

INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus

Per infezione delle vie urinarie (IVU) si intende un processo infettivo a carico di una parte o tutto l'apparato urinario.

Eziologia

L'agente eziologico di più frequente isolamento nelle IVU comunitarie e nosocomiali è in assoluto l'*Escherichia coli*. Per quel che riguarda l'etiologia della pielonefrite acuta, i ceppi di *E. coli* più frequentemente coinvolti fanno parte di un gruppo denominato *E. coli* uropatogeno (UPEC), distinti dai ceppi che si ritrovano nell'intestino e caratterizzato dalla presenza di alcuni fattori di virulenza specifici in grado di instaurare l'infezione. Tra questi è da ricordare la presenza di adesine, dette anche fimbrie mannosio-resistenti, che hanno la capacità di aderire alle cellule epiteliali resistendo al flusso urinario e allo svuotamento vescicale. I ceppi dotati di queste fimbrie sono responsabili del 70-90% dei casi di pielonefriti e sepsi urinarie, mentre si ritrovano raramente nelle batteriurie asintomatiche.

Tabella: Frequenza di isolamento microbico in IVU comunitarie e nosocomiali

Agenti eziologici di IVU	IVU nosocomiali (%)	IVU comunitarie (%)
<i>Escherichia coli</i>	53-72	18-57
Stafilococchi coagulasi negativi	2-8	2-13
<i>Klebsiella spp</i>	6-12	6-15
<i>Proteus spp</i>	4-6	4-8
<i>Morganella</i>	3-4	5-6
<i>Enterococcus spp</i>	2-12	7-16
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2-4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0-2	1-10
<i>Pseudomonas spp</i>	0-4	1-11
<i>Candida spp</i>	3-8	2-26

Le infezioni da miceti colpiscono generalmente soggetti immunodepressi e diabetici sottoposti a cateterismo vescicale. È da ricordare inoltre che esiste anche una possibile, sebbene rara, eziologia virale delle IVU; nei bambini si possono avere cistiti da adenovirus, mentre nei soggetti immunodepressi trapiantati di rene il polyomavirus BK e il polyomavirus JC provocano gravi casi di nefropatia che possono portare al rigetto dell'organo.

Epidemiologia

Le IVU rappresentano la seconda causa di infezione nei pazienti ambulatoriali e sono la prima causa di infezione nosocomiale. L'incidenza delle IVU varia nei due sessi e nelle diverse età della vita. In età infantile ed adulta (< 50 anni) il sesso femminile presenta un rischio di IVU rispettivamente 10 e 50 volte superiore rispetto al sesso maschile; la gravidanza è un'altra condizione che facilita le batteriurie asintomatiche che possono evolvere in pielonefrite nel 60% dei casi. Il sesso maschile è più suscettibile alle IVU in età neonatale a causa di una maggiore incidenza di anomalie congenite dell'apparato genito-urinario, oppure dopo i 50 anni per le problematiche legate all'ipertrofia prostatica.

Patogenesi

Le vie urinarie sono normalmente sterili e possiedono meccanismi di difesa efficienti tra cui si ricordano: flusso urinario continuo, pH acido <5, alta concentrazione di urea, presenza di acidi grassi (da una alimentazione ricca di frutta e proteine, nonché da produzione locale da parte delle cellule epiteliali), presenza di leucociti polimorfonucleati, escrezione renale di anticorpi di tipo IgA e complemento. Un'alterazione anche transitoria dei meccanismi di difesa può facilitare l'insorgenza di

una IVU. I fattori di rischio per insorgenza di IVU legati all'ospite sono rappresentati da patologie urologiche (calcoli, disfunzioni vescicali neurogene, malformazioni urologiche, ipertrofia prostatica, prolasso uterino con cistocele), posizionamento di catetere vescicale con eventuale lesione parietale, rapporti sessuali, uso di diaframma con spermicida, deficit di estrogeni, demenza (ridotte cure personali), diabete (neuropatia periferica e deficit di chemiotassi dei polimorfonucleati). La circoncisione sembra giocare invece un ruolo protettivo. Molti fattori di virulenza batterica sono implicati nella genesi delle IVU tra cui la motilità dei batteri, il rilascio di endotossine, la capacità di sfuggire alla fagocitosi, la presenza di fimbrie P e di antigeni K, la produzione di sostanze come l'ureasi (*Proteus spp.*, *S. saprophyticus* ed occasionalmente altri coliformi), la colicina, le emolisine, l'aerobactim e l'enterochelina (proteine che chelano il ferro) o altri fattori di necrosi cellulare.

Nelle fasi iniziali della pielonefrite acuta *E. coli* uropatogeno (UPEC) aderisce all'epitelio attivando la risposta infiammatoria con richiamo di polimorfonucleati nelle urine e nel parenchima renale, cui consegue edema e aumento di volume del rene e successiva formazione di ascessi midollari e subcorticali che si alternano a tessuto parenchimale sano. L'infezione è focale iniziando nella pelvi e nella midollare ed estendendosi nella corticale come un cuneo, ma risparmiando le arterie, le arteriole e i glomeruli. Fenomeni di necrosi papillare possono verificarsi nella pielonefrite acuta associata a diabete, ostruzione, malattia drepanocitica o nella nefropatia da analgesici. Nei bambini la pielonefrite acuta spesso è causa di cicatrice renale residua, che negli adulti si osserva solo nei casi di reflusso od ostruzione. Alcuni germi, come ad esempio il *Proteus*, favoriscono l'insorgenza della pielonefrite mediante la produzione di ureasi, che, alcalinizzando le urine, porta alla formazione di cristalli di apatite e struvite con calcoli a stampo e conseguente ostruzione e rallentamento del flusso urinario. Più

raramente la pielonefrite può essere causata da disseminazione ematogena di microbi (generalmente *S. aureus*).

La nefrite tubulo-interstiziale infettiva cronica si osserva in pazienti affetti da uropatia ostruttiva, calcolosi di struvite o, molto frequentemente, reflusso vescico-ureterale (RVU). A ciò conseguono ripetute IVU associate a reflusso renale di urina infetta con formazione di una cicatrice parenchimale associata a retrazione della papilla adiacente e conseguente atrofia e deformità caliceale. Le lesioni sono spesso bilaterali e sono la causa di insufficienza renale terminale nel 2-3% dei pazienti trattati con dialisi. Tale quadro può instaurarsi anche durante la vita intrauterina e può essere precocemente evidenziato attraverso un'accurata ecografia prenatale. La pielonefrite xantogranulomatosa è una più rara variante della pielonefrite cronica, caratterizzata da una reazione infiammatoria suppurativa granulomatosa a livello renale, osservata più frequentemente nelle donne con IVU ricorrenti e calcolosi renale, anche se può essere diagnosticata anche in età pediatrica. Le lesioni sono monolaterali e possono essere localizzate solo al rene (I stadio), oppure estendersi dal rene al grasso perirenale del Gerota (II stadio), fino ai tessuti perirenali retroperitoneali (III stadio). Il tessuto flogistico con tendenza all'invasione può mimare il comportamento di una neoplasia, da escludere mediante esame istologico.

Aspetti clinici

Il quadro clinico con cui si manifesta una IVU è vario e può andare dall'assenza completa di sintomatologia (frequente nei diabetici), alla presenza di sintomi sistemici quale la febbre urosettica e/o locali quali stranguria, disuria, pollachiuria e tenesmo vescicale.

La **cistite** è un'infezione della parete della vescica e rappresenta circa l'80% delle

IVU. La cistite acuta è caratterizzata da esordio brusco con pollachiuria, disuria e stranguria; comune è anche la nicturia con dolore in regione ipogastrica o lombare, mentre la febbre è per lo più assente. L'urina è spesso torbida e in circa il 30% dei pazienti è presente macroematuria. Negli anziani e nei diabetici i sintomi locali possono essere assenti. Negli uomini l'infezione batterica della vescica è di solito complicata ed è generalmente dovuta a un'infezione ascendente dell'uretra o della prostata, oppure si verifica secondariamente a una manovra strumentale uretrale. Nelle donne, invece, spesso un rapporto sessuale precede la cistite non complicata. Si parla di cistite ricorrente quando sono presenti più di tre episodi l'anno; sono frequenti nelle donne sessualmente attive, nei diabetici e negli uomini con ipertrofia prostatica. La causa più frequente è rappresentata dalla migrazione batterica dalle feci alle vie urinarie basse; nelle donne l'alterazione della flora microbica vaginale facilita la diffusione ascendente di microbi capaci di causare cistite. Sembra inoltre che la maggiore suscettibilità sia legata a fattori predisponenti di origine genetica che aumenterebbero la possibilità di adesione dei batteri alla parete vescicale.

In caso di **pielonefrite** acuta la sintomatologia è caratterizzata da un esordio brusco con febbre elevata preceduta da brividi (febbre urosettica), dolore lombare, nausea e vomito. I sintomi urinari come pollachiuria e disuria sono presenti solo in un terzo dei casi. All'esame obiettivo il paziente appare di solito sofferente; possono essere presenti segni di disidratazione, l'addome può essere teso e a volte può essere apprezzabile mediante palpazione bimanuale il rene aumentato di volume e dolente (segno del ballottamento). La percussione delle logge renali può evidenziare un dolore vivo (segno di Giordano); nei bambini e negli anziani i sintomi possono essere scarsi. Nella nefrite tubulo-interstiziale infettiva cronica e nella forma xantogranulomatosa, i sintomi possono essere sfumati in quanto le IVU ricorrenti sono in genere paucisintomatiche,

fino a quando non compare il quadro dell'insufficienza renale.

Diagnosi

La diagnosi di IVU si basa fundamentalmente sull'esame delle urine (chimico-fisico e sedimento) associato all'urinocoltura con antibiogramma; fondamentale è un corretto prelievo delle urine. Per l'esame del sedimento urinario è necessario effettuare il prelievo al mattino quando è presente un accumulo di eventuali globuli bianchi, emazie e batteri. Diversamente, per minimizzare le contaminazioni, nell'esame batteriologico bisogna analizzare urine prelevate con il mitto intermedio (dopo una corretta toilette genitale va eliminato il primo getto di urine mattutine e raccolto il secondo getto). Macro e microematuria associata a piuria sono indicative di IVU. La presenza di nitriti è segno di infezione urinaria da germi produttori di ureasi come il *Proteus* o alcuni ceppi di *E. coli*. La coltura delle urine veniva in passato considerata attendibile solo con conta di unità formanti colonie (UFC) superiore a 10^6 ; recentemente si considera significativa anche una conta colonie inferiore se associata a sintomatologia urinaria, soprattutto nelle forme complicate e ricorrenti.

La differenziazione tra IVU del tratto superiore e inferiore è a volte difficile. La presenza di sintomi sistemici (febbre, nausea, vomito), leucocitosi neutrofila, cilindri leucocitari nel sedimento urinario fa propendere per una diagnosi di pielonefrite, ma a volte una risposta clinica incompleta ad un trattamento *short* (tre giorni) per una sospetta cistite è l'unica evidenza del coinvolgimento renale dell'infezione. Per tale motivo si ritiene che il coinvolgimento delle vie urinarie superiori sia spesso sottostimato. In caso di pielonefrite acuta la realizzazione di emocolture ripetute al picco febbrile può permettere l'isolamento e l'identificazione dell'agente eziologico. Esami strumentali come l'ecografia possono mostrare la presenza di raccolte ascessuali

parenchimali o perirenali. L'urografia o l'uroTC possono essere utili nel caso di ostruzioni delle vie urinarie che favoriscono l'infezione. La diagnosi differenziale va posta con altre patologie intraddominali (es. appendicite, urolitiasi, malattia infiammatoria pelvica, gravidanza ectopica e rottura di una cisti ovarica) che possono presentarsi ugualmente con dolore lombare, febbre e talvolta sintomi di cistite.

In caso di pazienti con IVU ricorrenti dovrebbe esser realizzato uno screening precoce per fattori associabili al rischio di pielonefrite cronica. Nella nefrite tubulo-interstiziale infettiva cronica la proteinuria è assente, minima o intermittente anche quando la cicatrizzazione renale è in fase molto avanzata. Il sedimento urinario è di solito scarso, ma si ritrovano cellule epiteliali renali, cilindri granulari e leucocitari. L'urografia, la cistouretrografia minzionale e la cistoscopia consentono facilmente la diagnosi nel soggetto anziano; importante la diagnosi differenziale con la tubercolosi genitourinaria. In caso di pielonefrite xantogranulomatosa è comune il riscontro di piuria, proteinuria ed ematuria; segni aspecifici sono l'aumento degli indici di flogosi e le alterazioni della funzionalità renale. All'esame obiettivo di solito si apprezza una massa a livello della loggia renale, scarsamente mobile. L'urinocoltura può rilevare la crescita di *Proteus*, ma anche di altri germi quali *E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, etc. Gli esami strumentali quali l'ecografia e la TC possono fornire un ausilio diagnostico anche se le lesioni focali devono essere considerate possibili neoplasie fino all'esclusione con esame istologico. L'urografia o la radiografia diretta dell'addome evidenziano la presenza di calcoli a stampo.

Evoluzione e prognosi

La cistite trattata tempestivamente ed adeguatamente guarisce senza sequele. Le complicanze della cistite, frequenti in epoca pre-antibiotica, sono la sepsi urinaria e la

prostatite batterica acuta e cronica. Anche in caso di pielonefrite acuta, la prognosi è di solito buona se viene instaurata un'appropriata terapia antibiotica. Episodi recidivanti di pielonefrite possono determinare alterazioni renali soprattutto per le anomalie del flusso urinario che, a loro volta, favoriscono l'insorgenza della pielonefrite. Le complicanze possibili della pielonefrite acuta sono la sepsi e l'ascesso renale e perirenale. Il decorso della nefrite tubulo-interstiziale infettiva cronica è estremamente variabile, ma la malattia caratteristicamente progredisce molto lentamente; molti pazienti presentano un'adeguata funzione renale anche per molti anni dopo l'insorgenza della patologia. Le frequenti esacerbazioni della pielonefrite acuta, sebbene controllate, tuttavia possono danneggiare ulteriormente l'architettura e la funzione renale. Per quanto riguarda la pielonefrite xantogranulomatosa la prognosi è buona se si procede con l'intervento chirurgico.

Terapia

Negli ultimi anni è stato osservato un numero crescente di ceppi batterici resistenti ai più comuni antibiotici. Dopo il diffuso uso del cotrimossazolo, l'*E. coli* presenta una resistenza superiore al 25%; è ancora bassa quella ai chinolonici nelle forme non complicate (1-3%), mentre è più elevata nelle forme complicate e/o ricorrenti (5-15%). Tali valutazioni devono essere prese in conto nella scelta della terapia empirica delle IVU (vedi tabella di seguito). La terapia empirica deve essere iniziata dopo prelievo di adeguato campione biologico per la realizzazione dell'esame colturale (urine, sangue) e deve essere rivalutata alla luce del risultato della coltura con antibiogramma.

Tabella: Terapia antibiotica empirica IVU

Quadro clinico	I^a scelta	II^a scelta	Note
IVU basse vie non complicata	Cotrimossazolo (forte) 1 cp x 2/die Ciprofloxacina 500 mg x 2/die os Levofloxacina 500 mg/die os	Fosfomicina 3 g/die (monodose)	La fosfomicina è utile in infezioni da Proteus
IVU ricorrente basse vie non complicata	Dopo terapia episodio acuto, Ciprofloxacina 500 mg 1 cp o Cotrimossazolo (forte) 1 cp la sera per 3-12 mesi, oppure dopo rapporti sessuali (vedi testo)	Nitrofurantoina 2 mg/kg/die (utile nei bambini con RVU o donne in post-menopausa)	
IVU acute alte vie non complicate	Ciprofloxacina 500 mg x 2/die os (o 400 mg x 2/die ev) Levofloxacina 500-750 mg/die os/ev Cotrimossazolo (forte) 1 cp x 2/die Ertapenem 1 g/die ev	Amoxicillina/acido clavulanico 1 g x 3/die os	Terapia di 14 giorni
IVU acute alte vie complicate	Piperacillina-tazobactam 4.5 g x 3/die ev Imipenem 500 mg x 4/die ev Meropenem 1 g x 3 /die ev	Amoxicillina-ac. clavulanico 2.2 g x 3die ev + Gentamicina 5-7 mg/kg/die ev	Durata 2-3 sett. Considerare drenaggio chirurgico Se ESBL+ indicati i carbapenemici
Ascesso perirenale associato a batteriemia da stafilococco	Oxacillina 2 g x 6/die ev Vancomicina 1 g x 2/die ev Teicoplanina 400 mg x 2 per 48 ore, poi 400 mg/die ev		Considerare drenaggio chirurgico

Per quanto riguarda la durata del trattamento antibiotico in caso di cistite, nelle donne può essere sufficiente una *short course therapy* (tre giorni), mentre negli uomini è opportuno allungare il trattamento a 10-14 giorni per garantire l'eradicazione dell'infezione. E' importante controllare l'efficacia della terapia somministrata ripetendo l'urinocoltura dopo 1-2 settimane dalla fine della terapia antibiotica. Una situazione particolare è rappresentata dalla cistite acuta in gravidanza; in tali casi è raccomandato un trattamento anche delle forme di batteriuria asintomatica, con nitrofurantoina o amoxicillina per 7 giorni. La terapia delle cistiti ricorrenti mira all'eradicazione dell'infezione, obiettivo difficilmente raggiungibile con una terapia di breve durata. Sono previsti due schemi terapeutici: 1) terapia continuativa dopo la fase

acuta con utilizzo di farmaci (cotrimossazolo o chinolonici) a basso dosaggio in maniera prolungata (3-6-12 mesi) per os, da assumere la sera prima di andare a letto dopo lo svuotamento della vescica per aumentare l'accumulo del farmaco nelle urine; 2) terapia post-coitale con chinolonici o cotrimossazolo in terapia *single shot* (singola dose) dopo il rapporto sessuale ed è consigliata nei casi in cui esiste un legame temporale tra rapporto sessuale e insorgenza della cistite.

Per quel che riguarda la terapia della pielonefrite acuta, nei casi maggiormente a rischio per germi produttori di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) è opportuno somministrare una terapia empirica con carbapenemici (imipenem/cilastatina o meropenem). Tale eventualità è frequente in pazienti provenienti da case di riposo o sottoposti ripetutamente a terapie antibiotiche con cefalosporine. Nelle forme non complicate può essere indicato l'ertapenem. Se la terapia non sortisce effetto dopo 48 ore bisogna sospettare un germe resistente, eventualmente evidenziabile con antibiogramma, e/o una complicazione ostruttiva/ascessuale che può essere trattata solo con approccio chirurgico mediante drenaggio della raccolta e inserimento di nefrostomia percutanea. La terapia antibiotica della pielonefrite acuta deve essere proseguita per minimo 14-21 giorni; è possibile un passaggio a terapia orale con dimissione del paziente qualora si abbia una buona sensibilità ad antibiotici somministrabili per os.

In caso di pielonefrite cronica la prima azione terapeutica è diretta a risolvere l'ostruzione e limitare così il RVU. In assenza di ostruzione dimostrabile o di pielonefrite acuta ricorrente, non è stato ancora chiaramente stabilito se la batteriuria renale silente sia dannosa. In ogni caso è possibile eliminare l'ostruzione e, in caso di infezioni ricorrenti frequenti, è consigliabile una terapia antibiotica a lungo termine (cotrimossazolo, fluorochinolonici, nitrofurantoina). In caso di pielonefrite

xantogranulomatosa la terapia richiede un trattamento combinato medico-chirurgico; dopo un ciclo di terapia antibiotica volto a controllare l'infezione, si procede alla nefrectomia con asportazione di tutto il tessuto coinvolto.

Profilassi

La prevenzione delle cistiti si basa fundamentalmente sulla terapia continuativa o post-coitale nei casi di infezioni recidivanti. Sono attualmente in corso alcuni trial vaccinali contro ceppi microbici uropatogeni che, inducendo la produzione di anticorpi mucosali, ridurrebbero la frequenza di IVU ricorrenti. Per quanto riguarda invece le IVU nosocomiali la prevenzione si basa sulla corretta gestione del catetere vescicale; limitazione del posizionamento ai soli casi di stretta necessità, rispetto delle norme di asepsi, rimozione non appena possibile. La pielonefrite può essere prevenuta attraverso una corretta terapia antibiotica associata ad una gestione chirurgica per la rimozione di eventuali ostruzioni al flusso urinario mediante il posizionamento di stent ureterali o con nefrotomia, anche provvisoria.