**IVU (Vaiani 2008)**
File: IVU_RV_25012008.doc

## Generalità

Le Infezioni delle Vie Urinarie (IVU) sono una patologia frequente che può avere differenti meccanismi patogenetici e che, in funzione di una serie di fattori (età, sesso, gravidanza, presenza di calcoli o malformazioni, etc.), ha un significato prognostico diverso e può richiedere un approccio diagnostico e terapeutico mirato alle diverse situazioni.
La presenza di microrganismi nelle vie urinarie (batteriuria) è condizione necessaria ma non sufficiente per avere una IVU; la valutazione della carica batterica dà una informazione più precisa e può permettere una corretta valutazione microbiologica. Va ricordato che studi diversi hanno evidenziato che una batteriuria in coltura pura $\geq 10^5$ cfu/ml di norma (ma non necessariamente) è associata ad una IVU acuta, ma è stato anche dimostrato che nelle donne sintomatiche possono essere significativa cariche $> 10^2$ cfu/ml; cariche basse possono essere significative anche per bambini e cateterizzati. Dato che le urine sono un buon terreno di coltura e possono essere facilmente contaminate da batteri di uretra, perineo, vagina è essenziale avere corrette modalità di prelievo, conservazione e trasporto per evitare falsi positivi.
Da un punto di vista clinico la presenza di batteri nelle urine può dar luogo a quadri diversi, schematizzabili grossolanamente in:

1. Batteriuria asintomatica: il quadro è caratterizzato da presenza di batteri nel tratto urinario in assenza di sintomi; di norma non servono terapia o approfondimenti diagnostici. Nei casi in cui sono probabili successive complicanze (solo nei bambini con reflusso vescicoureterale, nelle donne gravide, nei trapiantati di rene e quando si devono praticare manovre invasive su un tratto urinario infetto), in presenza di diagnosi confermata di batteriuria anche asintomatica, i pazienti vanno comunque trattati.
2. Cistite: il quadro manifesta sintomi che interessano le basse vie (vescica e uretra) ed è caratterizzato da disuria, pollachiuria e stimolo impellente alla minzione in assenza di segni di interessamento di altri siti del tratto urinario. In diagnosi differenziale vi è la sindrome uretrale acuta, frequente nelle donne, anch'essa caratterizzata da sintomi che simulano una irritazione vescicale; l'urinocoltura può differenziare l'eziologia batterica classica, da altre possibili eziologie, sia microbiche (*Chlamydia trachomatis* o Herpes simplex virus) sia non infettive.
3. IVU febbrile e pielonefrite; il quadro manifesta sintomi di interessamento tissutale di solito delle alte vie urinarie. Nel caso di pielonefrite (interessamento di rene e pelvi renale) di norma vi è dolore al fianco e spesso segni non solo di infezione locale ma anche di infezione sistemica (febbre, brividi, malessere, nausea, cefalea) che possono o meno associarsi a sintomi di cistite; questi quadri possono evolvere anche in sepsi (con questo sospetto è utile l'emocoltura).

La sintomatologia varia anche con l'età: i neonati fino al mese di vita di norma hanno IVU con sintomi vaghi e non specifici; i bambini fino ai due anni possono avere solo febbre senza altri sintomi specifici; la frequenza di batteriuria aumenta con l'età, essendo più frequente nelle donne che negli uomini, con massima frequenza negli anziani e con sintomatologia spesso poco evidente.

## Patogenesi

Il meccanismo più comune di ingresso dei batteri in vescica è la penetrazione per via "ascendente" attraverso l'uretra; le donne, grazie ad un'uretra più corta e diritta e ad una maggior prossimità del meato esterno dell'uretra con zone contaminate da potenziali patogeni, hanno un maggior rischio di IVU. Vi sono fattori che aumentano naturalmente il rischio di IVU come i rapporti sessuali, che facilitano meccanicamente l'entrata di batteri di origine intestinale e vaginale; l'età avanzata, che ha un rischio aumentato probabilmente multifattoriale (alterazioni neurologiche che interferiscono con

la normale minzione, menopausa che porta a cambi della microflora e spesso ad una atrofia dei tessuti periuretrali, diabete mellito, diminuita capacità di concentrazione delle urine, etc.)
Vi possono essere fattori complicanti, che facilitano il superamento delle difese o la persistenza dell'infezione, come la presenza di cateteri uretrali, di calcoli urinari, di ristagno vescicale, di alterazioni delle vie urinarie etc.
Altro meccanismo di ingresso, molto meno frequente, è l'IVU per via ematogena; ciò accade in presenza di batteriemie e può essere a maggior rischio in caso di batteriemie persistenti tipo endocarditi (soprattutto da stafilococchi) o in corso di tubercolosi; rimane comunque una via poco frequente.

**Diagnosi di IVU**

La diagnosi di IVU è sempre clinica; in alcuni casi, come nelle giovani donne con cistite primitiva non complicata, per la gestione del caso può essere sufficiente il riscontro clinico senza conferma microbiologica, dato che la sintomatologia è classica e la terapia prevedibile.
In molti altri casi, quando i pazienti hanno fattori di rischio e/o IVU recidivanti, la conferma microbiologica con antibiogramma è la condizione necessaria per una corretta valutazione dell'infezione e per impostare una terapia mirata. Al dato microbiologico è poi utile affiancare un esame generico delle urine per evidenziare una eventuale piuria quale conferma di una risposta infiammatoria locale; in situazioni febbrili è utile anche la rilevazione di una risposta sistemica con la valutazione dei leucociti e di indici infiammatori come la Proteina C Reattiva; nel caso di febbre con brivido andrebbe eseguita anche l'emocoltura.

**Diagnosi di batteriuria**

La rilevazione di una batteriuria permette al laboratorio, in base alla carica batterica e al tipo di microrganismo, di evidenziare un quadro di probabile IVU, di situazione dubbia o di probabile contaminazione. E' evidente che il dato di laboratorio deve essere sempre valutato in funzione del quadro clinico o dei fattori di rischio; per il microbiologo è fondamentale avere un dato anamnestico che permetta approfondimenti di indagine in caso di risultati di laboratorio che non correlino con il dato clinico.

**Punti critici per la diagnosi microbiologica**

Fase preanalitica

1. Modalità di raccolta: lasciare le urine in vescica almeno 4 ore prima della raccolta (meglio se tutta notte) riduce il numero di falsi negativi. I metodi di raccolta variano in funzione di età, presenza di catetere a permanenza, presenza di derivazioni, raccolta durante cistoscopia etc.. *Nell'adulto* di norma si utilizza il *mitto intermedio*; il punto chiave è pulire e mantenere pulito il meato uretrale esterno fino alla raccolta del campione nel contenitore sterile. *Nel bambino*, secondo una recente review inglese (2) il metodo di raccolta non invasivo più accurato (correlabile alla puntura sovrapubica che è di riferimento) è il *clean catch* (simile al mitto intermedio); per gli americani (3) non esistono metodi non invasivi che siano accurati per cui suggeriscono comunque la cateterizzazione. *Nel paziente con catetere a permanenza* non prelevare mai dalla sacca di raccolta; non disconnettere il catetere; clampare il catetere per circa mezz'ora e nei cateteri con presenza di hub per prelievo prelevare direttamente dall'hub con una siringa sterile; nei cateteri senza dispositivi per prelievo disinfettare la superficie del catetere e con una siringa sterile bucare il latice del catetere e prelevare l'urina.
2. Modalità di conservazione e trasporto: Il campione può essere conservato refrigerato a 4-8 °C per 24-48h oppure in contenitori con acido borico per 24h a temperatura ambiente; se non viene conservato refrigerato o in presenza di acido borico, il campione deve essere processato al massimo entro 2 ore dato che le urine sono un buon terreno di coltura e i

batteri presenti possono moltiplicarsi velocemente soprattutto se la temperatura ambiente è sopra i 25-30 °C.

3. Criteri di rigetto del campione: (richiedendo un secondo campione)
   . Campioni evidentemente non refrigerati e senza conservante prelevati da più di 2h
   . Raccolta delle 24h
   . Campioni prelevati dalla sacca di raccolta del catetere a permanenza
   . Punte di cateteri urinari
   . Campioni pervenuti in contenitori rotti , sporchi o aperti

Fase analitica

1. Coltura:
   Sistemi manuali - i terreni di coltura utilizzati di norma permettono la crescita di batteri non esigenti (vedi tab 1) e i volumi seminati (1 µl) fan si che ad 1 colonia batterica corrisponda una carica di $10^3$ cfu/ml nel campione in esame. Vi possono essere casi con sintomatologia persistente in cui l'esame colturale negativo è tale o perché i terreni non supportano la crescita del patogeno (emofili, micobatteri, chlamidie) o la carica è troppo bassa e devono essere seminati almeno 10 µl (5). In questi casi è essenziale uno scambio di informazioni con il curante e la conoscenza del quesito clinico permette di applicare la metodica corretta.
   Sistemi automatici – a) possono avere come obiettivo lo screening rapido dei negativi, o con una conta diretta in citometria delle particelle di dimensione e forma riconducibile ai batteri o con coltura dell'urina in brodo e valutazione semiquantitativa della carica batterica in base ad una curva di crescita; le urine debbono essere conservate refrigerate (o debbono essere raccolte in contenitori con acido borico) e i positivi debbono essere riseminati su piastra per confermare la conta, evidenziare eventuali flore miste e per avere il batterio su cui fare identificazione ed antibiogramma – b) possono prevedere una semina meccanica diretta su piastra (si possono usare metodi diversi) per cui il sistema non è che una meccanizzazione della semina manuale. N.B. per una vera automazione è essenziale avere la omogeneità dei contenitori primari delle urine per poter avere un carrello di carico dei campioni da cui poter fare un prelievo automatizzato del campione.
2. Interpretazione dei dati: la presenza di batteri in flora pura o mista e in carica più o meno elevata va interpretata come da tabella 2. La certezza di una fase preanalitica corretta è essenziale per avere valori reali di carica batterica da interpretare.
3. Ricerche scorrette o non utili: vi sono alcune ricerche che sono da considerare scorrette o quantomeno inutili sul piano diagnostico terapeutico:
   . La coltura dell'urina in brodo (tranne che per i sistemi per lo screening dei negativi – vedi sopra)
   . La ricerca degli anaerobi (tranne che in casi sospetti e solo mediante prelievo con puntura sovrapubica)
   . La coltura del sedimento urinario
   . La ricerca del potere antibatterico residuo (non è riportata in alcuna linea guida internazionale; di fatto non aggiunge informazioni clinicamente utili)

Fase postanalitica

Il referto deve essere chiaro, di norma con l'identificazione a livello di genere e/o specie, con antibiogramma eseguito in modo standardizzato secondo linee guida accettate internazionalmente, con antibiotici non ridondanti e partendo da quelli di prima scelta (vedi per es. criteri CLSI od EUCAST)

**Criteri per richiedere l'urinocoltura**

1. Paziente adulto sintomatico: in base alla valutazione clinica ma sempre nel caso di infezioni recidivanti, di non risposta alla terapia, di paziente a rischio di complicanze
2. Neonati e bambini < 2 anni: in presenza di febbre non spiegabile altrimenti, per i neonati < 1 mese i sintomi possono essere vaghi

3. Pazienti cateterizzati: solo in caso di sintomatologia evidente (febbre, dolori al fianco, cistite emorragica, etc.)
4. Screening per pazienti a rischio anche in caso di batteriuria asintomatica: gravide, bambini con reflusso vescico ureterale, trapiantati, pazienti da sottoporre a interventi urologici.

**Punti per valutare la qualità dell'indagine**

La valutazione dei seguenti punti permette di rilevare modalità scorrette o da rivedere:

1. Refertazione di microrganismi potenzialmente contaminanti senza presenza di commenti
2. Refertazione di antibiogrammi con più di 8-10 antibiotici, senza un criterio di selezione tra antibiotici di prima scelta e di secondo impiego e senza tener conto della farmacocinetica (antibiotici a maggior concentrazione nelle vie urinarie).
3. Nella rivalutazione dei dati non rilevare l'assenza o ridotta frequenza di cariche batteriche intermedie tra $10^3$ e $10^5$; nei casi in cui vi è una scorretta conservazione, i campioni con cariche iniziali assenti o bassissime permangono negativi mentre nei campioni con cariche iniziali basse o intermedie i batteri si moltiplicano e spesso da cariche di $10^2$-$10^3$ si passa a cariche > $10^4$ -$10^5$.

Tab 1 Microrganismi urinari (e possibili terreni utilizzabili) (da Isemberg modificato)

| Tipologia di microrganismi | Microrganismi | Terreni utilizzabili | Livello diagnostico in funzione della conta batterica (vedi Tab. 2) |
|---|---|---|---|
| Urogenitali | Streptococchi viridanti, difteroidi, *Neisseria* spp. *Lactobacillus* spp., anaerobi | Non applicabile | Riportare come: "Probabile contaminazione da batteri residenti" senza ulteriori approfondimenti |
| Contaminanti cutanei | Staphylococcus spp e difteroidi | Vedi uropatogeni | Riportare come: "Probabile contaminazione da batteri residenti" senza ulteriori approfondimenti tranne quando in flora pura e in carica > $10^5$ (fare urinocoltura di conferma) |
| Uropatogeni (batteri non esigenti) | Bacilli Gram negativi (enterobatteri e non fermentanti)<br>Enterococchi<br>Streptococchi β emolitici (soprattutto gruppo B nelle donne in età fertile)<br>Stafilococchi<br>Lieviti | Modalità possibili (in alternativa):<br>1) Terreni cromogeni per conta totale (devono garantire una buona crescita anche degli Streptococchi β emolitici)<br>2) Agar Sangue (AS) o CLED (Cystine Lactose Electrolyte Deficient agar) per conta totale + selettivo per Gram neg tipo MacConkey (MAC)<br>3) Dipslide con varie combinazioni di terreno (di norma CLED e MAC); fa perdere 24h nei casi di flore miste o cariche batteriche confluenti che vanno riisolate su piastra standard. Se utilizzato direttamente dal paziente evita i problemi di conservazione durante il trasporto.<br><u>N.B. I terreni sopraelencati sono per batteri non esigenti</u><br>Per campioni prelevati sterilmente utilizzare anche un Agar Cioccolato (CHOC) | Opportuno eseguire le identificazioni a livello di specie (ID definitiva) almeno per:<br>. bacilli Gram negativi<br>. *S.aureus* e *S. saprophyticus*<br>. Streptococchi β emolitici<br>.Enterococchi VRE (Vancomicino resistenti)<br>. *Candida albicans*<br>. Microrganismi presenti nelle infezioni ricorrenti<br><br>Per ID minima è sufficiente differenziare tra:<br>. Bacilli Gram negativi enterici<br>. Bacilli Gram negativi non fermentanti<br>. Stafilococchi coagulasi negativi<br>. Enterococchi spp.<br>. Streptococchi viridanti<br>. Corinebacteriaceae<br>. Lieviti |

Tab 2 Processazione ed interpretazione dei diversi tipi di campione per urinocoltura (da Isemberg modificato)

| Tipo di raccolta | Modalità di inoculo | Numero di isolati | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1 solo isolato | 2 isolati uropatogeni | ≥ 3 isolati uropatogeni |
| - Mitto intermedio - Pazienti esterni < 65 anni | Per conta:<br>-Piastra Cromogenica 1µl o in alternativa<br>-AS o CLED 1µl + 1µl su MacConkey o simili | < 10.000 cfu/ml ID minima<br>≥ 10.000 cfu/ml (o nelle donne 14-30 anni ≥ 1.000 cfu/ml) ID definitiva e ABG (antibiogramma) | Per ogni ceppo < 100.000 cfu/ml, ID minima<br><br>Per ogni ceppo ≥ 100.000 cfu/ml, ID definitiva e ABG | Repertare:"Presenza di più morfotipi batterici. Se indicato clinicamente si consiglia una nuova urinocoltura, prelevata in modo appropriato ed inviata in laboratorio entro i tempi corretti" |
| - Catetere a permanenza<br>- Mitto intermedio per pazienti esterni ≥ 65 anni<br>- Pazienti interni | Per conta:<br>-Piastra Cromogenica 1µl o in alternativa<br>-AS o CLED 1µl + 1µl su MacConkey o simili | < 10.000 cfu/ml ID minima<br>≥ 10.000 cfu/ml ID definitiva e ABG | Per ogni ceppo < 100.000 cfu/ml, ID minima<br><br>Per ogni ceppo ≥ 100.000 cfu/ml, ID definitiva e ABG | Se è disponibile una urina completa con leucociti o esterasi leucocitaria normale repertare come sopra<br>*Oppure*<br>Contattare il curante per sapere se il campione è stato raccolto in modo corretto e se il paziente è febbrile o sintomatico<br>*Oppure*<br>Eseguire una Id minima di ogni uropatogeno con la nota "Contattare il laboratorio se la ID definitiva è clinicamente indicata |
| - Cateterizzazione singola estemporanea;<br>- cateterizzazione pediatrica,<br>- Prelievi sterili: puntura sovrapubica, prelievo cistoscopia, etc. | Per conta:<br>- 10µl AS + 1 µl MacConkey o simili. – Aggiungere 10µl CHOC per i campioni da prelievo sterile o prostatici | Batteri cutanei o urogenitali normali: 100-1.000 cfu/ml ID minima<br>≥ 1.000 cfu/ml ID definitiva e ABG<br>Batteri uropatogeni di qualsiasi carica ID definitiva e ABG | Per ogni batterio < 1.000 cfu/ml ID minima<br>Per ogni uropatogeno ≥ 1.000 cfu/ml ID definitiva e ABG | Per ogni batterio < 10.000 cfu/ml ID minima<br>Per ogni batterio che è ≥ 10.000 cfu/ml ID definitiva e ABG<br>*Oppure*<br>Contattare il curante per definire come procedere |

N.B. le conte hanno significato solo se è rispettata rigorosamente la fase preanalitica

Bibliografia essenziale

1. Clarridge JE, Johnson JR,and Pezzlo MT. Cumitech 2B *Laboratory diagnosis of urinary tract infections*. Coordinating ed. A.S. Weissfeld. Washington, D.C. ASM Press, 1998
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Urinary tract infection in children.* London: NICE, 2007. (http://guidance.nice.org.uk/CG054)
3. Pezzlo MT, York MK**.** *Urine cultures*. In: Isenberg DH ed. Clinical Microbiology Procedures Handbook. Washington D.C. ASM Press, 2004: 3.12.1-3.12.28
4. Scottish Intercollegiate Guideline Network. *Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults*. Edinburgh 2006 (www.sign.ac.uk)
5. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turk M, and Holmes KK.. *Diagnosis of coliform infection in acutely disuric women*. N Engl J Med. 1982, 307:463-468.