



## Factores preditivos de cicatriz renal após pielonefrite em crianças com menos de dois anos de idade

Sónia Pimentel, António Figueiredo, Laura Oliveira, Luís Varandas

Unidade de Primeira Infância, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

### Resumo

**Objectivos.** Identificar factores laboratoriais e imagiológicos associados ao desenvolvimento de cicatriz renal sequelar após pielonefrite em doentes com menos de dois anos de idade e avaliar o papel da ecografia no estudo não invasivo de pielonefrite.

**Local.** Hospital pediátrico universitário de nível III.

**População.** Crianças com idade inferior a dois anos hospitalizadas com o diagnóstico de primeira pielonefrite.

**Métodos.** Avaliação prospectiva do risco de cicatriz renal, através de parâmetros laboratoriais e imagiológicos. Estudo de efectividade da ecografia renal e vesical para identificar pielonefrite aguda e refluxo vesico-ureteral (RVU). Admite-se como método padrão para detecção de pielonefrite aguda e cicatriz renal a cintigrafia renal com DMSA e para detecção de RVU, a cisto-uretografia permiccional (CUM).

**Resultados.** Estudaram-se 134 crianças, com mediana de idades de 3 meses ( $p_{25}$ - $p_{75}$ : 1-9 meses) sendo 60% do sexo masculino. A cintigrafia em ambulatório evidenciou a presença de cicatriz renal em 42% das crianças. Valores de proteína C reactiva superiores a 5 mg/dl estiveram associados a alterações da cintigrafia em ambulatório [RR 2,7 (IC95% 1,1-7), VP+ 64,3%, VP- 76,5%]. A presença de RVU grau  $\geq$  II esteve associada a cicatriz renal na cintigrafia em ambulatório [RR 2,6 (IC95% 1,7-4,2), VP+ 100%, VP- 51,7%]. Vinte por cento das crianças tinha RVU verificado pela CUM, tendo a ecografia excluído de forma significativa a sua presença, em relação à CUM [LR+ 9,9 (1,4-69,3), VP- 94,4%].

**Conclusões.** No grupo estudado, o valor de proteína C reactiva e a presença de RVU grau  $\geq$  II foram os principais factores preditivos de cicatriz renal. O papel da ecografia parece ser relevante no estudo de pielonefrite, sobretudo para excluir RVU.

**Palavras-chave:** pielonefrite, cicatriz renal, refluxo vesico-ureteral, cintigrafia, cisto-uretografia.

*Acta Pediatr Port 2007;38(4):133-7*

### Predicting renal scar after pyelonephritis in children younger than two years of age

#### Abstract

**Aims.** To identify the possible association of laboratory and imaging features with renal scar in children younger than two years of age with pyelonephritis. The role of ultrasound as a non invasive method to study pyelonephritis was also investigated.

**Settings.** Level III university paediatric hospital centre.

**Population.** Inpatient children younger than two years of age with the diagnosis of first pyelonephritis.

**Methods:** Parameters were prospectively evaluated as predictors of renal scar. Effectiveness of ultrasound to identify acute pyelonephritis and vesico-ureteric reflux (VUR) was evaluated. Renal scintigraphy and voiding cystourethrogram were considered the gold standard method to identify renal parenchymal lesion and VUR, respectively.

**Results:** One hundred and thirty-four children were studied: the median age was 3 months ( $p_{25}$ - $p_{75}$ : 1-9), and 60% were male. Renal scar was identified in 42% children. C-reactive protein (CRP) predicted renal scarring [RR 2,7 (IC95% 1,1-7), CRP >5mg/dL]. VUR grade  $\geq$  II was also associated with renal scarring [RR 2,6 (IC95% 1,7-4,2), VP+ 100%, VP- 51,7%]. VUR (identified by voiding cystourethrogram) was present in 20% infants, and it was excluded accurately by renal ultrasound [LR+ 9,9 (1,4-69,3), VP- 94,4%].

**Conclusions.** CRP and VUR grade  $\geq$  II were predictors of renal scarring. Ultrasound seems to exclude VUR accurately.

**Key-words:** Pyelonephritis, renal scar, vesico-ureteric reflux, scintigraphy, cystourethrogram.

*Acta Pediatr Port 2007;38(4):133-7*

### Introdução

O diagnóstico de pielonefrite na primeira infância é um desafio que requer um elevado grau de suspeita<sup>1-3</sup> sendo a febre o

**Recebido:** 23.08.2006

**Aceite:** 23.08.2007

**Correspondência:**

Sónia Pimentel  
soniapimentel@yahoo.com

sintoma mais comum <sup>4</sup>. Por esta razão, em crianças com menos de dois anos de idade e febre não explicada, deve ser sempre considerada a presença de pielonefrite <sup>1</sup>.

A pielonefrite, sobretudo na criança com menos de cinco anos de idade, pode originar cicatriz renal sequelar <sup>5,6</sup>. Embora raramente, esta pode causar hipertensão arterial e insuficiência renal crónica <sup>7,9</sup>. Para evitar esta evolução, para além de estabelecer antibioterapia adequada, é necessário reconhecer indicadores e factores de risco associados a atingimento renal<sup>5</sup>. A cintigrafia renal com Tc-99m-DMSA (<sup>99m</sup>Tc-ác. dimercapto-succínico) é considerada o exame padrão para identificar o local da infecção e detectar a presença de cicatriz renal, sendo a cisto-urografia permiçional (CUM) o método de eleição para o diagnóstico de refluxo vesico-ureteral (RVU) <sup>10</sup>. A identificação de parâmetros laboratoriais ou ecográficos que sirvam de indicadores de lesão renal ou de factores de risco associados a esta, poderá diminuir o número de doentes submetidos a exames mais invasivos.

O objectivo deste estudo foi estudar características laboratoriais e imagiológicas em doentes com idade inferior a dois anos com pielonefrite e a sua possível relação com o desenvolvimento de cicatriz renal. Pretendeu-se ainda avaliar o papel da ecografia na identificação de pielonefrite aguda e RVU.

### População e Métodos

**Local:** Enfermaria de pediatria de primeira infância num hospital pediátrico universitário de nível III.

**Critérios de inclusão:** Crianças com idade inferior a dois anos, internadas entre Janeiro de 1998 e Abril de 2002, com o diagnóstico de primeira pielonefrite aguda conhecida. O diagnóstico de pielonefrite foi feito com base em duas uroculturas positivas (prévias ao início de antibioterapia) colhidas por saco colector ou uma urocultura positiva colhida por cateterismo vesical.

**Amostragem:** Sistemática, de conveniência.

**Critérios de exclusão:** Crianças com outra situação infecciosa concomitante à pielonefrite.

**Métodos:** Estudo observacional prospectivo clássico, tendo a colheita de dados sido iniciada no internamento e concluída até aos doze meses após a alta. As intervenções diagnósticas faziam parte da avaliação de rotina no caso de pielonefrite na enfermaria do estudo. Analisaram-se os seguintes parâmetros:

Parâmetros laboratoriais: hemograma, concentração plasmática de proteína C reactiva, ureia, creatinina. Realizaram-se duas colheitas de sangue, uma no dia de internamento e outra entre as 48 horas de terapêutica e a alta hospitalar.

Parâmetros imagiológicos: ecografia renal e vesical no dia de internamento (“ecografia à entrada”) e antes da alta (“ecografia na alta”). Consideraram-se como sinais de alteração do parênquima renal: alteração da ecogenicidade, má diferenciação cortico-medular renal, diâmetro do parênquima renal abaixo do percentil adequado para a idade, volume renal acima do percentil adequado para a

idade ou assimetria renal. Considerou-se como sinal ecográfico sugestivo de possível RVU a dilatação da árvore pelo-calcial.

Cintigrafia renal com DMSA realizada durante o internamento (“cintigrafia no internamento”) e/ou entre seis a nove meses após a alta (“cintigrafia em ambulatório”). A presença de défice focal, afilamento polar, rim pequeno hipocaptante, múltiplas cicatrizes, assimetria renal foram interpretadas como lesão do parênquima renal.

CUM realizada até seis semanas após a alta. O RVU identificado na CUM foi classificado como graus I-V (Classificação Internacional de Refluxo Vesico-Ureteral).

**Análise estatística:** Realizada com os programas SPSS® 10.0 for Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e StatCalc® - Epi-Info® 3.2.2 (CDC, Atlanta, Ga, EUA). Os dados referentes a variáveis contínuas são apresentados como mediana (p<sub>25</sub>-p<sub>75</sub>).

Avaliação dos parâmetros laboratoriais e imagiológicos como preditores da presença de cicatriz renal: Avaliou-se o risco relativo (RR) e respectivo intervalo de confiança de 95% [apresentados como RR(IC95%)] associado aos parâmetros laboratoriais e imagiológicos para presença de lesão renal na cintigrafia em ambulatório. Para as variáveis contínuas procedeu-se a uma avaliação inicial por curva de ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*), para estudo dos limiares de diagnóstico. A área abaixo da curva de ROC foi considerada como significativa se >0,5, sendo a sua acuidade classificada como fraca (0,6-0,7]), moderada (0,7-0,8]), boa (0,8-0,9]) e excelente (0,9-1]). A área abaixo da curva de ROC é apresentada como: área (IC95%). Calculou-se ainda o respectivo valor preditivo positivo e negativo (VP<sup>+</sup> e VP<sup>-</sup>).

Parâmetros de efectividade da ecografia renal para identificação de pielonefrite aguda e de RVU: Calculou-se a razão de verosimilhança positiva e negativa (LR<sup>+</sup> e LR<sup>-</sup>) e respectivo intervalo de confiança de 95% [apresentados como LR (IC95%)], VP<sup>+</sup> e VP<sup>-</sup> para identificação de lesão do parênquima renal por ecografia renal considerando como teste padrão a cintigrafia renal com DMSA no internamento e, para identificação de RVU por ecografia renal e vesical considerando como teste padrão a CUM.

### Resultados

Foram recrutadas para o estudo 134 crianças com o diagnóstico de primeira pielonefrite. A mediana de idades foi de 3 meses (1-9 meses), sendo 60% dos casos correspondentes a crianças do sexo masculino. Vinte e oito crianças (14,4%) eram recém-nascidos com mais de uma semana de vida.

Dos parâmetros laboratoriais analisados no dia do internamento mostraram alterações: o leucograma com mediana de leucócitos de 14.220 (10.990-19.300) células/ $\mu$ L, mediana de neutrófilos de 7.631 (4.382-10.754) células/ $\mu$ L e mediana de proteína C reactiva de 4,4 (1,1-11,2) mg/dL. Os parâmetros laboratoriais analisados na altura da alta encontravam-se dentro dos valores normais, pelo que não são apresentados.

Os Quadros I-III sumarizam o resultado da avaliação imagiológica. A ecografia renal e vesical à entrada mostrava anomalias

em 43% (55/128) dos casos (Quadro I). No grupo de doentes em que a ecografia foi repetida antes da alta hospitalar (n=48) houve desaparecimento da lesão em quinze casos (15/48, 31,3%), nomeadamente desaparecimento de: dilatação dos bacinete, quistos, espessamento do urotélio, diminuição da diferenciação cortico-medular, assimetria renal e cistite. Evidenciou-se aparecimento de lesão em apenas dois casos: alteração da ecogenicidade do parênquima renal e dilatação do bacinete.

**Quadro I** – Diagnósticos imagiológicos da ecografia renal e vesical.

Ecografia renal	Entrada (n)
Total	128
Normal	73 (57%)
Alterada	55 (43%)
Alteração do parênquima renal	28
Dilatação da árvore excretora	29
Quistos renais	1
Espessamento do urotélio	2
Litíase renal	2
Cistite	1

Nota: um caso pode ter mais que uma alteração no exame ecográfico.

A cintigrafia renal com DMSA apresentou alterações no internamento em 40% (36/89) das crianças (Quadro II) e em ambulatório em 42% (14/33). Nos doentes que realizaram duas cintigrafias, a lesão normalizou em oito casos. A lesão renal modificou-se em dois casos, num caso com aparecimento de défice focal num doente com assimetria renal de base, e noutro caso, com evolução de défice focal para assimetria com défice focal.

A CUM evidenciou RVU em 20% das crianças (19/94), sendo a maioria de grau I e II (Quadro III).

Avaliação dos parâmetros laboratoriais e imagiológicos como preditores da presença de cicatriz renal: A área ROC foi estatisticamente significativa para número de leucócitos, neutrófilos e proteína C reactiva, efectuados no dia do internamento, em relação à presença de cicatriz renal na cintigrafia em ambulatório. Os seus valores foram de 0,75 (0,58-0,92), 0,8

**Quadro II** – Diagnósticos imagiológicos da cintigrafia renal com DMSA.

Cintigrafia renal com DMSA	Internamento (n)	Ambulatório (n)
Total	89	33
Normal	53 (60%)	19 (58%)
Alterada	36 (40%)	14 (42%)
Afilamento polar	18	6
Assimetria renal	12	4
Défice focal	8	5
Cicatrices múltiplas	5	2
Rim pequeno hipocaptante	4	3

Nota: um caso pode ter mais que uma alteração num exame.

**Quadro III** – Diagnósticos imagiológicos da cisto-uretrografia permiçcional.

	Casos (n)
Total	94
Normal	75 (80%)
Alterada	19 (20%)
RVU grau I	4
RVU grau II	8
RVU grau III	2
RVU grau IV	3
RVU grau V	2

RVU - refluxo vesico-ureteral.

(0,64-0,95) e 0,83 (0,67-0,99), respectivamente. Valores de proteína C reactiva superiores a 5 mg/dl predisseram com boa acuidade a presença de cicatriz renal. A presença de alterações em qualquer ecografia no internamento e na cintigrafia no internamento estiveram associadas, embora sem significado estatístico, a alterações na cintigrafia no ambulatório. (Quadro IV).

Efectividade da ecografia renal para identificação de pielonefrite aguda e de RVU: A ausência de dilatação da árvore pelocalicial na ecografia renal à entrada excluiu de forma significativa a presença de RVU (CUM como teste padrão). A ecografia renal à entrada não identificou a presença de pielonefrite (cintigrafia no internamento como padrão) de forma significativa. (Quadro V).

**Quadro IV** – Relação entre parâmetros laboratoriais e imagiológicos e a presença de lesão renal na cintigrafia em ambulatório.

	n	RR	VP (%)	
			IC95%	+ -
PCR >5 vs cintigrafia ambulatório	31	2,7	1,1-7	64,3 76,5
RVU ≥ II vs cintigrafia ambulatório	31	2,6	1,7-4,2	100 51,7
Qualquer ecografia vs cintigrafia ambulatório	18	4,5	0,7-27,7	75 83,3
Cintigrafia internamento vs ambulatório	24	4,4	0,7-28,7	55,6 100

IC - intervalo de confiança; n - número; PCR - proteína C reactiva; RR - risco relativo; RVU - refluxo vesico-ureteral; VP - valor preditivo.

**Quadro V** – Parâmetros de efectividade da ecografia renal e vesical para a detecção de presença de refluxo vesico-ureteral (cisto-uretrografia permiçcional, teste padrão) e de lesão do parênquima renal (cintigrafia em internamento, teste padrão).

	n	LR+				VP (%)	
		+	IC95%	-	IC95%	+	-
Ecografia entrada vs CUM	38	9,9	1,4-69,3	0,1	0,01-0,7	55	94,4
Ecografia entrada vs cintigrafia internamento	37	1,3	0,7-2,4	0,8	0,4-1,5	60	52,9

CUM - cisto-uretrografia permiçcional; IC - intervalo de confiança; n - número; LR - valor de verosimilhança; VP - valor preditivo.

## Discussão

A utilização de parâmetros laboratoriais como preditores de lesão renal tem sido avaliada por vários estudos<sup>10-13</sup> com o objectivo de ajudar a guiar decisões terapêuticas baseadas no risco de lesão renal. Dos dados laboratoriais estudados, apenas a concentração de proteína C reactiva esteve significativamente associada a cicatriz renal na cintigrafia renal em ambulatório, sendo esta associação mais relevante para valores superiores a 5mg/dL. No entanto, os valores de risco relativo e valores preditivos são moderados, pelo que devem ser interpretados com precaução.

O papel da ecografia renal como preditor de cicatriz renal tem também sido estudado<sup>10,14,15</sup>. A ecografia renal realizada à entrada mostrou atingimento do parênquima renal em 22% dos casos e alterações da morfologia da árvore excretora em 23% dos casos. O desaparecimento de lesão foi frequente, correspondendo à resolução do processo infeccioso, sendo raro o aparecimento de lesão. A ecografia renal durante o internamento não previu de forma significativa a presença de cicatriz renal na cintigrafia em ambulatório, tal como tem sido descrito<sup>10,14</sup>. O valor preditivo negativo foi melhor que o positivo, mostrando que a ecografia é potencialmente útil para excluir o diagnóstico de cicatriz mas menos potente para o inferir<sup>10</sup>.

A presença de RVU parece ser um factor de risco para recorrência de pielonefrite e justifica a realização de cintigrafia renal em caso de pielonefrite e seguimento de rotina, sobretudo para o grau III-V<sup>16</sup>. Neste estudo, a presença de RVU identificado pela CUM foi frequente (20%), sendo este valor consistente com outros estudos<sup>5,17</sup>, e o RVU de grau III-V correspondeu a 7,4% (7/94) do total. Assim, outro possível preditor de cicatriz renal é a presença de RVU. Alguns estudos indicam que é um preditor inadequado<sup>10,12,18</sup>, enquanto que noutros parece que a cicatriz renal pode ser mais frequente em crianças com RVU grave, relativamente às sem refluxo<sup>1,11</sup>. Neste grupo de doentes, a presença de RVU de grau  $\geq$  II esteve significativamente associada à presença de lesão do parênquima renal na cintigrafia em ambulatório. Embora o risco relativo seja reduzido, de acordo com o que tem sido descrito, o valor preditivo positivo foi elevado (100%).

Em relação à presença de cicatriz renal, esta foi positiva em 42% dos casos estudados, sendo este o principal factor determinante do prognóstico destas crianças<sup>5</sup>. Observou-se ainda desaparecimento frequente da lesão renal comparando a cintigrafia em internamento e em ambulatório. Tem-se estudado o intervalo de tempo após a pielonefrite adequado para a realização da cintigrafia<sup>1,5,12,19</sup>. Os dados deste estudo parecem favorecer o retardar da realização de cintigrafia após a infecção aguda. Note-se que em nove crianças se evidenciaram lesões sugestivas de pielonefrite anterior sem diagnóstico clínico (cicatrices múltiplas e rim pequeno hipocaptante), tal como já foi descrito<sup>5</sup>.

Outro objectivo deste estudo era testar a efectividade da ecografia renal para a identificação de pielonefrite aguda e de RVU. Segundo a literatura, a ecografia não é tão sensível como a cintigrafia na detecção de lesão do parênquima renal<sup>5,11,17,20</sup>. De facto, relativamente à localização da infecção em fase

aguda (em relação à cintigrafia em internamento), a razão de verosimilhança e os valores preditivos da ecografia realizada durante o internamento foram baixos, tal como tem sido descrito<sup>10,11,14</sup>.

Por outro lado, a utilização da ecografia renal para detectar RVU é controversa<sup>1</sup>. Neste estudo, a ausência de dilatação da árvore pelo-calicial na ecografia realizada em fase de doença excluiu de forma significativa a presença de RVU, com razão de verosimilhança e valor preditivo negativo elevados, mais elevados do que os descritos na literatura<sup>10,21,22</sup>. Assim, os resultados deste estudo parecem favorecer a utilização precoce da ecografia renal e vesical como método de exclusão, sendo repetida posteriormente se estiver alterada<sup>1</sup>.

## Conclusões

Os valores de proteína C reactiva e a presença de RVU de grau  $\geq$  II estiveram associados a cicatriz renal. A ausência de dilatação da árvore pielocalicial na ecografia renal excluiu com acuidade a presença de RVU na CUM.

## Agradecimentos

Um agradecimento muito especial ao Dr. Ferra de Sousa, pelo apoio, empenho e entusiasmo na elaboração e concretização deste estudo.

## Referências

1. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103:843-52.
2. Jakobsson B, Esbjörner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics* 1999;104:222-6.
3. Craig J. Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:309-13.
4. Ginsburg CM, McCracken GH. Urinary tract infections in young children. *Pediatrics* 1982;69:409-12.
5. Andrich M, Majd M. Diagnostic imaging in the evaluation of the first urinary tract infection in infants and young children. *Pediatrics* 1992;90:436-41.
6. Vernon S, Coulthard M, Lambert H, Keir M, Matthews J. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study. *BMJ* 1997;315:905-8.
7. Jacobson SH, Eklof O, Lins LE, Wikstad I, Winberg J. Long-term prognosis of post-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood—a 27-year follow-up. *Pediatr Nephrol* 1992;6:19-24.
8. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:339-45.
9. Wennerstrom M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U. Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertension* 2000;18:485-91.
10. Westwood M, Whiting P, Cooper J, Watt I, Kleijnen J. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* 2005;5:2. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/5/2>.

11. Biggi A, Dardanelli L, Pomero G, Cussino P, Noello C, Sernia O et al. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2001;16:733-8.
12. Ditchfield MR, Grimwood K, Cook DJ, Powell HR, Sloane R, Gulati S, De Campo JF. Persistent renal cortical scintigram defects in children 2 years after urinary tract infection. *Pediatr Radiol* 2004;34:465-71.
13. Majd M, Rushton HG, Jantusch B, Wiedermann BL. Relationship among vesicoureteral reflux, P- fimbriae *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr* 1991;119:578-85.
14. Jequier S, Jequier JC, Hanquinet S. Acute childhood pyelonephritis: predictive value of positive sonographic findings in regard to later parenchymal scarring. *Acad Radiol* 1998;5:344-53.
15. Wang YT, Chiu NT, Chen MJ, Huang JJ, Chou HH, Chiou YY. Correlation of renal ultrasonographic findings with inflammatory volume from dimercaptosuccinic acid renal scans in children with acute pyelonephritis. *J Urol* 2005;173:190-4.
16. Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol* 2001;16:69-72.
17. Hansson S, Bollgren I, Esbjorner E, Jakobsson B, Marild S. Urinary tract infections in children below two years of age: a quality assurance project in Sweden. *Acta Paediatr* 1999;88:270-4.
18. Moorthy I, Wheat D, Gordon I. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standard. *Pediatr Nephrol* 2004;19:153-6.
19. MacDonald A, Scranton M, Gillespie R, Mahajan V, George E. Voiding cystourethrograms and urinary tract infections: how long to wait? *Pediatrics* 2000;105:E50. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/4/e50>.
20. Benador D, Benador N, Slosman DO, Nussle D, Mermillod B, Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 1994;124:17-20.
21. Mahant S, Friedman J, MacArthur C. Renal ultrasound findings and vesicoureteral reflux in children hospitalised with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2002;86:419-20.
22. Zamir G, Sakran W, Horowitz Y, Koren A, Miron D. Urinary tract infection: is there a need for routine renal ultrasonography? *Arch Dis Child* 2004;89:466-8.