associazione microbiologi clinici italiani

Ente del Terzo Settore

Rif.2024-21

PERCORSO DIAGNOSTICO

INFEZIONI VIE URINARIE

Gruppo di Lavoro Organizzativo dei Percorsi Diagnostici (GLOPD)

Coordinatore: Cristina Giraldi
c.giraldi54@gmail.com
Proprietà intellettuale di AMCLI ETS.

Nel caso i contenuti siano utilizzati è necessario citare il Percorso Diagnostico nel seguente modo: AMCLI ETS. Percorso Diagnostico - Infezioni vie urinarie Rif. 2024-21.

Associazione Microbiologi Clinici Italiani ETS (AMCLI ETS)
Via C. Farini 81 - 20159 Milano - T. 02 66801190 - segreteriaamcli@amcli.it N. 26168 iscrizione RUNTS - sez. "G - altri enti del Terzo Settore" - Iscrizione REA MI - 1969948 C.F. 06653690153 - P.I. 12404560158

REFERENTE

Patrizia Cambieri – Microbiologia e Virologia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

ESTENSORI DEL DOCUMENTO

Vanina Rognoni –Medicina Osservazionale a bassa intensità di cura, P.O. Paolo Merlo di La Maddalena, ASL Gallura

Claudia Pavia – Microbiologia, Ospedale di Legnano, ASST Ovest Milanese

Marta Corbella - Microbiologia e Virologia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

Simone Belso – Scuola di specializzazione in Microbiologia e Virologia, Università degli studi di Pavia, Pavia

Debora De Vitis - Microbiologia e Virologia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

REVISORI INTERNI

Massimo Giusti - Medicina per intensità di cure 2, Ospedale San Giovanni Bosco, ASL Città di Torino

Milena Arghittu - Laboratorio Analisi, ASST di Melegnano e della Martesana, P.O. Vizzolo Predabissi (MI)

REVISORI ESTERNI

Paolo Antonio Grossi – Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria

*Gian Maria Rossolini** – Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica - Università di Firenze e SOD Microbiologia e Virologia – Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

AMCLI microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

(*) *Si ringraziano per la collaborazione nel processo di revisione esterna Laura Bartolini, Loria Bianchi, Tamara Brunelli, Tommaso Giani, Iolanda Montenora, Patrizia Pecile*

Sommario

1. INTRODUZIONE 4
1.1 PATOGENESI 5
2. DIAGNOSI MICROBIOLOGICA 6
2.1 FASE PREANALITICA 6
2.1.1 MODALITÀ DI RACCOLTA 6
2.1.2 MODALITÀ DI CONSERVAZIONE E TRASPORTO 7
2.1.3 CRITERI DI RIGETTO DEL CAMPIONE: (RICHIEDERE UN SECONDO CAMPIONE) 7
2.2 FASE ANALITICA 8
2.2.1 COLTURA 8
2.2.2 SISTEMI MANUALI 9
2.2.3 SISTEMI AUTOMATICI 10
3. INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI 11
3.1 CRITERI GENERALI DI INTERPRETAZIONE DELL'ESAME COLTURALE 12
3.2 IVU NEL PAZIENTE CATETERIZZATO 13
3.3 IVU NELL'ANZIANO 14
3.4 IVU NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA 14
3.5 IVU NELLE DONNE IN GRAVIDANZA 14
3.6 IVU CAUSATE DA PATOGENI DI DUBBIO SIGNIFICATO CLINICO 14
5. BIBLIOGRAFIA 18
Allegato 1) 19
Allegato 2) 20

associazione microbiologi clinici italiani

1. INTRODUZIONE

Le Infezioni delle Vie Urinarie (IVU) rappresentano un ventaglio di patologie frequenti causate dalla presenza e moltiplicazione di microrganismi in una o più strutture dell'apparato urinario, cui si associa invasione tissutale [1].

La diagnosi di infezione delle vie urinarie è una diagnosi clinica, basata sul rilievo di segni e sintomi specifici e non sulla ricerca di batteriuria e/o leucocituria. La diagnosi di laboratorio è finalizzata solo alla conferma di un fondato sospetto clinico [2].

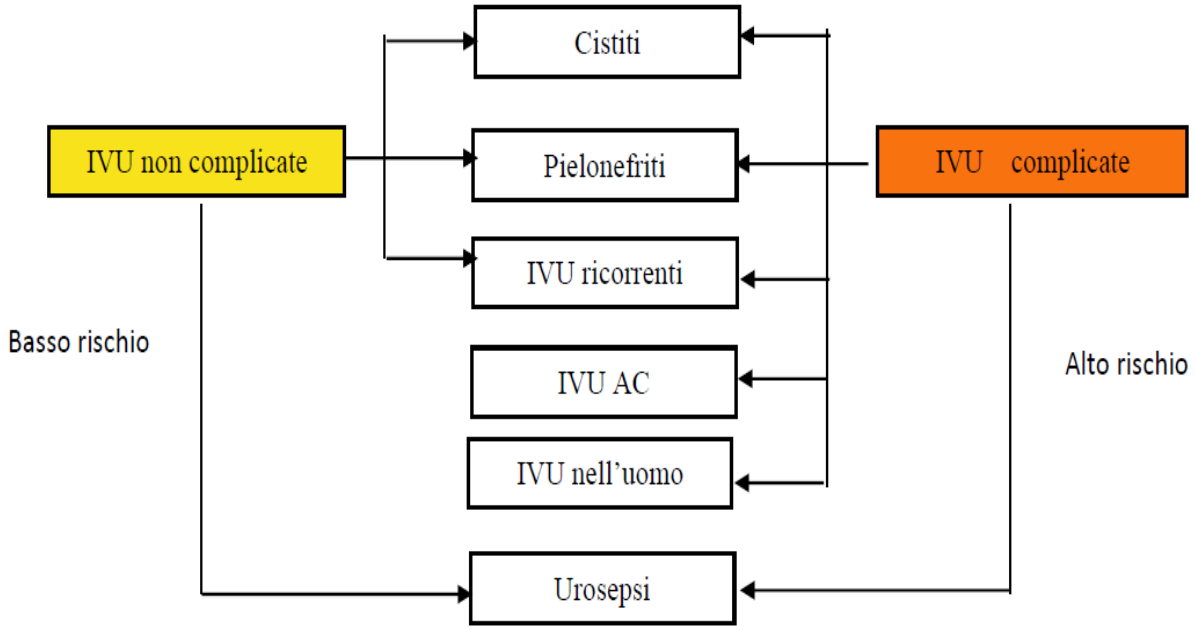
Esistono diversi sistemi di classificazione delle IVU. L'European Association of Urology propone il sistema di classificazione ORENUC [3] basato su:

- presentazione clinica della IVU,
- sede anatomica della IVU,
- gravità dell'infezione,
- fattori di rischio di IVU,
- disponibilità di terapia antimicrobica appropriata.

Secondo tale sistema le IVU si classificano come:

IVU non complicate	IVU acuta, sporadica o ricorrente delle basse vie urinarie (cistite non complicata) o delle alte vie urinarie (pielonefrite non complicata) in una donna non gravida ed in assenza di anomalie anatomiche e funzionali rilevanti del tratto urinario ed in assenza di comorbilità
IVU complicate	IVU che non rientrano nella definizione di non complicate, ovvero IVU in paziente con aumentato rischio di complicanze: uomini, donne gravide, pazienti con anomalie anatomiche e funzionali rilevanti del tratto urinario, portatori di catetere vescicale, pazienti affetti da malattie renali o con concomitanti patologie che inducono immunodepressione quali diabete e trapianto di organo solido.
IVU ricorrenti	IVU complicate o non complicate che si ripetono con una frequenza di almeno 3/anno o 2 negli ultimi sei mesi
IVU associate al catetere (IVU AC)	IVU in paziente con catetere vescicale in situ o che è stato cateterizzato nelle ultime 48 ore
Urosepsi	Disfunzione d'organo sistemica potenzialmente letale causata da risposta disregolata dell'ospite ad un'infezione che origina dalle vie urinarie o dai genitali maschili
Batteriuria asintomatica	La presenza di batteri in urine di soggetti asintomatici è una condizione frequente e con significato di colonizzazione di microrganismi commensali. Nella donna è definita come la positività in due campioni successivi di mitto intermedio di una carica $\geq 10^5$ UFC/ml, nell'uomo un singolo riscontro è indicativo. Studi clinici dimostrano che la batteriuria asintomatica è protettiva nei confronti di superinfezioni delle vie urinarie; pertanto, la terapia è da riservare ai casi in cui sussistono fattori di rischio per IVU

Schematizzando i concetti sopra esposti si ottiene la seguente rappresentazione:



È fondamentale ricordare che:

- nelle pazienti di sesso femminile la leucocituria e/o batteriuria possono essere espressione di una contaminazione di origine vaginale,
- nei pazienti con 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, a conferma di una risposta infiammatoria locale, è utile affiancare un esame completo delle urine con indicazione di eventuale piuria,
- in caso di sospetta urosepsi, è consigliata l'esecuzione delle emocolture. L'utilizzo di score come, NEWS-2, mSOFA e SOFA non sostituisce il giudizio clinico degli operatori ma costituisce un valido ausilio per il precoce riconoscimento della sepsi,
- non c'è indicazione all'esecuzione di urinocoltura di controllo dopo terapia se il paziente è asintomatico; va eseguita invece l'urinocoltura se persistono i sintomi o si ripresenta un'IVU entro 2 settimane.

1.1 Patogenesi

Il meccanismo più comune di ingresso dei batteri in vescica è la penetrazione per via "ascendente" attraverso l'uretra; le donne, a causa della presenza di 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, la gravidanza, 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.

La protezione contro le infezioni è normalmente sostenuta dal costante flusso di urine e dallo svuotamento regolare della vescica. Le urine sono un terreno di coltura poco permissivo per molti batteri per via del pH acido, dell'elevata concentrazione di urea, della variabilità dell'osmolarità urinaria e, nell'uomo, per la parziale attività antibatterica del secreto prostatico [4-5].

2. DIAGNOSI MICROBIOLOGICA

2.1 Fase preanalitica

La corretta interpretazione del risultato dell'urinocoltura dipende strettamente dalla modalità di raccolta del campione. Per tale motivo il personale sanitario e soprattutto i pazienti devono essere educati sulla procedura di raccolta per evitare che il campione di urina possa essere contaminato dalla flora microbica residente in vagina nel caso della donna e da batteri presenti nell'uretra in entrambi i sessi [6]. Ai fini di una corretta raccolta può essere utile fornire ai pazienti una scheda con le istruzioni operative da seguire per l'urinocoltura (Allegato 1).

Va inoltre raccomandato al paziente di eseguire la raccolta di urine per indagini microbiologiche prima di una eventuale terapia antibiotica anche domiciliare.

Il laboratorio ha il compito di vigilare sulla corretta esecuzione della fase preanalitica e di segnalare le eventuali non conformità. Si suggerisce di redigere, aggiornare e condividere con i vari portatori di interesse le procedure che governino tale fase del processo. Nell'ambito di sistemi di qualità è opportuno anche raccogliere ed analizzare le non conformità al fine di mettere in pratica le opportune azioni correttive.

2.1.1 Modalità di raccolta

È necessario valutare l'eventuale presenza di catetere o di derivazioni; in linea generale le urine devono essere lasciate in vescica non meno di 4 ore prima della raccolta. I contenitori idonei alla raccolta delle urine devono essere:

- trasparenti *leakproof*
- sterili con tappo a vite e possibilmente dotati di idonea provetta con sistema di riempimento sottovuoto.

Nell'adulto dopo aver effettuato una accurata detersione dei genitali esterni deve essere raccolto il mitto intermedio eliminando il primo getto di urina e raccogliendo la seconda parte direttamente nel contenitore sterile.

Nel paziente con catetere a permanenza con presenza di hub la raccolta delle urine si effettua clampando il catetere per circa mezz'ora e prelevando direttamente l'urina dall'hub con una siringa sterile.

Nel paziente con catetere a permanenza senza dispositivi per il prelievo la raccolta delle urine consiste nel clampare il catetere per circa mezz'ora prelevando direttamente l'urina con una siringa sterile dopo avere disinfettato accuratamente la superficie esterna del catetere (questa tipologia di dispositivo non dovrebbe più essere utilizzata). Si raccomanda di non effettuare mai il prelievo dalla sacca di raccolta.

Nel paziente non cateterizzabile, in coma, o in casi particolari, nei bambini, la raccolta può essere eseguita mediante puntura sovrapubica.

Nel paziente pediatrico la raccolta più accurata ai fini della prevenzione della contaminazione è la puntura sovrapubica o il prelievo da catetere vescicale, ma si tratta di metodi invasivi poco utilizzati.

Nella pratica clinica è uso raccogliere il mitto intermedio o utilizzare il sacchetto sterile dopo detersione dei genitali. Quest'ultimo metodo, tuttavia, è ad elevato rischio di contaminazione e il risultato dell'esame colturale deve essere valutato contestualmente all'esame chimico fisico delle urine (presenza di leucociti, esterasi leucocitaria e nitriti) [7] e ove possibile alla clinica.

2.1.2 Modalità di conservazione e trasporto

Il campione deve essere processato entro due ore dalla raccolta per evitare che, a temperature >25°C, i batteri uropatogeni ed eventuali batteri contaminanti (potenzialmente presenti in caso di una raccolta non adeguatamente eseguita) si moltiplichino contemporaneamente inficiando la corretta identificazione del patogeno responsabile dell'infezione. Il prelievo può però essere conservato a 4-8°C o a temperatura ambiente se raccolto in contenitori con acido borico per 48h (anche se alcuni autori riportano anche fino a 72 ore). È bene verificare che il volume di urine sia idoneo affinché la proporzione urine/acido borico sia corretta e non condizioni la crescita batterica, è pertanto essenziale seguire le istruzioni del produttore sul volume del campione da introdurre nel contenitore [8]. Esistono differenti sistemi di raccolta, trasporto e conservazione delle urine che permettono di ridurre la contaminazione e di stabilizzare la crescita batterica (provette sottovuoto con acido borico o con spugne e conservanti).

Si consiglia di selezionare sistemi di raccolta, trasporto e conservazione delle urine che si possano meglio adattare alle modalità operative del laboratorio ed eventualmente integrare con i sistemi automatici. Il prelievo deve essere effettuato prima dell'inizio della terapia antibiotica (e comunque da non meno di 48 h dal suo termine); qualora non fosse possibile, sarebbe opportuno segnalare nella richiesta lo schema terapeutico (molecole, dosaggio, modalità di somministrazione) che il paziente sta seguendo.

2.1.3 Criteri di rigetto del campione: (richiedere un secondo campione)

- Campioni senza conservante o non correttamente conservati 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.

Nel caso di urine con un volume inferiore al previsto, può essere utile inserire una nota

"Quantità di urine inferiore a 2 ml. Il rapporto non corretto con l'acido borico presente nella provetta potrebbe inibire la crescita batterica di eventuali patogeni presenti. Si consiglia di ripetere l'esame" [9].

2.2 Fase analitica

2.2.1 Coltura

I sistemi manuali o automatizzati consentono di effettuare un esame colturale delle urine utilizzando terreni di coltura in grado di permettere la crescita di batteri non esigenti. Seminando 1 µl di urina, una colonia batterica cresciuta su piastra corrisponde ad una carica di 10^3 UFC/ml nel campione in esame.

Per le urine prelevate in maniera sterile e/o con procedure invasive si consiglia la semina di 10µL di campione, per gli altri materiali si può procedere con la semina di 1 o 10 µL tenendo conto della seguente tabella di conversione [8]:

Tabella 1 - Conversione Semina e Carica batterica

N° colonie rilevate		
Corrispondente carica batterica (UFC/ml)	Inoculo 1µL	Inoculo 10µL
10^3	1	10
10^4	10	100
10^5	100	1000

Alla luce della mancanza di linee guida nazionali e internazionali che in maniera univoca definiscano quali terreni debbano essere utilizzati per l'urinocoltura, si intende incoraggiare l'utilizzo di terreni che consentano la crescita, dei principali patogeni responsabili delle infezioni delle vie urinarie (Tabella 2) [10].

Ai fini di una diagnosi che miri anche a evitare di sottostimare i patogeni responsabili di IVU, si consiglia quindi di verificare la qualità dei terreni in termini di percentuali di componenti di arricchimento, la qualità dell'agar e quindi la loro capacità di consentire la crescita dei patogeni da ricercare.

Tabella 2 - Principali uropatogeni

Uropatogeni	
Franchi	*Escherichia coli* *Staphylococcus saprophyticus* *Enterobacter* spp. *Enterococcus* spp. *Klebsiella* spp. *Proteus* spp. *Pseudomonas* spp *Staphylococcus aureus* *Citrobacter* spp. *Morganella morganii* *Providencia* spp *Hafnia* spp *Serratia* spp. *Aerococcus* spp. *Corynebacterium urealyticum* *Actinotignum schaalii*
Dubbi	*Streptococcus agalactiae* *Acinetobacter* spp. *Lieviti*
Probabili contaminanti	*Staphylococcus* coagulasi negativo (eccetto *Staphylococcus saprophyticus)* *Gardnerella vaginalis* *Corynebacterium* spp. (eccetto *Corynebacterium urealyticum*) *Lactobacillus* spp. Streptococchi viridanti

2.2.2 Sistemi manuali

I terreni di coltura comunemente utilizzati per la crescita di batteri responsabili delle infezioni delle vie urinarie possono essere sia selettivi sia a libera crescita.

Il campione di urina viene seminato su agar per determinare la carica batterica (UFC/ml) iniziale del campione e per consentire poi l'eventuale identificazione del/i patogeno/i.

I terreni di coltura più idonei per la crescita dei più comuni agenti eziologici responsabili di IVU sono:

- Agar sangue: terreno a libera crescita,
- Columbia CNA Agar: è un terreno selettivo utilizzato per l'isolamento di microrganismi Gram positivi,
- MacConkey Agar: selettivo per la crescita di microrganismi appartenenti alla famiglia delle *Enterobacterales*, e per differenziare i coliformi dagli enterobatteri patogeni non fermentanti il lattosio,
- Chromagar: consente una identificazione presuntiva sulla base del viraggio di colore delle colonie dovuto al consumo di substrati presenti nel terreno,
- Sabouraud: consente la crescita dei lieviti (su richieste specifiche),
- ChocolateAgar: per microrganismi "esigenti" da aggiungere in casi particolari quali prelievi intraoperatori o cistoscopia (*Haemophilus* spp., *Neisseria* spp.).

Tali terreni possono essere, in base alle loro differenti caratteristiche, utilizzati in singolo o in associazione.

Si propongono come esempi alcune possibili combinazioni per consentire la crescita degli uropatogeni più frequenti:

- MacConkey Agar e Agar sangue,
- Chromagar in associazione con terreno selettivo o permissivo (Esempio Chromagar e Columbia CNA agar, Chromagar e Agar sangue). Per cromogeni che non consentano ad esempio la crescita dei lieviti, quando richiesti, può essere utile aggiungere un Sabouraud agar.

L'esame colturale "standard" delle urine è finalizzato alla ricerca di microrganismi non esigenti. In particolari contesti clinici e quando si sospetti un'infezione sostenuta da microrganismi esigenti e inusuali, è necessario contattare direttamente il laboratorio per il completamento della diagnostica con l'utilizzo di procedure di semina e coltura differenziate o metodiche di biologia molecolare:

- aggiunta ai terreni standard di Chocolate Agar in CO_2 in caso di prelievi intraoperatori o cistoscopia nei quali si sospetti la presenza di *Haemophilus* spp. e *Neisseria* spp,
- ricerca mirata con terreni dedicati o biologia molecolare per la rilevazione di micobatteri, micoplasmi, clamidia, anaerobi spesso responsabili di cistiti recidivanti, con urinocoltura persistentemente negativa.

Altri casi clinici particolari in cui è opportuno contattare direttamente il laboratorio per concordare le modalità di raccolta e le ricerche «mirate» sono:

- ripetuto isolamento di flora mista (raccolta non corretta del campione, polimicrobismo),
- sospetta sindrome uretrale,
- prelievo da puntura sovrapubica (qualora non siano possibili altre modalità di raccolta, nei bambini o pazienti con lesioni spinali).

2.2.3 Sistemi automatici

- 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. I positivi vanno riseminati su terreni in piastra per confermare la carica, per isolare il batterio su cui effettuare identificazione ed antibiogramma o per eventuali crescite polimicrobiche,
- possono prevedere una semina meccanica diretta su piastra utilizzando metodi diversi, pertanto, il sistema non è che una meccanizzazione della semina manuale.

Negli ultimi anni, infatti, le innovazioni tecnologiche delle strumentazioni e dell'informatica da un lato e la standardizzazione dei sistemi di prelievo dall' altro, hanno consentito l'automazione anche nel settore della Batteriologia. L'introduzione di sistemi automatizzati, oltre ad altri vantaggi, consente di eseguire la semina del materiale dal contenitore primario, riducendo potenziali sorgenti di inquinamento del campione e permettendo di incubare direttamente i campioni immediatamente dopo la semina.

associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

3. INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Il criterio quantitativo di Kass come unico elemento di valutazione per classificare un campione come clinicamente significativo ha perso negli anni rilevanza clinica ed è stato sostituito da nuovi criteri interpretativi.

In presenza di sintomatologia, infatti, il criterio quantitativo di Kass non è più idoneo per stabilire i limiti inferiori di una batteriuria significativa. Da ciò deriva che per esempio in caso di paziente sintomatica, giovane e con piuria, con bassa concentrazione di batteri nelle urine, si deve ritenere significativa anche una conta di 10^2 UFC/mL. Concentrazioni minori sono significative anche in pazienti sottoposti a carico idrico (aumentato flusso urinario), pazienti con pollachiuria, pazienti in terapia antibiotica indicative di probabile fallimento terapeutico.

La correlazione tra diversi parametri quali: l'uropatogenicità del microrganismo isolato, la carica rilevata, l'analisi di alcuni marcatori urinari disponibili (presenza o meno di leucocituria, presenza di cellularità di origine perineale, indice di contaminazione preanalitica), unitamente alle caratteristiche cliniche del paziente rappresentano gli elementi chiave per una diagnosi di IVU più accurata [11]. La valutazione di questi parametri in generale consente al laboratorio, di discriminare tra un quadro di probabile IVU, di situazione dubbia o di probabile contaminazione.

Alcuni parametri dell'esame chimico fisico delle urine come i nitriti urinari o l'aumento del pH possono essere utili: si consiglia comunque di non utilizzare, come valore predittivo positivo, il solo dato dei nitriti urinari poiché non tutti i batteri sono in grado di trasformare i nitrati in nitriti (es. *Pseudomonas aeruginosa*) [12] mentre l'alcalinizzazione delle urine può essere indicativa di batteri fortemente produttori di ureasi come *Proteus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*.

Per il microbiologo è inoltre fondamentale avere un dato anamnestico che permetta approfondimenti di indagine in caso di risultati di laboratorio che non correlino con il dato clinico.

Una corretta interpretazione dei risultati dovrebbe tenere in considerazione i seguenti parametri:

- sintomatologia,
- caratteristiche epidemiologiche (infezioni comunitarie o associate all'assistenza, localizzazione e storia clinica),
- fattori di rischio (catetere urinario, procedure sul tratto urinario),
- terapia antibiotica in corso o pregressa,
- leucocituria,
- carica batterica e tipologia di microrganismi isolati.

Risultati falsamente positivi potrebbero verificarsi in caso di:

- campioni non adeguatamente prelevati,
- campioni non correttamente conservati,
- campioni contaminati da colonizzazione perineale,
- esame effettuato in assenza di indicazioni cliniche.

Risultati falsamente negativi potrebbero derivare da:
- un recente uso di antibiotici,
- poliuria,
- pollachiuria,
- basso pH.

In caso di piuria sterile persistente bisogna considerare:
- microrganismi che richiedono un esame colturale esteso:
  - batteri anaerobi: Agar sangue per anaerobi incubato a 35-37 °C in atmosfera dedicata per 48 ore,
  - batteri esigenti: Agar cioccolato incubato a 35-37 °C con il 5% di CO_2 per 48 ore [9],
- infezione da micobatteri: raccogliere tre campioni di urine primo mitto, in tre giorni differenti, (per approfondimenti vedi percorso AMCLI" Micobatteriosi"),
- infezioni sessualmente trasmissibili (es. *Chlamydia trachomatis*) soprattutto nelle giovani donne sessualmente attive, sintomatiche, in presenza di piuria ed urinocoltura negativa. Utile approfondimento diagnostico su campioni genitali per escludere IST, vulvovaginiti o vaginosi batterica [8] (vedi percorsi AMCLI "Cerviciti" e "Uretriti"),
- nell'attuale contesto di aumento dei flussi migratori e del turismo in aree tropicali e sub-tropicali, in soggetti con sospetto clinico, considerare infestazioni da parassiti tra le quali degna di nota è quella provocata da *Schistosoma haematobium*: si presenta con ematuria nella maggior parte dei casi e richiede la ricerca di uova del parassita nelle urine raccolte dopo esercizio fisico in tarda mattinata,
- le infezioni da virus sono poco frequenti nei pazienti immunocompetenti, ma possono diventare un'importante causa di morbilità in pazienti immunodeficienti, soprattutto post trapianto e essere alla base di cistiti emorragiche: i virus maggiormente implicati sono BK poliomavirus, JC virus, adenovirus e citomegalovirus. La diagnosi si basa su indagini di biologia molecolare e real-time PCR [13].

La lettura di risultati dell'urocoltura va effettuata dopo un'incubazione di circa 16-24 ore dalla semina. Il tempo di incubazione deve essere prolungato a 48 ore in caso di:
- campione prelevato con manovre invasive (puntura sovra pubica, cateterismo temporaneo),
- crescita lenta o difficoltosa di alcuni microrganismi,
- pazienti immunocompromessi o con trapianto di organo,
- colture fungine.

3.1 Criteri generali di interpretazione dell'esame colturale

Come già evidenziato, il criterio quantitativo di Kass come unico elemento per considerare un campione clinicamente significativo è stato messo in discussione e sostituito dalla valutazione di più parametri.

Per l'interpretazione delle tabelle n°3,a,b,c,d si precisa quanto segue:
- il criterio di significatività dell'esame, rappresentato per la maggior parte dei campioni inviati al laboratorio da una carica batterica superiore o uguale a 100000 UFC/ml, è stato integrato con il concetto di soglia variabile che valuta la presentazione clinica, le caratteristiche del soggetto e il tipo di germe isolato [14],

- cariche batteriche inferiori o uguali a 1000 UFC/ml, in presenza di leucocituria, sintomatologia compatibile con IVU e isolamento di specifici patogeni, dovrebbero essere considerate significative,
- uropatogeni franchi rilevati in bassa carica (es. 100 UFC/ml) devono essere valutati in base alle caratteristiche clinico/epidemiologiche del paziente e alle modalità di raccolta del campione,
- la presenza di 3 o più uropatogeni, indipendentemente dalla carica rilevata, è indice di contaminazione, in questo caso nel referto deve essere segnalata la crescita polimicrobica con una nota che suggerisca la ripetizione dell'esame attenendosi alle corrette modalità di raccolta del campione e nel paziente cateterizzato la ripetizione dopo cambio del catetere (Allegato2).

Una valutazione appropriata deve essere riservata a situazioni cliniche contingenti, organiche e/o funzionali, rappresentate dai casi di batteriuria asintomatica, frequentemente rilevate nei portatori di catetere, nel paziente anziano, nelle donne in gravidanza, nel paziente pediatrico, qui di seguito considerate.

3.2 IVU nel paziente cateterizzato

In generale il paziente cateterizzato ha una piuria fisiologica che non è sinonimo di malattia ma deve essere considerato, in assenza di sintomi specifici, un evento assolutamente normale. La prevalenza di batteriuria asintomatica è infatti del 36,3% a fronte di una prevalenza di infezione correlata al catetere (criteri del CDC) pari solo al 4,5%. Si raccomanda di ricorrere alla cateterizzazione solo dopo aver valutato possibili alternative, il catetere a permanenza necessita di periodiche rivalutazioni e va rimosso appena possibile [15]. La probabilità di riscontrare una batteriuria nei pazienti cateterizzati aumenta del 3-6% per ogni giorno in più di permanenza del catetere in vescica.

- nel 15% dei pazienti cateterizzati a breve termine e nel 95% dei cateterizzati a lungo termine, l'urinocoltura dimostra una flora polimicrobica e deve essere sempre considerata contaminata. Non si deve procedere all'esecuzione dell'antibiogramma per non indurre il clinico ad un trattamento antibiotico inappropriato,
- la candiduria rappresenta, in genere, una complicanza della cateterizzazione e non un'espressione di un'infezione in atto. Può trasformarsi in un fattore predisponente ad infezione disseminata in pazienti ad alto rischio (es. pazienti neutropenici, recenti manipolazioni urologiche, neonati pretermine a basso peso) e deve essere valutata con la positività in altre sedi (Candida SCORE),
- non è indicata l'esecuzione dell'urocoltura di screening nei soggetti cateterizzati asintomatici,
- nei casi di sospetta IVU catetere-associata sostituire il catetere vescicale (e valutare se sia effettivamente necessario il riposizionamento). Effettuare sempre una urocoltura prima di iniziare il trattamento antibiotico, prelevando il campione dal nuovo catetere,
- in caso di paziente sintomatico portatore di catetere a permanenza, in assenza di piuria e urocoltura positiva, considerare un'altra sede di infezione.

3.3 IVU nell'anziano

Nei pazienti anziani le IVU sono la principale causa di batteriemia e ospedalizzazione; la sintomatologia può essere non specifica e di difficile interpretazione [8] e può comprendere:

- cambiamenti nel comportamento (es. agitazione e/o confusione),
- incontinenza (più accentuata del solito, se già presente),
- comparsa di tremori o brividi.

Una percentuale superiore al 30% dei soggetti anziani non cateterizzati, e all'incirca tutti i pazienti cateterizzati cronici, presentano una batteriuria e/o una piuria asintomatica [10] per le quali viene spesso prescritta, inappropriatamente, terapia antibiotica, senza peraltro ridurre l'evenienza dell'infezione sintomatica ed esponendo il paziente ad eventi avversi.

I test microbiologici andrebbero richiesti dopo attenta valutazione clinica solo nel caso in cui si reputi necessario intraprendere il trattamento con lo scopo di evitare risultati discordanti ed inutili terapie antibiotiche. [10]

3.4 IVU nella popolazione pediatrica

In tabella n°5 sono riportati i criteri di interpretazione dell'esame colturale nei bambini.

In questa categoria di pazienti per ottenere una conferma di IVU è necessario avere campioni di alta qualità che, spesso, sono difficili da raccogliere [16].

La probabilità di un'infezione delle vie urinarie è massima se lo stesso agente patogeno viene rilevato in due differenti campioni.

Per tre o più isolati è necessario procedere, se possibile, a ripetizione dell'esame.

3.5 IVU nelle donne in gravidanza

Le infezioni delle vie urinarie in questa tipologia di pazienti assumono un ruolo estremamente rilevante e pertanto devono essere gestite in tempi rapidi, poiché associate ad un aumento di casi di parto pre-termine [17] e pielonefrite. In gravidanza i programmi di screening periodici per la ricerca di eventuali batteriurie sono sempre stati considerati essenziali, tuttavia le evidenze che il trattamento antibiotico riduca in donne in gravidanza con batteriuria asintomatica l'incidenza di pielonefrite e il numero di neonati di basso peso alla nascita sono scarse e riferite a studi molto datati. Pertanto lo screening della batteriuria asintomatica non dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza, anche nell'ottica del contenimento dell'utilizzo inappropriato degli antibiotici e dell'insorgenza e diffusione delle resistenze. [18] Si rammenta in caso di esecuzione di urocoltura, di procedere alla ricerca di streptococchi di gruppo B [19] e di segnalarne la presenza nel campione anche in assenza di leucociti e in bassa carica poiché espressione di contaminazione da secrezioni vaginali.

3.6 IVU causate da patogeni di dubbio significato clinico

La Tabella n°4 specifica l'interpretazione dell'esame colturale in caso di isolamento di microrganismi considerati di dubbio significato clinico: in questi casi il dato clinico laboratoristico quale l'assenza di leucocituria depone per una contaminazione anche in presenza di carica batterica superiore o uguale a 100000 UFC/ml.; in presenza di

leucocituria è sempre indicata la ripetizione dell'esame per la conferma su un secondo campione.

4. FASE POST-ANALITICA

Il referto deve essere di facile interpretazione, deve riportare l'identificazione a livello di genere e/o specie, la rispettiva carica batterica e se indicato l'antibiogramma. Quest'ultimo deve essere eseguito con metodiche standardizzate, secondo indicazioni aggiornate riconosciute a livello internazionale (EUCAST). Dovrebbero essere testati e refertati gli antibiotici più appropriati in relazione al microrganismo e alla sede specifica di infezione. La refertazione selettiva di alcune molecole utilizzate nel trattamento di scelta delle infezioni del tratto urinario (nitrofurantoina, cotrimoxazolo, fosfomicina, amoxicillina acido-clavulanico…) così come l'utilizzo di pannelli dedicati differenziati per tipologia di utenza (esterni-ospedalizzati), favorisce una migliore appropriatezza della terapia antibiotica evitando il ricorso a farmaci di ultima generazione e/o a spettro d'azione più ampio quando ve ne siano altri disponibili di pari efficacia ma minor impatto sulle resistenze. In caso di rilievo di specifici meccanismi di resistenza (es ESBL,AmpC…) dovrebbe essere inserito un commento in relazione al fenotipo di resistenza rilevato.

E' importante che il referto sia integrato da note esplicative differenziate in base alle caratteristiche del paziente (es. età, sesso, stato immunodepressivo, gravidanza…), alle modalità di raccolta del campione (cateterismo, mitto intermedio, primo mitto…) e alla presenza o assenza di esami ritenuti necessari ai fini della corretta interpretazione dell'esame (es. esame chimico-fisico delle urine).

È inoltre importante segnalare eventuali non conformità del campione.

Si forniscono come esempi, possibili note al referto (Allegato 2).

Tabella 3, a - IVU nella popolazione generale

Conta batterica (UFC/ml)	N° Uropatogeni	Campione	Dettagli clinico-laboratoristici	Interpretazione	Identificazione (ID) e Antibiogramma (AST)	Commenti al referto
$\geq 10^5$	1	Tutti	Nessun dato clinico noto	Probabile IVU	ID e AST	In assenza di leucocituria considerare il quadro clinico, la reale necessità di una terapia antibiotica e/o l'eventuale ripetizione per conferma su un secondo campione.
	2	Tutti	Leucocituria in paziente sintomatico	Possibile IVU	ID e AST	In caso di catetere suggerire, eventualmente nuovo esame dopo sostituzione del catetere.
			Assenza di leucocituria in paziente sintomatico immunocompetente	Probabile contaminazione		Nel sospetto di un infezione precoce si consiglia la ripetizione attenendosi scrupolosamente alle corrette modalità di raccolta del campione (all.1).
			Nessun dato clinico noto/assenza di leucocituria in paziente sintomatico immunodepresso (chemioterapia, trapiantato)	Possibile IVU	ID e AST	Considerare il quadro clinico, la reale necessità di una terapia antibiotica e/o l'eventuale ripetizione per conferma su un secondo campione. In caso di catetere suggerire, eventualmente nuovo esame dopo sostituzione del catetere.

Tabella 3, b -IVU nella popolazione generale

Conta batterica (UFC/ml)	N° Uropatogeni	Campione	Dettagli clinico-laboratoristici	Interpretazione	Identificazione (ID) e Antibiogramma (AST)	Commenti al referto
10^4 - 10^5	1 o 2	Tutti	Nessun dato clinico noto/ leucocituria in paziente sintomatico o assenza di leucocituria in paziente immunodepresso	Possibile IVU	ID e AST	Considerare il quadro clinico e l'eventuale ripetizione per conferma su un secondo campione.
		Tutti	Assenza di leucocituria in paziente asintomatico immunocompetente	Probabile contaminazione		Si consiglia, compatibilmente con il quadro clinico, di richiedere un secondo campione di conferma attenendosi alle corrette modalità di raccolta (all.1).

Tabella 3, c -IVU nella popolazione generale

Conta batterica (UFC/ml)	N° Uropatogeni	Campione	Dettagli clinico-laboratoristici	Interpretazione	Identificazione (ID) e Antibiogramma (AST)	Commenti al referto
10^3 - 10^4	1	Tutti	Nessun dato clinico noto/ leucocituria in paziente sintomatico, donne sintomatiche (15-44 anni) [20], prostatite	Possibile IVU	ID e AST	Nelle cistiti emorragiche con urine fortemente ematiche e/o nelle pazienti sintomatiche, giovani con piuria e nelle prostatiti, considerare significative anche cariche inferiori ($\leq 10^3$ se il campione viene seminato con un'ansa da 1 µl o $\leq 10^2$ se il campione viene seminato con un'ansa da 10 µl). In caso di cateterizzazione singola estemporanea o cateterizzazione pediatrica dopo valutazione del quadro clinico, considerare l'opportunità di richiedere un secondo campione per conferma. Dopo valutazione del quadro clinico considerare l'opportunità di richiedere un secondo campione per conferma.
	2		Nessun dato clinico noto/paziente asintomatico immunocompetente	Probabile contaminazione		

Tabella 3, d - IVU nella popolazione generale

Conta batterica (UFC/ml)	N° Uropatogeni	Campione	Dettagli clinico-laboratoristici	Interpretazione	Identificazione (ID) e Antibiogramma (AST)	Commenti al referto
10^2– 10^3	1 o 2	Prelievi sterili: puntura sovrapubica, prelievo da cistoscopia, etc,	Nessun dato clinico noto/ leucocituria	Probabile IVU	ID e AST	
Nessuna crescita		Tutti	Nessun dato clinico noto/paziente asintomatico	Negativo per IVU		
			Paziente sintomatico con leucocituria marcata e/o persistente	Negativo		Valutare il quadro clinico. Considerare: • eventuale terapia antibiotica in corso • IST (Chlamydia ...) • Microorganismi a lenta crescita • Virus • Parassiti

Tabella 4 - IVU causate da patogeni di dubbio significato clinici

Conta batterica (UFC/ml)	Patogeni di dubbio significato clinico	Campione	Dettagli clinico-laboratoristici	Interpretazione	Identificazione (ID) e Antibiogramma (AST)	Commenti
$\geq 10^5$	1	Tutti	Leucocituria	Possibile IVU	ID e AST	Dopo valutazione del quadro clinico considerare l'opportunità di richiedere un secondo campione per conferma.
			Nessun dato clinico noto/assenza di leucocituria	Probabile contaminazione		I microrganismi rilevati difficilmente sono causa della sintomatologia.
10^3-10^4	1	Tutti	Leucocituria	Possibile IVU	ID e AST	Valutare il quadro clinico. Si consiglia di richiedere secondo campione per la conferma.
			Assenza di leucocituria	Negativo per IVU/ probabile contaminazione		I microrganismi rilevati difficilmente sono causa della sintomatologia.

Tabella 5 - IVU nella popolazione pediatrica

Conta batterica (UFC/ml)	N° Uropatogeni	Campione	Dettagli clinico-laboratoristici	Interpretazione	Identificazione (ID) e Antibiogramma (AST)	Commenti
$\geq 10^5$	1 o 2	Sacchetto	Nessun dato clinico noto	Possibile IVU	ID e AST	Campione ad alto rischio di contaminazione: utile ripetere l'esame. Valutare clinicamente la reale necessità di una terapia antibiotica.
		Tutti gli altri campioni (se ben raccolti)	Nessun dato clinico noto/leucocituria	Probabile IVU	ID e AST	Considerare il quadro clinico e l'eventuale ripetizione per conferma su un secondo campione. Valutare clinicamente la reale necessità di una terapia antibiotica.
10^3-10^4	1 o 2	Sacchetto	Nessun dato clinico noto	Probabile contaminazione		Utile ripetere l'esame.
		Mitto Intermedio	Nessun dato clinico noto/leucocituria	Probabile IVU	ID e AST	Considerare il quadro clinico e l'eventuale ripetizione per conferma su un secondo campione. Valutare clinicamente la reale necessità di una terapia antibiotica.
			Assenza di leucocituria	Probabile contaminazione		Considerare il quadro clinico e l'eventuale ripetizione per conferma su un secondo campione.
		Puntura sovrapubica	Nessun dato clinico noto/leucocituria	Probabile IVU	ID e AST	In caso di puntura sovra pubica considerare anche cariche inferiori.

5. BIBLIOGRAFIA

1) Bonkat, G., Cai, T., Galeone, C., Koves, B., &Bruyere, F. (2022). Adherence to European Association of Urology Guidelines and State of the Art of Glycosaminoglycan Therapy for the Management of Urinary Tract Infections: A Narrative Review and Expert Meeting Report. EuropeanUrology Open Science, 44, 37-45.

2) Naber, K. G. (2001). Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU): EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Eur. Urol., 40, 576-588.

3) Bonkat, G., et al. "Urological infections." *Arnhem: European Association of Urology* (2023).

4) Fair WR, Wehner N. The prostatic antibacterial factor: identity and significance. Prog Clin Biol Res. 1976;6:383-403. PMID: 1023218.

5) Karunasinghe N. Zinc in Prostate Health and Disease: A Mini Review. Biomedicines. 2022 Dec 10;10(12):3206. doi: 10.3390/biomedicines10123206. PMID: 36551962; PMCID: PMC9775643.

6) Ganju, S. A., &Ganju, N. K. (2019). Preanalytical requirements: Focus on urine culture. BLDE University Journal of HealthSciences, 4(2), 55.

7) National Institute for Clinical Excellence. (2007). Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. Clinical guideline..nice. org. Uk/guidance/cg54.

8) Public Health England. (2019). Investigation of urine. UK Standards for Microbiology Investigations. B 41 Issue 8.7. https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories

9) Leber, A. L. (2016). Clinical Microbiology Procedures Handbook. ASM Press.

10) Kouri, T., Hofmann, W., Falbo, R., Oyaert, M., Schubert, S., Gertsen, J. B., ...&Pestel-Caron, M. The EFLM European Urinalysis Guideline Update 2023.

11) Camporese, A. (2014). L'evoluzione della citofluorimetria urinaria in microbiologia, da metodo di screening a insostituibile strumento per la validazione clinica dell'esame colturale delle urine. La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio-Italian Journal of Laboratory Medicine, 4(10), 242-246.

12) Manoni, F., Gessoni, G., Fogazzi, G. B., Alessio, M. G., Caleffi, A., Gambaro, G., ... &Secchiero, S. (2016). Esame fisico, chimico e morfologico delle urine: proposta di linee guida per la fase analitica del Gruppo Intersocietario Analisi delle Urine (GIAU). BiochimClin, 40, 353-82.

13) Paduch, D. A. (2007). Viral lower urinary tract infections. Current urology reports, 8, 324-335.

14) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2006) Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. Available at: http://www.sign.ac.uk.\pdd\sign88.pdf.lastaccessed02/07/08

15) Pratt, R. J., Pellowe, C. M., Wilson, J. A., Loveday, H. P., Harper, P. J., Jones, S. R. L. J., ... & Wilcox, M. H. (2007). epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. Journal of Hospital infection, 65, S1-S59.

16) Mattoo, T. K., Shaikh, N., & Nelson, C. P. (2021). Contemporary management of urinary tract infection in children. Pediatrics, 147(2).

17) Baer, R. J., Nidey, N., Bandoli, G., Chambers, B. D., Chambers, C. D., Feuer, S., ...&Jelliffe-Pawlowski, L. L. (2021). Risk of early birth among women with a urinary tract infection: a retrospective cohort study. American Journal of Perinatology Reports, 11(01), e5-e14.

18) Istituto Superiore di Sanità Gravidanza fisiologica. PRIMA PARTE. Sezione 1 – Informazioni alle donne in gravidanza. Sezione 2 – Screening delle infezioni in gravidanza. 2023, xiii, 247 p. Linea guida 1/2023 SNLG

19) Allen, V. M., Yudin, M. H., Bouchard, C., Boucher, M., Caddy, S., Castillo, E., &Senikas, V. (2012). Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 34(5), 482-486.

20) Athinarayanan, G., Mariselvam, R., Dhasarathan, P., &Ranjitsingh, A. J. A. (2020). Epidemiology of urinary tract infection in South India. World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences, 1(1), 025-032.

Allegato 1) MODALITÀ DI RACCOLTA DELLE URINE

URINOCOLTURA

Utilizzare per la raccolta un contenitore sterile con tappo a vite e raccogliere le prime urine del mattino o quelle presenti in vescica dopo almeno 3 ore dall'ultima minzione.

a. MASCHI

- Lavarsi le mani con acqua e sapone e asciugarsi con una salvietta pulita.
- Ritrarre il prepuzio, lavare con acqua e sapone l'orifizio dell'uretra e la zona circostante, sciacquarsi con acqua e asciugarsi con una salvietta pulita.
- Tenendo retratto il prepuzio emettere il primo getto di urina senza raccoglierla (PRIMO MITTO).
- Raccogliere nel contenitore sterile il secondo getto di urina (MITTO INTERMEDIO), facendo attenzione a non toccare i bordi dello stesso.
- Chiudere il contenitore.
- Consegnare il campione nel più breve tempo possibile.

b. FEMMINE

- Lavarsi le mani con acqua e sapone e asciugarsicon una salvietta pulita.
- Lavare i genitali esterni con acqua e sapone, sciacquarsi con acqua e asciugarsi con una salvietta pulita.
- Divaricare le grandi labbra ed espellere la prima parte di urina (PRIMO MITTO).
- Raccogliere nel contenitore sterile la seconda parte di urina (MITTO INTERMEDIO), facendo attenzione a non toccare i bordi dello stesso.
- Chiudere il contenitore.
- Consegnare il campione nel più breve tempo possibile.

c. CATETERE

- Utilizzare per la raccolta un contenitore sterile con tappo a vite.
- Chiudere il catetere con una pinza immediatamente a valle del raccordo con la sacca, per almeno un'ora.
- Disinfettare un tratto del catetere appena al di sotto della giunzione con il tubo di raccordo; oppure se il catetere ne è provvisto disinfettare l'apposito dispositivo per la raccolta dei campioni.
- Eliminare alcuni cc di urina e raccogliere nel contenitore sterile la seconda parte di urina, facendo attenzione a non toccare i bordi dello stesso.
- Consegnare il campione nel più breve tempo possibile.

d. LATTANTI E BAMBINI

- Utilizzare per la raccolta un sacchetto di plastica autoadesivo reperibile in farmacia.
- Detergere accuratamente la cute della regione sovrapubica, perianale e i genitali esterni con soluzione saponosa, risciacquare a lungo e asciugare accuratamentecon una salvietta pulita.
- Applicare il sacchetto facendolo aderire alla regione sovrapubica e al perineo.
- Appena avvenuta la minzione rimuovere il sacchetto, sigillarlo accuratamente e riporlo in un contenitore sterile per esame colturale urine; NON TRAVASARE LE URINE DAL SACCHETTO AL CONTENITORE STERILE PER EVITARE DI INQUINARE L'URINA RACCOLTA NEL SACCHETTO.
- Non lasciare il sacchetto in situ per più di 45-60 minuti; nel caso fosse necessario, sostituire il sacchetto dopo aver ripetuto il lavaggio della cute.
- Consegnare il campione nel più breve tempo possibile.

associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

Allegato 2) ESEMPI DI NOTE AL REFERTO

1 La presenza di microbiota di origine cutanea può essere ascritta ad una contaminazione al momento della raccolta del campione o dalla presenza di un catetere a permanenza. In caso di sospetto clinico inviare un secondo campione attenendosi alle corrette modalità di raccolta o sostituire il catetere prima dell'invio del nuovo campione, associando un esame urine completo.

2 Per i pazienti ambulatoriali con campioni contaminati da crescita polimicrobica, si suggerisce di allegare direttamente al referto le modalità di raccolta da mitto intermedio (come in allegato 1).

3 Si segnala la crescita in coltura di più di due microorganismi senza prevalenza di specie sicuramente patogena. Si consiglia la ripetizione dell'esame attenendosi alle corrette modalità di raccolta ed associando un esame chimico-fisico delle urine.

4 Campione ad alto rischio di contaminazione (sacchetto): utile ripetere l'esame. Valutare clinicamente la reale necessità di una terapia antibiotica.

In caso di isolamento di patogeni critici/MDR sarebbe auspicabile il contatto diretto con il clinico o in alternativa l'utilizzo di note dedicate in calce al referto es:

5 Poiché i microorganismi MDR spesso colonizzano cute, urine e alte vie respiratorie, valutare clinicamente l'opportunità di una terapia antibiotica. Si raccomandano le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo.

Associazione Microbiologi Clinici Italiani
Ente del Terzo Settore