

# Screening neonatale delle anomalie del sistema urinario

## Rapporto Tecnico

Luglio 2010

### Autori Del Rapporto:

Dante Baronciani	neonatologo – Centro per la Valutazione dell’Efficacia dell’Assistenza Sanitaria – CeVEAS - Modena
Enrica Perrone	medico - Centro per la Valutazione dell’Efficacia dell’Assistenza Sanitaria - CeVEAS - Modena
Giovanni Montini	nefrologo - Azienda Universitario Ospedaliera Bologna
Roberto Buzzetti	epidemiologo
Natalia Cirilli	biologa

### Revisori:

Paola Dalla Casa	neonatologa - responsabile gruppo di studio
Fabrizio De Maria	neonatologo - Azienda USL Bologna
PierLuca Ceccarelli	chirurgo pediatra – Azienda Universitario Ospedaliera Modena
Angelo Cigarini	pediatra – Azienda USL Reggio Emilia
Massimo Farneti	pediatra di comunità - Azienda USL Cesena
Alfredo Ferrari	pediatra di famiglia - Azienda USL Modena
Cinzia Magnani	neonatologa - Azienda USL Parma
Giovanni Marmi	pediatra di famiglia - Azienda USL Bologna
Giovanni Montini	nefrologo - Azienda Universitario Ospedaliera Bologna
Luciana Nicoli	pediatra di comunità - Azienda USL Bologna
Grazia Soldi	ostetrica-ginecologa – Azienda Universitario Ospedaliera Bologna
Francesco Torcetta	neonatologo - Azienda USL Modena

Copia del Rapporto può essere scaricata dal sito internet: <http://www.saperidoc.it/screening>

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo Rapporto Tecnico sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali

# Indice

Premessa	3
a. Screening effettuato in epoca prenatale	
1. La condizione patologica da sottoporre a screening	
1.1 La prevalenza della condizione	4
1.2 La modificabilità della storia naturale	4
1.2.1 Valvole dell'uretra posteriore	
1.2.2 Stenosi del giunto pielo-ureterale	
1.2.3 Reflusso vescico ureterale	
1.2.4 La valutazione della pielectasia	
1.2.5 Screening e modificabilità della storia naturale	
2 Il test di screening	6
2.1 La sensibilità dello screening ecografico delle anomalie congenite	
2.2 La sensibilità dello screening ecografico delle anomalie dell'apparato urinario	
2.3 La specificità dello screening ecografico delle anomalie dell'apparato urinario	
3. Organizzazione dello screening	8
3.1 Sicurezza dello screening prenatale	
3.2. Analisi costo efficacia dello screening prenatale	
b. Screening effettuato in epoca neonatale	
4. La condizione patologica da sottoporre a screening	10
4.1 La prevalenza della condizione	
4.2 Modificabilità della storia naturale ed esistenza di terapie efficaci	
5. Il test di screening	11
6. Studi che confrontano i risultati dello screening prenatale e neonatale.	11
7. Caratteristiche del programma di screening	13
Bibliografia	14

## Premessa

La valutazione dello screening neonatale delle anomalie dell'apparato urinario non può prescindere dal fatto che, nella realtà italiana, è ampiamente diffuso lo screening ecografico in gravidanza. Tale screening ha, tra le diverse finalità (corretta datazione della gravidanza, diagnosi di gravidanza plurima e della restrizione di crescita fetale) anche la rilevazione di anomalie strutturali del feto.

La popolazione da sottoporre allo screening neonatale è quindi costituita da due sottopopolazioni, a seconda che le madri siano state sottoposte, o no, allo screening in gravidanza.

Ne deriva che per le due popolazioni potrebbero essere diverse le risposte ai quesiti relativi al valore aggiunto apportato da uno screening svolto in epoca neonatale: quante nuove diagnosi? quanto la rilevazione precoce di queste nuove diagnosi modifica la storia naturale della malattia?

Il Rapporto tecnico è diviso in due sezioni:

- a. la prima è relativa alle conoscenze acquisite relativamente allo screening effettuato in epoca pre-natale;
- b. la seconda alle conoscenze acquisite relativamente allo screening effettuato in epoca neonatale.

## a. Screening ecografico effettuato in epoca pre-natale

### 1. La condizione patologica da sottoporre a screening

#### 1.1 Frequenza della condizione

Non è semplice stabilire la reale frequenza delle anomalie congenite; i dati disponibili sono quelli derivati dai Registri delle malformazioni che, nella maggior parte dei casi, limitano l'arruolamento ai primi dieci giorni di vita e non sempre comprendono i casi di interruzione della gravidanza associata alla presenza di difetto strutturale né i casi di nato morto con anomalia congenita (non sempre viene effettuata l'autopsia).

I dati del registro EUROCAT relativi a 34.016 diagnosi di difetto strutturale dell'apparato urinario (in nati vivi, morti fetali e interruzioni di gravidanza), registrati nel periodo 1980-2007, segnalano un'incidenza, per selezionate anomalie congenite dell'apparato urinario, pari a 2,7 casi su 1000 soggetti. Tra le anomalie selezionate sono comprese alcune diagnosi di malformazioni maggiori: l'agenesia renale bilaterale (0.15‰), la displasia renale (0.27‰), l'idronefrosi congenita (0.85‰), l'estrofia vescicale e/o epispadia (0,06‰) e la presenza di valvole uretrali posteriori e/o Prune belly (0,8‰).<sup>1</sup>

Secondo i dati dell'Euroscan, relativi a 709.030 casi (nati vivi, nati morti e interruzioni di gravidanza) reclutati da 20 Registri di 12 Paesi europei, la frequenza di malformazioni renali è pari all'1.6‰ (con un ampio range: 0.2‰-6.9‰).<sup>2</sup> Da segnalare che per quanto riguarda i Registri italiani presi in esame la prevalenza è uguale allo 0.2‰ nel Registro del Nord-Est, dello 0.6‰ in quello della Sicilia e del 2.1‰ in quello della Toscana.

Il rapporto IMER sulle malformazioni congenite registrate in Emilia Romagna evidenzia, nel 2006, 53 casi di anomalie isolate dell'apparato urinario con un'incidenza dell'1.3‰, inferiore al valore di riferimento che era del 2.1‰ nel triennio 1996-1999; tale riduzione è attribuibile a un minor numero di segnalazioni di idronefrosi isolate diagnostiche in epoca prenatale.<sup>3</sup>

Nel caso delle *anomalie del tratto urinario* si comprende come tali fonti di dati possano determinare un'importante sottostima in quanto:

- i Registri riportano i dati relativi solo ad alcune specifiche malformazioni;
- i Registri sono, nella maggior parte dei casi, basati sulla adesione volontaria dei Centri partecipanti;

- una serie di diagnosi (vedi, ad esempio, il reflusso vescico-ureterale) possono essere poste in epoche di vita successive a quella neonatale.

D'altra parte è necessario considerare la possibilità di una sovrastima determinata dal fatto che una serie di diagnosi effettuate in epoca pre-natale non comportano rilevanti problemi dopo la nascita (vedi quanto detto successivamente circa l'evoluzione delle pielectasie diagnosticate in epoca fetoneonatale).

#### 1.2 Modificabilità della storia naturale

Nel complesso si evidenzia una scarsità di dati sugli esiti a lungo termine della diagnosi prenatale di anomalie strutturali, stante alcune difficoltà metodologiche nel condurre gli studi di follow-up.<sup>4</sup>

L'eterogeneità delle malformazioni interessanti l'apparato urinario rende impossibile una valutazione complessiva della modificabilità della storia naturale della singola patologia, stante anche la diversa efficacia delle terapie nel modificare l'evoluzione clinica. E' possibile valutare quanto la diagnosi precoce possa influenzare la storia naturale in singole patologie.

##### 1.2.1 La valutazione della pielectasia

Una dilatazione della pelvi renale, con o senza dilatazione degli ureteri, è presente in circa il 50% delle anomalie evidenziate in epoca prenatale, essa può essere l'esito di diverse patologie: stenosi del giunto pielo-ureterale, anomalie del giunto ureterico-vescicale (megauretere), reflusso vescico-ureterale, duplicazione del sistema escretorio.

La pielectasia è un segno frequente e, nella maggior parte dei casi, transitorio.<sup>5</sup> Il valore predittivo positivo della pielectasia fetale rispetto a una significativa patologia del tratto urinario è caratterizzato da un ampio range: dal 12% al 77%; la variabilità è essenzialmente determinata dalle diverse definizioni di gravità utilizzate.<sup>6</sup>

La definizione di una soglia (di dilatazione) che risulti predittiva di un'evoluzione sfavorevole è questione controversa.

Una revisione sistematica di 25 studi relativi a casi di idronefrosi isolata diagnosticata in epoca prenatale, evidenzia che una soglia di 12 mm., del diametro antero-posteriore, è in grado di predire una diversa probabilità di risoluzione spontanea tra quadri di pielectasia lieve o moderata (gradi I e II; ≤12 mm) e pielectasia grave (gradi III e IV; >12 mm).<sup>7</sup> Una metanalisi, condotta su 7 dei 25 studi, evidenzia una stabilizzazione della

pielectasia nel 98% (IC 95%: 93-100) dei soggetti con grado I e II e nel 51% (IC 95%: 34-68) di quelli con grado III e IV; il che significa che una lieve-modesta pielectasia ha una possibilità 5 volte maggiore di non evolvere rispetto ad una pielectasia più grave (OR 4.7; IC 1.7-12.8).

### 1.2.2 Valvole dell'uretra posteriore

La rarità della condizione fa sì che i dati disponibili provengano da studi che hanno reclutato un esiguo numero di pazienti e che, con l'eccezione di due ricerche,<sup>8,9</sup> sono caratterizzati da un follow-up di breve durata. L'analisi degli esiti a distanza deve necessariamente tener conto che diagnosi molto precoci (età gestazionale  $\leq 24$  settimane) sono relative ai casi caratterizzati da maggior gravità (e quindi associati a peggior prognosi).<sup>10</sup>

I dati sembrano concordi nel rilevare che la diagnosi prenatale non influenzi la mortalità nella prima decade di vita.

Più controversi appaiono i risultati sugli esiti funzionali a distanza. Uno studio di follow-up (durata media 12.5 anni) condotto su 46 casi (23 diagnosi prenatali) non evidenzia una differenza nella funzionalità renale;<sup>8</sup> la progressione verso l'insufficienza renale cronica, prima della pubertà, presenta una frequenza simile nei due gruppi. Un secondo studio di follow-up (durata media 17.7 anni), condotto su 42 casi (25 diagnosi prenatale) evidenzia esiti funzionali migliori nei pazienti sottoposti a diagnosi prenatale rispetto a quelli per cui la diagnosi è stata effettuata sulla base dei segni e sintomi clinici.<sup>9</sup>

### 1.2.3 Stenosi del giunto pielo-ureterale

La *stenosi del giunto pielo-ureterale* costituisce il 40%-60% delle diagnosi prenatali clinicamente significative.

Nel valutare quanto la diagnosi prenatale abbia modificato la prognosi a distanza, è necessario tener conto che negli anni '80, dopo l'osservazione di un'elevata frequenza di casi a risoluzione spontanea, si è passati da un ampio ricorso alla pieloplastica ad un trattamento conservativo.

La diagnosi prenatale ha un minimo impatto sullo sviluppo di insufficienza renale cronica (raramente associata a questa patologia), tuttavia può determinare una conservazione della funzionalità in reni altrimenti destinati a un progressivo deterioramento della stessa; d'altra parte rischia, però, di essere associata ad un eccesso di interventi di pieloplastica in situazioni che andrebbero incontro a risoluzione spontanea.<sup>11</sup>

### 1.2.4 Reflusso vescico-ureterale

Nell'affrontare la relazione tra diagnosi prenatale di reflusso vescico-ureterale e prognosi a distanza è necessario sottolineare che il danno renale associato a reflusso costituisce il 21%-25.8% delle

cause di insufficienza renale cronica in età giovanile.<sup>12,13</sup>

Il danno renale può essere sia congenito che acquisito, o risultare da una combinazione di entrambe le patologie. Nei casi congeniti si osserva displasia o ipoplasia renale; il danno acquisito è determinato da cicatrici (scars) renali che sono l'esito di una pielonefrite. La diagnosi prenatale identifica prevalentemente i soggetti maschi con alto grado di reflusso (rapporto maschi-femmine di 5:1). Al contrario la diagnosi clinica di reflusso interessa prevalentemente le femmine (4:1). Il reflusso congenito ha un'elevata frequenza di risoluzione spontanea a breve-medio termine (78% per grado I-III e 36% per grado IV e V).<sup>14</sup>

### 1.3 Screening prenatale e modificabilità della storia naturale

Sembra ragionevole che una diagnosi precoce di pielectasia possa migliorare la prognosi di alcuni bambini, in termini di conservazione della funzionalità renale; tuttavia tale asserzione non è supportata da sufficienti prove di efficacia.<sup>13</sup>

Una revisione sistematica ha analizzato i vantaggi derivanti dallo screening ecografico prenatale precoce (effettuato prima delle 24 settimane).<sup>15</sup> Solo due, degli 11 trials facenti parte della revisione, prendono in considerazione la diagnosi di anomalie strutturali. L'effettuazione dello screening risulta associata ad una maggiore probabilità di diagnosi di malformazione (RR 3.19; IC 95%:1.995.11); si evidenzia, tuttavia, un'ampia variabilità nella frequenza di diagnosi e un minimo impatto sulla mortalità perinatale (stante l'aumentata incidenza di interruzioni di gravidanza).

## 2. Il test

La valutazione del test ecografico è resa complessa dalla eterogeneità delle anomalie congenite: il potenziale diagnostico dell'indagine con ultrasuoni è diversa a seconda che la malformazione da indagare presenti una struttura anecogena o meno.

Per la diagnosi in epoca prenatale di idronefrosi la Society of Fetal Urology (SFU) ha proposto una classificazione basata sulla dilatazione dei calici.<sup>16</sup> Stante la difficile adozione, nei diversi contesti, dei criteri indicati dalla SFU la maggior parte degli Autori utilizza la misura del diametro antero-posteriore della pelvi.<sup>17,18</sup> La dilatazione varia in relazione dell'età gestazionale e può modificarsi in relazione alle diverse fasi del ciclo di riempimento vescicale.

La riproducibilità delle misure ecografiche della dimensione del rene è buona.<sup>19</sup>

La validità dello screening in epoca prenatale (sensibilità, specificità e valore predittivo) è influenzata da una serie di fattori, quali: l'epoca gestazionale di effettuazione dell'esame, il tipo di malformazione, le caratteristiche tecniche dello strumento e la formazione dei professionisti che effettuano l'indagine.<sup>20</sup> A tal proposito, l'American College of Obstetricians and Gynecologists ha definito, una serie di raccomandazioni relative all'effettuazione dell'indagine con ultrasuoni in gravidanza.<sup>21</sup>

Stante i limiti che caratterizzano le potenzialità diagnostiche dell'indagine ultrasonografica, sarebbe necessario curare con particolare attenzione l'informazione rivolta alle donne per quanto riguarda la possibile esistenza di falsi positivi e falsi negativi.<sup>22,23</sup>

L'American Academy of Pediatrics ha analizzato il ruolo che il pediatra può assumere nel facilitare una scelta informata da parte della donna.<sup>24</sup>

### 2.1 La sensibilità dello screening ecografico delle anomalie congenite

I dati di sensibilità, relativamente al complesso della diagnosi di anomalie strutturali congenite, presentano ampia variabilità.<sup>26</sup> Una revisione di 36 studi evidenzia un range di valori compreso tra il 13.3% e l'82.4% (media 27.5%). Tale variabilità è determinata sia da possibili differenze nella popolazione sottoposta ad indagine (popolazione universale o selezionata, età gestazionale al momento dello screening, selezione delle malformazioni indagate, ..) sia dalle differenti caratteristiche dello screening (esperienza dei professionisti, qualità degli strumenti, ..).<sup>25</sup>

E' da sottolineare che lo sviluppo delle tecnologie diagnostiche, ed una migliore organizzazione dello screening con il maggior utilizzo di competenze professionali specifiche, potrebbe aver determinato un miglioramento nell'efficacia dell'indagine (specie per quanto riguarda le cardiopatie e le labiopalatoschisi).<sup>26</sup>

E' controverso stabilire se la sensibilità risulti maggiore se l'indagine è condotta in centri di III livello rispetto a quelli periferici: tesi sostenuta dai dati di alcuni studi<sup>27,28</sup> e non confermata da altri.<sup>29</sup>

La diversità dei risultati potrebbe essere ascrivibile ai diversi modelli organizzativi ovvero alle competenze specifiche presenti tra i professionisti che operano in centri diversi dal III livello. Interessante, a tal riguardo, uno studio che evidenzia come la sensibilità dell'esame effettuato da ostetriche con specifica formazione è sovrapponibile a quella registrata in studi che hanno impegnato professionisti medici.<sup>30</sup>

La valutazione della sensibilità rispetto al complesso delle anomalie strutturali congenite è una misura grossolana in quanto la gravità della malformazione (anomalia maggiore o minore), storia naturale (diversa plausibilità di identificare

la malformazione rispetto all'età gestazionale a cui viene condotto l'esame) nonché le caratteristiche ecografiche (malformazioni che presentino una componente anecogena o iperecogena hanno maggiori possibilità di essere evidenziate) fanno sì che il valore di sensibilità risulti diverso per le singole anomalie.

### 2.2 La sensibilità dello screening ecografico delle anomalie dell'apparato urinario

Il valore di sensibilità dello screening delle anomalie urologiche è più elevato del valore medio dell'insieme delle anomalie strutturali congenite.

Uno studio relativo alla realtà italiana, condotto su 3479 nati arruolati nel Registro IPIMC, evidenzia una sensibilità del 74.8% per le anomalie del tratto urinario versus una sensibilità complessiva del 49.5%.<sup>31</sup>

Un altro studio, condotto in 60 centri partecipanti all'Eurofetetus project, analizzando i dati relativi a 3685 feti con anomalie strutturali, ha evidenziato che la sensibilità relativa al tratto urinario presenta un valore (88.5%) nettamente superiore al valore medio (56.2%), analogo a quello osservato per le anomalie del sistema nervoso centrale (88.3%).<sup>32</sup> Il valore superiore si registra sia per le anomalie maggiori (84.8% versus un valore medio del 73.7%) e ancor più per le anomalie minori (89.1% versus 45.7%).

Uno studio relativo alle malformazioni renali congenite è stato condotto utilizzando i dati di 20 registri di 12 Paesi europei.<sup>2</sup> L'analisi, relativa a 709.030 evidenzia 1130 casi di malformazione renale; la sensibilità complessiva è dell'81.8% (il 29% dei casi esita in un'interruzione di gravidanza). Si osservano importanti variazioni tra i diversi Registri (quelli italiani: Toscana, Sicilia, Nord-Est hanno una sensibilità del 71%-72%). Nella *Tabella 1* è riportata la sensibilità relativa ai diversi tipi di malformazione riscontrata, nonché l'epoca gestazionale al momento della diagnosi.

Nel caso di malformazioni isolate, la sensibilità presenta valori quasi costantemente superiori all'80%; nel caso delle anomalie isolate severe (forma bilaterale dell'agenesia renale e del rene policistico) la sensibilità è 91% e 87% rispettivamente; valori inferiori si osservano per cisti renale solitaria (76%), valvole uretrali (70%), agenesia renale unilaterale (62%), ectopia renale (56%), estrofia vescicale (53%).

L'epoca della diagnosi presenta range molto ampi per tutte le anomalie: dalle 12-13 settimane di età gestazionale (prima di quanto previsto dallo screening) al termine della gravidanza. Più del 50% delle malformazioni renali sono diagnosticate prima delle 25 settimane di età gestazionale (dal 49% delle anomalie isolate al 77% delle cromosomopatie).

Tabella 1: Sensibilità dell'indagine con ultrasuoni nelle patologie del tratto urinario			
Malformazione	numero soggetti	sensibilità	epoca diagnosi (sett. e.g); (range)
Isolata	609	82%	
Dilatazione tratto urinario superiore	309	84%	28.3 (13-41)
Rene multicistico displasico (unilaterale)	105	97%	22.8 (13-40)
Agenesia renale unilaterale	58	62%	28.6 (13-30)
Rene soprannumerario	39	95%	25.1 (13-41)
Ectopia renale	27	56%	25.4 (13-37)
Valvole uretrali	27	70%	22.7 (12-36)
Cisti (solitaria)	25	76%	25.4 (18-36)
Estrofia vescicale	19	53%	18.5 (11-31)
Isolata severa	154	88%	
Agenesia renale/disgenesia (bilaterale)	95	91%	21.2 (12-37)
Malattia rene policistico (bilaterale)	31	87%	25.5 (11-38)
Complessa	28	82%	26.1 (18-38)
Associata	368	79%	
Malformazioni multiple (non cromosomiche)	176	74%	23.4 (13-39)
Cromosomopatia	128	84%	20.1 (10-39)
Sindrome, non cromosomica	64	84%	21.5 (10-34)
Totale (%)	1130 (100%)	924 (81.8%)	23.9

\* nati vivi: 67.9%; nati morti 8.4%

Un rapporto di Technology Assessment,<sup>23</sup> relativo a 11 studi di "rilevante e accettabile qualità", evidenzia che la sensibilità prima delle 24 settimane di età gestazionale presenta ampia variabilità (dal 13.5% all'85.3%), analogamente a quella complessiva, ovvero indipendente dalla età gestazionale, (dal 15.3% all'85.3%).

Il valore medio della sensibilità è del 67.3%; l'analisi per singolo tipo di malformazione evidenzia una sensibilità del 67% per le uropatie ostruttive, del 63.2% per la displasia renale, del 50% per l'agenesia renale (100% se bilaterale), del 75% nella sindrome di Prune belly e del 50% nelle altre anomalie del tratto urinario. L'effettuazione dell'indagine con ultrasuoni, quale esame di routine nel III trimestre, comporta un valore sovrapponibile della sensibilità complessiva (67.9%).

### 2.3 *La specificità dello screening ecografico delle anomalie dell'apparato urinario*

Lo studio condotto nei 60 centri partecipanti all'Eurofetus project ha evidenziato un 9.2% di falsi positivi (un solo caso su 256 falsi positivi ha comportato l'interruzione di gravidanza per una diagnosi di agenesia renale bilaterale non confermata al riscontro autoptico).<sup>30</sup>

Aggiungendo ai casi dei falsi positivi le 50 diagnosi rivelatesi erronee si ha 1 falso positivo ogni 11.8 veri positivi; l'idronefrosi costituisce la prima diagnosi tra i falsi positivi (1 falso positivo ogni 3.5 veri positivi).

Nel rapporto di Technology Assessment prima citato,<sup>27</sup> la specificità prima delle 24 settimane di età gestazionale e quella complessiva, indipendente dall'età gestazionale, è compresa tra valori del 99.9% e 100.0; non sono riportati i dati relativi al valore predittivo positivo.

## 3. Organizzazione dello screening

Allo stato attuale le indicazioni internazionali raccomandano l'effettuazione dello screening ecografico prenatale a tutte le donne prima delle 24 settimane di gravidanza; le prove di efficacia

non sono tali da raccomandare l'effettuazione dello screening nel terzo trimestre di gravidanza.<sup>33</sup>

Una linea guida dell'American College of Obstetrician and Gynecologists<sup>25</sup> raccomanda (sulla base di buone e consistenti prove di efficacia) l'indagine con ultrasuoni per la diagnosi delle anomalie fetali maggiori. L'epoca indicata, in assenza di specifiche indicazioni per l'effettuazione dell'esame nel primo trimestre, è a 18-20 settimane di età gestazionale (raccomandazione basata su consensus o commissione di esperti). I benefici e i limiti dell'esame dovrebbero essere discussi con la donna. Tale tipo di screening, se si decide di attuarlo, dovrebbe essere offerto a tutte le donne in quanto più del 90% dei nati con malformazione nascono da madri in cui vi è assenza di fattori di rischio.<sup>34</sup>

La situazione europea è caratterizzata da un'ampia variabilità per quanto riguarda la diffusione dello screening e, conseguentemente, dei risultati ottenuti. Uno studio svolto nell'ambito del progetto Eurocat evidenzia ampie differenze tra i diversi Paesi per quanto riguarda: la prevalenza, l'epoca della diagnosi, la sensibilità della diagnosi prenatale, il ricorso alla interruzione di gravidanza.<sup>35</sup>

La situazione italiana è caratterizzata da un ampio ricorso all'indagine ecografica in gravidanza. In Emilia Romagna solo il 3.0% delle donne non è stata sottoposta a tale esame, il 3.4% ha effettuato 1-2 ecografie, nel 49.2% il numero è

stato di 3-4 e il 44.5% ha effettuato più di 4 ecografie.<sup>36</sup>

Da segnalare il rischio di importanti perdite (dal 15% al 40%) al follow-up dei soggetti in cui è stata evidenziata una idronefrosi o pielectasia in epoca fetale.<sup>37,38</sup>

### 3.1 Sicurezza dello screening prenatale

Una revisione sistematica evidenzia la sicurezza (safety) dell'indagine prenatale con ultrasuoni; si segnala una debole associazione tra esposizione ad ultrasuoni e "non predominanza della mano destra nei nati maschi" (odds ratio 1.26; IC 95%: 1.03-1.54).<sup>39</sup>

### 3.2 Analisi costo efficacia dello screening prenatale

Una revisione sistematica relativa all'analisi costo-efficacia pratica (cost effectiveness) dello screening ecografico prenatale per la diagnosi di anomalie strutturali fetali evidenzia l'impossibilità di tale valutazione stante la scarsa qualità degli studi esistenti a tal riguardo.<sup>40</sup> In uno studio relativo alla realtà italiana, pubblicato successivamente a tale revisione, si calcola che l'istituzione di un modello di screening organizzato (rispetto alla dispersione che caratterizza molte realtà assistenziali) potrebbe determinare un aumento delle diagnosi prenatali (+10.7%) a fronte di una riduzione dei costi complessivi per donna esaminata (-20.7%) e dei costi per diagnosi di feto malformato (-28.4%).<sup>41</sup>

## **Commento**

*La valutazione dell'efficacia dello screening delle anomalie renali in epoca neonatale non può prescindere dai risultati dello screening ecografico effettuato nel corso della gravidanza.*

*L'effettuazione dell'indagine ecografica in gravidanza è prassi abituale, anche al di fuori di programmi strutturati di screening e interessa nella Regione Emilia Romagna la quasi totalità delle gravide.*

*La valutazione della presenza di anomalie dell'apparato urinario è caratterizzata da un valore di sensibilità (attorno a valori dell'80%) più elevato rispetto a quello rilevato per altre anomalie congenite. La buona sensibilità è accompagnata dalla presenza di falsi positivi: si stima 1 falso positivo ogni 11 veri positivi. Per lo più si tratta di quadri di dilatazione calico pelvica (idronefrosi: 1 falso positivo ogni 3.5 veri positivi).*

*Controversi i dati relativi a quanto la diagnosi prenatale delle uropatie possa influenzare gli esiti a distanza. Non sembra che la diagnosi prenatale possa determinare una riduzione significativa dei casi che evolvono verso l'insufficienza renale cronica in epoca giovanile. E' tuttavia da rilevare come una diagnosi prenatale possa garantire un miglior percorso assistenziale per le forme meno gravi.*

*E' necessario ottimizzare l'organizzazione dello screening prenatale garantendo l'esecuzione dello stesso da parte di professionisti con adeguate competenze e, in caso di rilievo di anomalie strutturali, la definizione di appropriati percorsi diagnostici e assistenziali, con particolare attenzione agli aspetti relativi alle competenze comunicative e di sostegno alla madre e alla coppia.*

## b. Screening ecografico effettuato in epoca neonatale

### 4. La condizione patologica da sottoporre a screening

#### 4.1 La prevalenza della condizione

La valutazione dell'efficacia dello screening neonatale delle uropatie, rispetto a quello svolto in epoca prenatale, deve necessariamente distinguere due condizioni: anomalie molto gravi, incompatibili con la vita o associate a grave disabilità, che se rilevate comportano spesso una interruzione della gravidanza, e altre anomalie. Nel primo caso (ad esempio: agenesia renale bilaterale, reni displasici)<sup>42,43</sup> è evidente la scarsa utilità dello screening neonatale, mentre nel secondo caso (ad esempio: reflusso vescico-ureterale, stenosi del giunto,..) il quesito cui deve rispondere questo Rapporto Tecnico è il valore aggiunto di un eventuale screening in epoca neonatale rispetto ai risultati di quello prenatale.

#### 4.1 Modificabilità della storia naturale ed esistenza di terapie efficaci

Il timore di complicanze a lungo termine (ipertensione, insufficienza renale cronica e terminale) secondari al danno cicatriziale post-infettivo e la convinzione dell'utilità della terapia medica (profilassi antibiotica per prevenire le infezioni urinarie) e chirurgica (intervento per riparare il reflusso vescico-ureterale) nel prevenire tali complicanze rappresentano il razionale per effettuare lo screening ecografico post-natale delle anomalie nefro-urologiche e i protocolli diagnostici in bambini con infezioni delle vie urinarie. Negli anni 60 sono comparse le prime segnalazioni delle gravi conseguenze a lungo termine delle infezioni delle vie urinarie sulla funzione renale: nel 1963 Steele riportava un follow-up di 11-27 anni di soggetti ricoverati da bambini per infezione urinaria, dei quali il 18% era morto e il 30% presentava Insufficienza renale cronica.<sup>44</sup> Nel 1973 entrava nell'uso comune della letteratura medica il termine nefropatia da reflusso, che implicava una stretta relazione causale tra pielonefrite, conseguente danno cicatriziale e reflusso vescico ureterale,<sup>45</sup> portando a protocolli diagnostico-terapeutici che prevedevano la ricerca radiologica delle anomalie urologiche nei bambini, l'uso della profilassi antibiotica e della correzione chirurgica del reflusso su larga scala.<sup>46,47</sup> Negli anni 80 l'uso sempre più frequente dell'ecografia prenatale ha permesso l'identificazione di un danno renale congenito, ipodisplasia renale, spesso associato a reflusso vescico ureterale,<sup>48</sup> riconoscendo un ruolo

sempre più importante al danno congenito nel determinismo dell'insufficienza renale cronica e ridimensionando il ruolo delle cicatrici post-infettive.

L'ipodisplasia renale è infatti un disordine congenito, caratterizzato da uno sviluppo anormale del rene e da un numero diminuito di nefroni, associato sempre più spesso a mutazioni di geni che codificano per fattori di trascrizione o cofattori che regolano processi critici dello sviluppo renale precoce.<sup>49,50</sup> Oltre a queste situazioni esiste un numero ridotto di ipodisplasie renali, associate ad ostruzione del tratto urinario (valvole dell'uretra posteriore, stenosi pielo-ureterale o uretero-vescicale), per le quali, oltre ad un difetto dell'embriogenesi, l'ostruzione produce un'inflammazione interstiziale e una fibrosi secondaria che influiscono negativamente sulla crescita del rene.<sup>51</sup>

Un importante contributo alla comprensione della storia naturale delle patologie del tratto urinario, soprattutto in termini di evoluzione verso l'esito più temuto, e cioè l'insufficienza renale, viene dal progetto Italkid.<sup>52</sup> Si tratta di un registro di popolazione prospettico, iniziato nel 1990 che ha gli obiettivi di: valutare l'epidemiologia dell'insufficienza renale cronica nell'infanzia, descrivere la storia naturale della malattia e identificare i fattori che ne influenzano il decorso. Sono stati reclutati 1.197 pazienti (803 maschi); l'incidenza media di insufficienza renale è di 12,1 casi per milione (range: 8,8-13,9) e la prevalenza 74,7 per milione; l'età media alla registrazione è di 6,9 anni ( $\pm 5,4$ ).

Le cause principali di insufficienza renale cronica sono la ipo-displasia associata alle malformazioni dell'apparato urinario (53,6%) e la ipo-displasia isolata (13,9%), mentre la malattia glomerulare rappresenta soltanto il 6,8%. Un declino rapido nella sopravvivenza renale si riscontra nel periodo puberale e postpuberale iniziale, portando quasi il 70% dei pazienti a insufficienza renale terminale all'età di 20 anni.

In un'analisi per valutare l'età alla diagnosi di insufficienza renale cronica e reflusso vescico ureterale l'Italkid ha dimostrato che la diagnosi è stata fatta in 144 maschi all'età mediana di 2 mesi, mentre per 43 femmine l'età mediana era di 9 mesi. Nel 40 % dei maschi l'insufficienza renale era presente già alla nascita, senza quindi precedenti infezioni, sottolineando la possibilità che il danno congenito sia più frequente nei maschi e che nelle femmine, nelle quali le cicatrici

post-infezione probabilmente hanno un peso maggiore.

A questi dati bisogna aggiungere la rivalutazione critica che è stata fatta sul ruolo della terapia medica e chirurgica nella prevenzione del danno renale post-infettivo. Due studi randomizzati e controllati negli anni 80, che hanno comparato l'uso della profilassi antibiotica alla correzione chirurgica del reflusso, non hanno dimostrato differenze nell'outcome primario (comparsa di cicatrici post-infettive) tra i due trattamenti.<sup>53,54</sup>

In questi ultimi 4 anni sono stati pubblicati 6 studi randomizzati e controllati sull'utilità della profilassi antibiotica nel prevenire le infezioni urinarie.<sup>55,56,57,58,59,60</sup> La valutazione di questi studi permette di concludere che, per i reflussi di basso grado (I-II) non è necessario eseguire la profilassi perché il rischio di reinfezioni è molto basso (3-8%) e la possibile protezione di scarsa utilità clinica, mentre per i reflussi di grado maggiore l'utilizzo dell'antibiotico come profilassi rimane per il momento appropriato soprattutto per le femmine.

Non è stato dimostrato che la diagnosi precoce di reflusso possa influire sulla vita futura e sulla prognosi del bambino. In particolare una revisione sistematica della letteratura, basata su 63 studi osservazionali (solo 10 prospettici) che hanno analizzato il ruolo dello screening per immagini (ecografia e scintigrafia) in caso di infezione delle vie urinarie, non evidenzia un significativo impatto di tale prassi sullo sviluppo di cicatrici renali (scars) ed esiti clinici.<sup>61</sup> Una seconda revisione sistematica, relativa a 73 studi, conferma tale dato.<sup>62</sup> Uno studio retrospettivo, condotto in Italia, su 119 casi di reflusso vescico-ureterale non supporta l'ipotesi che una diagnosi prenatale sia associata ad un miglioramento negli esiti a distanza.<sup>63</sup>

Per quanto riguarda l'idronefrosi una revisione dei dati di 20 registri delle malformazioni europee ha analizzato i dati di 3648 casi, con una prevalenza di 1.15 casi ogni 1000 concepiti (ampio range: 0.2-2.9).<sup>64</sup> I maschi costituiscono il 72% di tutti i casi. Nella maggior parte dei casi (86.0%) l'idronefrosi costituisce una malformazione renale isolata. Si osservano modeste variazioni nella frequenza di diagnosi post-natali tra i diversi Paesi a fronte di un'ampia variabilità osservata tra le diagnosi pre-natali (a seconda della possibilità di ricorrere alla stessa). Gli autori sottolineano il rischio di una sovra-diagnosi, e conseguente eccesso di interventi diagnostici di conferma e/o trattamenti, nelle realtà in cui vi è un maggiore ricorso alla diagnosi prenatale.

In conclusione dall'analisi della letteratura emerge che molta parte del danno renale è di origine congenita, avviene precocemente durante l'embriogenesi e non beneficia di terapia medico o

chirurgica. Esiste poi una piccola percentuale costituita da:

- reflussi vescico ureterali di elevato grado, che possono beneficiare della profilassi antibiotica;
- situazioni che hanno alla base una patologia ostruttiva delle vie urinarie che può beneficiare della terapia chirurgica.

Queste situazioni hanno una elevata probabilità di diagnosi prenatale o di estrinsecarsi clinicamente (infezioni delle vie urinarie, mitto non valido) in un periodo precoce della vita del bambino.

## 5. Il test di screening

Non esistono studi specifici relativi alla validità e riproducibilità del test ecografico in epoca neonatale.

Secondo uno studio prospettico, condotto in Giappone, l'utilizzo dei criteri diagnostici indicati dalla SFU permette di aumentare il valore predittivo dello screening (riduzione dei falsi positivi).<sup>65</sup> In tale studio sono stati sottoposti ad ecografia, ad un mese di vita, 2700 neonati; il 4.1% (112 bambini) presenta anomalie strutturali al primo esame; il controllo ecografico, effettuato utilizzando i criteri indicati dalla SFU, permette di individuare 18 nati (0.67%) con significative anomalie renali ed urinarie (stenosi del giunto, megauretere, rene ipoplasico e reflusso vescico-ureterale, rene con displasia). L'utilizzo dei criteri diagnostici indicati dalla SFU, in uno studio relativo a 2384 neonati sani, evidenzia, rispetto alla diagnosi di reflusso vescico-ureterale, una sensibilità del 62.2%, specificità del 36.1%, valore predittivo positivo dell'11.1% e negativo dell'88.2%.<sup>66</sup>

Poiché il neonato presenta oliguria nelle prime 24-48 ore, una dilatazione può non essere visualizzata nei primi giorni di vita; per evitare "falsi negativi" l'indagine con ultrasuoni dovrebbe essere effettuata dopo la prima settimana di vita. D'altra parte è necessario sottolineare come un esame condotto in epoca neonatale possa evidenziare delle ipercogenicità transitorie a carico delle piramidi midollari renali, senza alcun significato patologico (secondo uno studio, condotto in Italia, 73 casi su 1881 neonati, pari al 3.9%).<sup>67</sup>

Ulteriori studi sono auspicabile per valutare quanto l'introduzione dell'indagine ecografica tri-dimensionale possa permettere una migliore valutazione della pelvi renale e una maggiore riproducibilità e validità (sensibilità e specificità) dell'esame.<sup>68,69</sup>

## 6 Studi che confrontano i risultati dello screening prenatale e neonatale

Una serie di studi relativi allo screening neonatale non prevedono un confronto con i risultati della diagnosi prenatale negli stessi soggetti; tali studi vengono necessariamente esclusi dall'analisi.

E' necessario sottolineare come i pochi studi che effettuano tale confronto siano stati condotti solo in due Paesi (Italia e Austria); pubblicati, per lo più, su riviste secondarie e tutti, salvo uno, siano stati condotti negli anni '90. Tali dati evidenziano come l'efficacia dello screening neonatale non sia un tema oggetto di dibattito a livello internazionale; dibattito che sembra piuttosto centrato sulle modalità con cui aumentare la validità dello screening effettuato in epoca prenatale.

Tra gli studi che hanno confrontato i dati dello screening prenatale e neonatale:

- uno studio, condotto in Italia nel 1993,<sup>70</sup> ha evidenziato che a fronte dei 19 casi di patologie urologiche evidenziate in epoca prenatale (14 confermati in epoca post-natale), l'ecografia effettuata in epoca neonatale ha permesso la diagnosi di altri 30 casi (25 uropatie di cui 3 sottoposte a intervento chirurgico).

- un altro studio italiano, condotto nel 1996,<sup>71</sup> ha evidenziato come, rispetto a un'indagine prenatale risultata nella norma, lo screening neonatale evidenzia nello 0.9% dei 4130 soggetti una idronefrosi di grado significativo (diametro pelvico >15 mm)

- uno studio, condotto in Italia, nel 1998, ha evidenziato 51 casi di anomalie strutturali su 1342 neonati (3.8 %), 9 casi dei 51 (17.6%) sono stati diagnosticati in epoca post-natale.<sup>72</sup>

- uno studio, condotto in Austria nel 1997, ha confrontato i risultati dell'esame ecografico, in 1006 casi. In 45 casi di esame negativo in gravidanza si è riscontrato un diametro maggiore di 5 mm in epoca neonatale (1 caso di reflusso di III grado e 1 di uropatia ostruttiva).<sup>73</sup>

Gli autori sottolineano come tale dilatazione risulti transitoria e si abbia una normalizzazione del quadro in tutti i casi.

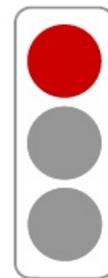
La qualità degli studi non è elevata, in particolare è carente la descrizione relativa alle modalità con cui è stata effettuata la diagnosi prenatale (centro di ecografia certificato versus indagine svolta da un libero professionista? epoca dell'indagine? standard di riferimento?). Variabile risulta la definizione di idronefrosi significativa. Carenti sono le informazioni relative al follow-up dei soggetti.

### Commento

*La valutazione della efficacia di uno screening delle anomalie urinarie deve necessariamente confrontarsi con alcuni aspetti:*

- *la frequenza delle uropatie (1.3-2.6‰), e la gravità di alcune di esse è tale da poter considerare la necessità di uno screening (indipendentemente dall'epoca di effettuazione);*
- *teoricamente la storia naturale delle patologie uro-nefrologiche è modificabile in quanto caratterizzata nella maggior parte dei casi da un periodo di latenza rispetto all'esordio dei sintomi;*
- *dall'analisi della letteratura emerge che molta parte del danno renale è di origine congenita, avviene precocemente durante l'embriogenesi e non beneficia di terapia medico o chirurgica. Esiste poi una percentuale costituita da: reflussi vescico ureterali di elevato grado, situazioni che hanno alla base una patologia ostruttiva delle vie urinarie che può beneficiare della terapia chirurgica.*
- *le prove di efficacia evidenziano che la diagnosi prenatale delle anomalie urinarie influenza solo parzialmente gli esiti a distanza. Stante che lo screening effettuato in epoca neonatale non comprenderebbe la maggior parte dei quadri più gravi (già diagnosticati) è ipotizzabile che la diagnosi in epoca neonatale, analogamente a quella prenatale, influenzerebbe solo in parte gli esiti.*

*Gli studi che hanno valutato qual è il valore aggiunto dello screening neonatale rispetto alle informazioni ottenute in epoca fetale sono pochi e di scarsa qualità. Non emergono prove di efficacia tali da suggerire l'effettuazione dello screening in epoca neonatale su una popolazione già sottoposta all'indagine in gravidanza.*



## 7. Caratteristiche del programma di screening

A fronte delle prove di efficacia che non supportano l'effettuazione di uno screening ecografico in epoca neonatale a tutta la popolazione, si pone il quesito se è ipotizzabile l'effettuazione dell'indagine su campioni di popolazione individuati sulla base di fattori di rischio.

La mancanza di studi clinici controllati non permette di valutare l'indicazione ad effettuare l'indagine ultrasonografica in fratelli e sorelle di bambini con un reflusso vescico-ureterale di grado elevato.<sup>74,75</sup>

Il riscontro di alcune anomalie all'esame obiettivo neonatale non costituisce un'indicazione ad effettuare uno screening selettivo della morfologia dell'apparato urinario in queste sottopopolazioni:

- *arteria ombelicale unica*. In uno studio retrospettivo relativo a 52 neonati con arteria ombelicale unica si rilevano anomalie in 5 soggetti: in 4 casi una lieve idronefrosi senza alcuna anomalia sottostante e in 1 caso una stenosi subpelvica.<sup>76</sup> Uno studio prospettico relativo a 33.067 neonati ha evidenziato 129 casi di arteria ombelicale unica isolata (4.1‰); solo 2 dei 122 soggetti (1.6%), sottoposti a controllo ecografico presentavano significative anomalie renali, con prevalenza simile a quella rilevata nella popolazione controllo.<sup>77</sup> I risultati di tali studi confermano quelli di una metanalisi condotta nel 1998 su 37 studi (11 condotti su aborti, morti fetali ed autopsie e 26 su nati vivi). L'incidenza di arteria ombelicale unica è dello 0.55% (IC 95%: 0.44-0.66) nei nati vivi. L'incidenza media di malformazioni congenite associate all'arteria ombelicale unica è del 27% (IC 95%: 21.6-32.3). In 7 dei 26 studi relativi ai nati vivi sono stati condotti approfondimenti urologici che hanno riguardato 204 neonati; 33 di questi presentano anomalie renali (18 di grado minore). Un'analisi costo benefici evidenzia che è necessario indagare 14 casi di arteria ombelicale unica per evidenziare un'anomalia renale; i vantaggi di tale conduzione appaiono discutibili alla luce del fatto che tali anomalie appaiono avere un follow-up privo di complicanze.<sup>78</sup>

- *appendici o fistole pre-auricolari*. In uno studio relativo a 17.286 neonati si sono evidenziati 108 casi di fistola o appendice pre-auricolare, 92 di questi sono stati sottoposti ad indagine ecografica a 1 e 3 mesi di vita (per il gruppo di controllo sono stati reclutati 95 nati sani privi di questa anomalia morfologica). Si è evidenziata una lieve pielectasia solo in 2 casi (2.2%) mentre un bambino presenta un calcolo renale. Nel gruppo di controllo sono stati evidenziati 3 casi di lieve pielectasia (3.1%).<sup>79</sup>
- *l'ipospadia* non è associata ad un significativo aumento di anomalie del tratto urinario;<sup>80</sup> il suo rilievo non costituisce quindi un'indicazione alla esecuzione di uno screening selettivo.

Lo screening ecografico non è indicato neppure nella popolazione costituita da bambini con stenosi ipertrofica del piloro. L'associazione tra tale condizione e maggiore frequenza di anomalie urologiche, suggerita da una serie di studi retrospettivi, non è stata confermata da uno studio prospettico che ha indagato 107 soggetti sottoposti a piloromiotomia; si è rilevata un'anomalia ecografica in 4 bambini (3 lievi idronefrosi a risoluzione spontanea e 1 caso di rene piccolo con funzionalità normale).<sup>81</sup>

Da sottolineare l'aumentata incidenza di anomalie del tratto urinario e renale in bambini con sindrome di Down.<sup>82</sup>

Più controversa, e meno studiata, appare l'eventuale associazione tra aumentata incidenza di uropatie neonatali ed esposizione all'uso di cocaina da parte della madre, rendendo discutibile uno screening per i nati da madri in questa condizione.<sup>83,84</sup>

## Commento

*Stante la precedente affermazione sulla mancanza di prove di efficacia che supportino lo screening in epoca neonatale è opportuno un impegno a migliorare l'efficacia pratica dello screening effettuato in epoca prenatale.*

*L'implementazione delle raccomandazioni delle Linee Guida e Società scientifiche, nonché una maggiore attenzione ad una comunicazione alla donna che faciliti una scelta informata e una riduzione degli effetti non desiderati (carico emotivo in caso di falsi positivi e falsi negativi), sono le priorità in cui operare nei singoli contesti.*

*Non vi sono elementi che suggeriscano uno screening selettivo in epoca neonatale per specifici fattori di rischio; sembra opportuno prendere in esame l'effettuazione dell'esame nei casi in cui la donna non sia stata sottoposta ad indagine ecografica in gravidanza.*



## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> EUROCAT Website Database: <http://www.bio-medical.co.uk/eurocatlive> (data uploaded 31/03/2009)
- <sup>2</sup> Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C; EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet.* 2005;48(2):131-44
- <sup>3</sup> Indagine sulle Malformazioni Congenite in Emilia Romagna (IMER). Rapporto annuale sulle malformazioni congenite – 2006. IMER Database URL: <http://www.unife.it>
- <sup>4</sup> Thomas DF. Prenatally diagnosed urinary tract abnormalities: long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13(3):189-95
- <sup>5</sup> Mure PY, Mouriquand P. Upper urinary tract dilatation: prenatal diagnosis, management and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13(3):152-63
- <sup>6</sup> Valentin L, Marsál K. Does the prenatal diagnosis of fetal urinary tract anomalies affect perinatal outcome? *Ann N Y Acad Sci.* 1998;847:59-73
- <sup>7</sup> Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(2):218-24
- <sup>8</sup> Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikström S. Prognostic factors of posterior urethral valves and the role of antenatal detection. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(8):874-9
- <sup>9</sup> Kousidis G, Thomas DF, Morgan H et al. The long-term outcome of prenatally detected posterior urethral valves: a 10 to 23-year follow-up study. *BJU Int.* 2008;102(8):1020-4
- <sup>10</sup> Hutton KA, Thomas DF, Arthur RJ et al. Prenatally detected posterior urethral valves: is gestational age at detection a predictor of outcome? *J Urol.* 1994;152:698-701
- <sup>11</sup> Shnorhavorian M, Lendvay TS, Cowan C, et al. Increased rates of pyeloplasty in the era of conservative management for ureteropelvic junction obstruction. A PHIS database study, presented to Section of Urology program for scientific sessions, AAP Meeting, Atlanta; 2006.
- <sup>12</sup> van der Heijden BJ, van Dijk PC, Verrier-Jones K, Jager KJ, Briggs JD. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(2):213-21
- <sup>13</sup> Ardissino G, Dacco V, Testa S et al. Italkid Project. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):e382-7
- <sup>14</sup> Elder JS. Guidelines for consideration for surgical repair of vesicoureteral reflux *Curr Opin Urol.* 2000;10(6):579-85
- <sup>15</sup> Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4.
- <sup>16</sup> Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol.* 1993;23(6):478-80
- <sup>17</sup> Corteville JE, Gray DL, Crane JP. Congenital hydronephrosis: correlation of fetal ultrasonographic findings with infant outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(2):384-
- <sup>18</sup> Chitty LS, Altman DG. Charts of fetal size: kidney and renal pelvis measurements. *Prenat Diagn.* 2003;23(11):891-7
- <sup>19</sup> Geelhoed JJ, Kleyburg-Linkers VE, Snijders SP et al. Reliability of renal ultrasound measurements in children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(7):1345-53
- <sup>20</sup> Levi S. Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. *Prenat Diagn.* 2002;22(4):285-95
- <sup>21</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 101: Ultrasonography in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 Pt 1):451-61
- <sup>22</sup> Goldberg JD. Routine screening for fetal anomalies: expectations. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004;31(1):35-50
- <sup>23</sup> Bricker L, Garcia J, Henderson J et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technol Assess.* 2000;4(16):i-vi, 1-193

- 24 Cunniff C; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Prenatal screening and diagnosis for pediatricians. *Pediatrics*. 2004;114(3):889-94
- 25 Levi S. Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. *Prenat Diagn*. 2002;22(4):285-95
- 26 Nikkilä A, Rydhstroem H, Källén B, Jörgensen C. Ultrasound screening for fetal anomalies in southern Sweden: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(6):688-93
- 27 Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(2):446-54
- 28 Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP, Frigoletto FD, McNellis D. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(2):392-9
- 29 Nakling J, Backe B. Routine ultrasound screening and detection of congenital anomalies outside a university setting. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(11):1042-8
- 30 Eurenus K, Axelsson O, Cnattingius S et al. Second trimester ultrasound screening performed by midwives; sensitivity for detection of fetal anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(2):98-104
- 31 Baronciani D, Scaglia C, Corchia C et al. Ultrasonography in pregnancy and fetal abnormalities: screening or diagnostic test? IPIMC 1986-1990 register data. *Indagine Policentrica Italiana sulle Malformazioni Congenite*. *Prenat Diagn*. 1995;15(12):1101-8
- 32 Grandjean H, Larroque D, Levi S. Sensitivity of routine ultrasound screening of pregnancies in the Eurofetus database. The Eurofetus Team. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;847:118-24
- 33 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care routine care for the healthy pregnant woman. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. March 2008. URL: <http://www.nice.org.uk/>
- 34 Long G, Sprigg A. A comparative study of routine versus selective fetal anomaly ultrasound scanning. *J Med Screen*. 1998;5(1):6-10
- 35 Garne E, Loane M, Dolk H et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(1):6-11
- 36 Regione Emilia-Romagna. La nascita in Emilia-Romagna. 5° Rapporto sui dati del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) - Anno 2007. Bologna: Regione Emilia-Romagna; 2008. URL: <http://www.saperidoc.it>
- 37 Cordero L, Nankervis CA, Oshaughnessy RW et al. Postnatal follow-up of antenatal hydronephrosis: a health-care challenge *J Perinatol*. 2009;29:382-7
- 38 Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006; 118: 586-93
- 39 Torloni MR, Vedmedovska N, et al on behalf of the ISUOG-WHO fetal growth study group. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):599-608
- 40 Roberts T, Henderson J, Mugford M et al. Antenatal ultrasound screening for fetal abnormalities: a systematic review of studies of cost and cost effectiveness. *BJOG*. 2002;109(1):44-56
- 41 Vanara F, Bergeretti F, Gaglioti P, Todros T. Economic evaluation of ultrasound screening options for structural fetal malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(6):633-9
- 42 Winyard P, Chitty LS. Dysplastic kidneys. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13(3):142-51.
- 43 Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4(6):312-25
- 44 Steele RE, Jr., Leadbetter GW, Jr., Crawford JD. Prognosis of Childhood Urinary-Tract Infection. The Current Status of Patients Hospitalized between 1940 and 1950. *N Engl J Med* 1963;269:883-9
- 45 Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973;1:132-41
- 46 Normand IC, Smellie JM. Prolonged Maintenance Chemotherapy in the Management of Urinary Infection in Childhood. *Br Med J* 1965;1:1023-6
- 47 Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1958;79:932-41
- 48 Reuss A, Wladimiroff JW, Niermeijer MF. Antenatal diagnosis of renal tract anomalies by ultrasound. *Pediatr Nephrol* 1987;1:546-52
- 49 Winyard P, Chitty LS. Dysplastic kidneys. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008 Jun;13(3):142-51
- 50 Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, Jankauskiené A, Mir S, Montini G, Peco-Antic A, Wühl E, Zurowska AM, Mehls O, Antignac C, Schaefer F, Salomon R. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol*. 2006 ;17(10):2864-70
- 51 Chevalier RL, Thornhill BA, Forbes MS, Kiley SC. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2010 Apr;25(4):687-97
- 52 Elder JS. Guidelines for consideration for surgical repair of vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol*. 2000;10(6):579-85
- 53 International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics*. 1981;67:392-400
- 54 Birmingham Reflux Study Group. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux: two years' observation in 96 children. *BMJ* 1983;287:171-4
- 55 Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-32
- 56 Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;179:674-9
- 57 Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121:e1489-94
- 58 Montini G, Rigon L, Zucchetto P, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122:1064-71
- 59 Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;361:1748-59

- 60 Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol* 2010;184:286-91
- 61 Dick PT, Feldman W. Routine diagnostic imaging for childhood urinary tract infections: a systematic overview. *J Pediatr*. 1996;128:15-22
- 62 Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, et al. Further investigation of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatrics* 2005 [www.biomedicalcentral.com/1471-2431/5/2](http://www.biomedicalcentral.com/1471-2431/5/2).)
- 63 Zaffanello M, Brugnara M, Cecchetto M et al. Renal involvement in children with vesicoureteral reflux: are prenatal detection and surgical approaches preventive? *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(4):330-6
- 64 Garne E, Loane M, and a EUROCAT Working Group. Congenital Hydronephrosis: prenatal diagnosis and epidemiology in Europe. *J Ped Urol* 2009;5:47-52
- 65 Yoshida J, Tsuchiya M, Tatsuma N, Murakami M. Mass screening for early detection of congenital kidney and urinary tract abnormalities in infancy. *Pediatr Int*. 2003;45(2):142-9
- 66 Tsai JD, Huang FY, Tsai TC. Asymptomatic vesicoureteral reflux detected by neonatal ultrasonographic screening. *Pediatr Nephrol* 1998;12(3):206-9
- 67 Khoory BJ, Andreis IA, Fino L, Fanos V. Transient hyperechogenicity of the renal medullary pyramids: incidence in the healthy term newborns. *Am J Perinatol* 1999;16(9):463-8
- 68 Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, Hop WC et al. Reliability of three-dimensional sonographic measurements in early pregnancy using virtual reality. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(7):910-6
- 69 Duin LK, Willekes C, Vossen M et al. Reproducibility of fetal renal pelvis volume measurement using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(6):657-61
- 70 Baroncelli PG, Zanolini C, Del Piano A et al. Screening of urologic pathology in newborns with prenatal and postnatal echography. *Pediatr Med Chir*. 1993;15(1):23-7
- 71 Beseghi U, Chiossi C, Bonacini G et al. Ultrasound screening of urinary malformations in 'normal' newborns. *Eur Urol* 1996;30(1):108-11
- 72 Fasolato V, Poloniato A, Bianchi C et al. Feto-neonatal ultrasonography to detect renal abnormalities: evaluation of 1 year screening. *Am J Perinatol* 1998;15(3):161-4
- 73 Dremsek PA, Gindl K, Voitl P et al. Renal pyelectasis in fetuses and neonates: diagnostic value of renal pelvis diameter in pre- and postnatal sonographic screening. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(4):1017-9
- 74 MacNeily AE, Afshar K. Screening asymptomatic siblings for vesicoureteral reflux: sound science or religious rhetoric? *Can J Urol*. 2006;13:3309-16
- 75 Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol*. 2010 Jul 20.
- 76 Doornebal N, de Vries TW, Bos AF, de Vries NK. Screening infants with an isolated single umbilical artery for renal anomalies: nonsense? *Early Hum Dev*. 2007;83(9):567-70
- 77 Deshpande SA, Jog SM, Watson H, Gornall A. Do babies with isolated single umbilical artery need routine postnatal renal ultrasonography? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Jan 8. [Epub ahead of print]
- 78 Thummala MR, Raju TN, Langenberg P. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 1998;33(4):580-5
- 79 Kugelman A, Tubi A, Bader D, Chemo M, Dabbah H. Pre-auricular tags and pits in the newborn: the role of renal ultrasonography. *J Pediatr*. 2002;141(3):388-91
- 80 Cerasaro TS, Brock WA, Kaplan GW. Upper urinary tract anomalies associated with congenital hypospadias: is screening necessary? *J Urol*. 1986;135:537-8
- 81 Cascio S, Siddiqui MM, Barrett AM. Is screening ultrasound of the urinary tract indicated in infants with hypertrophic pyloric stenosis? *Acta Paediatr*. 2005;94(1):23-5
- 82 Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2009;124:e615-21
- 83 Battin M, Albersheim S, Newman D. Congenital genitourinary tract abnormalities following cocaine exposure in utero. *Am J Perinatol*. 1995;12(6):425-8
- 84 Gottbrath-Flaherty EK, Agrawal R, Thaker V et al. Urinary tract infections in cocaine-exposed infants. *J Perinatol*. 1995;15(3):203-7