non predispone di per sé allo sviluppo di IVU.^{57,58}

Più spesso, le infezioni sono il risultato di condizioni predisponenti, come una precedente storia di IVU, il sesso femminile in epoca scolare e adolescenziale, la costipazione, la minzione infrequente, l'incompleto svuotamento e le ridotte difese immunitarie.

La somministrazione di profilassi antibiotica per ridurre la probabilità di sviluppo di IVU è stata associata ad un aumento di circa 24 volte del rischio di comparsa di resistenza al trimetropim-sulfametossazolo da parte dell'*Escherichia coli*.⁵⁹

Altri studi hanno dimostrato, nei bambini sottoposti a profilassi antibiotica, la crescita di ceppi di batteri, diversi dall'*E. coli*, con alto tasso di antibiotico resistenza.⁶⁰

La profilassi antibatterica è stata inoltre messa in discussione anche sotto il profilo dell'efficacia nella prevenzione delle IVU.⁶¹

Alcuni studiosi sostengono che l'antibiotico profilassi sia sicura ed efficace nella prevenzione delle infezioni urinarie.⁶² In ogni caso, è considerato che la profilassi antibiotica sia in grado di ridurre l'incidenza di pielonefriti nei bambini con RVU.

A causa della mancanza di prove di efficacia e della possibilità di eventi avversi dell'antibiotico profilassi, sono stati condotti molti studi al fine di valutare l'efficacia del trattamento profilattico nei bambini con reflusso e di conseguenza la sua necessità. In questi studi il campione di bambini con RVU veniva randomizzato ed incluso in due gruppi distinti, ad un gruppo veniva somministrata l'antibiotico profilassi, mentre l'altro gruppo veniva posto sotto osservazione.^{20, 62,63}

In generale, questi studi non sono riusciti a dimostrare, nei bambini affetti da RVU e trattati con profilassi antibiotica, una riduzione significativa dell'incidenza di pielonefriti acute o di scars renali. In aggiunta, alcuni studi hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di IVU nei bambini in antibiotico profilassi, dovuto fondamentalmente allo sviluppo di antibiotico resistenza da parte dei batteri.^{20,62,63}

Altri studi, attraverso metanalisi di serie, hanno identificato come fattori di rischio di infezioni urinarie febbrili ricorrenti, le fasce di età più basse e i gradi di reflusso più severi.^{63,64}

I bambini sottoposti a profilassi antibiotica per cinque anni hanno una probabilità di sviluppare IVU che può raggiungere il 42%, di questi, il 22% sviluppa infezioni febbrili.

Inoltre, il RVU tende a scomparire lentamente nel tempo: dopo un anno di profilassi, il tasso di risoluzione della patologia è all'incirca del 37% nei bambini con reflusso di II grado, del 33% in quelli con III grado e vicino allo 0% in quelli con un grado IV.¹⁶

In uno studio multicentrico dell'*International Reflux Study Group*⁶³ il tasso di risoluzione spontanea del RVU nei bambini con grado III e IV era inferiore al 20% dopo 5 anni di profilassi e all'incirca del 52% dopo 10 anni di profilassi antibiotica.⁶⁶

Va sottolineato, inoltre, che il trattamento conservativo prevede ripetute cistouretrografie, procedure associate ad un tasso di invasività non indifferente (la sonocistografia nel follow-up).

8.2 Trattamento antibiotico del singolo episodio infettivo

Il trattamento antibiotico occasionale rappresenta una strategia terapeutica basata sulle recenti osservazioni riguardanti la profilassi antibiotica a lungo termine.⁶⁷

In uno studio recente di Kesler et al.⁶⁸ ha riscontrato che gran parte dei bambini non segue il trattamento per l'intera durata prescritta, ma assume gli antibiotici per meno della metà di un anno, per precisione per il 41.4% dell'anno.

La dose sub-terapeutica, inoltre, potrebbe contribuire alla comparsa di antibiotico resistenza nei batteri. Garin et al.¹⁸ hanno osservato una più alta incidenza di pielonefriti acute e di scars renali nei bambini che presumibilmente stavano assumendo la profilassi antibiotica piuttosto che in quelli che venivano trattati puntualmente alla comparsa del singolo episodio acuto; più precisamente l'incidenza era del 12.9% per le pielonefriti e del 9.0% per le scars renali nei bambini in trattamento profilattico rispetto all'1.7% e al 3.5% osservati nei bambini a cui venivano somministrati antibiotici solo alla comparsa dell'episodio infettivo. Pertanto, alcuni Autori suggeriscono il trattamento con antibiotici del singolo episodio di IVU febbrile, rinunciando ad ogni altra terapia del RVU.

8.3 Trattamento endoscopico

Riguardo al trattamento endoscopico del RVU, l'unico agente attualmente approvato dall' *American Food and Drugs Administration* (FDA) per il trattamento del RVU primario è il copolimero destranomero/acido ialuronico (Dx/HA) (Deflux®), un agente iniettabile che si compone di particelle sferiche di destranomero in un gel di acido ialuronico, lentamente biodegradabile, non immunogeno e non derivato da animali. Il successo di tale trattamento varia dal 60 al 95%⁶⁹, con una ospedalizzazione minima (day case).

E' in netto aumento il numero di genitori e di medici che guardano al trattamento endoscopico del RVU come ad una valida alternativa, per i loro bambini, rispetto all' intraprendere una profilassi antibiotica di durata indefinita e dai risultati incerti .^{70,71}

Le dimensioni della particella di destranomero sono superiori rispetto a quelle del politetrafluoroetilene, e dovrebbero quindi prevenire la complicità di una migrazione linfatica dimostrata in precedenza con l'utilizzo del politetrafluoroetilene.⁷²

Sebbene il trattamento endoscopico del reflusso non sia efficace quanto il reimpianto urtererale, offre però una correzione mininvasiva della patologia attraverso una procedura ambulatoriale o in ricovero breve associata a basso rischio di complicanze.

Inoltre nonostante apparentemente si presenti come una procedura di semplice esecuzione, molti studi hanno dimostrato che esiste una considerevole curva di apprendimento, con un miglioramento dei risultati ottenuti con l'aumentare dell'esperienza.⁷³⁻⁷⁵

Sono stati identificati inoltre una serie di fattori che possono favorire il successo della correzione endoscopica, e cioè:

- RVU di basso grado;
- Assenza di sintomi da disfunzione minzonale;
- Grandi volumi di Dx/HA iniettato,
- Aspetto "a vulcano" dello sbocco ureterale dopo l' iniezione;
- Acquisita tecnica endoscopica da parte dell' operatore.⁷⁵⁻⁷⁷

I risultati dei follow-up a breve termine effettuati per valutare la risoluzione del RVU a seguito di un singolo trattamento endoscopico con Dx/HA hanno mostrato un tasso di successo che oscilla tra il 59% e il 95% per uretere.⁷⁵

Se i pazienti vengono sottoposti ad una seconda procedura endoscopica per persistenza del RVU, il tasso di successo aumenta; va però sottolineato che diversi studi hanno dimostrato che una terza iniezione risulta solo raramente curativa.^{53,73,75}

L'efficacia a lungo termine delle correzioni endoscopiche del reflusso non è ben documentata. Solo un unico studio in letteratura presenta un follow-up a lungo termine del trattamento endoscopico nel RVU; in questo studio i pazienti sono stati sottoposti ad iniezione endoscopica di politetrafluoroetilene e seguiti in media per i successivi 14 anni; i risultati di tale studio mostrano la persistenza dell'efficacia del trattamento nel 95% dei pazienti.⁷⁸

Molti studi sugli effetti del Dx/HA riportano soltanto i risultati dei controlli post-procedura a 3 mesi o a 1 anno. In alcuni studi condotti utilizzando polimeri di collagene bovino è stata notata la comparsa di un alto tasso di fallimento dopo però molti anni dal trattamento, aumentando così i dubbi sull'efficacia a lungo termine del trattamento con Dx/HA.⁷⁹

Malgrado il follow-up relativamente breve, sono già stati riportati casi di reflusso ricorrente sia a 3 mesi che a 12 mesi dopo una singola iniezione di Dx/HA con una percentuale di incidenza pari all'11% e al 26% rispettivamente.^{80,81}

È stato inoltre pubblicato uno studio con un follow-up di durata maggiore, nel quale, 49 pazienti sottoposti a trattamento endoscopico con Dx/HA mantenevano la risoluzione della patologia sia al controllo a 3 mesi che a quello a 12 mesi, ma dopo un tempo medio di 3 anni, il 13% mostrava ricorrenza del reflusso.⁸²

Nonostante questa importante mancanza di dati, negli ultimi anni l'uso del Dx/HA è drasticamente aumentato⁸³, tanto che alcuni autori ne consigliano l'impiego come trattamento di prima linea contro il RVU.^{84,85}

Una recente *review* sistematica mostra come il tasso di successo globale medio a 3 mesi dopo l'iniezione di Dx/HA sia pari al 77%, benché la percentuale di successo vari ampiamente tra i diversi studi pubblicati.

La probabilità di successo di questa tecnica diminuisce proporzionalmente con l'aumentare del grado di RVU presente prima del trattamento.

Il volume di Dx/HA iniettato e l'età del paziente, dopo averli "corretti" per il grado di RVU, invece, non risultano significativamente associati con la riuscita della procedura.⁸⁵

In aggiunta, oltre al potenziale fallimento dell'iniezione di Dx/HA, sono stati riportati casi di calcificazione dell'impianto iniettato, ovviamente, anche in questo caso, sono necessarie maggiori evidenze e soprattutto follow-up a lungo termine più numerosi.⁸⁶

In ogni caso il Dx/HA non sarebbe l'unico a produrre calcificazioni "a collina", in letteratura sono state infatti descritte modificazioni simili con molti altri composti iniettati endoscopicamente.^{91,92}

In fine, la possibilità che si verifichi un'ostruzione a seguito dell'utilizzo di Dx/HA risulta invece essere pari allo 0.6%.⁸⁷

***Opzioni:** Il trattamento endoscopico sta diventando, nel tempo, una opzione sempre più importante nella gestione del paziente con reflusso vescico-ureterale, in quanto risulta meno invasiva della chirurgia "a cielo aperto" ed è in grado di ridurre il tasso di pielonefriti febbrili, di scars renali ed elimina la necessità di somministrare l' antibiotico profilassi a lungo termine al bambino.*

8.4 Trattamento chirurgico

La correzione chirurgica del RVU si è evoluta negli ultimi 50 anni e si realizza attraverso il reimpianto ureterale in vescica con l'utilizzo di varie tecniche antireflusso.

Attualmente si effettua una incisione pelvica trasversa, lasciando una piccola cicatrice nella piega cutanea che frequentemente nel tempo diviene non evidente.

Nonostante le tecniche di reimpianto ureterale che sono state perfezionate siano molteplici, sommariamente le possiamo classificare in due categorie: quelle con **approccio chirurgico intravescicale**, nel quale, la vescica viene incisa ed aperta e gli ureteri vengono dissecati per via endovescicale; e il **reimpianto extravescicale**, dove gli ureteri sono dissecati fuori dalla parete vescicole senza aprire la vescica.

Il più comune approccio endovescicale è quello proposto da Joseph Cohen nel 1975: lo sbocco ureterale resta lo stesso e l' uretere viene reimpiantato attraverso un tunnel ureterale trans-trigonale, definito "*transtrigonal ureteroneocystostomy*". Il tasso di successo è molto alto e raggiunge il 95.9%.

Un altro importante approccio endovescicale è rappresentato dalla Politano-Leadbetter, anche in questa tecnica lo sbocco ureterale rimane lo stesso, ma l'uretere viene avanzato a livello trigonale imolateralmente.

Nell' approccio extravescicale di Linch-Gregoir, il muscolo vescicole viene inciso esternamente, separato e suturato attorno all' uretere per creare un tunnel sottomucoso più lungo. Questo tipo di approccio riduce il dolore post-operatorio, ma tuttavia potrebbe creare un certo tasso di disfunzioni vescicali e di ritenzione urinaria, soprattutto quando la procedura è eseguita bilateralmente.

In letteratura non è attualmente presente uno studio che dimostri la chiara superiorità in termini di efficacia e basso tasso di complicanze di una tecnica chirurgica, finalizzata alla risoluzione definitiva del RVU, sull' altra.¹⁶

I miglioramenti raggiunti in termini di anestesia, analgesia, tecnica chirurgica e la consapevolezza che i bambini sottoposti a reimpianto ureterale per RVU raramente necessitano di posizionamento di stent ureterale o di una cateterizzazione prolungata, hanno ridotto la durata del ricovero ospedaliero e diminuito la morbilità associata alla procedura.⁸⁸

Sono stati pubblicati numerosi studi con grosse casistiche di pazienti sottoposti a intervento chirurgico endovesicale o extravescicale.⁸⁹⁻⁹⁰

In letteratura sono presenti pubblicazioni recenti che hanno documentato l'esecuzione di **uretero-neocistostomia laparoscopica o robotica** al fine di ridurre al minimo le complicanze perioperatorie dell'intervento.⁹¹

Dalla revisione dei risultati riportati da molteplici studi si evince un tasso di successo superiore al 95% per il reimpianto ureterale *open*, tasso che si avvicina al 100% per i gradi più bassi di reflusso.⁹⁴⁻⁹⁶

Queste procedure, ovviamente, si associano al rischio connesso all'anestesia e a possibili complicanze, che includono l'ostruzione ureterale, il reflusso persistente, le infezioni e il sanguinamento.¹⁶

Molti studi prospettici ad ampio campione sono stati condotti per dimostrare la maggior efficacia dell'intervento chirurgico sulla profilassi antibiotica nei bambini con reflusso vescicoureterale.^{16,47, 97-99}

I risultati di questi studi hanno tendenzialmente dimostrato l'assenza di differenze significative tra i due approcci terapeutici in termini di funzione o crescita renale, di progressione o sviluppo di *scars* renali, o IVU.

La sintomatologia pielonefritica, incluse le IVU febbrili, sembrano però essere più comuni nei gruppi di pazienti trattati farmacologicamente piuttosto che in quelli sottoposti ad intervento chirurgico.⁹⁸⁻¹⁰⁰

In generale, si può riassumere quanto riportato in letteratura affermando che la comparsa di nuove *scars* renali si verificava più precocemente nei bambini trattati chirurgicamente piuttosto che in quelli sottoposti a trattamento medico, ma l'osservazione dei pazienti attraverso un follow-up più lungo non mostra in differenze in termini di comparsa di nuove *scars* renali tra i bambini sottoposti ad intervento chirurgico ed i bambini trattati con antibiotici.¹⁰¹⁻¹⁰³

Tali osservazioni suggeriscono che in alcuni pazienti potrebbe esserci un potenziale beneficio, fornito dalla chirurgia anti-reflusso, nella riduzione di episodi pielonefritici; in ogni caso, altri ricercatori suggeriscono che, una volta che lo *scarring* renale si è verificato, la patologia tende a seguire il proprio decorso ed i trattamenti chirurgici potrebbero apportare ben pochi benefici.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Una recente *Cochrane review* ha concluso che al fine di prevenire un episodio febbrile di IVU dovrebbero essere eseguiti nove reimpianti ureterali, senza però ottenere alcuna riduzione in termini di numero di bambini che svilupperanno una IVU od un danno renale.¹⁰²

In definitiva questi studi rafforzano la necessità di meglio definire la classe di pazienti con RVU che beneficia di intervento chirurgico.

Opzioni: Alcune indicazioni relative per una gestione chirurgica del paziente con RVU potrebbero includere:

- *Reflusso di grado V e di grado IV bilaterale;*
- *Megauretere ostruttivo e refluyente;*
- *Anomalie congenite come la presenza di un doppio distretto escretore o di un diverticolo paraureterale;*
- *RVU di grado V dopo il primo anno di età;*
- *Reflusso persistente nonostante trattamento medico per oltre tre anni;*
- *Comparsa di pielonefriti ed IVU febbrili in pazienti in trattamento con antibiotico profilassi;*
- *Ridotta crescita renale;*
- *Progressivo scarring renale in pazienti che assumono profilassi antibiotica;*
- *Associata anomalia della giunzione ureterovesicale;*
- *Molteplici allergie a farmaci che precludono l'utilizzo di antibiotico profilassi;*
- *Chiaro desiderio del paziente e/o dei genitori di terminare la profilassi antibiotica.*

8.5 No trattamento

L'approccio urologico e nefrologico al bambino con RVU è notevolmente cambiato nel corso degli ultimi anni ed attualmente è ancora in fase di evoluzione.

Sebbene le conoscenze acquisite di recente riguardo i tempi e la modalità di risoluzione spontanea del RVU consentano di gestire il paziente in modo migliore, ancora molte informazioni sono necessarie. Tuttavia l'approccio osservazionale, anche sulla base di studi recenti, sta rivestendo un ruolo sempre più rilevante nella gestione del bambino con RVU.

Il razionale dell'approccio conservativo risiede nel fatto che il RVU è in grado, con il tempo, di andare incontro a risoluzione spontanea, soprattutto nei pazienti con basso grado di reflusso (81% e 48% nei gradi I-II e III-IV, rispettivamente).^{18,19}

La corretta educazione minzionale ed uno stretto follow-up rappresentano tasselli fondamentali nella corretta impostazione di questo approccio clinico, ad esempio una grossa assunzione di liquidi ed uno svuotamento vescicale regolare e completo svolgono un ruolo chiave.

Viene da se però che l'approccio osservazionale vada poi abbandonato in favore di un intervento terapeutico in tutti i casi di sviluppo di un infezione urinaria febbrile.¹⁰⁶

Opzioni: *Si può quindi affermare che il follow-up conservativo è una opzione accettabile nei bambini con:*

- *RVU di grado I, II, III e IV, fatta eccezione però per il grado IV bilaterale;*
- *Meno di 1 anno di età, perché possono avere, con alta probabilità, una spontanea risoluzione della malattia;*
- *RVU di grado V unilaterale e senza scars renali.*

Tuttavia, altri studi sono necessari per definire il rischio individuale di un bambino di sviluppare successivi episodi di pielonefriti, con conseguente danno renale.

Al fine di definire il corretto approccio e l'esatta gestione di un bambino con RVU, potrebbe essere utile condurre degli studi retrospettivi su adulti con storia di reflusso vescicoureterale ottenendo così dei risultati che già di per sé sono a lungo termine e rapportandoli poi con il grado di RVU di partenza, con l'approccio terapeutico intrapreso e con le eventuale sequele cliniche sviluppate.

9. Gestione del RVU nel bambino con più di un anno di età

Sulla base di quanto prima esposto, trattiamo in questo capitolo quelli che sono gli steps fondamentali nella gestione di bambini toilet-trained, senza disfunzioni vescicali/intestinali e che inizialmente presentano IVU febbrili e a cui successivamente viene posta diagnosi di RVU alla CUGM.

Nell'aggiornamento del 2010 delle Linee Guida AUA per il RVU, è stata condotta un'interessante metanalisi sull'efficacia dei trattamenti, chirurgici e non chirurgici, in questa categoria di pazienti.

Di seguito elenchiamo le raccomandazioni e le opzioni nell'approccio iniziale al paziente:

Standard: *Il RVU e le IVU possono compromettere l'intera salute e la funzione renale del bambino che ne è affetto. Per questo motivo, il bambino con presentazione iniziale di RVU deve essere sottoposto ad un accurato esame medico iniziale, includendo la misurazione del peso, dell'altezza, della pressione arteriosa e della creatininemia nel caso di riscontro di alterazioni renali.*

Raccomandazioni: *Analisi chimico-fisica delle urine per la ricerca di proteinuria e batteriuria. Se viene riscontrata un'infezione, è raccomandata un'urinocoltura.*

Raccomandazioni: *Poiché il RVU e le IVU possono colpire le strutture renali e la loro funzione, è raccomandato eseguire un'ecografia renale e vescicale (a vescica piena e dopo minzione).*

Opzioni: *Un dosaggio della creatininemia per stabilire un valore iniziale di riferimento può essere utile.*

Opzioni: *Per stabilire la presenza di scars e il grado di funzionalità differenziale del parenchima renale, può essere eseguita una Scintigrafia renale con DMSA.*

Riguardo al trattamento farmacologico, invece, possiamo affermare che gli standard terapeutici attuali, prevedono la somministrazione della profilassi antibiotica continua, nella convinzione che questa anticipi la risoluzione spontanea del RVU in un'ampia porzione di pazienti. E' stata quindi condotta una metanalisi sui risultati ottenuti con la profilassi antibiotica in termini di incidenza e caratteristiche delle IVU, incidenza di nuove alterazioni parenchimali renali e risoluzione del RVU. E' stato notato, innanzitutto che l'incidenza di cistiti o IVU nei pazienti sottoposti a profilassi antibiotica è sovrapponibile a quella dei pazienti non trattati, ma addirittura, l'incidenza di IVU febbrili è maggiore in coloro che ricevono profilassi antibiotica piuttosto che in quelli che non l'assumono. Possiamo quindi affermare che :

Opzioni: La profilassi antibiotica dovrebbe essere considerata nei bambini con storia di IVU e RVU in assenza di disfunzioni vescicali/intestinali.

Opzioni: Il trattamento antibiotico specifico del singolo episodio infettivo, senza antibiotico profilassi, può essere considerato nei bambini con RVU e IVU febbrili ricorrenti e alterazioni del parenchima renale, in assenza di disfunzioni vescicali/intestinali.

Riguardo il follow-up invece:

Raccomandazioni: E' raccomandata annualmente la rivalutazione generale del paziente, includendo oltre l'esame obiettivo, la misurazione della PA, dell'altezza e del peso.

Raccomandazioni: Annualmente è opportuno eseguire un esame urine ed urinocoltura per il controllo della proteinuria e della batteriuria.

Riguardo l'imaging cui fare riferimento:

Raccomandazioni: L'ecografia renale e la cistografia minzionale (preferibilmente a radionuclidi o fluoroscopia a basse dosi), sono raccomandate ogni 12- 24 mesi. Per ridurre il numero complessivo di esami a cui sottoporre il bambino, è preferibile utilizzare intervalli più lunghi di follow-up nei pazienti con minor probabilità di risoluzione spontanea del RVU, e cioè, i gradi superiori al III, l'associazione con disfunzioni vescicali/intestinali, l'età maggiore ai 4 anni.

Raccomandazioni: Nel caso in cui venga eseguita un'ecografia renale con evidenza di alterazioni parenchimali o il dosaggio della creatinina sia di valori elevati, è preferibile eseguire una scintigrafia con DMSA, gold standard nella diagnosi di scars renali.

Opzioni: Eseguire una cistografia di follow-up ad un anno nei pazienti con grado I-II di RVU; questi pazienti hanno un alto tasso di risoluzione spontanea della malattia.

Quando le IVU febbrili si manifestano nei bambini sottoposti a profilassi antibiotica, è opportuno considerare trattamenti alternativi:

Raccomandazioni: In caso di IVU febbrili, è raccomandato cambiare terapia. A guidare la scelta del trattamento alternativo, saranno il grado, la presenza di scars renali e l'eventuale presenza di disfunzioni vescicali/intestinali, associati ovviamente alla volontà dei genitori.

Raccomandazioni: E' raccomandato in questi pazienti, considerare il reimpianto ureterale chirurgico o l'iniezione endoscopica di bulking agents.

Raccomandazioni: Al contrario nei pazienti che non assumono profilassi antibiotica, lo sviluppo di una IVU febbrile, rappresenta un'indicazione ad intraprendere il trattamento profilattico.

Il follow-up nei pazienti trattati chirurgicamente o endoscopicamente, è sovrapponibile a quello raccomandato per i pazienti in cui si auspica una risoluzione spontanea del RVU. In aggiunta si può affermare che :

Raccomandazioni: *la comparsa di IVU febbrili in questi pazienti, pone indicazione alla ricerca di disfunzioni vescicali/intestinali o di recidiva di reflusso.*

10. Gestione del RVU nel bambino con meno di un anno di età

Nei bambini con meno di un anno di vita, il RVU viene tendenzialmente diagnosticato o tramite l'evidenza prenatale di Idronefrosi, o a seguito di una IVU febbrile di cui non sono in grado di comunicare i sintomi.

Circa il 50% di questi bambini va incontro a risoluzione della patologia se trattato con profilassi antibiotica continua, specie se di grado non elevato (grado I – III).

Raccomandazioni: *La profilassi antibiotica continua è raccomandata nei bambini con meno di un anno e storia di IVU febbrili.*

Raccomandazioni: *In assenza di storia di IVU febbrili, la profilassi antibiotica continua è comunque raccomandata nei gradi superiori al III.*

Opzioni: *Può comunque essere valutata l'ipotesi di profilassi antibiotica continua nei bambini con meno di un anno, senza IVU febbrili e con grado di reflusso compreso tra I e II.*

11. Gestione del paziente con RVU e bladder/bowel dysfunction

E' nota un'intima associazione tra RVU e Disfunzioni vescicali/intestinali, Disfunzioni minzionali, Disfunctional Elimination Syndrom e Sintomi delle basse vie urinarie. Questo insieme di sindromi è accumulato dalla presenza di sintomi quali l'incontinenza urinaria, la disuria, le IVU, la pollachiuria, le minzioni infrequenti e la costipazione. Le Disfunzioni vescicali/intestinali vengono generalmente definite come la presenza nel bambino, di disturbi del riempimento e/o dello svuotamento quali, la vescica iperattiva, l'incontinenza da urgenza, la minzione ritardata, la vescica ipoattiva e le disfunzioni minzionali; a questi possono associarsi alterati processi intestinali quali la costipazione e l'encopresi. L'età d'insorgenza è variabile. La causa determinante non è stata ancora ben definita. Si ritiene che l'alterato rilassamento dello sfintere esterno in fase minzionale sia implicato nella sua patogenesi, in associazione o meno all'alterato rilassamento dei muscoli del pavimento pelvico, determinando alte pressioni minzionali ed incompleto svuotamento vescicale; quest'ultimo predispone allo sviluppo di IVU ed in associazione alle alte pressioni minzionali, potrebbe contribuire al determinarsi del RVU. L'associazione tra queste differenti sindromi non è stata ancora ben definita, ma molti studi hanno mostrato una possibile relazione, dimostrando tendenzialmente che i bambini con disfunzioni vescico/intestinali hanno un aumentato rischi di sviluppo di IVU ed un ridotto tasso di risoluzione spontanea del RVU.

Raccomandazioni: *Nella valutazione iniziale del paziente con RVU, andrebbero indagati sintomi indicativi di disfunzioni vescico/intestinali come frequenza, urgenza, intervalli minzionali aumentati, perdita di urina durante il giorno, dolore perineale e/o penieno, manovre per trattenere, costipazione e/o encopresis.*

Somministrare questionari minzionali può essere di grande aiuto durante questa fase diagnostica.

Raccomandazioni: *Se vengono evidenziate le disfunzioni, è opportuno trattarle, preferibilmente prima di effettuare qualsiasi trattamento chirurgico per il reflusso. Possibili opzioni terapeutiche sono rappresentate dalla terapia comportamentale, dalla somministrazione di anti-colinergici, alfa-litici e dal trattamento della costipazione. E' quindi indicato monitorare il livello di risposta al trattamento così da continuare o modificare il tipo di terapia impostata.*

12. Follow-up

Riguardo i controlli da effettuare in questi bambini una volta ottenuta la risoluzione della patologia, sia essa di tipo spontaneo o indotto da trattamento farmacologico, endoscopico o chirurgico, la modalità di follow-up, è pressoché sovrapponibile.

Innanzitutto non bisogna mai tralasciare l'esame generale del bambino, associando la misurazione del peso e dell'altezza ed inserendo sempre la misurazione della pressione arteriosa. E' opportuno sottoporre annualmente il paziente a questo tipo di controllo.

Riguardo invece il follow-up strumentale, le indagini di base sono costituite dall'ecografia renale e dalla cistografia minzionale, a radionuclidi o fluoroscopia a basse dose se disponibili (sonocistografia). E' opportuno eseguire questi controlli ogni 12-24 mesi a seconda della probabilità di risoluzione della malattia, dilatando l'intervallo di follow-up nei bambini con minor probabilità di guarigione da reflusso (grado superiore al III, associazione con disfunzioni vescicali/intestinali o età maggiore ai 4 anni).

Nel caso in cui vengano evidenziate alterazioni parenchimali all'ecografia, è opportuno integrare lo studio renale con la Scintigrafia al DMSA, gold standard per lo studio delle scars renali.

13. Raccomandazioni finali e conclusioni

In conclusione, l'approccio ideale alla valutazione e alla presa in carico dei bambini con IVU e RVU è attualmente in relativo stato di confusione. L'approccio diagnostico convenzionale “*bottom-up*”, focalizzato sul riconoscimento delle anomalie anatomo-funzionali del basso e alto tratto urinario, compreso i RVU, è stato molto recentemente sfidato da un approccio “*top-down*”, che si concentra sulla conferma della diagnosi di pielonefrite acuta ascendente, prima di prendere in considerazione ogni altro approccio diagnostico invasivo, ed in particolare prima di proporre una CUGM¹⁰⁵. È oggi controverso quale approccio diagnostico possa meglio dimostrare il rischio di danno renale correlato a RVU. Oggi viene considerato obiettivo centrale dell'approccio diagnostico e terapeutico la valutazione dello stato del parenchima renale e il rischio di danno secondario a IVU febbrili ascendenti, considerando che spesso nel RVU congenito gioca un ruolo importante un danno parenchimale congenitamente determinato (ipo-displasia renale). La definizione del paziente a rischio per scar renali rimane ancora incerta. La necessità di minimizzare procedure diagnostiche e terapeutiche non strettamente necessarie e non supportate da una evidence-based-medicine stanno ancora modificando il nostro comportamento nell'approccio urologico e nefrologico ai bambini con IVU febbrili e con RVU. Ulteriori trials clinici multicentrici aiuteranno nell'indirizzare in modo più appropriato le linee-guida sul RVU e sulle IVU febbrili nell'età pediatrica.

14. Bibliografia

1. Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteral reflux in children. *Lancet* 2004;364(9446):1720-2.
2. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol.* Aug 1997;80(2):319-27.
3. Lenaghan D, Whitaker JG, Jensen F. The natural history of reflux and long-term effects of reflux on the kidney. *J Urol.* Jun 1976;115(6):728-30.
4. The American Urological Association Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel. Caring for Children With Primary Vesicoureteral Reflux. American Urological Association. Available at http://www.auanet.org/content/guidelines/patient_guides/PedRefluxptguide.pdf.
5. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol.* Feb 2006;175(2):716-22.
6. The European Urology Association Pediatric Urology Guidelines. Vesicoureteral reflux panel.
7. Arant BS Jr. Vesicoureteral reflux and evidence-based management. *J Pediatr.* Nov 2001;139(5):620-1.
8. Vallee JP, Vallee MP, Greenfield SP, Wan J, Springate J. Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *Urology* 1999;53(4):812-5.
9. Hollowell JG, Greenfield SP. Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002;168(5):2138-41.
10. Giel DW, Noe HN, Williams MA. Ultrasound screening of asymptomatic siblings of children with vesicoureteral reflux: a long-term followup study. *J Urol* 2005;174(4 Pt 2):1602-4.
11. Muraski IJ, Gupta IR. Vesicoureteric reflux and renal malformations: a developmental problem. *Clin Genet* 2006;69(2):105-17.
12. Beetz R, Mannhardt W, Fisch M, Stein R, Thüroff JW. Long-term followup of 158 young adults surgically treated for vesicoureteral reflux in childhood: the ongoing risk of urinary tract infections. *J Urol.* Aug 2002;168(2):704-7; discussion 707.
13. Bouachrine H, Lemelle JL, Didier F. A follow-up study of pre-natally detected primary vesico-ureteric reflux: a review of 61 patients. *Br J Urol.* Dec 1996;78(6):936-9.
14. Paquin, A. J. Ureterovesical anastomosis. The description and evaluation of a technique. *J. Urol.* 82, 573–583 (1959).

15. Lebowitz, R. L., Olbing, H., Parkkulainen, K. v., semllie, J. M. & Tamminen Möbius, T. e. international system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. international reflux study in Children. *Pediatr. Radiol.* 15, 105–109 (1985).
16. Elder, J. S. et al. Pediatric vesicoureteral reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J. Urol.* 157, 1846–1851 (1991).
17. Arsanjani, A. identification of filling versus voiding reflux as predictor of clinical outcome. *Urology* 70, 351–354 (2007).
18. Garin, e. H. et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 117, 626–632 (2006).
19. Smellie JM, Normand C. Reflux nephropathy in childhood. In: Hodson CJ, Kincaid-Smith P, eds. *Reflux Nephropathy*. New York, NY: Masson Publishing USA; 1979:14-20.
20. Hodson, E. M., wheeler, D. M., smith, G. H., Craig, J. C. & vimalachandra, D. interventions for primary vesicoureteric reflux. *CochraneDatabase of Systematic Reviews* 2007, issue 3. Art. No.: CD001532. doi:10.1002/14651858.CD001532.pub3
21. Lenaghan, D., whitaker, J. G., Jensen, F. & stephens, F. D. The natural history of reflux and long term effects of reflux on the kidney. *J. Urol.* 115, 728–730 (1976).
22. Schwab, C. w. et al. spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15 year perspective. *J. Urol.* 168, 2594–2599 (2002).
23. McMillan, Z., Austin, J. C., Hawtrey, C. e., Knudson, M. J. & Cooper, C. s. Bladder volume at onset of reflux on initial cystogram predicts spontaneous resolution. *J. Urol.* 176, 1838–1841 (2006).
24. Nepple, K. G., Knudson, M. J., Austin, J. C. & Cooper, C. s. Abnormal renal scans and decreased early resolution of low grade vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 180, 1643–1647 (2008).
25. Nepple, K. G. et al. Adding renal scan data improves the accuracy of a computational model to predict vesicoureteral reflux resolution. *J. Urol.* 180, 1648–1652 (2008).
26. Knudson, M. J. et al. Computational model for predicting the chance of early resolution in children with vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 178, 1824–1827 (2007).
27. Knudson, M. J., Austin, J. C., McMillan, Z. M.,
28. Hawtrey, C. e. & Cooper, C. s. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 178,1684–1688.
29. Van Arendonk, K. J. et al. Nuclear cystometrogram determined bladder pressure at onset of vesicoureteral reflux predicts spontaneous resolution. *Urology* 69, 767–770 (2007).
30. Cooper, C. s. Bladder pressure at the onset of vesicoureteral reflux determined by nuclear cystometrogram. *J. Urol.* 170, 1537–1540 (2003).
31. Lebowitz,R. L. The detection and characterization of vesicoureteral reflux in the child. *J. Urol.* 148, 640–642 (1992).

32. Naseer SR, Steinhardt GF. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *J Urol.* 1997 Aug 158 (2):566-8
33. Vandersteen, D. r. et al. Postoperative ureteral obstruction after subureteral injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *J. Urol.* 176, 1593–1595 (2006).
34. Stokland, E., Andréasson, S., Jacobsson, B., Jodal, U. & Ljung, B. sedation with midazolam for voiding cystourethrography: a randomized double blind study. *Pediatr. Radiol.* 33, 247–249 (2003).
35. Nguyen, H. T. et al. 99m technetium dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 164, 1674–1678 (2000).
36. Hutch, J. A. vesico ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. *J. Urol.* 68, 457–469 (1952).
37. Darge K, Riedmiller H. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. *World J Urol* 2004;22:88-95.
38. Gordon I, Anderson, P. J., Lythgoe, M. F. & Orton, M. Can technetium 99 mmercaptoacetyltriglycine replace technitium 99m dimercaptosuccinic acid in the exclusion of a focal renal defect? *J. Nucl. Med.* 33, 2090–2093 (1992).
39. Ylinen E., Ala Houhala, M. & wikström, s. risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. *Urology* 61, 1238–1243 (2003).
40. Arant, B. S. editorial: vesicoureteral reflux and evidence based management. *J. Pediatr.* 139, 620–621 (2001).
41. Shiraishi K. et al. validation of a prognostic calculator for prediction of early vesicoureteral reflux resolution in children. *J. Urol.* 182, 687–691 (2009).
42. Gordon I, Barkovics, M., Pindoria, s., Cole, T. J. & woolf, A. s. Primary vesicoureteral reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14, 739–744 (2003).
43. Ellison, B. S. et al. Comparison of DMsA scintigraphy with intravenous urography for the detection of renal scarring and its correlation with vesicoureteral reflux. *Br. J. Urol.* 69, 294–302 (1992).
44. Madj M. et al. Acute pyelonephritis:comparison of diagnosis with 99mTc DMsA, sPeCT, spiral CT, Mr imaging, and power Doppler Us in an experimental pig model. *Radiology* 218, 101–108 (2001).
45. Smokvina A. et al. The renal parenchyma evaluation: MAG3 vs. DMsA. *Coll. Antropol.* 29, 649–654 (2005).
46. Sfakianakis G. N. et al. Diuretic MAG3 scintigraphy (F0) in acute pyelonephritis: regional parenchymal dysfunction and comparison with DMsA. *J. Nucl. Med.* 41, 1955–1963 (2000).
47. Bailey R. R., Lynn, K. L. & smith, A. H. Long term followup of infants with gross vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 148, 1709–1711 (1992).
48. Camacho V, Estorch M, Fraga G, Mena E, Fuertes J, Hernandez MA, Flotats A, Carrio I. DMSA study performed during febrile urinary tract infection: a predictor of patient outcome? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(6):862-6.

49. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 1998;160(3 Pt 2):1019-22.
50. Hong YK, Altobelli E, Borer JG, Bauer SB, Nguyen HT. Urodynamic Abnormalities in Toilet Trained Children With Primary Vesicoureteral Reflux. *J Urol*. 2011 Mar 19. [Epub ahead of print]
51. Altobelli E, Buscarini M, Nappo SG, Nguyen HT, Caione P. Urodynamics investigation on children with vesicoureteral reflux identifies overactive bladder and poor compliance in those with voiding dysfunction. *Pediatr Surg Int*. 2011 Jan 22. [Epub ahead of print]
52. Elder JS. Guidelines for consideration for surgical repair of vesicoureteric reflux. *Curr Opin Urol* 2000;10(6):579-85.
53. Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children: AUA Guideline. (2010) Available at: <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=vur2010>
54. Estrada, C. R., Peters, C. A., retik, A. B. & Nguyen, H. T. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children with a history of prenatal hydronephrosis—should voiding
55. Estrada CR, Peters CA, Retik AB, Nguyen HT. Cystourethrography be performed in cases of postnatally persistent grade ii hydronephrosis? *J. Urol*. 181, 801–807 (2009).
56. Smellie JM et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteral reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1329-33.
57. Jodal, U. et al. Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocated to operation or long term antibacterial prophylaxis. *J. Urol*. 148, 1650–1652 (1992).
58. Bailey, R. R. Commentary: the management of grades i and ii (nondilating) vesicoureteral reflux. *J. Urol*. 148, 1693–1695 (1992).
59. Cooper, C. S., Chung, B. I., Kirsch, A. J., Canning, D. A. & Snyder, H. M. 3rd. The outcome of stopping prophylactic antibiotics in older children with vesicoureteral reflux. *J. Urol*. 163, 269–273 (2000).
60. Thompson, R. H., Chen, J. J., Pugach, J., Naseer, s. & steinhardt, G. F. Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux. *J. Urol*. 166, 1465–1469 (2001).
61. Roussey-Kesler, G. 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*. 179, 674–679 (2008)
62. Birmingham reflux study Group. A prospective trial of operative versus nonoperative treatment of severe vesico ureteric reflux: 2 years' observation in 96 children. *Contrib. Nephrol*. 39, 169–185 (1984).
63. Allen, U. D., MacDonald, N., Fuite, L., Chan, F. & Stephens, D. risk factors for resistance to “firstline” antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *Can. Med Assoc. J*. 160, 1436–1440 (1999).

64. Williams, G. J., Lee, A. & Craig, J. C. Long term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infections in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, issue 3. Art. No.: CD001534. doi:10.1002/14651858. CD001534.pub2.
65. Montini, G. et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 122, 1064–1071 (2008).
66. Pennesi, M. et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 121, e1489–e1494 (2008).
67. Hayn, M. H., Smaldone, M. C., Ost, M. C. & Docimo, s. G. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux. *Urol. Clin. North Am.* 35, 477–488 (2008).
68. Roussey Kesler, G. 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.* 179, 674–679 (2008)
69. N. Capozza, A. Lais, S. Nappo, P. Caione. The role of endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux. A 17-year experience. *J. Urol* 2004: 172 (4 Pt 2): 1626-8 discussion 1629
70. Elo, J., Tallgren, L. G., Alfthan, O. & Sarna, S. Character of urinary tract infections and pyelonephritic renal scarring after antireflux surgery. *J. Urol.* 129, 343–346 (1983).
71. N. Capozza, A. Lais, E. Matarazzo, S. Nappo, M. Patricolo, P. Caione: Treatment of vesico-ureteral reflux. A new algorithm based on parental preference. In *BJU Int.* 2003 Aug; 92(3): 285-8
72. Belman, A. B. vesicoureteral reflux. *Pediatr. Clin. North Am.* 44, 1171–1190 (1997).
73. Winberg, J. Management of primary vesicoureteric reflux in children—operation ineffective in preventing progressive renal damage. *Infection* 22 (Suppl. 1), s4–s7 (1994).
74. Ransley, P. G. & Risdon, R. A. The pathogenesis of reflux nephropathy. *Contrib. Nephrol.* 16, 90–97 (1979).
75. Moliterno, J. A., scherz, H. C. & Kirsch, A. J. endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using dextranomer hyaluronic acid copolymer. *J. Pediatr. Urol.* 4, 221–228 (2008).
76. Stenberg, A. M., Sundin, A., Larsson, B. S., Läckgren, G. Lack of distant migration after injection of a 125iodine labeled dextranomer based implant in the rabbit bladder. *J. Urol.* 158, 1937–1941 (1997).
77. Läckgren, G., Wåhlin, N., Sköldenberg, E. & Stenberg, A. Long term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 166, 1887–1892 (2001).
78. Kirsch, A. J., Perez Brayfield, M. r. & scherz, H. C. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: the Children’s Hospital of Atlanta experience. *J. Urol.* 170, 211–215 (2003).
79. Dave, S. et al. Learning from the learning curve: factors associated with successful endoscopic correction of vesicoureteral reflux using dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *J. Urol* 180, 1594–1600 (2008).

80. Kirsch, A. J., Perez Brayfield, M., Smith, E. A. & Scherz, H. C. The modified sTiNG procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J. Urol.* 171, 2413–2416 (2004).
81. McMann, L. P., Scherz, H. C. & Kirsch, A. J. Long-term preservation of dextranomer/hyaluronic acid copolymer implants after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children: a sonographic volumetric analysis. *J. Urol.* 177, 316–320 (2007).
82. Winberg, J. Management of primary vesicoureteric reflux in children—operation ineffective in preventing progressive renal damage. *Infection* 22 (Suppl. 1), s4–s7 (1994).
83. Chertin, B., Colhoun, E., Velayudham, M. & Puri, P. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of follow-up. *J. Urol.* 167, 1443–1445 (2002).
84. N. Capozza, P. Caione. Vesicoureteral reflux: surgical and endoscopic treatment. *Pediatr Nephrol.* 2007 Sep (9): 1261-1265. Epub 2007 Feb 3, DOI: 10.1007/s00467-006-0415-9
85. Haferkamp, A., Contractor, H., Möhring, K., Staehler, G. & Dörsam, J. Failure of subureteral bovine collagen injection for the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in long-term follow-up. *Urology* 55, 759–763 (2000).
86. Capozza, N. & Caione, P. Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesicoureteral reflux: a randomized comparison with antibiotic prophylaxis. *J. Pediatr.* 140, 230–234 (2002).
87. Lee, E. K., Gatti, J. M., Demarco, R. T. & Murphy, J. P. Long-term follow-up of dextranomer/hyaluronic acid injectin for vesicoureteral reflux: late failure warrants continued follow-up. *J. Urol.* 181, 1869–1875 (2009).
88. Ruth J.C. et al. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review.
89. Conway, P. H. et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 298, 179–186 (2007).
90. Greenfield SP. Vesicoureteral reflux – current treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4 (11): 1959-66.
91. Jodal U. et al. Ten-years results of randomised treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatric Nephrology* 2006; 21 (6): 785-92.
92. Austin, J. C. & Cooper, C. S. Vesicoureteral reflux: surgical approaches. *Urol. Clin. North Am.* 31, 543–557 (2004).
93. Nepple, K. G., Knudson, M. J., Cooper, C. S. & Austin, J. C. Symptomatic calcification of subureteral collagen ten years after injection. *Urology* 69, 982.e1–2 (2007).
94. Knudson, M. J., Cooper, C. S., Block, C. A., Hawtrey, C. E. & Austin, J. C. Calcification of glutaraldehyde cross-linked collagen in bladder neck injections in children with incontinence: a long-term complication. *J. Urol.* 176, 1143–1146 (2006).
95. Gargollo, P. C., Paltiel, H. J., Rosoklija, I. & Diamond, D. A. Mound calcification after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with autologous chondrocytes—a normal variant of mound appearance? *J. Urol.* 181, 2702–2708 (2009).

96. Sprunger, J. K., Reese, C. T. & Decter, R. M. Can standard open pediatric urological procedures be performed on an outpatient basis? *J. Urol.* 166, 1062–1064 (2001).
97. Marotte, J. B. & Smith, D. P. Extravesical ureteral reimplantations for the correction of primary reflux can be done as outpatient procedures. *J. Urol.* 165, 2228–2231 (2001).
98. Palmer, J. S. Bilateral extravesical ureteral reimplantation in toilet trained children: short stay procedure without urinary retention. *Urology* 73, 285–288 (2009).
99. Hayn, M. H., Saldone, M. C., Ost, M. C. & Docimo, S. G. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux. *Urol. Clin. North Am.* 35, 477–488 (2008).
100. Smellie, J. M. Commentary: management of children with severe vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 148, 1676–1678 (1992).
101. Prospective trial of operative versus nonoperative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 295, 237–241 (1987).
100. Duckett, J. W., Walker, R. D. & Weiss, R. Surgical results: international reflux study in Children—United States branch. *J. Urol.* 148, 1674–1675 (1992).
102. Smellie JM, Normand C. Reflux nephropathy in childhood. In: Hodson CJ, Kincaid-Smith P, eds. *Reflux Nephropathy*. New York, NY: Masson Publishing USA; 1979:14-20.
103. Panaretto et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children. *Journal of paediatrics and child health* 1999; 35 (5), 454-459.
104. 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). *J. Urol.* 148, 1667–1673 (1992).
105. J. Hagerty, M. Maizels, A. Kirsch, D. Liu, K. Afshar, T. Bukowski, P. Caione, Y. Homsy, T. Meyer, W. Kaplan; PIC Cystography Group. Treatment of occult reflux lowers the incidence rate of pediatric febrile urinary tract infection. *Urology*, 2008; 72 (1): 72-6
106. Koyle MA, Elder JS, Skoog SJ, Mattoo TK, Pohl HG, Reddy PP, Abidari JM, Snodgrass WT: Febrile urinary tract infections, vesicoureteral reflux, and renal scarring: current controversies in approach to evaluation. *Pediatr Surg Int* 2011, 27: 337-46.