

Infección del tracto urinario

Rosanna Lagos Z.¹; Inés Bravo L.²

Urinary tract infections

During the past ten years, new concepts on host-parasite interaction have allowed better understanding of the pathogenesis of urinary tract infections (UTI). In addition, significant progress has been achieved with the development of new methods for differentiating upper and lower UTI. This review is intended to discuss current information about virulence factors of *Escherichia coli*, host genetic risk markers associated to recurrence and complications, and new diagnostic tools for localizing the anatomic place of urinary tract infections.

(Key words: urinary tract infections, *E. coli*, virulence factors, host factors.)

El término infección del tracto urinario (ITU) comprende un grupo heterogéneo de entidades clínicas acompañadas de bacteriuria y leucocituria, cuyos pronósticos y manifestaciones sintomáticas varían de acuerdo al sitio anatómico comprometido. La importancia epidemiológica de estas enfermedades queda en evidencia en numerosos estudios extranjeros que demuestran su alta incidencia, particularmente en mujeres y niños. Asimismo, y aun de mayor relevancia, es que los pacientes con ITU que compromete el parénquima renal —pielonefritis aguda (PNA)— están expuestos a elevado riesgo de recurrencias, cicatrices renales e hipertensión arterial: aunque la insuficiencia renal crónica es una complicación rara, la elevada incidencia de ITU determina que estas enfermedades figuren entre las primeras causas de insuficiencia renal terminal, a cualquier edad.

En consideración a estos hechos, la investigación básica y clínica en este campo se ha dirigido hacia la detección de elementos que condicionan o se asocian al desarrollo de complicaciones y que permitan identificar, entre el total de individuos con bacteriuria, a aquellos en los que es necesario concentrar mayor cantidad de recursos de atención médica. Esos estudios se han canalizado fundamentalmente al desarrollo de técnicas destinadas a perfeccionar la localización clínica de la infección, identificar marca-

dores de riesgo en el huésped e investigar factores de virulencia bacterianos. El propósito de esta revisión es exponer y comentar la información más relevante recopilada durante los últimos 10 años en torno a estos tres aspectos.

Sitio anatómico de la infección

El diagnóstico de localización de la ITU tiene implicancias en el tratamiento, estudio y pronóstico de la enfermedad. La necesidad de reconocer acertada y precozmente los casos de PNA radica en las evidencias que demuestran la asociación de cicatriz renal, signo no siempre seguro de infección del parénquima, con el desarrollo ulterior de afecciones crónicas. Winberg¹ estudió la evolución a largo plazo de niños que presentaron PNA complicada con cicatriz renal; sus observaciones ilustran de manera elocuente estas asociaciones: al cabo de 30 años, 23% de los pacientes presentaban hipertensión arterial, 10% tenían insuficiencia renal terminal y otro 23% habían requerido nefrectomía unilateral. Además, 13% de las niñas que se embarazaron cursaron con toxemia severa. En seguimientos del mismo tipo, otros autores han informado de resultados similares²⁻⁶.

La evaluación de pruebas destinadas a identificar el lugar de la ITU invariablemente tropieza con la carencia de un "patrón de oro" capaz de reconocer todos los casos de infecciones altas. En su defecto, y aunque la cicatriz renal se produce en no más de 10% de los episodios de

1. Servicio de Pediatría, Hospital Roberto del Río.
2. Universidad de Chile, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Campus Norte.

PNA, los primeros estudios la utilizaron de referencia para analizar la utilidad de signos clínicos y de laboratorio, como indicadores de ITU alto, en función de la asociación de aquéllos con el desarrollo de cicatriz renal o como predictores de su aparición. Así, quedó establecido que la fiebre, el dolor lumbar, los signos clínicos de compromiso sistémico y las alteraciones de laboratorio propias de la respuesta de fase aguda—leucocitosis, neutrofilia, aumentos de la velocidad de eritrosedimentación (VHS) y de la proteína C reactiva (PCR)— son significativamente más frecuentes entre los pacientes con ITU que desarrollan recurrencias y cicatriz renal^{7, 8}. Aunque accesibles, estos parámetros se han demostrado insuficientes para detectar todos los casos de PNA, inconveniente que adquiere particular relevancia en niños pequeños, en quienes la frecuencia de PNA sería subestimada, debido a las manifestaciones inespecíficas de la enfermedad⁹. Por otra parte, estudios clínicos¹⁰ y experimentales¹¹ demuestran que la vulnerabilidad renal a la agresión de las pielonefritis aumenta en forma directamente proporcional con la tardanza del tratamiento e inversamente con la edad, pues la probabilidad de desarrollar cicatriz renal alcanza su máximo durante el primer año de vida y decrece muy significativamente después de los siete años¹². Por su parte, la edad es una determinante crítica en el daño funcional renal secundario a ITU¹³.

En base a las alteraciones funcionales observadas durante la PNA, se ha sugerido que la capacidad de concentración renal puede ser utilizada como prueba específica y sensible en el diagnóstico diferencial de infecciones altas y bajas. El método de estudio fue simplificado por Aronson¹⁴, quien señaló que los inconvenientes y riesgos de la prueba de concentración se han reducido notablemente gracias a la disponibilidad de un análogo sintético de la hormona antidiurética (1-deamino-8-D-arginina vasopresina, DDAVP).

Más recientemente, la cintigrafía con ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio (Tc-DMSA), basada en la afinidad de este compuesto por las células tubulares, ha sido propuesta como un examen de alto rendimiento, tanto en el diagnóstico de localización de la ITU como en la pesquisa de lesiones cicatrizales. Los resultados de dos importantes estudios experimentales^{15, 16} coinciden en demostrar que, durante la fase aguda de la enfermedad, es posible observar zonas

hipocaptantes en más de 85% de los casos de PNA histológicamente comprobados. En el terreno clínico, se ha señalado que la disminución global de captación y diferencias de captación superiores a 12% entre ambos riñones reflejan la existencia de áreas de isquemia y que estos hallazgos se encuentran fuertemente asociados a los signos clásicos de PNA¹⁷. De manera semejante, después de cursada la infección, la sensibilidad del Tc-DMSA para detectar lesiones cicatrizales superaría a la del estudio radiológico convencional, reduciendo, además, la irradiación requerida para tal estudio^{17, 18}. Como limitaciones del procedimiento se ha señalado que la recuperación de las anomalías funcionales puede tardar hasta 4 meses y, por consiguiente, el diagnóstico de cicatriz renal no puede fundamentarse en el hallazgo de áreas de baja captación cuando el estudio con DMSA ha sido realizado antes de este plazo¹⁷. Por otra parte, la correlación con la histopatología renal^{15, 16} ha revelado que la sensibilidad del cintigrama decrece significativamente cuando la magnitud del compromiso cortical renal es inferior a 15%.

Por último, se ha postulado que la excreción urinaria de enzimas lisosomales traduce infección del parénquima renal, por lo que la presencia de las mismas en la orina podría ser de ayuda en el diagnóstico de la ubicación de la ITU; entre ellas, la N-acetil-B-D-glucosaminidasa (NAG) ha concentrado el interés, debido a que posee características que facilitan su medición¹⁹. Se ha encontrado eliminación elevada de NAG en pacientes con signos clínicos y de laboratorio de PNA, en tanto que los valores de la enzima fueron normales en la mayoría de los niños con cistitis^{20, 21}. Otros autores, por el contrario, observaron excreción aumentada de NAG en 27% de los niños con signos de infección baja, señalando que tales pacientes tenían evidencia de reflujo vesicoureteral, concluyendo que NAG no es útil para el diagnóstico de localización de la ITU, pero que permitiría identificar pacientes con cistitis que requieren estudio radiológico¹⁹.

Factores de patogenicidad para la vía urinaria

Puesto que *Eschechiria coli* es el agente más frecuentemente identificado en ITU, esta revi-

sión sólo hará mención a la información relacionada con este patógeno.

Varios estudios epidemiológicos realizados en niños en la década de los 70 permitieron suponer una correlación entre las características de la cepa infectante y la forma de presentación de la ITU. Las cepas de *E. coli* aisladas de niñas con bacteriuria asintomática eran más frecuentemente autoaglutinables y sensibles a la actividad bactericida del suero que las recuperadas de pacientes con PNA, y los serotipos OKH se distribuían de manera desigual entre las cepas causantes de PNA, cistitis y colonización del intestino grueso^{22, 23}. Posteriormente se caracterizaron clones pielonefritogénicos^{24, 25}, que pertenecen a un número limitado de serotipos OKH²⁶ y de tipos alelomórficos de enzimas^{27, 28}; frecuentemente poseen resistencia a la actividad bactericida del suero y producen hemolisinas y aerobactinas. Aunque útiles como marcadores epidemiológicos, el rol específico de estos rasgos fenotípicos en la patogenia de la ITU es difícil de evaluar, puesto que las cepas aisladas frecuentemente coexpresan varios de ellos y los clones asociados a uno u otro patrón de enfermedad difieren en más de uno de estos rasgos. Por ejemplo, ni la resistencia a la actividad bactericida del suero ni la producción de hemolisinas se correlaciona con la forma clínica de ITU²⁹ y la expresión de aerobactinas se encuentra frecuentemente asociada a la producción de adhesinas P³⁰.

Svamborg y cols. demostraron que había correlación directa entre la intensidad de adherencia a células epiteliales y severidad de la ITU^{31, 32}, lo que ha sido confirmado posteriormente en pacientes de todas las edades³³⁻³⁵. En contraste con los primeros factores mencionados, cuyo mecanismo patogénico es incierto, la adhesión a células de huésped es una fase común e indispensable en la etiopatogenia de muchas enfermedades infecciosas; por este motivo, el estudio de las adhesinas ha concentrado gran parte de la investigación en torno a factores de urovirulencia. El estado actual del conocimiento referente a las principales adhesinas de *E. coli* ha sido resumido en publicaciones recientes^{36, 37}.

Las adhesinas de *E. coli* han sido clasificadas en 3 categorías: tipo 1, P y X³⁶. La expresión de adhesinas tipo 1, característica constante y, al parecer, imprescindible para la colonización intestinal, es menos frecuente entre *E. coli* de

origen urinario y parece no estar relacionada en forma directa con la patogenia de la ITU. La adhesión dependiente de esta fimbria es mediada por α -D-manosa y detectable mediante hemaglutinación manosa-sensible de glóbulos rojos de cobayo.

La adhesina P, en cambio, es reconocida como el indicador más relevante y característico de virulencia, en el aparato urinario, de las cepas causantes de PNA. Actualmente se dispone de abundante información sobre la estructura y genética de esta fimbria y se sabe que, en la mayoría de los casos, su receptor específico es la molécula α -D-galactosil-(1- \rightarrow 4)- β -D-galactopiranososa (Gal-Gal), presente en los glicolípidos de glóbulos rojos y células uroepiteliales de individuos con grupo sanguíneo P1^{38, 39}. También se ha documentado que ciertos antígenos del grupo M podrían actuar como receptores para esta adhesina⁴⁰.

El rol patogénico de la adhesina P ha sido ampliamente evaluado en función de su asociación con ITU alto^{33-37, 41, 42}. Al respecto, ha habido consenso en reconocer su participación en la génesis de la PNA, presumiblemente favoreciendo la colonización ascendente de las vías urinarias. Además, se ha demostrado que las cepas Gal-Gal positivas inducen una respuesta inflamatoria de mayor intensidad, postulándose que la adhesión a células epiteliales facilitaría la presentación de componentes bacterianos que promueven la respuesta inflamatoria^{43, 44}.

Otros estudios han analizado la frecuencia de cicatriz renal y reflujo vesicoureteral en función de este factor de virulencia; en este sentido, los resultados han sido menos coincidentes: después del primer episodio de PNA en varones el desarrollo de cicatriz renal fue significativamente mayor entre los niños infectados por cepas Gal-Gal negativas que entre los pacientes en los que se aisló *E. coli*, productor de adhesinas P, diferencia no explicable sólo por mayor frecuencia de casos con reflujo vesicoureteral en el primer grupo, concluyéndose que, en esta situación, la identificación de una cepa Gal-Gal negativa predice el desarrollo de cicatriz renal y obliga a realizar estudios para investigar reflujo o malformaciones⁴⁵. En trabajos realizados en niñas con PN recurrente también se encontró mayor porcentaje de cepas Gal-Gal negativas entre las pacientes que desarrollaron cicatriz renal^{41, 42}. En contraste con los resultados citados, otros autores encon-

traron diferencias en la frecuencia de cepas Gal-Gal negativas aisladas de pacientes con y sin reflujo o malformaciones de las vías urinarias^{36, 46, 47}.

En suma, si bien existe consenso en que la adhesina P es un factor decisivo en la virulencia, en la vía urinaria, de *E. coli* y en admitir su rol en la génesis de la PNA, su participación en el desarrollo de cicatriz renal y recurrencia de la infección no ha sido suficientemente esclarecida; por consiguiente, la utilidad de investigarlas en las cepas de pacientes con ITU está aún en discusión. La importancia de la fimbria P de *E. coli*, como antígeno inmunizador para prevenir las ITU, ha comenzado a estudiarse recientemente. Los resultados experimentales sugieren esta posibilidad^{48, 49} y permiten esperar que durante los próximos años aumente el interés de los investigadores en desarrollo de vacunas.

Otro componente con estructura de fimbria, más recientemente descrita, es la adhesina F, muy relacionada genética y morfológicamente con la P, también capaz de producir hemaglutinación en presencia de manosa. Ella "reconoce", en forma específica, al antígeno de Forssman, abundante en los glóbulos rojos de cordero e identificado también en la pelvis renal humana. El receptor para esta adhesina es la galactosa-N-acetil- α (1- > 3) galactosa-N-acetil y su expresión fenotípica es detectable mediante hemaglutinación manosa-resistente de glóbulos rojos de cordero. La coexpresión de adhesinas F y P es significativamente más frecuente en *E. coli* aislados de pacientes con pielonefritis, que en cepas fecales o de pacientes con ITU bajo^{36, 50}. La sola presencia de adhesinas pareciera no conferir virulencia para la vía urinaria a las cepas de *E. coli*, ya que este rasgo fenotípico aislado sería más frecuente en las bacterias fecales³⁶.

Por último, se ha llamado adhesinas X a un grupo heterogéneo de estructuras sin aspecto de fimbrias, capaces de producir aglutinación manosa-resistente de glóbulos rojos humanos carentes de antígeno P1 y cuyos receptores específicos no han sido identificados^{36, 51}. A este grupo pertenecen adhesinas dependientes de operaciones no relacionados entre sí, uno de los cuales, el operón "afal", codifica para una adhesina capaz de conferir adherencia a células uroepiteliales humanas^{48, 52, 53}. Al comparar la distribución fenotípica de adhesinas X y de secuencias gené-

ticas homólogas a este operón en cepas fecales, de PNA y de ITU bajo, la frecuencia de cepas afal positivas y productoras de adhesina X es significativamente mayor entre las aisladas de pacientes con cistitis; sin embargo, una proporción importante de las cepas que hibridaron con la sonda genética pasó desapercibida por la prueba de hemaglutinación y viceversa, fenómeno que, según los autores, sería evidencia de la heterogeneidad genética y fenotípica de este grupo de adhesinas³⁶. En contraste con la alta frecuencia de coexpresión de las adhesinas P y F, no se observó que las adhesinas X se relacionaran con la presencia de otras.

Factores de susceptibilidad en el huésped

Los eventos subsecuentes a la colonización, y que permiten la infección del uroepitelio, son determinados tanto por la virulencia del germen como por los mecanismos de defensa del huésped. Entre estos últimos, son fundamentales la indemnidad estructural, dinámica y funcional de la vía urinaria, cuyas alteraciones favorecen las ITU aún por gérmenes de poca virulencia. Es así como las uropatías obstructivas, las anomalías funcionales de la vejiga y el reflujo vesicoureteral son factores reconocidamente asociados a las infecciones del tracto urinario, sus recurrencias, tendencia a la formación de cicatrices renales y evolución hacia la insuficiencia renal crónica. Debido a la amplia difusión de que han sido objeto, en esta revisión no se mencionarán estos factores.

Durante la última década se ha prestado especial atención a un conjunto de características genéticas del huésped como posibles indicadores de su susceptibilidad a ITU, forma de evolución y complicaciones. Entre ellos, los mejor estudiados han sido los grupos sanguíneos clásicos, el grupo sanguíneo P y el estado secretor.

Cruz-Coke fue el primero en demostrar una relación entre susceptibilidad a las ITU y grupo sanguíneo B⁵⁴. Más tarde, Ratmer confirmó esta observación y agregó que este rasgo genético se asocia a infecciones crónicas del riñón⁵⁵, sugiriendo la participación de isoaglutininas en este fenómeno de selección.

Puesto que en el grupo sanguíneo P se han identificado antígenos que son reconocidos de modo específico por las fimbrias P de *E. coli* varios estudios han analizado su asociación con ITU.

En uno se encontró 97% de portadores de grupo P1 entre niños con pielonefritis recurrente, en una población con 75% de prevalencia de ese marcador sanguíneo⁵⁶. En otra agrupación con 31% de prevalencia de P1, este rasgo genético se detectó en 50% de los niños con ITU recurrentes y 62% de los niños con ITU febril⁵⁷. En ambos casos se concluyó que la frecuencia de grupo P1 es significativamente más alta en individuos con PNA y recurrente, aún en ausencia de reflujo y malformaciones.

El estado secretor se define como la capacidad de secretar formas hidrosolubles de los antígenos de los grupos sanguíneos a los fluidos corporales. Se postula que la presencia de antígenos libres en la orina bloquearía los sitios de unión específica de la bacteria, impidiendo su adherencia a la célula epitelial. Se ha demostrado aumento de la frecuencia de individuos no secretores sólo entre los pacientes con PN recurrente complicada de cicatriz renal⁴¹. Otros también encontraron esta asociación en pacientes con ITU recurrente, con o sin evidencias de cicatriz renal⁵⁸ y, por último, algunos se refieren a la relación entre estado no secretor e ITU, sin mencionar localización ni complicaciones⁵⁹.

Comentario

Las infecciones del tracto urinario y sus complicaciones son de alta prevalencia, afectan por igual a individuos de áreas geográficas y condiciones socioeconómicas diversas y, en consecuencia, son un tema de permanente interés para investigadores clínicos y básicos.

En el terreno clínico, los progresos más relevantes conseguidos durante los últimos 10 años consisten en el desarrollo de métodos de estudio destinados a precisar la ubicación anatómica de la ITU. Los trabajos experimentales coinciden en indicar que la prueba de concentración renal con DDAVP y el estudio con Tc-DMSA son las pruebas no invasivas más sensibles y específicas para el diagnóstico de PNA. Pese a ello, las posibilidades de evaluar su utilidad clínica y de comparar el rendimiento de estas pruebas entre sí se ven aún dificultadas por las limitaciones señaladas al comienzo de esta revisión. A nuestro juicio, la información revisada señala, por una parte, que la aplicación de dichos métodos de diagnóstico es del todo deseable cuando la evaluación de pacientes con ITU involucra objeti-

vos de investigación, pero se requiere de más información, en nuevos estudios, para decidir sobre las ventajas que ofrecen sobre los métodos clásicos, en la investigación rutinaria de la localización anatómica de la ITU. La medición de enzimas en la orina, cuyo valor es aún controvertido, se insinúa como una alternativa atractiva, particularmente en términos de simplicidad y costo.

Se ha avanzado de manera significativa en la comprensión de los factores que participan en la interacción entre el huésped y el agente infeccioso, cuyo resultado determina la forma de presentación de la enfermedad. El conocimiento alcanzado respecto del principal factor de virulencia de *Escherichia coli* para la vía urinaria, la fimbria P, permite suponer que en los próximos años se intensificará la investigación, ya iniciada, en torno al desarrollo de vacunas para prevenir la ITU.

Resumen

Durante los últimos 10 años se han incorporado nuevos conceptos al conocimiento de la patogenia de las infecciones del tracto urinario (ITU), y se han perfeccionado métodos de estudio que permiten mejor valoración clínica de los pacientes con estas afecciones. En esta revisión se analiza la información relativa a factores de la virulencia de *E. coli* en el tracto urinario y sobre marcadores genéticos del huésped como posibles indicadores de riesgo de recurrencia y complicaciones. También se revisaron algunas de las posibilidades que ofrecen, en el terreno clínico, los procedimientos diagnósticos recientemente propuestos para determinar el nivel anatómico de la infección.

(Palabras clave: infección del tracto urinario, *E. coli*, factores de virulencia, factores del huésped.)

Referencias

1. Winberg, J.; Jacobson, S.; Eklof, O. et al.: Development of hypertension and uremia following childhood pyelonephritis. 30 years follow up. Abstract 4005: VIII Congress of the International Pediatric Nephrology Association. Toronto, August-Sept. 1989.
2. Winberg, J.; Bollgren, I.; Kallenius, C. et al.: Clinical pyelonephritis and focal renal scarring. A selected review of pathogenesis, prevention and prognosis. *Ped Clin N Am* 1982; 29: 801-814.

3. Winter, A.L.; Hardy, B.E.; Alton, D.J. et al.: Acquired renal scars in children. *J Urol* 1983; 129: 1190-1194.
4. Marild, S.; Hellström, M.; Jacobsen, B. et al.: Kidney size and growth in relation to acquisition of renal damage following acute childhood pyelonephritis. Abstract 21.007: VIII Congress of the International Pediatric Nephrology Association. Toronto, August-Sept. 1989.
5. Neumann, C.G.; Pryles, C.V.: Pyelonephritis in infants and children. Autopsy experience at the Boston City Hospital 1933-1960. *Am J Dis Child* 1962; 104: 215-229.
6. Gillenwater, J.Y.; Harrison, R.B.; Kunin, C.M.: Natural history of bacteriuria in school girls. A long term case-control follow up. *N Engl J Med* 1979; 301: 396-399.
7. Pylkkanen, J.; Vilksa, J.; Koskimies, O.: The value of level diagnosis of childhood urinary tract infections. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 879-893.
8. Sheldon, C.A.; Gonzales, R.: Differentiation of upper and lower urinary tract infections: How and when? *Med Clin North Am* 1984; 68: 321-333.
9. Jodal, U.; Winberg, I.: Management of children unobstructed urinary tract infection. *Ped Nephrol* 1987; 1: 647-656.
10. Miller, T.; Phillips, S.: Pyelonephritis: the relationship between infection, renal scarring and antimicrobial therapy. *Kid Int* 1981; 19: 652-654.
11. Slotki, I.N.; Asher, A.W.: Prevention of scarring in experimental pyelonephritis in the rat by early antibiotic therapy. *Nephron* 1982; 30: 262-268.
12. Smellie, J.M.; Ramsley, P.G.; Normand, I.C.S. et al.: Development of new scars: A collaborative study. *Br Med J* 1985; 290: 1957-1960.
13. Berg, U.B.; Johansson, S.B.: Age as a main determinant of renal functional damage in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1983; 58: 963-969.
14. Aronson, A.S.; Svenningsen, N.W.: DDAVP for estimation of renal concentrating capacity in infants and children. *Arch Dis Child* 1974; 49: 654-659.
15. Risdon, R.A.; Parkhouse, H.F.; Godley, M.L. et al.: ^{99m}Tc-Dimercaptosuccinic acid renal imaging in the detection of acute pyelonephritis. Abstract S3-Q1. Presentado a: VIII Congress of International Pediatric Nephrology Association. Toronto, August-Sept., 1989.
16. Wikstad, I.; Hannerz, L.; Karlsson, A.; Eklof, A.-Ch.; Olling, S.; Aperia, A.: ^{99m}Tc-Dimercaptosuccinic acid scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis in rats *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 331-334.
17. Tappin, D.M.; Murphy, A.V.; Mocan, H. et al.: A prospective study of children with first acute symptomatic *E. coli* urinary tract infection. Early ^{99m}Tc-Dimercaptosuccinic acid scan appearances. *Acta Paediatr Scand*; 1989; 78: 923-929.
18. Rosemberg, A.R.; Wilson, M.F.; Rossleigh, M.A.; Elison, B.; Cajil, S.; Khill, S.; Farnsworth, R.H.: DMSA Scanning in infants - A Retrospective Study. Abstract 21.004: VIII Congress of the International Pediatric Nephrology Association. Toronto, August-Sept. 1989.
19. Johnson, C.E.; Vacca, Ch.U.; Farlar, D.: Urinary N-acetyl-B-Glucosaminidase and the selection of children for Radiologic Evaluation After Urinary Tract Infection. *Ped* 1990; 86: 211-216.
20. Vigano, A.; Assael, B.M.; Dalla Villa, A. et al.: N-Acetyl-B-D-Glucosaminidase (NAG) and NAG Isoenzymes in children with upper and lower urinary tract infections. *Clin Chim Acta* 1983; 297-304.
21. Jewkes, F.E.M.; Gupta, S.C.; Price, D.A.; Houston, I.B.; Postlethwaite, R.J.: Evaluation of Dimercaptosuccinic acid scanning and measurement of urinary proteins in the diagnosis of upper urinary tract infection. Abstract 21.003: VIII Congress of the International Pediatric Nephrology Association. Toronto, August-Sept. 1989.
22. Lindin-Janson, G.; Hanson, L.A.; Kaisjer, B. et al.: Comparisson of *Escherichia coli* from bacteriuric patients with those from faeces of healthy school children. *J Infect Dis* 1977; 163: 346-353.
23. Olin, S.; Hanson, L.A.; Holmgren, J. et al.: The bactericidal effect of normal human serum on *E. coli* from normals and from patients with UTI. *Infection* 1973; 1: 24-28.
24. Atchman, M.; Kusecek, B. et al.: Six widespread bacterial clones among *Eschechiria coli* K1 isolates. *Infect Immun* 1983; 39: 315-335.
25. Vaisanen-Rhen, V.; Elo, J.; Vaisanen, E. et al.: P-fimbriated clones among uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Infect Immun* 1984; 43: 149-155.
26. Orskov, F.; Orskov, I.: Summary of a workshop on the clone concept in the epidemiology, taxonomy and evolution of the *Enterobacteriaceae* and other bacteria. *J Infect Dis* 1983; 148: 346-357.
27. Caugant, D.A.: Enzyme polymorphism in *Escherichia coli*: Genetic structure of intestinal populations: Relationship with urinary tract infection strains and with Shighella. Academic Thesis, University of Goteborg, Goteborg, Sweden, 1983.
28. Caugant, D.A.; Levin, B.R.; Lindin-Janson, G. et al.: Genetic diversity and relationships among strains of *Escherichia coli* in the intestine and those causing urinary tract infections. *Progr Allergy* 1983; 33: 203-227.
29. Orskov, I.; Svanborg, E.C.; Orskov, F.: Aerobactin production of serotyped *Escherichia coli* from urinary tract infections. *Med Microbiol Immunol* 1988; 177: 9-14.
30. Jacobson, S.H.; Hammarlind, M.; Liderfeldt, J.K. et al.: Incidence of aerobactin positive *Escherichia coli* strains in patients with symptomatic Urinary Tract Infection. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis* 1988; 7: 630-634.
31. Svanborg, E.; Hanson, L.A.; Jodal, U. et al.: Variable adherence to normal urinary tract epithelial cells of *Escherichia coli* strains associated with various forms of urinary tract infections. *Lancet* 1976; 2: 490-492.
32. Svanborg, E.; Ericksson, B.; Hanson, L.A. et al.: Adhesion to normal human uroepithelial cells of

- E. coli* of children with various forms of urinary tract infections. *J Pediatr* 1978; 93: 398-403.
33. Kallenius, G.; Svensson, S.B.; Hultberg, H.: Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Lancet* 1981; 2: 1369-1372.
 34. Stenqvist K.; Sandberg, T.; Lindin-Janson, G. et al.: Virulence factors of *E. coli* urinary isolates from pregnant women. *J Infect Dis* 1987; 156: 870-877.
 35. Sandberg, T.; Kaisjer, B.; Lindin-Janson, K. et al.: Virulence of *Escherichia coli* in relation to host factors in women with symptomatic urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1471-1476.
 36. Arthur, M.; Johnson, C.E.; Rubin, R.H. et al.: Molecular epidemiology of adhesin and hemolysin virulence factors among uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1989; 57: 303-313.
 37. Arthur, M.; Campanelli, C.; Arbeit, R.D. et al.: Structure and copy number of gene clusters related to the pap P-adhesine operon of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1989; 57: 314-321.
 38. Lefler, H.; Svanborg, E.C.: Chemical identification of a glycosphingolipid receptor for *Escherichia coli* attaching to human epithelial cells and agglutinating erythrocytes. *FEMS Microbiol Letter* 1981; 8: 127-134.
 39. Kallenius, G.; Svensson, S.B. et al.: The pk antigen as receptor for the haemagglutination of pyelonephritic *E. coli*. *FEMS Microbiol Letter* 1980; 7: 297-302.
 40. Vaisanen, D. and other. (Letter) Blood group M specific haemagglutinin in pyelonephritogenic *Escherichia coli*. *Lancet* 1982; 1: 1192.
 41. Lomberg, H.; De Man, P.; Svanborg, C.: Bacterial and host determinants of renal scarring. *APMIS* 1989; 97: 193-199.
 42. Lomberg, H.; Hellström, M.; Jodal, U. et al.: Properties of *Escherichia coli* in patients with renal scarring. *J Infect Dis* 1989; 159: 579-581.
 43. Marlid, S.; Wettergren, B.; Hellström, M. et al.: Bacterial virulence and inflammatory response in infants with febrile urinary tract infection or screening bacteriuria. *J Pediatr* 1988; 112: 348-354.
 44. De Man, P.; Jodal, U.; Lincond, K. et al.: Bacterial attachment and inflammation in the urinary tract. *J Infect Dis* 1988; 1: 29-35.
 45. De Man, P.; Claeson, I.; Johanson, I. et al.: Bacterial attachment as a predictor of renal abnormalities in boys with urinary tract infections. *J Pediatr* 1989; 115: 915-922.
 46. Marlid, S.; Hellström, M.; Jodal, U. et al.: Proceedings of the IVth International Symposium on Pyelonephritis. 1986, p. 58.
 47. Elo, J.; Tallgren, V.; Vaisanen, T. et al.: Association of P and other fimbriae with clinical pyelonephritis in children. *Scand J Urol Nephrol* 1985; 19: 281-284.
 48. Kaack, M.B.; Per, A.; Korhonen, T.K.; Roberts, J.A.: P-fimbriae vaccines. I. Cross reactive protection against pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 386-390.
 49. Roberts, J.A.; Kaack, M.B.; Baskin, G.; Korhonen, T.K.; Svensson, S.B.: P-fimbriae vaccines. II. Cross reactive protection against pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 391-396.
 50. Archambaud, M.; Courcoux, P.; Ouin, V.; Chabanon, G. et al.: Phenotypic and genotypic assay for the detection and identification of adhesins from pyelonephritic *Escherichia coli*. *Ann Inst Pasteur Microbiologie* 1988; 139: 557-573.
 51. Labigne-Roussel, A.; Falkow, S.: Distribution and degree of heterogeneity of the fimbrial adhesin-encoding operon (afa) among uropathogenic *Escherichia coli* isolates. *Infect Immun* 1988; 56: 640-648.
 52. Labigne-Roussel, A.; Schmidt, M.A.; Waltz, W. et al.: Genetic organization of the afimbrial adhesin operon and nucleotide sequence from a uropathogenic *Escherichia coli* gene encoding an afimbrial adhesin. *J Bacteriol* 1985; 162: 1285-1292.
 53. Labigne-Roussel, A.; Lark, D.; Schoolnick, G. et al.: Cloning and expression of an afimbrial adhesin (AFA-I) responsible for P blood group-independent, mannose-resistant haemagglutination from a pyelonephritic *Escherichia coli* strains. *Infect Immun* 1984; 46: 251-259.
 54. Cruz-Coke, R.; Paredes, L.; Montenegro, A.: Blood groups and urinary microorganism. *J Med Genet* 1965; 2: 185-188.
 55. Radner, J.J.; Thomas, V.L.; Forland, M.: Relationships between human blood groups, bacterial pathogens and urinary tract infections. *Am J Med Sci* 1986; 292: 87-91.
 56. Lomberg, H.; Cedergren, B.; Lefler, H. et al.: Influence of blood group on the availability of receptors for attachment of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1986; 51: 919-926.
 57. Tomisawa, S.; Kogure, T.; Kuroume, T. et al.: P-blood group proneness to urinary tract infections in Japanese children. *Scand J Infect Dis* 1989; 4: 403-408.
 58. Blackwell, C.C.; May, S.J.; Brettie, R.P. et al.: Secretor state and immunoglobulin levels among women with recurrent urinary tract infections. *J Clin Lab Immunol* 1987; 22: 133-137.
 59. Stamm, W.E.; Hooton, T.M.; Johnson, J.E. et al.: Urinary tract infections from pathogenesis to treatment. *J Infect Dis* 1989; 159: 400-406.