

## ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ALE INFECȚIEI URINARE LA PREMATUR

Magdalena I. Starcea<sup>1,2</sup>, Mihaela Munteanu<sup>2</sup>, Radu V. Russu<sup>2</sup>,  
Ovidiu Brumariu<sup>1</sup>, Delia Andreia Bizim<sup>1</sup>, Ingrith C. Miron<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

<sup>2</sup>Secția Nefrologie, Clinica IV Pediatrie,

Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Iași

### REZUMAT

**Obiectiv.** Studiul își propune analiza comparativă a cazurilor de ITU la copii 0-3 ani (prematuri și născuți la termen) internați în Clinica IV Pediatrie Iași, între ian. 2007 – dec. 2011.

**Material și metodă.** Am efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 298 de copii între 0-3 ani, internați cu infecție de tract urinar (ITU). Au fost urmărite particularitățile ITU la prematur în funcție de gradul prematurității, etiologia ITU, comorbidități, aspecte evolutive, responsivitate la tratament și impactul ITU asupra rinichiului.

**Rezultate.** Lotul de studiu a fost alcătuit împărțit în copii născuți la termen și copii născuți prematur, la vârstă gestațională mai mică de 37 săptămâni, cu greutatea mai mică de 2.500 g. Riscul ITU la prematur este influențat de vârstă, fiind de 3 ori mai mare la nou născutul prematur față de copilul 1-3 ani. Vârsta medie a fost de 8,8 luni la prematuri și 14,09 luni la născuții la termen. Cei mai mulți copii s-au încadrat în gradul LBW. Etiologia infecției urinare a fost dominată la ambele subploturi de Escherichia coli, Proteus mirabilis și Klebsiella pneumoniae. La prematuri, bacteriile oportuniste (bacil Plocianic, Enterococ, Acinetobacter) determină 16% din ITU, față de doar 2% la copii născuți la termen. Febra a fost semnul clinic dominant la toți pacienții. În ordinea frecvenței, celelalte semne prezente la prematuri au fost inapetența, icter prelungit, diaree, detresă respiratorie. Debutul prin insuficiență renală acută s-a înregistrat la 12,5% dintre prematuri și doar 1% dintre copii născuți la termen. Tratamentul antibiotic inițiat empiric a fost eficient la majoritatea cazurilor. Cel mai frecvent implicate în rezistența microbiană au fost aminopenicilinele, Trimetoprim-Sulfmetoxazolul și Cefalosporine.

**Concluzii.** Diagnosticul prompt și tratamentul adaptat au un rol important în reducerea morbidității infecțioase, a riscului de cicatrici renale și a reabilitării nutriționale rapide a prematurului.

**Cuvinte cheie:** infecție urinară, prematuritate, anomalii congenitale renale, copii 0-3 ani

### INTRODUCERE

Infecția urinară este o importantă cauză de morbiditate și mortalitate la copilul mic, determinând aproximativ un sfert din motivele adresabilității la practicianul pediatru. Fiind adesea modalitatea de expresie clinică a uropatiilor obstruative, ITU (infecția de tract urinar) reprezintă una dintre cauzele majore de hipertensiune arterială și insuficiență renală cronică la adolescent și adultul tânăr. Prematurul este nou-născutul cu vârstă gestațională mai mică de 37 săptămâni și greutatea mai mică de 2.500 g. Infecția urinară la prematur diferă față de cea la copilul născut la termen prin prevalență, etiologie, prezentare clinică și incidența malformațiilor subiacente. Nefrogeneza la această categorie de

copii nu este finalizată, de aceea orice injurie infecțioasă, ischemică sau toxică determină agenezia sau dezvoltarea anormală a rinichiului. În plus, la copiii prematuri, barierele de apărare antiinfecțioasă sunt depășite, scade imunitatea mediată celular, activitatea opsoninelor, fagocitoza și nivelul vitaminei A. Din toate aceste motive, incidența ITU este 4-25% la prematuri, față de 5,3-7,5% la nou-născutul la termen (1).

### OBIECTIVUL LUCRĂRII

Studiul își propune analiza comparativă a cazurilor de ITU la copii 0-3 ani (prematuri și născuți la termen) internați în Clinica IV Pediatrie Iași, între ian. 2007 – dec. 2011.

Adresa de corespondență:

Delia Andreia Bizim, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Str. Universității nr. 16, Iași  
e-mail: delia\_biz@yahoo.com, tel. +40748423892

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 298 de copii între 0-3 ani, internați cu infecție de tract urinar (ITU). Protocolul de studiu a urmărit:

a. Date demografice: vârstă, sex.

b. Diagnosticul de ITU – susținut de prezența uroculturilor pozitive (1-4) în condițiile unui tablou clinico-biologic sugestiv (febră, semne urinare și semne generale, prezența sindromului inflamator, sumar de urină patologic, leucociturie).

c. Particularitățile ITU la copilul prematur în funcție de: gradul prematurității (clasificarea după greutatea la naștere: LBW (low birth weight), VLBW (very low birth weight) și ELBW (extremely low birth weight), etiologia ITU, comorbidități, aspecte evolutive, responsivitate la tratament și impactul infecțiilor urinare asupra rinichiului.

Analiza statistică aplicată în acest studiu a fost de tip unidimensional și multivariat. Am aplicat testul  $\chi^2$ , sensibilitatea, specificitatea, valorile predictive (VPP și VPN) și testul de eficiență. Datele au fost prelucrate cu ajutorul funcțiilor statistice (SPSS 15).

Clinic am urmărit manifestările clinice asociate ITU, prezența simptomelor urinare, asocieri morbide la prematur, comparativ cu nou-născutul la termen. Biologic, am urmărit uroculturile, leucocituria, sindromul inflamator, modificările hemoleucogramei. Recoltarea probelor de urină s-a făcut prin metode de colectare periferice. S-au practicat examene microscopice directe, numărătoare de leucocite, însămânțare pe medii de cultură și numărarea coloniilor. Am definit urocultura pozitivă prin bacteriurie  $> 10^5$  UFC/mm<sup>3</sup>, corelată cu o leucociturie  $> 10$ /câmp. Am evaluat răspunsul și evoluția sub tratamentul antibiotic empiric și după corecția conform antibiogramelor. Am tras concluzii în ceea ce privește sensibilitatea diversilor agenți etiologici la antibiotice. Am analizat corelația malformațiilor renale cu incidența ITU la prematur, prin evaluare imagistică (ecografie reno-vezicală, cistografie micțională și scintigramă renală cu Tc<sup>99</sup>DMSA).

## REZULTATE

Lotul de studiu a fost alcătuit din 298 copii cu vârsta între 0 și 3 ani, diagnosticați cu ITU, împărțit în subplotul 1 – copii născuți la termen și subplotul 2 – copii născuți prematur, la vârstă gestațională mai mică de 37 de săptămâni, cu greutatea mai mică de 2.500 g. Distribuția cazurilor în funcție de starea la naștere (prematur sau copil născut la termen) și sex este ilustrată de Fig. 1 și 2. Riscul ITU în subplotul 2

este influențat de vârstă, fiind de 3 ori mai mare la nou-născutul prematur față de copilul 1-3 ani ( $p = 0,0004$ , RR = 3,23; IC95%: 1,85 ÷ 5,64). VPP a cazurilor cu ITU la copilul născut prematur a fost de 72,5%.

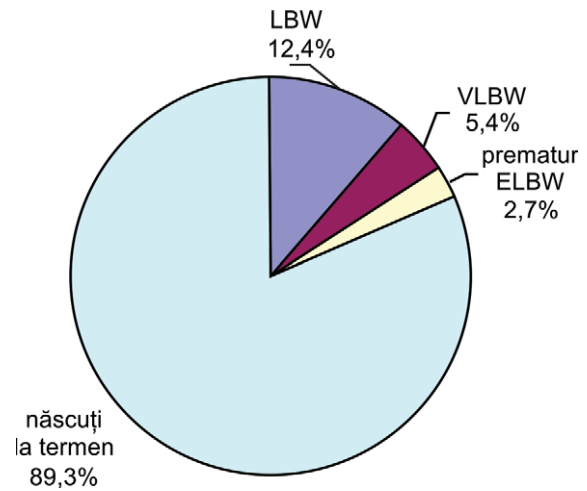


FIGURA 1. Distribuția lotului în funcție de starea la naștere

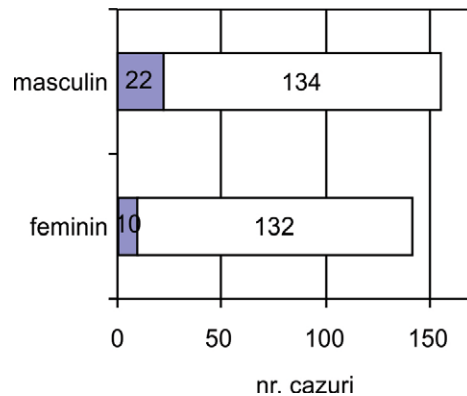


FIGURA 2. Distribuția cazurilor în funcție de starea la naștere și sex

Vârsta medie a fost de 8,8 luni la prematuri și 14,09 luni la născuții la termen. În funcție de gradul prematurității, s-a observat că cei mai mulți copii s-au încadrat în gradul LBW (73,3%), iar 20% dintre aceștia în gradul VLBW.

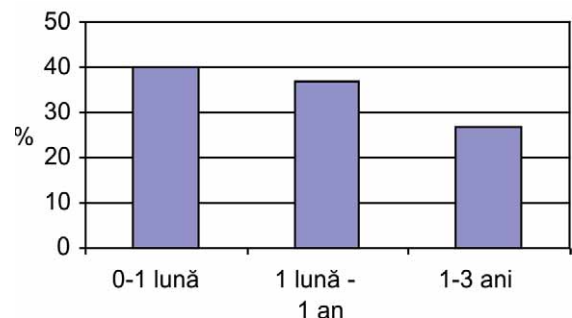


FIGURA 3. Distribuția cazurilor cu prematuritate la naștere în funcție de grupa de vârstă

Etiologia infecției urinare este dominată la ambele subloturi de *Escherichia coli* (60% la copiii născuți la termen, 50% la prematuri), *Proteus mirabilis* (12,5% la prematuri, 13% copii născuți la termen) și *Klebsiella pneumoniae* (9,37% la prematuri, 7,37% la născuții la termen). La prematuri bacteriile oportuniste (bacil Piocianic, *Enterococ*, *Acinetobacter*) determină 16% din ITU, față de doar 2% la copiii născuți la termen. Uroculturile au fost negative la 12% prematuri, deși simptomatologia clinică era sugestivă pentru ITU.

Manifestările clinice au fost diferite la copiii celor 2 subloturi, dar febra a fost semnul clinic dominant la toți pacienții (72% la sublotul 1 și 78% la sublotul 2). 55% din prematuri au prezentat ca prim simptom inapetența, față de doar 20% din cei născuți la termen. 25% din prematuri au prezentat icter prelungit (necesitând fototerapie și inducție enzimatică). De asemenea, 25% din ei au asociat diaree, 22% pneumonie interstițială, iar 19% au prezentat detresă respiratorie. În sublotul copiilor născuți la termen nu s-a înregistrat nici un caz de detresă respiratorie sau icter, iar diareea și pneumonia interstițială s-au asociat în doar 10% cazuri. La 22% dintre copiii prematuri ITU a debutat prin convulsii febrile (față de 4% din copiii născuți la termen). 15% cazuri au asociat sindrom dispeptic (față de 10% născuți la termen), iar 6% au prezentat letargie ca semn al ITU (față de 2% născuți la termen). Debutul prin insuficiență renală acută s-a înregistrat la 12,5% din prematuri și doar 1% din copiii născuți la termen. Insuficiența renală acută a fost consecința sepsisului în toate cazurile. Simptomatologia urinară a fost similară la cele două loturi, fiind exprimată sintetic în Tabelul 1.

Recidivele au fost prezente la 10% prematuri (50% febrile) și 15% născuți la termen (10% febrile). Etiologia recidivelor a fost dominată de *E. coli* la cei născuți la termen și asocieri bacteriene la prematuri (*E. coli* + *Candida sp* + *Klebsiella pn*). Cauza recidivelor a fost noncompliance la terapia profilactică în majoritatea cazurilor. Cicatricile renale, evidențiate de evaluarea scintigrafică cu

$Tc^{99m}$ DMSA, au fost prezente la 4% din copiii sublotului 1 și 5% din cei ai sublotului 2. Nu toți copiii cu ITU recidivante au beneficiat de explorarea scintigrafică. Malformațiile reno-urinare pe fiecare sublot de studiu sunt exprimate în Tabelul 2.

68% dintre prematuri și 56% dintre nou-născuții la termen au dezvoltat anemie. La prima categorie inflamația a agravat anemia prematurului. Leucocitoza cu neutrofilie s-a regăsit la 75%, iar sindromul inflamator la 68% din pacienți. 53% din prematuri au asociat malnutriție de diferite grade (față de 16% din născuții la termen). Aproximativ 2/3 din toți pacienții analizați au asociat leucociturie semnificativă. Tratamentul antibiotic inițiat empiric a fost eficient la majoritatea cazurilor. *Escherichia coli* a dezvoltat rezistență la aproximativ un sfert dintre pacienți. Antibioticele implicate în rezistența microbiană au fost aminopenicilinele (aproximativ 30% cazuri), Trimetoprim-Sulfmetoxazolul (25% cazuri) și Cefalosporine (25% cazuri), Nitrofurantoin și Aminoglicozide (6% cazuri). *Proteus mirabilis* a dezvoltat rezistență la 8% dintre prematuri și la 2% dintre copiii născuți la termen, cel mai frecvent la grupele anterioare. *Klebsiella pn.* a dezvoltat rezistență la aproximativ 5% dintre copiii ambelor subloturi, primele implicate fiind tot aminopenicilinele. *Enterococul* a dezvoltat rezistență la Trimetoprim și aminoglicozide, iar bacilul Piocianic la cefalosporine și aminoglicozide. La 40% dintre prematuri s-a evidențiat un istoric pozitiv de multiple ITU, 28% de la naștere. La 6,5% din aceștia ITU a apărut în cadrul unui sepsis. Etiologia a fost dominată în perioada neonatală de *Enterococ*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Acinetobacter* în 25% cazuri. La copiii născuți la termen, istoricul de ITU recidivante s-a regăsit la 44% pacienți și doar 9% cazuri au prezentat episoade de ITU recidivante începând din perioada de nou-născut.

## DISCUȚII

Prematuritatea determină la sugar și copilul mic o mai mare predispoziție spre infecții (pe lângă re-

**TABELUL 1.** Manifestări urinare la lotul studiat

	Urini tulburi	Disurie	Polachiurie	Agitație micțională	Hematurie	Jet urinar întrerupt	Fără semne	IRA la debut
Sublot 1	55%	25%	20%	26%	6%	8%	19%	1%
Sublot 2	66%	6%	3%	32%	9%	6%	26%	12,5%

**TABELUL 2.** Malformații reno-urinare la lotul studiat

	Reflux vezico-ureteral	Hidronefroză	Hipoplazie renală/ Agenezie renală	Duplicitate reno-ureterală	Litiază renală
Sublot 1 (19%)	32 cazuri (12%)	15 cazuri	1 caz	1 caz	2 cazuri
Sublot 2 (37%)	7 cazuri (22%)	4 cazuri	4 cazuri	1 caz	

tinopatia prematurului, anemie și malnutriție) datorită deficitelor imunologice și imaturității organice cu care se nasc acești copii. ITU se încadrează printre cele mai frecvente infecții la nou-născut și copilul mic, cu o incidență care variază între 4-25% (după diverse studii) la prematuri și 5,3-7,5% la nou-născutul la termen (1,2,3). Studiul nostru demonstrează că ITU apare de trei ori mai frecvent la prematur decât la copilul născut la termen. Incidența ITU la prematur a fost de 10,75%, în conformitate cu datele din literatură (1,2). VPP a cazurilor cu ITU la copilul născut prematur a fost de 72,5%. La sublotul 2 repartiția pe sexe a evidențiat o predominanță a ITU la băieți (2,2:1), în conformitate studiul lui Eliakim și colaboratorii (4). Alte studii relevă un raport de până la 6:1 în favoarea băieților (3). La născuții la termen incidența ITU este mai mare la băieți pentru perioada neonatală și mai crescută la fetițele 1-3 ani. Vârsta medie a copiilor cu ITU diferă, fiind de 8,8 luni la foștii prematuri și de 14 luni la copii născuți la termen, date susținute și de studii în domeniu (3). Manifestările clinice au fost diferite la cele două grupuri de studiu. Totuși *febra* a fost simptomul constant prezent la ambele subloturi de studiu, fiind asociată la peste 70% din ITU. Observația este similară cu cea a lui Mohammad Khassawneh și colaboratorii (1). Inapetența, urmată de falimentul creșterii, a fost prezentă la peste jumătate din copii prematuri, fiind în 10% cazuri singurul simptom. Un sfert dintre pacienții prematuri au prezentat ca semne de debut ale ITU icter prelungit și detresă respiratorie (2). Semnele nu s-au regăsit la copii născuți la termen, chiar dacă ITU a survenit în perioada neonatală. Francisco J. Garcia obține date similare în studiul său asupra icterului ca diagnostic precoce al ITU la prematur și sugar (2,5). Comorbidități au fost înregistrate la ambele subgrupuri de studiu, cu o predominanță netă la prematuri. Pneumonia interstițială s-a asociat în 22% cazuri, diareea în 25% cazuri. Gastroenteritele cresc posibilitatea colonizării periuretrale și riscul de ITU la malnutriți și prematuri. La aceștia barierele de apărare anti-infecțioasă sunt depășite, scade imunitatea mediată celular, activitatea opsoninelor, fagocitoza și nivelul vitaminei A (6). Incidența comorbidităților crește cu gradul prematurității și predisune spre malnutriție, care afectează și mai mult recuperarea nutrițională și apărarea antiinfecțioasă a prematurilor. Malnutriția complică evoluția ITU la 53% din prematuri, față de 16% din născuții la termen, observație conformă cu datele din literatură (1,5). Debutul ITU prin insuficiență renală acută s-a produs atât la prematuri, cât și la copii născuții la

termen în contextul unui sepsis, dar incidența a fost mult crescută la prima categorie (12,5% față de 1%). Posibilele explicații pentru incidența crescută a urosepsisului la acești copii sunt terapia intensivă neonatală, multiplele proceduri invazive la care sunt supuși și alimentația parenterală prelungită. Această observație clinică este susținută și de studiul lui M. Barton și colaboratorii (3). Incidența simptomelor neurologice la prematurul cu ITU (letargie, convulsii) este mai mare față de născutul la termen. În studiul nostru am obținut o incidență de 22% pentru convulsii febrile și 6,25% pentru letargie, în conformitate cu datele din studiile în domeniu (5,6). Anemia s-a regăsit la peste 50% dintre copii ambelor subloturi, determinată de asocierea deficiențelor nutriționale la factorul infecțios. Asocierea leucocituriei semnificative ameliorează sensibilitatea și specificitatea uroculturii ca test diagnostic, prin creșterea valorilor predictive ale probei. Prezența leucocituriei în contextul unui sindrom clinico-biologic sugestiv pentru ITU (febră, sindrom inflamator), asociate unei bacteriurii semnificative, diagnostichează o ITU în 91% cazuri (cu o variabilitate de  $\pm 0,04$ ), șansa de diagnostic fals pozitiv scăzând la 5% (în condițiile unei VPN de 95%). În condițiile suplimentării numărului de uroculturi (1-4, în medie 2) la același subiect crește sensibilitatea metodei la 97% ( $\pm 0,02$ ). Datele din literatură specifică asocierea leucocituriei la bacteriuria semnificativă în până la 100% dintre cazuri (6,7). Simptomatologia urinară a fost prezentă similară la prematuri și născuți la termen, exprimată cel mai frecvent prin agitație micțională și urini tulburi. Prematurii au asociat de două ori mai multe malformații, 22% fiind diagnosticați cu RVU de diverse grade (față de 12% din copii născuți la termen). Bauer și colaboratorii, dar și Goldman recomandă de rutină cistografia micțională retrogradă și ultrasonografia pentru diagnosticul substratului malformativ al ITU la prematur (4,5). Din punct de vedere al etiologiei ITU loturile de studiu nu diferă semnificativ. Bacteriile cele mai implicate sunt *Escherichia coli* (60% la născuții la termen, 50% la prematuri), *Proteus mirabilis* (12,5% la prematuri, 13% copii născuți la termen) și *Klebsiella pneumoniae* (9,37% la prematuri, 7,37% la născuții la termen). Diferențele între cele două subgrupuri apar în ceea ce privește bacteriile oportuniste (bacil *Piocianic*, *Enterococ*, *Acinetobacter*) care determină 16% din ITU la prematur, față de doar 2% la copii născuți la termen. Uroculturile au fost negative la 12% prematuri, deși simptomatologia clinică era sugestivă pentru ITU. Recidivele infecțioase sunt regăsite la un număr egal de copii din

ambele grupuri, dar etiologia este dominată de E.coli la nașcuții la termen și de asocieri bacteriene la prematuri. Studiile clinice din domeniu indică o altă predominantă etiologică, Klebsiella pn., Candida, Enterococul și E. Coli fiind cele mai implicate în ITU la prematur (1,5). Rezistența sușelor bacteriene la tratament este consecința utilizării excesive a antibioticelor în pediatrie. Primele antibiotice implicate în rezistență sunt, în studiul nostru aminopenicilinele, apoi Trimetoprim-Sulfmetoxazol și cefalosporinele orale. Literatura de specialitate remarcă dezvoltarea rezistenței la Trimetoprim a bacililor Gram negativi în 9% cazuri (4,6). Această diferență se explică prin utilizarea preponderentă în spațiul nostru a aminopenicilinelor în tratament și profilaxie.

## CONCLUZII

1. Infecția urinară este o frecventă cauză de morbiditate la sugarul născut prematur, riscul de infecție urinară crește cu scăderea vârstei.

2. Febra este semn general dominant al infecției urinare la prematur (peste 70% cazuri), incidența acesteia scăzând cu gradul prematurității.

3. Comorbiditățile asociate ITU sunt cu atât mai frecvente, cu cât gradul prematurității este mai mare și vârsta mai mică, detresa respiratorie și icterul prelungit fiind cele mai importante.

4. Inapetența, urmată de falimentul creșterii este prezentă la peste jumătate din copiii prematuri cu ITU.

5. Prezența leucocituriei în contextul unui sindrom clinico-biologic sugestiv are aceeași semnificație diagnostică indiferent de greutatea la naștere.

6. Malformațiile urinare se regăsesc de două ori mai frecvent la prematuri față de nașcuții la termen, explorările imagistice devenind o necesitate după primul episod de ITU.

7. Etiologia infecției urinare la ambele subloturi este dominată de Escherichia coli, Proteus mirabilis și Klebsiella pneumoniae. Implicația bacteriilor oportuniste în etiologia ITU este de 8 ori mai mare la prematuri.

8. Etiologia recidivelor infecțioase la prematur este dominată de asocieri bacteriene, în timp ce la copilul născut la termen de E.coli.

9. Aminopenicilinele, Trimetoprim-Sulfmetoxazolul și cefalosporinele orale de generație I și II determină cel mai frecvent rezistență bacteriană.