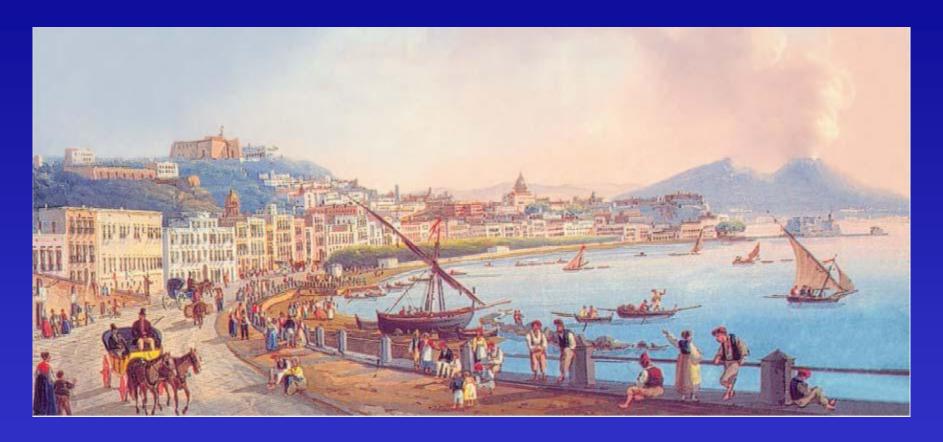
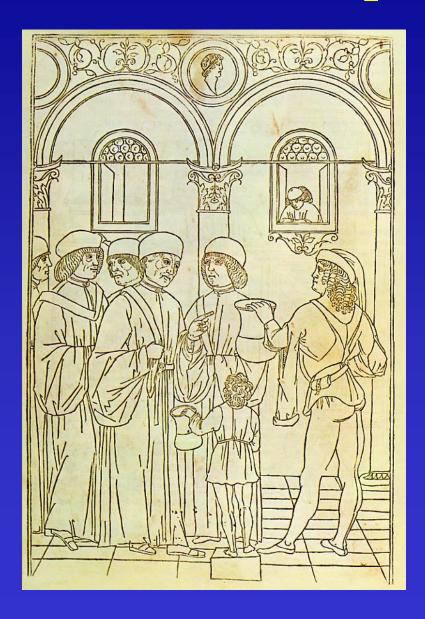
## L'esame dell'urine...della serie "repetita iuvant"



R. Del Gado, P. Montaldo \*

Diagnosi e Terapia Uropatie infantili DAI Materno Infantile AOU SUN \* Scuola di specializzazione in Pediatria

## ....un po' di storia



"La durezza dei reni si produce sia dopo un ascesso, per il quale si estende gradualmente, oppure iniziare spontaneamente. E' provocata sia da materiale calcareo che da bile nera, oppure da entrambe. Questo tipo di malattia è peggiore delle altre poiché o è curata in modo poco appropriato o non è assolutamente curata."

Guglielmo Salicetti (1201-1277)

"Quando l'urina è di color rosa pallido o rosa, densa sopra, fluida sotto e verde verso la superficie, è sinonimo di una febbre semiterzana o di una pleurite. Ma se assume colore verde, solo quando viene posta una mano dietro la bottiglia, allora indica la presenza di una febbre semiterzana media. Se invece si presenta distintamente verde senza la mano dietro la bottiglia è senza dubbio sinonimo di pleurite."

(Uroscopia praticata da un medico medioevale)

....da un campione di urine di piccola quantità, si può ricavare un numero enorme di informazioni, a volte diagnostiche di per sé, altre volte diagnostiche se messe in rapporto ad altri segni o sintomi

- Ac vanilmandelico
- Aldosterone
- Amilasi
- Azoto ureico
- Aminoacidi
- Ammoniaca
- Calcio
- Catecolamine
- Citrati
- Cloro
- Coproporfirine
- Creatinina
- Elettroliti

- Emoglobina
- Estrogeni
- Ferro
- Gonadotropine
- Ormoni
- Ossalati
- Piombo
- Porfirine
- Potassio
- Proteine B.J.
- Sodio
- Solfati
- Xilosio

Etc., etc., etc.

## Esame tradizionale

- Il più comune esame richiesto per pz adulti e pediatrici
- Da utilizzare nelle indagini più complesse (campione 24 h)
- Studio del sedimento

## Strisce reattive

### Vantaggi

- Basso costo
- Rapidità di esecuzione
- Semplicità di esecuzione
- Specificità
- Esame su urine fresche
- Utilità nel follow-up

### Svantaggi

- Misure semiquantitative
- No cilindri e cristalli

Multistix 10 strisce dell'urina dello SG Bayer	EUR 19,00/box (100)
Combur test 10 Roche	EUR 28.28/box (100)
STRISCE URINE - 11 parametri <i>Gima</i>	EUR 47/box (100)
Uri screen 10 Gima	EUR 30,00/box (100)
Uri Screen -11 Duch diagnostics	EUR 58,00/box (150)

#### Lettura orizzontale



#### Colore

Giallo pallido o giallo verdino Giallo Giallo arancio Verde o blu verde Rosa, rosso o rosso arancio Nero, grigio, marrone

#### Condizioni o alimenti

M. Renale cronica

**Diabete** 

**Polidipsia** 

Grave sideropenia

Normale

Carotene

**Disidratazione** 

Rabarbaro

Riboflavina

Pigmenti biliari

Metilen bleu

Vitamine B

Sangue

Coloranti alimentari

Emoglobina e mioglobina

**Porfiria** 

Ferro

Melanina

Intossicazione da fenolo

Sangue

# Odore

- Urine fresche: odore aromatico....
- Urine "vecchie": odore ammoniacale →
   se su fresche IVU....

## pН

- Concentrazione in idrogenioni
- Blu di bromotimolo pH = 5
- Rosso metilene pH = 9

5

6

6.5

7

7.5

8

8.5



**Urine fresche** 

pH alcalino

IVU (es. Proteus)

Ac. tubulare p. o d.

Dopo i pasti

pH acido

Ac tubulare p.

**Iperkaliuria** 

**TBC** 

A digiuno

Follow-up terapeutico: alcalinizzazione urine in iperuricuria

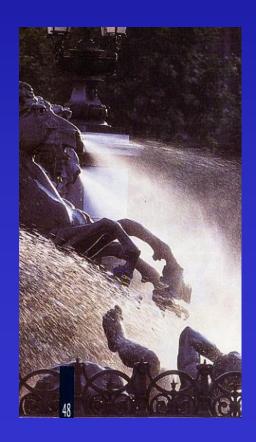
## Peso specifico

- Potere di concentrazione o diluizione/plasma
- Cambio di pK di alcuni polielettroliti in rapporto alla concentrazione ionica

1000	1005	1010	1015	1020	1025	1030

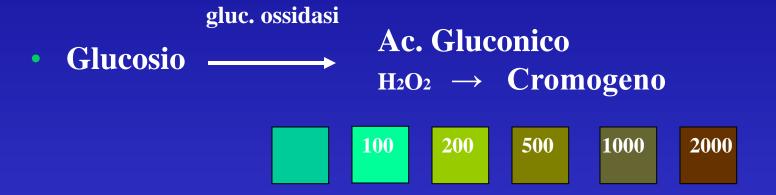
- 1007-1010 range normale Se non > 1020 (dopo 12 h di digiuno) = diabete insipido
- < 1007 IRT
- > 1035 contaminazione, glicosuria, iatrogeno (m.d.c., sol.destrano)

Diuresi < 0.5 ml/kg/h	anuria
< 1.0	oliguria
1-2	appena accettabile
> 2	normale



## Glucosio

• Glicosuria normale < 0.1% del glucosio filtrato (< 130 mg/24 h)



• L'esame urine tradizionale dosa il potere riducente totale (anche altri zuccheri, vit. C, etc.)

## Glicosuria

è misurata mediante reazione con glucosio ossidasi (presente nel Multistick)

Solo il Clinitest rivela tutte le sostanze riducenti

Glicosuria con iperglicemia (diabete mellito)

Glicosuria senza iperglicemia (glicosuria renale)

# Chetoni

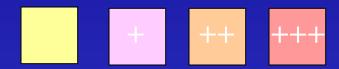
- Corpi chetonici (acetone, acido acetacetico, β-idrossibutirrico) presenti solo in tracce nelle urine normali
- L'ac. acetacetico reagisce con nitroprussiato sodico in ambiente altamente basico



- Chetoacidosi diabetica
- Digiuno
- Febbre

## Bilirubina ed urobilinogeno

- Normale prodotto della degradazione dell'emoglobina
- Dosaggio con dicloroanilina diazonio



• Epatite virale, ostruzione vie biliari, tutta diretta. La bilirubina indiretta della iperemolisi può ritrovarsi nelle urine ma non contribuisce alla bilirubinuria

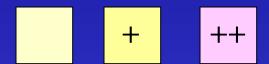
<u>Urobilinogeno</u>: prodotto di degradazione della bilirubina ad opera della flora batterica intestinale Dosaggio con p-dietilaminobenzaldeide

# Urobilinogeno può aiutare nella diagnosi differenziale tra malattia epatica, emolisi e ostruzione biliare

	Emolisi	Danno epatico		Ostruzione biliare	
		Moderato	severo		
Urobilinogeno	$\uparrow$	<b>↑</b>	$\uparrow$	↓ o assente	
Bilirubina urinaria	=	=	+	+	
Bilirubina siero	Dir N Indir. ↑	Dir. N/po Indir. N	oco ↑	Dir ↑↑ Indir. ↑	

## Nitriti

- Enterobacteriacee Gram (E. Coli) nitrati in nitriti
   (in ~ 4 h) attraverso la nitratoreduttasi
- Dosaggio con ac. arsanilico



Falsi negativi: scarsi apporti dietetici in nitrati
 campione urine poco tempo in vescica (< 4 h)
 IVU da Gram+
 campione urine primo mattino</li>

# Leucociti

 Dosaggio attraverso la esterasi leucocitaria che catalizza la idrolisi di un derivato dell'estere indossilico, che reagisce con un sale di diazonio. Neutrofili polimorfonucleati



Presenti in IVU ma anche in

Nefrite da Lupus

Danni da radiazione

Appendicite acuta

Collagenopatie

Tumori renali

Vaginiti

Piuria sterile

### INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

• patologia <u>frequente</u>: 7% delle F e 2% dei M (incidenza cumulativa delle IVU <u>sintomatiche</u> età <6 anni; MarildActa Pediatr 1998)

2-5% dei b con febbre < 2 aa (Shaw Pediatrics 1998 -Bachur APAM 2001)

• Spesso ricorrente: 30-40% (l'85% entro sei mesi)

possibile <u>marcatrice</u> di un'anomalia delle vie urinarie:
 RVU nel 30-50% dei b con IVU

#### · precoce :

- -fascia di età 0-2 anni con IVU febbrili
- -con maggiore prevalenza di RVU e con RVU severo
- -con maggiore prevalenza di danno renale

## BATTERIURIA ASINTOMATICA

- ✓ Bambine in età scolare
- ✓ Riscontro casuale (screening?)
- ✓ Disturbi minzionali ?
- ✓ No indagini strumentali
- ✓ No trattamento
- ✓ Possibile protezione da germi più virulenti

## CISTITE



- ✓ Infezione localizzata, più frequente nelle F
- ✓ Sintomatica nei b. continenti
- √ Forte tendenza alla ricorrenza
- √ Frequente iperattività vescicale, stipsi

# PIELONEFRITE ACUTA

- ✓ Infezione parenchimale con possibili esiti permanenti
- √ Febbre, dolori lombari / al fianco
- ✓ Leucocitosi; ÎVES e PCR......
- ✓ Localizzazione certa con scinti-DMSA

IZZO, NAOMI DOB: 09/11/1999 ID: 5864 SEX: F STUDY: Lung Perfusion Scan STUDY DATE: 28/02/2008



## IVU

- √ recidivanti: stesso germe della prima

  IVU
- √ ricorrenti: germe diverso

- 4 3 IVU/anno
- 2 IVU nei 6 mesi successivi al primo episodio

# Fattori di rischio per IVU

- Uropatie ostruttive/ RVU/ alterazioni anatomiche vie urinarie
- Vescica neuropatica
- · IRA o IRC
- · Calcolosi
- · Catetere a permanenza
- · Diabete mellito
- Stipsi

# Fattori di protezione per IVU

TOLL like receptors (TLRs)

strutture recettoriali coinvolte nelle risposte difensive dell'ospite verso agenti microbici

Proteina di Tamm-Horsfall (THP)
 ostacola la colonizzazione degli E.Coli ed impedisce l'adesione
 delle fimbrie

# Meccanismi di difesa dell'apparato urinario

- · Unidirezionalità del flusso urinario
- · Barriera epiteliale
- Sostanze proteiche che ostacolano
   l' adesività batterica (es. TLRs, THP)

#### GERMI CAUSA DI IVU NEI BAMBINI

(Honkinen 1999)

#### GRAM NEGATIVI

Escherichia Coli

Klebsiella

Proteus

Enterobacter

Pseudomonas

**GRAM POSITIVI** 

Enterococchi

Stafilococco aureo

Stafilococco coagulasi-

causa di >80% delle prime IVU

secondo ordine freq; nei + piccoli

più comune nei maschi

causa di <2% delle IVU

causa di <2% delle IVU

raro dopo il 1° mese di vita

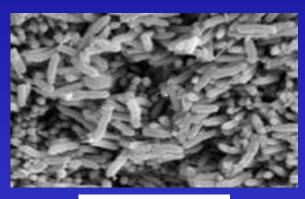
raro dopo il 1º mese di vita

raro nei b; se sospetto++, ripetere



**PROTEUS** 





SERRATIA



**PSEUDOMONAS** 







STAPHYLOCOCCUS

# Patogenesi delle IVU

- Colonizzazione per via ascendente dell' uretra
- Carica microbica critica che riesce a superare i normali meccanismi di difesa locale e/o la fisiologica clearance
- ↑ concentrazione microbica vescicale

# Patogenesi delle IVU

Perchè le IVU sono piu frequenti nel sesso femminile?

- · Brevità dell' uretra femminile
- Contiguità dello sbocco uretrale con vulva e piano perineale (territori non sterili, ad alto tasso di colonizzazione batterica)
- Alterazione ecosistema intestinale/stipsi
   ( a favore di Enterobacteriacee-Coliformi)

## SINTOMI di PRESENTAZIONE delle IVU

#### Lattanti e bambini in età prescolare

Sintomi generali (molto frequenti):
 sonnolenza, irritabilita
 anoressia
 pallore cutaneo
 arresto di crescita/ calo ponderale
 temperatura febbrile (>38,5°C)

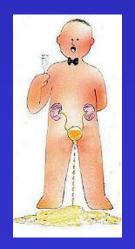


- Sintomi app.gastroenterico (frequenti):
  rigurigiti e vomito alimentare
  addome disteso/meteorico
  disturbi dell'alvo-diarrea
- Sintomi dell'apparato urinario (scarsi o assenti): colorito carico/macroematuria

## SINTOMI di PRESENTAZIONE delle IVU

#### Bambini eta scolare/adolescenti

- Sintomi dell'apparato urinario (preponderanti): pollachiuria, urgenza, urge-incontinenza, tenesmo, stranguria
- Sintomi generali e gastroenterici (assenti o tardivi): pubalgia/dolorabilita fosse iliache/ dolore perineale



## Esame di primo livello nelle IVU

esame delle urine



urinocoltura



#### ADEGUATEZZA DELLA DIAGNOSI DI IVU

# ESAME DELLE URINE o STICK URINARIO ?

- · che valore dare all' esame delle urine?
- · lo stick urinario è sufficientemente affidabile?
- qual è il ruolo dell' esame microscopico?

#### **URINOCOLTURA**

- · è sempre necessaria l'urinocoltura?
- una urinocoltura positiva significa sempre IVU?



#### ADEGUATEZZA DELLA DIAGNOSI DI IVU

IVU febbrile = temperatura rettale >38,5° C
urinocoltura positiva
positività indici infiammatori



- -nei piccoli lattanti la febbre può mancare
- -una urinocoltura positiva non è sempre "affidabile"
- -non esistono indici infiammatori "specifici" (VES tardiva, PCR precoce sensibile ma poco specifica, GB>15000 aspecifico, PCT)
- -gold standard della diagnosi di pielonefrite è la scintigrafia renale con DMSA entro 5gg dall'esordio della febbre

# ADEGUATEZZA DELLA DIAGNOSI DI IVU diagnosi "formale"=positività dell'urinocoltura raccolta delle urine per la coltura

- 1) se il bambino è continente:
  mitto intermedio = positiva se almeno 100.000 col/ml unico germe
  - 2) se il bambino è incontinente sacchetto = molte false positività (media 50%) affidabile solo <u>se negativo</u>
  - 3) se il bambino è "veramente malato"/settico:
    puntura sovrapubica = positiva se >1000 col/ml
    o cateterismo vescicale = positiva se >10.000 col/ml

**NO Falsi positivi** (in ospedale: facile, poco traumatico, rapido, sicuro, se procedura corretta no rischio significativo di IVU ascendente: 4% Logadottir Scand J Urol Nephrol 2001 – 1,9% Kang JASN 2003 – 0,2% nostri dati)

#### ADEGUATEZZA DELLA DIAGNOSI DI IVU

## Diagnosi di IVU difficile tra 0 e 2 aa:

- -sintomi aspecifici (febbre, vomito, diarrea, rifiuto del cibo)
- -raccolta urine con metodi non invasivi poco affidabile



### ADEGUATEZZA DELLA DIAGNOSI DI IVU

# USO, AFFIDABILITA' E LIMITI DELLE STRISCE REATTIVE

- approccio semiquantitativo con lettura visiva comparativa con una scala colorimetrica
- · approccio rapido ed economico
- · attenzione a qualità e conservazione
- · usare su urine appena emesse



#### SENSIBILITA'

% di malattia che il test consente di diagnosticare (se test negativo = esclusione altamente probabile)

#### SPECIFICITA'

% di malattia che il test consente di escludere (se test positivo = malattia altamente probabile)

#### **NITRITI**

-riduzione dei nitrati a nitriti da parte dei germi (eccetto alcuni ceppi di pseudomonas, di enterococchi, di streptococchi, di stafilococchi, di acinetobacter)



- -colorazione della striscia in rosa
- -richiede la permanenza delle urine in vescica per almeno tre ore
- -meglio se sulla prima urina del mattino nei b.continenti
- -spesso negativo nei lattanti, perchè urinano frequentemente
- -e anche nei più grandi se c'è pollachiuria o incontinenza
- -e se c'è un catetere vescicale a dimora

SENSIBILITA' 50-82% (quando è negativo ha poco valore)

SPECIFICITA' 90-100% (quando è positivo ha molto valore)

#### LEUCOCITI

- -l'esterasi leucocitaria è un enzima contenuto nei PMN e normalmente assente nelle urine
- -colorazione della striscia in viola
- -stick positivo da "tracce" (10-15 leu/ $\mu$ l) in su



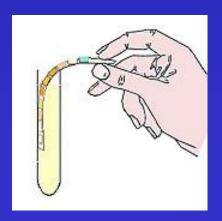
- -leucociturie senza IVU se vulvite, se febbre di altra origine, se calcolosi urinaria, se infezioni da candida, se uretrite da clamidia, se balanopostiti
- -quasi sempre (nel 95%) positivo nei lattanti con IVU febbrile

SENSIBILITA' 82-94% (quando è negativo ha molto valore)

SPECIFICITA' 62-92% (quando è positivo ha meno valore, se >2a)



- Controllare sempre la data di scadenza degli stick
- Utilizzare i tempi indicati per la lettura degli stick urinari (falsi positivi)



# qualche curiosità ....



scarso valore predittivo di EMATURIA e/o PROTEINURIA nella diagnosi di IVU

EMATURIA + LEUCOCITURIA nelle bambine grandi /bambini= VULVITE- BALANOPOSTITE



NON DIMENTICARE MAI L'ESAME OBIETTIVO LOCALE

# qualche curiosità ....



- solo il 10% delle bambine prepuberi con <u>disuria</u>
  ha una IVU (rispetto al 50% delle donne adulte):
  molto più spesso il disturbo é dovuto a irritazione
  dello sbocco uretrale in corso di vulvite, di ossuriasi,
  di irritazione da bagnoschiuma
- Podore "particolare" o "cattivo" delle urine spesso segnalato dai genitori ha da solo un basso valore predittivo positivo (5%) per la diagnosi di IVU nei b con meno di 6 anni (Struthers Arch Dis Child 2003)



#### ESAME MICROSCOPICO DELLE URINE

- · l'es.microscopico per batteri e leucociti va fatto entro un'ora dalla minzione
- richiede una raccolta "pulita"
- bisogna contare i batteri prima di centrifugare le urine
- poi centrifugare le urine e contare i leucociti

```
se presenza di batteri (>3pcm)=SE 93% -SE 98% se batteri + leucociti (>10pcm)=SE 99% -SP 60%
```

<u>elevate possibilità di contaminazione del campione</u>

Nei lattanti febbrili lo stick urinario è ritenuto il metodo con rapporto costo/benefici più vantaggioso per screenare una IVU (Marild,Acta Pediatr 1998)

- · molte delle urinocolture eseguite possono essere evitate?
- che rischio c'è di misconoscere una infezione urinaria se lo stick è negativo ?

la probabilità di <u>non</u> diagnosticare una IVU se stick negativo è stata calcolata :in una popolazione con <2% di IVU, il rischio è giudicato "accettabile" (1 IVU persa ogni 250 lattanti febbrili con stick negativo): fare la coltura sempre nei M di età <6 m e nelle F <12 mesi con febbre senza altro apparente motivo

• <u>ma</u> un "accettabile" rischio non è una funzione matematica o statistica, bensì una funzione clinico-dipendente : è nel singolo paziente che si decide in base ai sintomi se bisogna fare una urinocoltura o giudicarne affidabile l'esito

#### UTILITA' DEGLI STICK

1) se negativo, lo stick per nitriti e leucociti esclude una IVU in quasi il 100% dei casi

2) controllo dell'efficacia della terapia antibiotica

3) essenziale nella gestione delle IVU nei b. con uropatie malformative

# "Gold standard" per la diagnosi di IVU in un lattante febbrile (American Academy Pediatrics 1999)

- -stick urinario positivo
- -positività di urinocoltura su urina raccolta con catetere vescicale o con puntura sovrapubica

si può fare con il sacchetto una raccolta "di alta qualità" ?



riservando la raccolta dalla vescica a casi selezionati?

La diagnosi di IVU dovrebbe essere fatta solo dopo una accurata valutazione di <u>sintomi</u>, <u>esame</u> delle <u>urine</u>, modalità di <u>raccolta</u> delle urine, esito <u>urinocoltura</u> (Shroeder Arch Pediatr Adolese Med 2005)

- •per fare una diagnosi di IVU non basta una urinocoltura positiva!
- \* non c'è fretta di iniziare un trattamento
- \* avere il "coraggio di non trattare"
- •trovare un equilibrio tra ipertrattamento (allo scopo di evitare un danno renale nelle IVU "alte") e osservazione (allo scopo di fare meno false diagnosi possibili)
- \* creare una efficace e robusta routine (stick,sacchetti,microscopio,stampati,scheda dimissione)

#### DIAGNOSI DI SEDE DELL'IVU

- -basse vie e alte vie
- -alte vie: senza interessamento parenchimale con " (pielonefrite acuta)

#### <u>Dati clinici e di laboratorio</u>

- -febbre > 38° 38°,5
- -> VES tardivo > PCR precoce e sensibile ma poco specifico

(Smolkin PedNeph 2002)

-febbre GB >10000 VES >10 PCR>0,5 = elevata sensibilità bassa specificità

(Garin PediatrNephrol 2007)

#### procalcitonina >0,5 ng/ml

-correla con la PNA

(Benador Pediatrics 1998-Pecile Pediatrics 2004)

-ma non con lo "scarring" definitivo

(Montini Abs SINP 2007)

-"forse" con la presenza di RVU

(Leroy JPediatr 2007)

-IL-6 urinaria

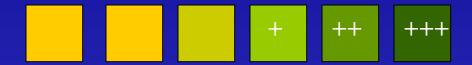
(Rodriguez PedNephr 2006)

# **Ematuria**

• < 4-5 GR CM/400X

pseudoperossidasi

• Tetrametilebenzidina \_\_\_\_\_ colore



- Passaggio da micro a macroscopica ~ 500.000 GR/ml
- Falsi positivi : farmaci ed altre sostanze eccesso di vit. C
- Importanza dello studio del sedimento

#### **Emoglobinuria**

Urine rosso bruno limpide Non sedimento

#### **Ematuria**

Urine rosse torbide, si chiarificano dopo sedimentazione

- Osservazione macroscopica delle urine
- Tra le cause più comuni : veleni animali o vegetali

# **EMATURIA**

#### MICROSCOPICA

3-5 emazie x campo, ad alto ingrandimento, da 10 ml urine raccolte a fresco

#### **MACROSCOPICA**

Urine scure (tipo cola) o rosse (talora con coaguli)

# STORIA

#### ALTRI FAMILIARI CON MALATTIA RENALE

ematuria isolata

calcolosi, APKD, t. Wilms

dialisi

trapianto renale



I

A

R

E

#### FAMILIARI AFFETTI DA:

malattie della coagulazione

ipoacusia (s. di Alport)

#### **ESORDIO**

trauma, farmaci etc.

#### **EVENTI INFETTIVI**

impetigo, faringo-tonsillite

#### **QUALITA'**

all'inizio o alla fine del mitto microscopica o macroscopica rosso vivo o color coca-cola

#### SEVERITA'

segni e sintomi associati

#### TEMPORALITA'

acuta vs cronica, durata e frequenza

















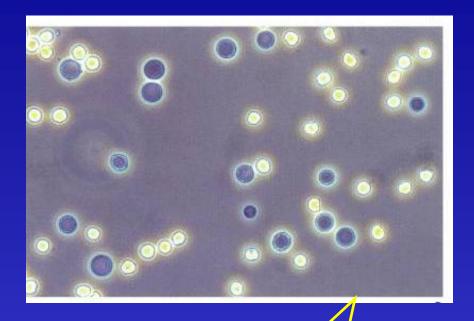
## MORFOLOGIA DELLE EMAZIE

Microscopia ottica su: 10 ml di urine

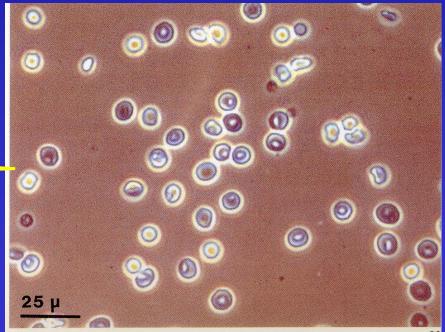
Ematuria glomerulare: agglomerati di emazie emazie dismorfiche, piccole etc.

Ematuria non-glomerulare: assenza di agglomerati emazie non danneggiate

# EMATURIA NON GLOLERULARE

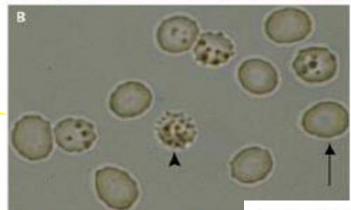


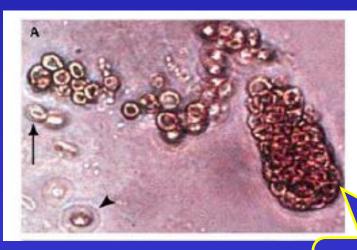
EMAZIE EUMORFICHE

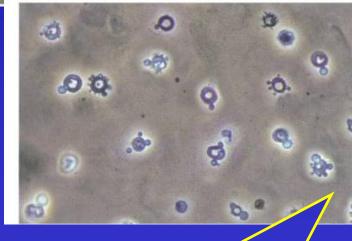


EMATURIA GLOMFRULARE

EMAZIE DISMORFICHE







CILINDRO ERITROCITARIO ACANTOCITI

# ESAMI DA EFFETTUARE

In tutti i pazienti

Emocromo Creatininemia, C<sub>3</sub>, azotemia, uricemia

Esame delle urine, urinocoltura Raccolta urine 24 ore

creatinina proteine calcio

Ecografia renale

#### In pazienti selezionati

Titolo anti-Dnase B, Streptozyme test
Titolo ANA (+ANCA), ASO, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>
Studio della coagulazione
Screening per anemia falciforme (africani)

Colture da foci infettivi (faringe, cute, liquor)

Cistoureterografia minzionale

#### procedure invasive

#### BIOPSIA RENALE se:

- 1. Ematuria microscopica severa persistente
- 2. Ematuria microscopica associata a:
  - a. ridotta funzionalità renale
  - b. proteinuria (> 150mg 24 hr)
  - c. ipertensione
- 3. Secondo episodio di ematuria macroscopica

#### CISTOSCOPIA se:

ematuria rosa-rossa, disuria, urine sterili

# CAUSE DI EMATURIA

MALATTIA GLOMERULARE

**INFEZIONI** 

MALATTIA EMATOLOGICA

CALCOLOSI E IPERCALCIURIA

**ANOMALIE ANATOMICHE** 

STRESS FISICO, FARMACI

# EMATURIA da M. GLOMERULARE

Nefropatia da IgA
Glomerulonefrite acuta post-streptococcica
Glomerulopatia membranosa
Glomerulonefrite membrano-proliferativa
Glomerulonefrite rapid. progressiva
LES

Nefrite da infezione cronica M. Di Goodpasture Porpora anafilattoide S. uremico-emolitica Ematuria benigna familiare S. di Alport

# EMATURIA da M. NON GLOMERULARE

CALCOLOSI E IPERCALCIURIA

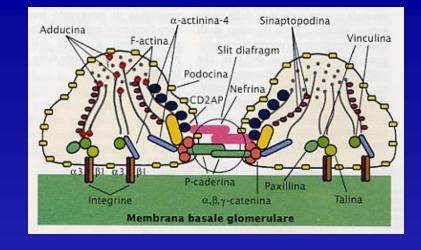
ANOMALIE ANATOMICHE

**INFEZIONI** 

STRESS FISICO, FARMACI

# **Proteinuria**

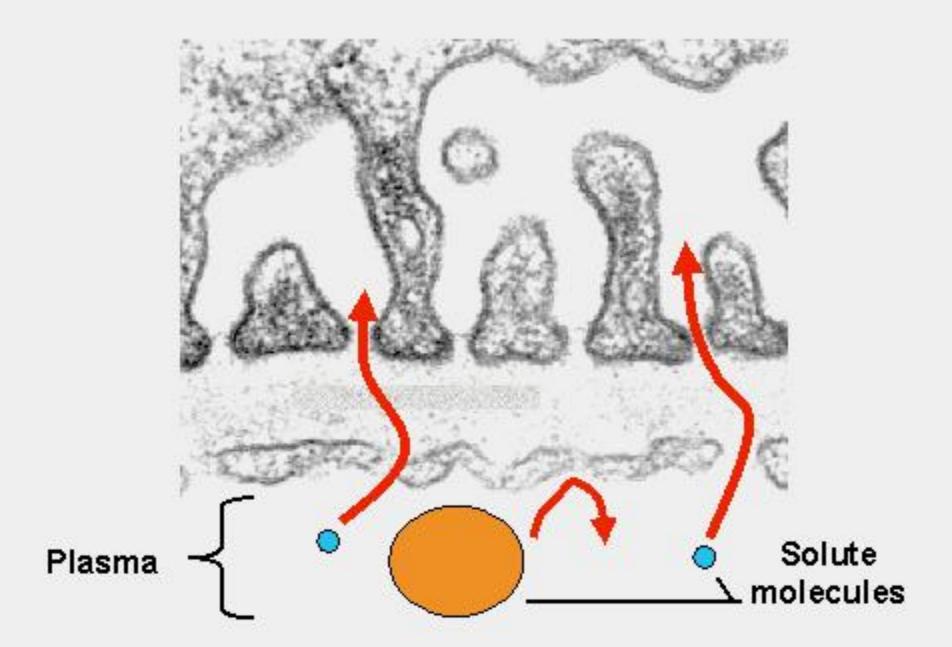
- < 150 mg/24 h o 30 mg%</p>
- Blu di tetrabromofenolo



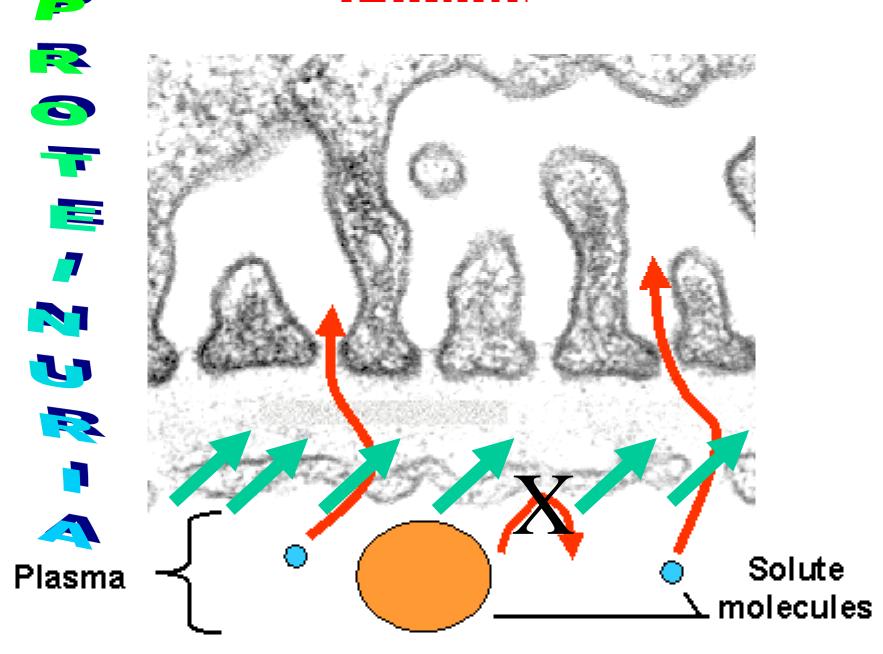


- Proteinuria: > 3 gr Nefrosica
  - < 3 gr Non nefrosica
- Falsi negativi : poliurie, proteinurie tubulari (rare)
- Falsi positivi: dopo infusione di polivinilpirrolidone o in presenza di residui di disinfettanti a base di gruppi di ammonio quaternario o clorexidina. Secrezioni mucose.
- Necessità della valutazione su urine delle 24 h

#### FILTRATION



#### FILTRATION



# **PROTEINURIA**

Incidenza: 1-5%

Prevalenza: 5 - 15% (1+ proteinuria)

## Proteinuria persistente:

```
1 su 4 campioni ripetuti 10.7%
4 su 4 campioni ripetuti 0.1%
```

10% → dei bambini con proteinuria anomalie dopo 6 - 8 mesi < 2% → dei bambini con proteinuria malattia renale

# PROTEINURIA

#### VALORI NORMALI

 $< 100 \text{ mg/m}^2 / \text{die } (150 \text{ mg/die})$ 

~50% proteina di Tamm-Horsfall ~50% proteine plasmatiche (albumina < 30%)

#### MISURAZIONE DELLA PROTEINURIA

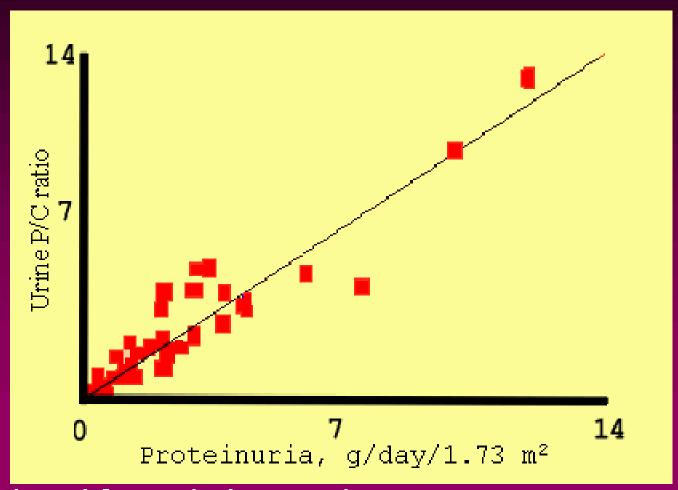
Diuresi 24 hr per proteinuria e creatininuria

Proteine / Creatinina su campione del mattino

- < 0.2 mg Pt/Cr in bambini > 2 anni
- < 0.5 mg Pt/Cr in bambini 6 24 mesi

Dipstick

# Clinical Evaluation Spot Urine Protein/Creatinine Ratio



Adapted from Ginsberg et al., NEJM, 309:1543, 1983.

# PROTEINURIA VALUTAZIONE CON DIPSTICK

Tracce  $\sim 15 \text{ mg} / \text{dl}$ 

 $1+ \sim 30 \text{ mg/dl}$ 

 $\sim 100 \text{ mg/dl}$ 

 $3+ \sim 300 \text{ mg/dl}$ 

4+  $\sim 2000 \text{ mg/dl}$ 

Il dipstick rivela l'albumina e non proteine LMW!

FP: urine con pH alcalino, PS > 1.025, etc.

FN: urine molto diluite

### CAUSE DI PROTEINURIA

Proteinuria non patologica Posturale, febbrile, da stress fisico

#### Tubulare

Ereditaria (cistinosi, m. Wilson, s. Lowe etc.) Acquisita (farmaci, tossici, necrosi tub. etc.)

#### Glomerulare

Persistente asintomatica

Sindrome nefrosica

Glomerulonefrite

Altre (tumori, farmaci, forme congenite)

# PROTEINURIA

\* Selettiva: perdita di proteine con MW non superiore a quello dell'albumina

Non-selettiva: MW > albumina (ad es. IgG)

\* Maggiore probabilità di sensibilità agli steroidi (?)

# Definizioni

Sindrome nefrosica: triade di proteinuria (rapporto proteinuria/creatinuria >200 mg/mmol o proteinuria > 50 mg/kg/die ), ipoalbuminemia (< 2.5 g/dL), ipoprotidemia (< 6g/dL)

Sindrome nefrosica idiopatica: assenza di patologie glomerulari mediate da malattie sistemiche (LES), cambiamenti strutturali glomerulari (S. di Alport), vasculiti, deposito di immunocomplessi ( glomerulonefriti post-infettive)

*Remissione*: assenza allo stick urinario di proteinuria o la presenza di tracce per tre giorni consecutivi

Recidiva: 2 o più croci allo stick urinario per tre giorni consecutivi

# Definizioni (2)

Sindrome nefrosica steroide dipendente: recidiva durante la terapia steroidea o entro 14 giorni dalla discontinuazione della terapia

Sindrome nefrosica steroide resistente: mancata risoluzione della proteinuria dopo almeno 28 giorni di terapia con prednisone ad una dose di 60mg/m²/die

- Nell' 80% dei casi a livello istologico è presente un minimal change Disease (MCD)
- L'altro 20% dei casi ha una varietà di diagnosi istologiche che comprendono glomerulosclerosi focale segmentale e glomerulonefrite Mesangiocapillare

#### - Punti chiave della MCD:

- Più comune disordine glomerulare in età pediatrica
- Età mediana di presentazione 4 anni
- Più comune nei maschi (2:1)
- Incidenza 2/100.000
- Oltre il 90% di responsività alla terapia steroidea
- Oltre il 70% dei pazienti svilupperà succesivamente una recidiva

# Presentazione atipica

Età < 12 mesi o > 12 anni

Ipertensione persistente o riduzione della funzione renale

Ematuria

Riduzione del C3

Positività alla seriologia per epatite B o C

Biopsia renale

# Terapia

*Dieta:* l'apporto proteico dovrebbe includere circa il 130-140% dell'apporto raccomandato giornaliero. Una dieta iposodica è richiesta per la prevenzione e trattamento dell'edema. Una restrizione severa dell'introito di liquidi è raccomandata in caso di severa iponatremia(Na< 125 meq/l)

*Diuretici:* dovrebbero essere usati in caso di edemi severi, riduzione della diuresi dopo che l'ipovolemia è stata corretta.( Furosemide 1-2 mg/kg, se non efficace spirnolattone o amiloride). Può essere utile l'associazione di furosemide con albumina.

Più del 90% del minimal change disease ed oltre il 20% della glomerulosclerosi focale segmentale risponde alla terapia steroidea

- Prednisone(2 mg/kg (massima dose 80 mg) una volta/die per 4 settimane, poi stessa dose a giorni alterni per 8 settimane dopo riduzione progrssiva fino alla sospensione
- L'80% circa dei pazienti entra in remissione dopo 14 giorni

# Terapia alternativa

Ciclofosfamide

Ciclosporina

**Tacrolimus** 

Micofenolato mofetile

Levamisolo

Rituximab

# Sedimento

- Provenienza dei GR
- Studio dei leucociti
- Presenza di cellule
- Cilindri
- Cristalli
- Batteri

# Cilindri



**IALINO** 



GR

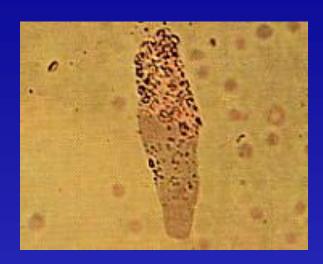


**CELLULARE** 



**CELLULE GR LEUC** 

# Cilindri



CELLULARE



CORPI LIPOIDEI



GB



**GRANULOSO** 

Tipo di cilindri	Descrizione	Significato clinico
Ialini	Matrice mucoproteica secreta dai tubuli	Febbre, esercizio fisico, scompenso cardiaco con., glomerulopatie
Cerei	Proteine sieriche, si formano nel tubulo distale(larghi!) (ingl. "Broad casts")	Insufficienza renale avanzata
Ematici	Matrice proteica con eritrociti (rossi!)	Patognomonici di glomerulonefrite acuta proliferativa
Cell. Epiteliali tubulari	Matrice proteica con cellule tubulari	Necrosi tubulare (tossici), rigetto trapianto
Leucocitari	Matrice proteica con leuciciti	Pielonefrite e glomerulonefrite proliferativa
Misti	Cilindri ialini con cellule varie	glomerulonefrite proliferativa

# I DAR di origine nefrourologica nei bambini ≤ 8 aa sono più spesso diffusi che localizzati al fianco

#### DAR DI ORIGINE NEFRO-UROLOGICA

- dolore al fianco
- disturbi minzionali
- micro/macroematuria
- alterazioni es. urine
- alterazioni ecografiche

#### CAUSE NEFRO-UROLOGICHE DI DAR

- 1. Porpora di S.H.
- 2. Idronefrosi
- 3. Altre anomalie anatomiche
- 4. Pielonefrite e cistite
- 5. Urolitiasi

# PORPORA DI S.H.

- 0,6/1000 ricoveri negli USA
- Interessamento renale nel 25-50%
- Dolori addominali acuti o ricorrenti
- Sintomi indicativi di interessamento renale: macroematuria (prev. glomerulare)
- Porpora ±; artralgie ±
- Il dolore è legato all'interessamento intestinale (può dipendere anche da interessamento della mucosa delle vie urinarie)

#### ANOMALIE ANATOMICHE

- Idronefrosi
- Stenosi del giunto pielo-ureterale
- Ostruzione collo vescicale
- Valvole dell'uretra posteriore

Sono cause poco frequenti di DAR.

Intervengono laddove un eccessivo apporto di liquidi determini distensione delle vie urinarie a monte.

### PIELONEFRITE

# PRESENTAZIONE CLINICA

- Dolore acuto (localizzato o diffuso)
- Febbre
- Compromissione stato generale
- ± sintomi locali (disuria, pollachiuria, tenesmo)

#### ESAMI DI LABORATORIO

- Alterazioni es. urine (leucocituria, nitriti +, ematuria ±)
- Urinocoltura positiva
- † VES, PCR, procalcitonina
- Leucocitosi neutrofila

## PIELONEFRITE

#### **ESAMI STRUMENTALI**

- ECOGRAFIA RENALE E VESCICALE
- CISTOGRAFIA O CISTOSCINTIGRAFIA
- SCINTIGRAFIA RENALE (DMSA)

# CISTITE

#### PRESENTAZIONE CLINICA

- Disuria
- Stranguria
- Bruciore alla minzione
- Tenesmo vescicale
- Iperattività vescicale

#### **ESAMI DI LABORATORIO**

- Leucocituria
- Nitriti
- Ematuria
- Alterazioni pH

## CISTITE

#### IVU RECIDIVANTI ± SINTOMI DI IPERATTIVITA'

- Ecografia con misurazione dello spessore parietale pre- e post-minzione
- Eventuale esame urodinamico (se eco negativa e in presenza di sintomi di iperattività vescicale)
- Cistografia o cistoscintigrafia

# PERCHE' I CALCOLI?

- Sovrasaturazione : concentrazione di un sale litogeno > alla solubilità
- Al di sotto della solubilità : ioni disciolti in soluzione
- Al di sopra della solubilità : ioni non disciolti in soluzione con possibilità, quindi, di precipitare

- Urine : soluzione satura in equilibrio con cristalli di varia dimensione
- La stabilità è mantenuta grazie ad inibitori urinari della cristallizzazione (agenti disperdenti):

A bpm: citrato, magnesio

A apm: glucosaminoglicani

condroitinsolfato A e B

eparansolfato

proteina di Tamm-Horsfall

nefrocalcina

uropontina

Squilibrio tra contenuto totale solido/ agenti disperdenti CaOx e/o CaP/ agenti disperdenti

# Urolitiasi

#### **URINE**

Coltura

Calciuria

Ca/Cr

**Ossalato** 

Cistina

Ac.urico

Test di Brand

Mg

**Fosfato** 

Sodio

#### **VALORI NORMALI**

**Negativo** 

< 4 mg/Kg/24h

< 0.21 mg/mg

< 0.5 mmol/1.73/24 h

< 60 mg/1.73/24 h

< 815 mg/1.73/24 h

Negativo

88 mg/1.73/24 h

20-30 mg/kg/24 h

< 3 meq/Kg/die

Citrato

> 180 mg/gr Creat

#### **UROLITIASI: FATTORI DI RISCHIO**

Ipercalciuria	UCa > 4 mg/Kg/die
	UCa/UCr ≥ 0.21
Iperossaluria	UOx > 45  mg/die
Iperuricuria	UAu > 800 mg/die - M
	> 750 mg/die - F
	UAu/UCr ≥ 34
Anomalie pH urinario	pH < 5.5
	pH > 6.0
Volume urinario ridotto	< 1 L/die
Ipocitraturia	UCit < 300 mg/die - M
	< 400 mg/die - F

#### Epidemiologia urolitiasi

- 0.13/1000 ricoveri
- Incidenza 1 con l'aumentare dell'età
- Incidenza ↑ nelle aree più calde (Italia meridionale)
- Dolore: sintomo di esordio più frequente
- Sintomi urinari: disuria, pollachiuria, oligoanuria, ematuria

# Epidemiologia

La calcolosi rappresenta nell' 1/1000, 1/7600 dei casi, la diagnosi di ingresso in pronto soccorso nei bambini ed adoloscenti, una percentuale notevolmente più bassa di quella riportata in età adulta.

Pearle ha notato un incremento, dal 1999 al 2001, del 34% nel numero di pazienti pediatrici ospedalizzati negli Stati Uniti per questo problema.

Comunque, la maggior parte dei pazienti non richiede un'ospedalizzazio--ne per cui questi dati sottostimano la frequenza di questo problema clinico

# Composizione

- Ossalato di calcio 45%;
- Fosfato di calcio 24%;
- Struvite 17% (l'incidenza raddoppia nei bambini fino ai 5 anni per la maggiore associazione in questa età delle infezioni con la calcolosi);
- *Cistina* 8%;
- Acido urico 2%;
- *Misti 3%*;
- Altro 1%.



#### ALTRI FAMILIARI CON MALATTIA RENALE

ematuria isolata

calcolosi, nefrocalcinosi

insufficienza renale



#### FAMILIARI AFFETTI DA:

disturbi metabolici



E

# **ANAMNESI**

Nutrizione e/o specifiche diete,

Assunzione di farmaci (Vit. D-A, steroidi, diuretici supplementazione minerali)

Condizioni che favoriscono stasi urinaria (post bowel resection, vescica neuropatica, megauretere, idronefrosi)

Condizioni che interferiscono con l'assorbimento intes (Chron, fibrosi cistica)

Eventuale immobilizzazione.

# UROLITIASI PRESENTAZIONE CLINICA

•	Macroematuria	22%	•	IVU	4%
•	<b>Dolore addominale</b>	16%	•	Poliuria/polidipsia	3%
•	<b>Dolore lombare</b>	14%	•	Nessun sintomo	3%
•	Sindrome uretrale	10%	•	Ritenzione urinaria	2%
•	Microematuria	9%	•	<b>Emissione calcoli</b>	
•	Febbre	<b>7%</b>		asintomatica	2%
•	Enuresi ! ?	5%	•	Deficit di crescita	1.5%
			•	Astenia	1.5%

# SEGNI E SINTOMI

- Il dolore addominale è il sintomo più frequente, nei bambini piccoli però può esserci difficoltà con la diagnosi differenziale di altre problematiche (appendicite)
- Nei bambini al di sotto dei sei anni, rara la classica sintomatologia di dolore al fianco con irradiazione all'interno coscia (non c'è piena coscienza dello schema corporeo)

  L'ematuria, ovviamente di origine urologica, è frequentemente causa di allarme e preoccupazione dei genitori.
- Vomito, flautulenza, diarrea, costipazione sono segni gastrointestinali secondari.
- Disuria in assenza di infezione, leucocituria sterile, ritenzione urinaria.
- Se il calcolo si trova nelle basse vie urinarie potranno essere presenti disuria, pollachiuria ed enuresi secondaria.
- Nei bambini piccoli la particolare attenzione ai genitali può essere interpretato come segno di "fastidio" ( procurato da una IVU o dalla calcolosi).

### ESAMI DA EFFETTUARE

#### In tutti i pazienti

### Ecografia renale:

- Per rilevare eventuali anomalie del tratto urinario oltre alla nefrolitiasi o alla nefrocalcinosi.
- Il calcolo è più frequentemente ritrovato in pelvi o nei calici, la sensibilità si abbassa notevomente se il calcolo è in uretere o ancor più se indovato a livello della giunzione uretero-vescicale.
- All'eco tutti i calcoli, eccetto quelli da farmaci e quelli da matrice, hanno differente ecogenicità e "ombratura".

#### Problemi

- nei neonati i depositi di proteina di Tamm-Horsfall possono mimare una nefrocalcinosi, questo reperto però scompare in 1-2 settimane riportando le immagini renali alla normalità;
- in più l'ecogenicità della corteccia renale dei neonati è fisiologicamente aumentata, nascondendo così eventuale nefrocalcinosi che viene diagnosticata quindi con ritardo

#### Rx:

Ben rilevabili calcoli di ossalato di calcio e calcio fosfato, al contrario di quelli di acido urico che risultano essere radiolucenti e richiedono quindi Mdc per essere visualizzati.

Struvite e cistina hanno densità intermedia e sono, assieme ai piccoli calcoli, difficili da vedere all'Rx. Il calcolo inoltre può risultare radiolucente o "mimetizzarsi" a causa della sovrapposizione delle opacità del calcolo ad eventuali elementi ossei retrostanti.

#### Tc:

è in assoluto la tecnica con maggiore sensibilità, ben superiore agli ultrasuoni e alla radiologia convenzionale, inoltre ha anche una miglior risoluzione spaziale e localizzazione; non può essere ritenuta una indagine di primo livello a causa del costo dell'indagine e dell'alta dose di radiazione emessa al paziente; dovrebbe essere presa in considerazione solo quando le altre tecniche hanno dato esito negativo e vi è la chiara persistenza di sintomi.

## CALCOLOSI CALCICA

- Forma più comune (70-80%)
- Ossalato di Ca (60%)
- Fosfato di Ca (10%) : idrossiapatite e bruscite
- Fosfato + ossalato di Ca (20%)
- Primitiva: 80%

• 50% di tutti i calcoli in Italia

# MICROCALCOLI

- Spot iperecogeni generalmente senza cono d'ombra presenti nei calici
- Diametro < 3 mm
- Rilevabili in 2 proiezioni ortogonali differenti (per distinguerli dalle iperecogenità aspecifiche)
- Possono rappresentare il "first step" nella formazione di calcoli
  - (1/3 dei b. in un follow up di 2-5 aa ha formato calcoli > 4 mm)

- Nei b. con ipercalciuria e iperuricuria è molto frequente la <u>familiarità</u> per urolitiasi
- I microcalcoli sono frequenti in questi pz.
- Spesso tuttavia il <u>reperto ecografico</u> risulta inizialmente negativo.
- Frequentemente <u>l'es. urine</u> è normale alla prima osservazione ma un esame negativo non è predittivo di ecografia normale
- L'assenza di ematuria non esclude la presenza di microcalcoli o la loro crescita. (l'ematuria dipende dall'emissione di calcoli)

\* Da studi retrospettivi si è visto che il 59% dei b. con microcalcoli presentavano come sintomo di esordio: DAR ± disturbi minzionali ± ematuria

\* Il 53% presentava solo DAR

## TERAPIA COLICA RENALE

- Diclofenac (es. Voltaren fl 3 ml 75 mg):
   1 2 mg/kg (IM)
- Indometacina: 1 2 mg/kg (EV)
- Idratazione abbondante (2litri/mq/die)

## TERAPIA CONSERVATIVA

- Apporto di liquidi > 2 l/die : acqua oligominerale limonata aranciata moderate quantità di caffè,thè, vino e birra
- Dieta iposodica, normo-proteica:
   Na < 100 mEq/die (6 g/die di Nacl)</li>
   apporto di prot. Animali = 1 g/kg

Ca ai pasti = 900-1200 mg (non < 800 mg/die)

### TRATTAMENTO DEI DISTURBI METABOLICI

Disturbo Metabolico	Terapia Iniziale	Seconda Linea
Ipercalciuria	Dieta iposodica Diuretici Tiazidici se c'è severa ipercalciuria o osteopenia	Citrato di Potassio Diuretici Tiazidici Fosfato neutro
Iperossaluria	Ridurre l'introito di Ossalati Citrato di Potassio	Fosfato neutro Magnesio Piridossina
Aciduria Ipocitrica	Citrato di Potassio	Bicarbonato
Iperuricosuria	Terapia Alcalinizzante	Allopurinolo
Cistinuria	Terapia Alcalinizzante Dieta iposodica	Tioli D-Pennicilammina e a- mercaptoproprionil-glicin, quest'ultima associata alla supplementazione di Piridossina

## TRATTAMENTO CHIRURGICO

- Litotrissia extracorporea ( sconsigliata per calcoli di cistina i quali sono estremamente duri)
- Nefrostomia percutanea
- Nefrolitotomia percutanea ( specie per calcoli di grosse dimensioni)
- Ureteroscopia per calcoli posizionati nell'uretere.
- Laser ad Olmio
- Chirurgia a cielo aperto(???)

### INDICAZIONI ALLA ESWL

(Extracorporeal shock wave lithotripsy)\*

- a) Calcoli in apparato urinario dilatato
- b) Calcoli mobili che non superano i 2 cm di diametro localizzati nella pelvi e nei calici
- c) Calcoli dei calici superiori
- d) Calcoli nella parte alta dell'uretere
- \* ev. associata alla litotomia percutanea

#### **CONTROINDICAZIONI ALLA ESWL**

#### ASSOLUTE

- a) Patologie non urologiche: disordini coagulazione
- b) Infezioni non trattate
- c) Pz. portatori di pace-maker cardiaco

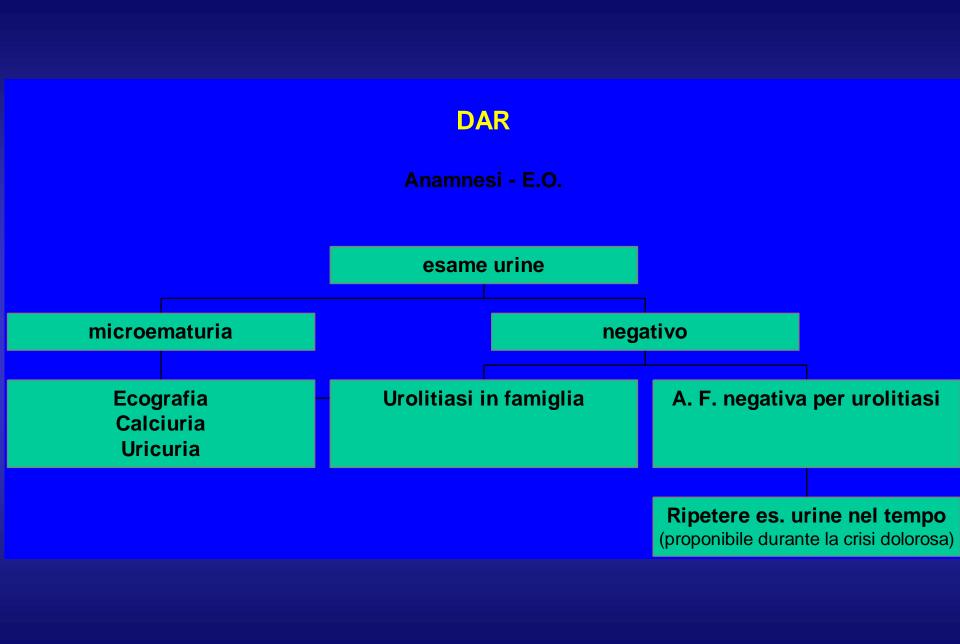
#### **CONTROINDICAZIONI ALLA ESWL**

#### RELATIVE

- a) Grado di obesità del pz. (dipende dal tipo di litotrissia e tipo di app. utilizzato)
- b) Controindicazioni all'anestesia generale o epidurale.
- c) Ostruzione delle vie urinarie non da calcoli e rene funzionalmente escluso.

## TUMORE DI WILMS

- $5 8/10^6$  pz. < 5 aa
- Massa addominale ipocondrio o regione lombare
- Dolorabilità addominale "mal definita"
- Micro-macroematuria
- Anemia
- Febbricola
- Calo ponderale



# ....un po' di futuro



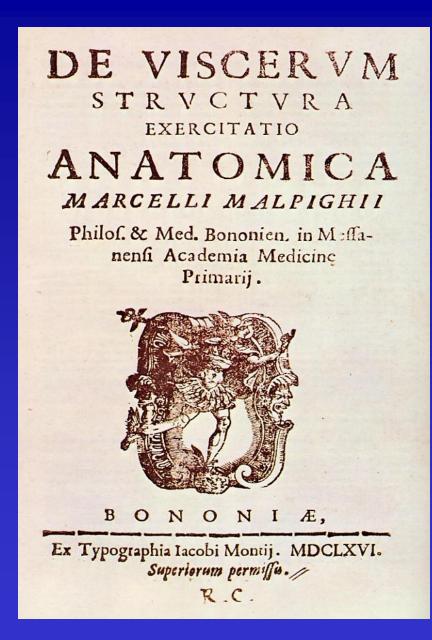
- Il termine proteoma deriva dalla fusione PROTEina e genOMA e costituisce l'insieme di tutte le proteine espresse dal genoma di una cellula, di un tessuto o di un organismo
- In nefrologia mutando significativamente alcune proteine urinarie in termini di quantità o distribuzione durante i processi fisiopatologici, possono costituire utili *biomarkers*
- Oltre il 70% delle proteine urinarie origina dal rene e dal tratto urinario nei soggetti sani con una percentuale persino più elevata nei soggetti affetti da nefropatie

# **Prospettive**

- Uno su cinque bambini affetti da stenosi del giunto pieloureterale necessita di pieloplastica.
- Questa prevalenza indica il bisogno di identificare questi pazienti il prima possibile per evitare danno renale
- Un approccio basato sulla proteomica urinaria utilizzando l'elettroforesi capillare con la spettrometria di massa si è dimostrata in grado di individuare i pazienti candidati alla pieloplastica con una sensibilità di 83% e una specificità di 66% nei pazienti con meno di un anno.

(Decramer S, Wittke S, Mischak H, Zürbig P, Walden M, Bouissou F, Bascands JL, Schanstra J

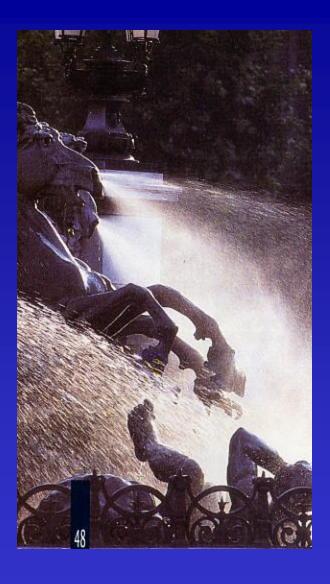
Predicting the clinical outcome of congenital unilateral ureteropelvic junction obstruction in newborn by urinary proteome analysis. P. Nat Med. 2006 Apr;12(4):398-400. Epub 2006 Mar 19.)



Gli organi del corpo umano sono stati creati per compiere dieci funzioni, una delle quali è la funzione del rene che ha il compito di fornire il pensiero agli esseri umani (Leviticus Rabba 3, Talmud).....

Di una cosa soltanto stai sicuro: che questa struttura dei reni io non la trovai compulsando libri, bensì con paziente, lungo e vario uso del microscopio.

M. Malpighi (1628-1694)



GRAZIE