

LE CISTITI

(Infezioni urinarie non complicate delle basse vie urinarie)

Come si presentano,

aspetti fisiopatologici

ed agenti batterici responsabili

Dr. Domenico Ungheri



Infezioni delle vie urinarie (UTI)

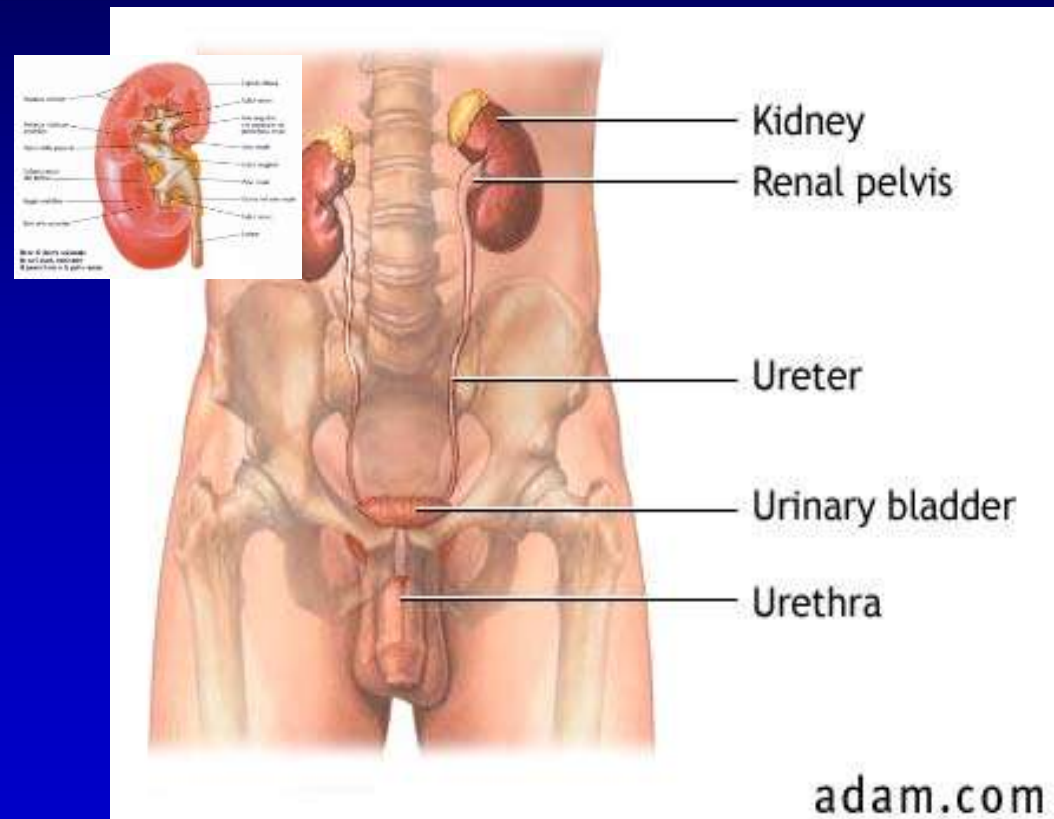
Sindromi clinicamente distinte per eziopatogenesi, diagnosi e cura, ma tutte conseguenti ad infezione di strutture del tratto urinario e colonizzazione microbica delle urine

Basse

- uretriti
- cistiti
- prostatiti

Alte

- pielonefriti



Uretra e vescica → infezioni superficiali,
Prostatiti, pielonefriti → invasione tissutale, infezioni profonde o sistemiche.

Classificazione

in base alle caratteristiche strutturali e funzionali

– Infezioni urinarie non complicate

- Infezioni che si sviluppano in un soggetto con vie urinarie strutturalmente e funzionalmente integre

– Infezioni urinarie complicate

- Infezioni che si sviluppano in un paziente con anomalie strutturali o funzionali delle vie urinarie e con fattori di rischio

Le cistiti

Infezioni urinarie non complicate

Episodi acuti delle basse vie urinarie
in soggetti peraltro sani
senza fattori di rischio

cioè

senza anomalie strutturali o funzionali dell'apparato urinario
o senza una patologia di base che possa incrementare
il rischio di contrarre un'infezione
o le possibilità di fallimento della terapia

1. Raccomandazioni per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie non complicate nell'adulto. *Farmaci & terapia, international journal on drug and therapy* 2004; XXI (1-2); 5-15
2. Mandell, Douglas, and Bennett's "Principles and Practice of Infectious Diseases", 2010

Definizioni

– **Infezione isolata o acuta**

- Primo episodio o episodio che si manifesta a distanza di almeno 6 mesi dal precedente

– **Infezioni ricorrenti**

- Ricaduta o persistenza batterica
- Reinfezione

**L'incidenza annua nel mondo di UTIs
(complicate e non complicate) raggiunge i
150 milioni di casi**

**Le infezioni non complicate rappresentano la
patologia batterica più frequente nella donna**

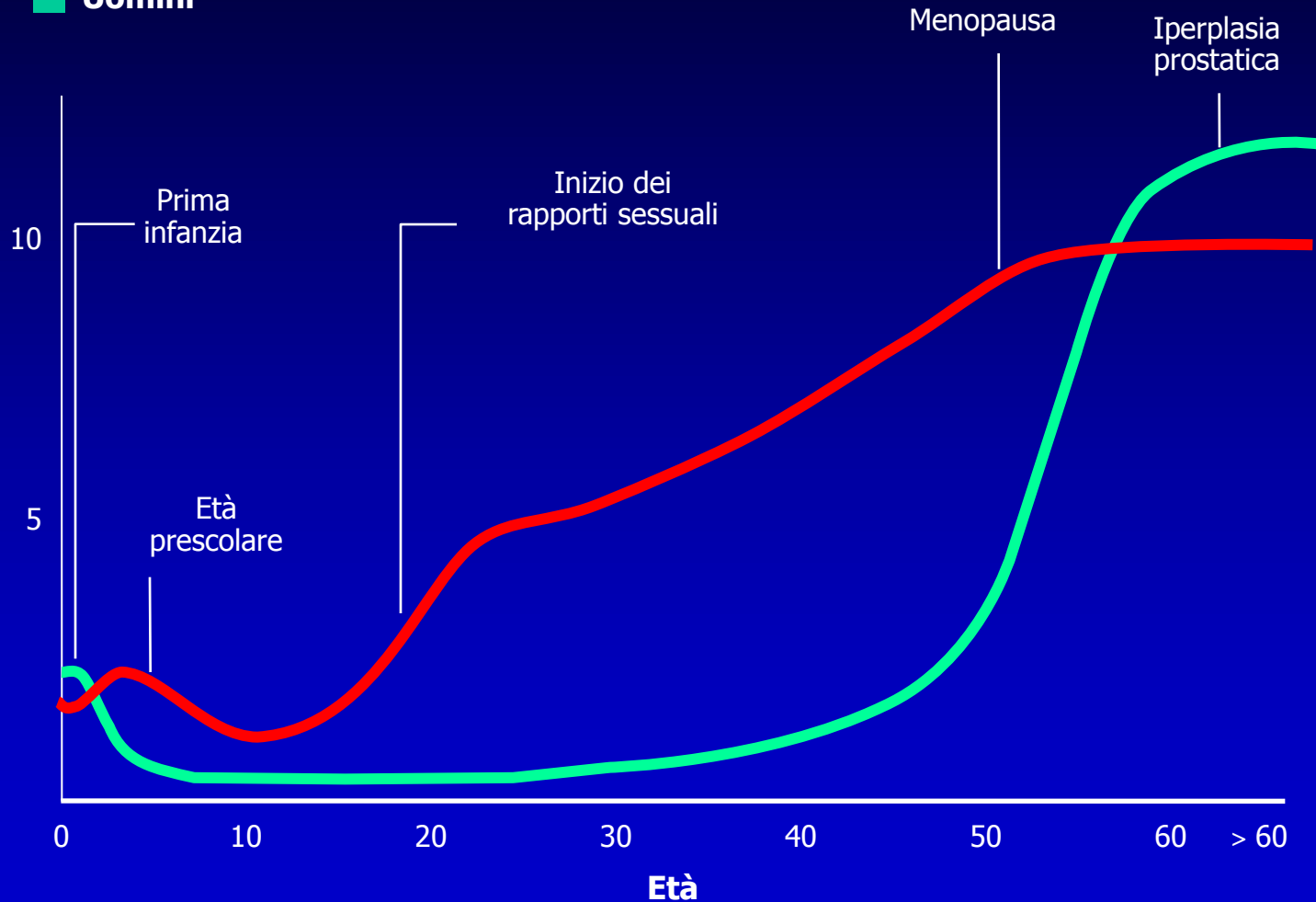
**Le infezioni complicate coinvolgono il 10% dei
pazienti ospedalizzati e rappresentano la più
frequente infezione nosocomiale**

Epidemiologia UTI

Incidenza secondo l'età e il sesso

■ Donne

■ Uomini



EPIDEMIOLOGIA UTI

- Circa 1 donna su 3 sperimenta nel corso della vita almeno un episodio di UTI prima dell'età di 24 anni.
- Almeno il 50% delle donne è soggetto ad un episodio di UTI durante la vita.

Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am (2003)

EPIDEMIOLOGIA UTI

- Nelle donne di età compresa tra 20 e 40 anni l'incidenza è del 25-35%.
- In circa il 20% delle donne con un episodio iniziale di cistite acuta si verificano successivamente **episodi ricorrenti**.
- Batteriurie **asintomatiche**: 2-15% delle donne (con valori più alti in gravidanza e nell'età avanzata) e 1-5% degli uomini.

La sintomatologia della cistite può comprendere:

DISURIA (emissione difficoltosa, non necessariamente accompagnata da dolore);

STRANGURIA (minzione lenta e dolorosa);

POLLACHIURIA (emissione frequente per processo infiammatorio che ne determina una ridotta capacità contenitiva);

PIURIA (leucociti , indicativi di un processo infiammatorio infettivo);

EMATURIA (presenza di sangue nelle urine);

TENESMO VESCICALE (bisogno presunto di urinare, anche se la vescica è vuota, a volte doloroso, seguito dall'emissione di poche gocce di urina).



Raccomandazioni per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie non complicate nell'adulto. Farmaci & terapia, international journal on drug and therapy 2004; XXI (1-2); 5-15.

Notevole morbilità

Durata¹



1. Raccomandazioni per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie non complicate nell'adulto. Farmaci & terapia, international journal on drug and therapy 2004; XXI (1-2); 5-15.

Algoritmo diagnostico delle UTI non complicate



Paziente



Storia clinica

Analisi Urine

Microbiologia

Esame obiettivo

Isolamento patogeni



Antibiogramma
Orientamento terapeutico

Diagnosi

Esame microscopico delle urine: rilevazione della piuria



Leucociti e batteri

Valore significativo 8-10
leucociti per ml di urine non
centrifugate

Esame rapido delle urine: **Deep-stick**

Tests per evidenziare attività enzimatiche di batteri (nitriti, ammoniaca) e di leucociti (esterasi), pH, ecc..

Diagnosi UTI: esame di prima scelta

URINOCOLTURA

◇ Il clinico deve specificare al paziente

- modalità (mitto intermedio) e tempo di raccolta del campione
- modalità di trasporto del campione

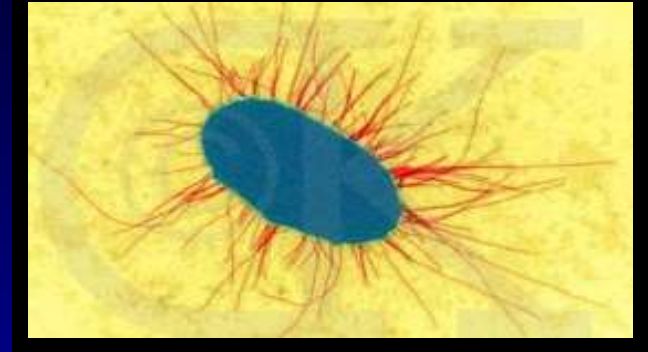


Tempo di trasporto del campione influenza il risultato

- semina entro 2 ore
- refrigerazione o altri metodi di conservazione

Urinocoltura: Esame di prima scelta

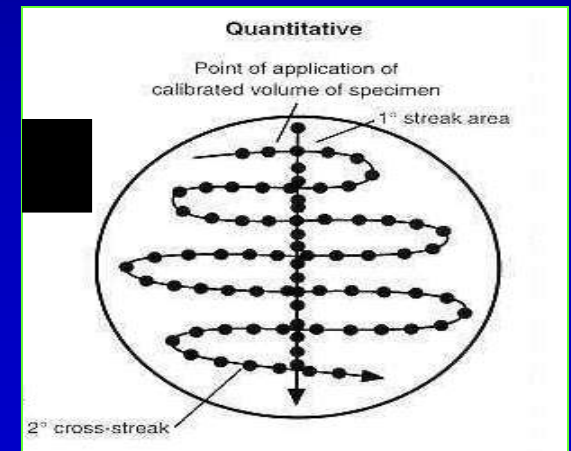
1. Consente di identificare il patogeno responsabile dell'infezione



Escherichia coli



Consente di determinare la carica microbica
-unità formanti colonie (ufc)/ml



Interpretazione dei risultati dell'urinocoltura

Batteriuria significativa = paziente sintomatico e $\geq 10^5$ UFC uropatogeni per ml di urine.

Tuttavia:

sintomatologia tipica e leucocituria con coltura (monomicrobica) di 10^2 /ml può essere significativa.

Batteriurie asintomatiche: $\geq 10^5$ UFC uropatogeni per ml di urine), ma paziente senza sintomi.

-Raccomandazioni per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie non complicate nell'adulto. Farmaci & terapia, international journal on drug and therapy 2004; XXI (1-2); 5-15.

-Claudio Rugarli, Medicina Interna Sistemica, 6° edizione, 2010.

Antibiogramma: fondamentale per indirizzare la terapia



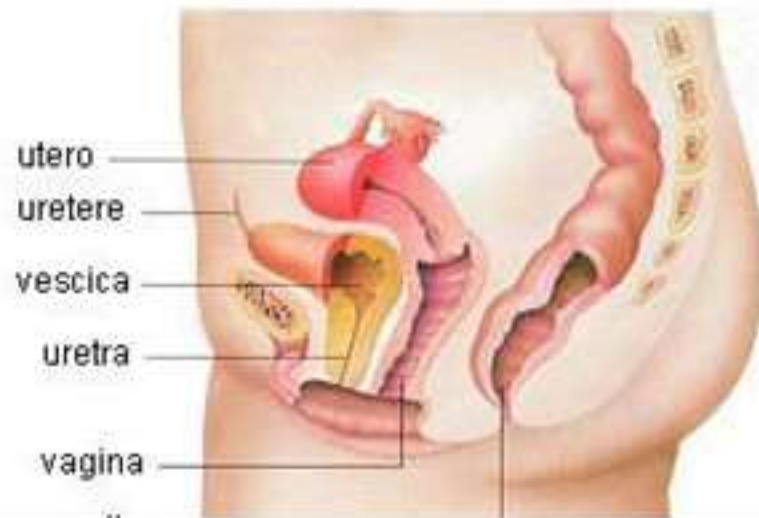
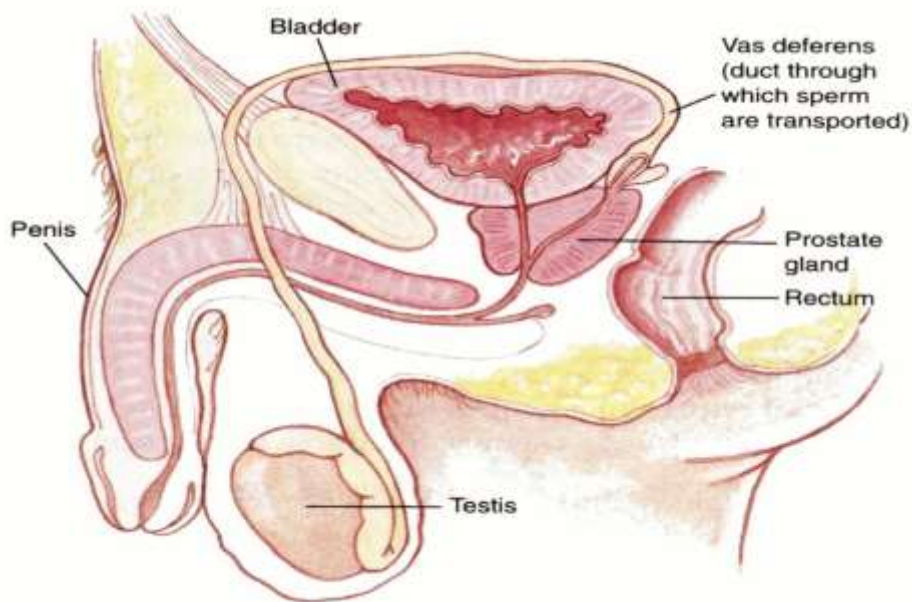
◆ Utilizzare metodologie standardizzate

◆ Attraverso la determinazione dell'attività antimicrobica (MIC, minima concentrazione inibente)

3. Consente di definire la categoria terapeutica della popolazione batterica (**S/I/R**)

Farmaco	MIC (mg/L)	Interpretazione
Ampicillina	≥ 32	R
Cefalotina	≤ 8	S
Fosfomicina	≤ 16	S
Amoxicillina-clav.	≤ 8	S
Ceftriazone	≤ 2	R
Ciprofloxacina	$\leq 0,5$	S
Trim-sulfa	$\leq 0,5$	S
Imipenem	< 0.25	S
Nitrofurantoina	≤ 16	S

Le donne sono le più colpite, perché?



Le UTI sono **30-50 volte più frequenti nella donna** rispetto all'uomo:

- vicinanza dell'uretra agli organi genitali esterni e all'ano
- brevità dell'uretra

Claudio Rugarli, Medicina Interna Sistemica, 6° edizione, 2010.

Chieffi O et al. Ginecologia ambulatoriale – Manuale di diagnosi e terapia. Ed. SEE, Firenze 1997

Guay DRP. Cranberry and urinary tract infections. Drugs 2009; 69 (7)

Le IVU non complicate sono, molto spesso, dovute a germi di provenienza fecale:



Fisiopatologia delle cistiti

Il “primum movens” del processo infettivo dipende soprattutto da

ADESIVITA' BATTERICA

AGGRESSIONE SULLA PARETE VESCICO - URETRALE

colonizzazione

moltiplicazione

invasione

infezione



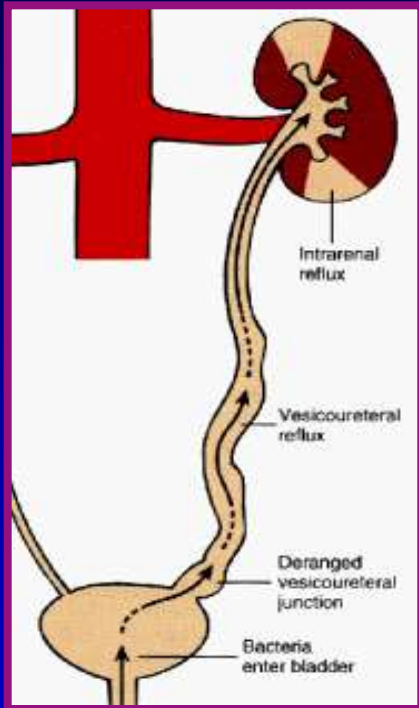
Infezione ascendente

Patogeni comuni

Escherichia coli

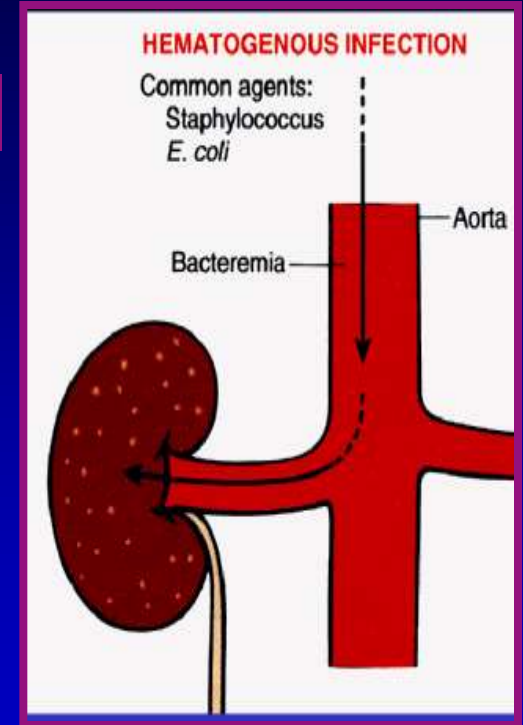
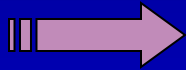
Proteus mirabilis, altri

Infezione batterica delle vie renali superiori



via ascendente

via ematogena



Escherichia coli



Eziologia delle infezioni urinarie

- Proteus mirabilis
- Klebsiella spp.
- S. saprophyticus
- S. epidermidis
- Enterococcus faecalis
- Enterococcus faecium
- Pseudomonas aeruginosa

Differente eziologia tra UTI nosocomiali e comunitarie sebbene *E. coli* sia la specie più comune (40% nosocomiale; 70-80% comunitario)

The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections.

Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J., Mazzei T, Gualco L., Marchese A.

Int J Antimicrob Agents. 2009 Nov;34(5):407-13. Epub 2009 Jun 7.

SITES DISTRIBUTION

10 COUNTRIES

AUSTRIA: 3

BRASIL: 6

FRANCE: 10

GERMANY: 8

HUNGARY: 5

ITALY: 6

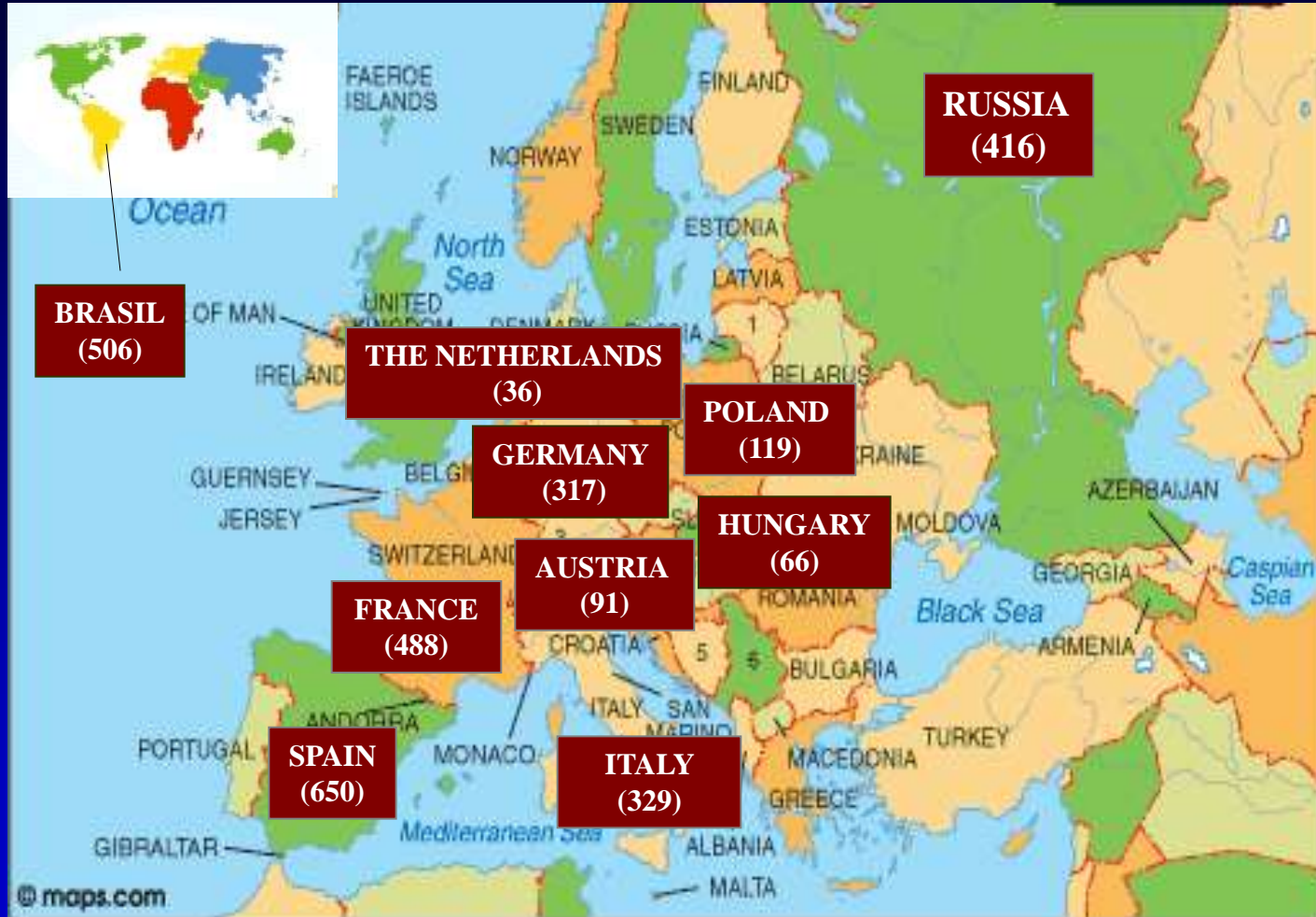
NETHERLANDS: 2

POLAND: 6

RUSSIA: 10

SPAIN: 9

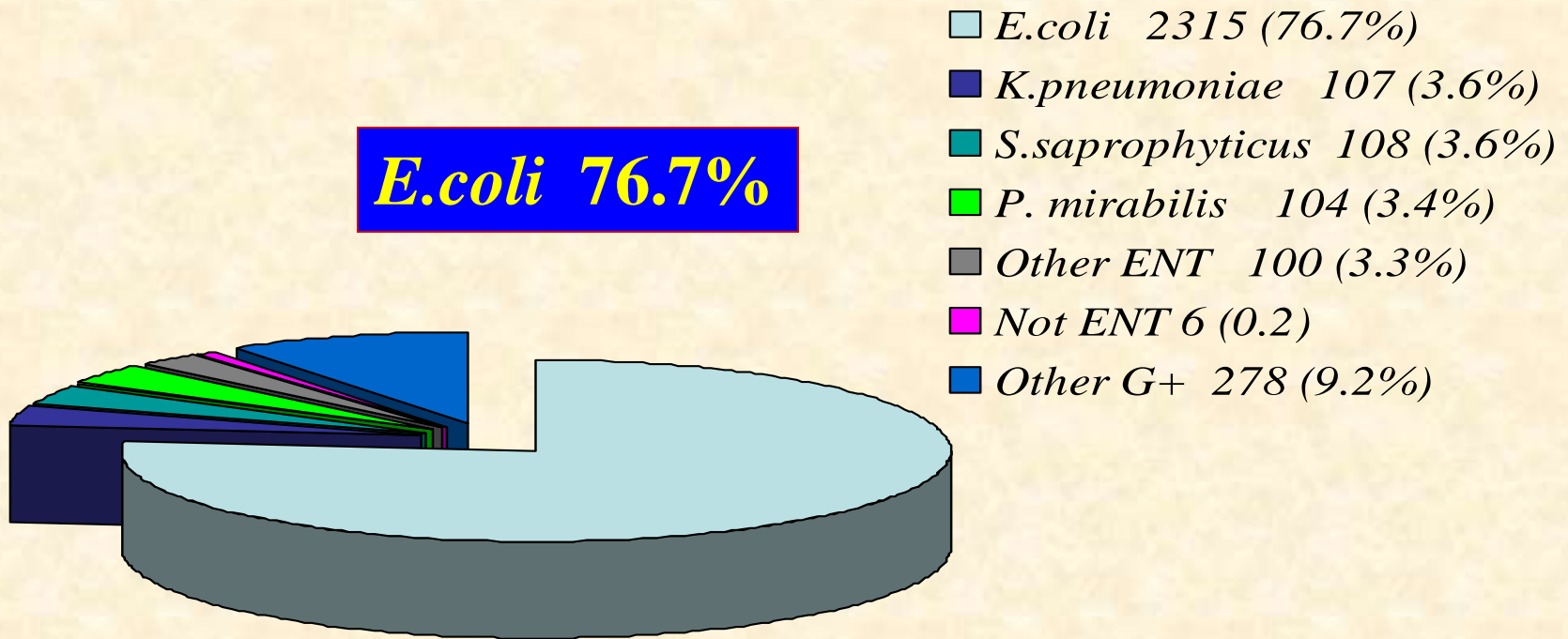
() N° of uropathogens



65 CENTERS

4384 pazienti arruolate

A RESC STUDY: AETIOLOGY of uncomplicated UTIs



3017 uropathogens

Other ENT: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *H.alvei*, *M.morganii*, *Pantoea* spp., *Serratia* spp., *Salmonella* spp.

Not-ENT: *P.aeruginosa*, *B.cepacia*

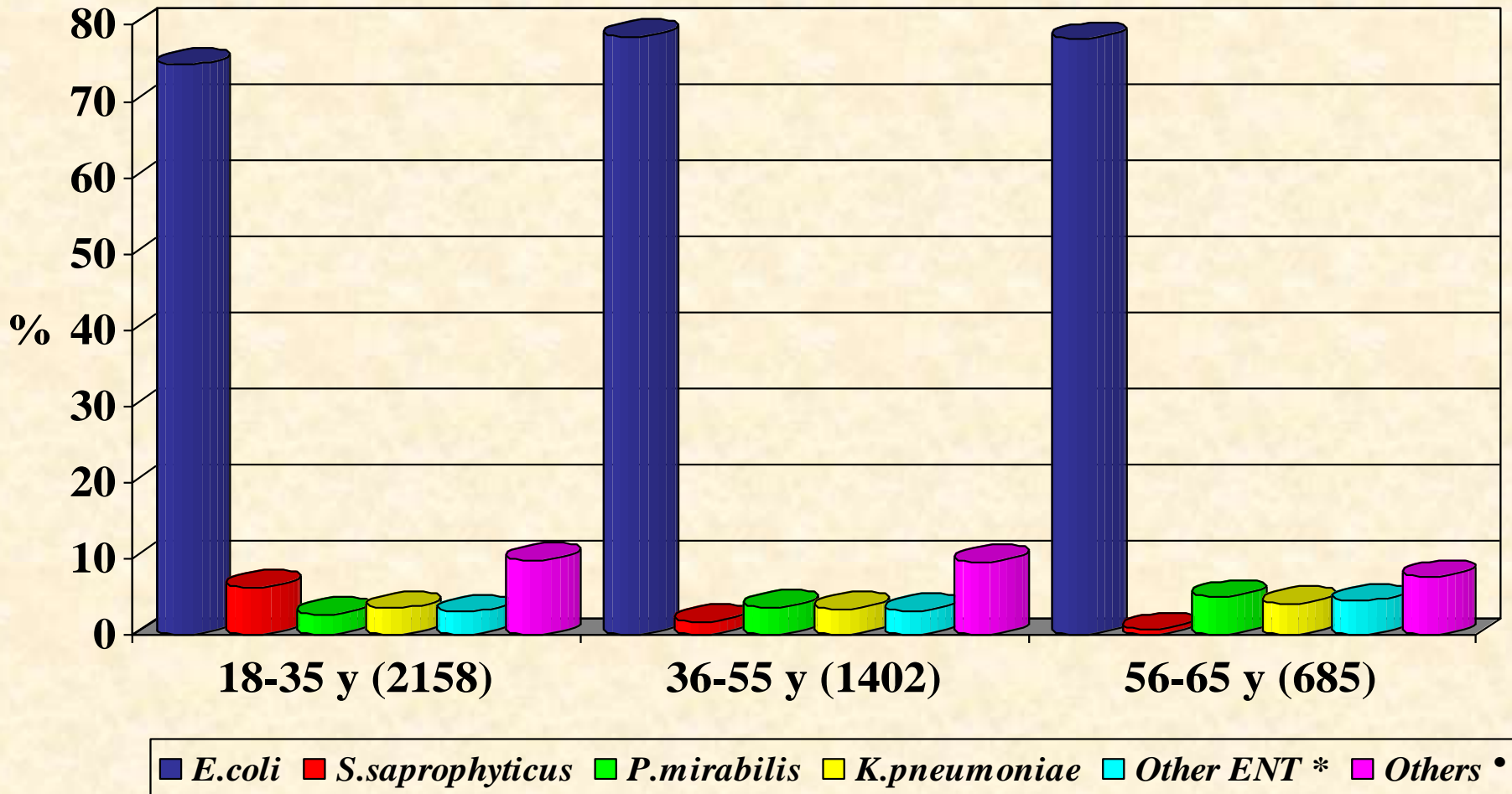
Other G+: *Enterococcus* spp., *S.aureus*, *Staphylococcus coagulase -*, *Streptococcus* spp.

E.coli
INCIDENCE

Country	%	N°
France	83.8	409
Spain	79.4	515
The Netherlands	80.6	29
Hungary	78.8	52
Germany	76.7	243
Poland	75.6	90
Brasil	73.9	374
Italy	72.6	329
Russia	72.6	302
Austria	68.1	62
OVERALL	76.7	2315

AETIOLOGY

age groups



**Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *H.alvei*, *M.morganii*, *Pantoea spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*
°*P.aeruginosa*, *B.cepacia*, *Enterococcus spp.*, *S.aureus*, *Staphylococcus coagulase -*, *Streptococcus spp.*

MECCANISMI DI DIFESA DELLE VIE URINARIE

- ✓ AZIONE LAVANTE DELL'URINA
- ✓ BASSO pH URINA
- ✓ L'UREA (ostile ai batteri)
- ✓ PROTEINA DI TAMM-HORSFALL
- ✓ RESISTENZA DELLA MUCOSA VESCICALE ALL'ADESIONE BATTERICA (mucina e recettori batterici)
- ✓ LA "FLORA" BATTERICA NORMALE
- ✓ LA MUCOSA, BARRIERA BIOLOGICA (risposta infiammatoria e produzione di IgA, IgG,IgS)

Mandell, Douglas, and Bennett's "Principles and Practice of Infectious Diseases", 2010

Fattori predisponenti le IVU nell'adulto

1

Sesso ed attività sessuale

L'attività sessuale predispone, nel sesso femminile, alle IVU, facilitando, l'ascesa dei microrganismi lungo l'uretra.

Gravidanza

↑ Produzione di Estrogeni
> adesione dell'E.coli alle cellule uroepiteliali (> espressione recettoriale); utero ingrossato → comprime ureteri e vescica con conseguente ristagno di urina.

Donne in menopausa

↓ estrogeni = ↓ glicogeno = ↓ lattob. (↓ ac. lattico)

Fattori predisponenti le IVU nell'adulto

2

**Ostacoli al deflusso
delle urine**

**Stenosi ureterali o uretrali; calcolosi;
neoplasie delle vie urinarie;
ipertrofia prostatica;
cancro della prostata; fimosi.**

**Strumentalizzazione
urologica**

**Cateterismo vescicale;
interventi chirurgici sulle vie
urinarie**

Fattori predisponenti le IVU nell'adulto

3

Malattie metaboliche

Diabete mellito

**Reflusso
vescico-ureterale**

Frequente nei bambini
*** con malformazioni
delle vie urinarie**
***con vie urinarie normali
ma infette**

Fattori genetici

**Influenzano la suscettibilità
alle infezioni urinarie**
*(numero e tipi di recettori
uroepiteliali di adesione batterica
sono, almeno in parte,
geneticamente determinati)*

Fattori di virulenza di *E. coli* patogeno

Adesine

CFAI/CFAII

Fimbrie tipo 1

Fimbrie P

Intimina

(adesina non fimbriale)

Biofilm

Antigene 43

Invasine

Emolisine

Siderofori e sistemi di captazione dei siderofori
Invasine simil-Shigella per invasione intracellulare e diffusione

Tossine

Tossina LT

Tossina ST

Tossina simil-Shiga

Citotossine

Endotossina LPS

Strutture antifagocitarie di superficie

Capsule

Antigeni K

LPS

Difese contro le proprietà battericide del siero

LPS

Antigeni K

Motilità/chemiotassi

Flagelli

Difese contro la risposta immune

Capsula

Antigeni K

LPS

Variazione antigenica

Attributi genetici

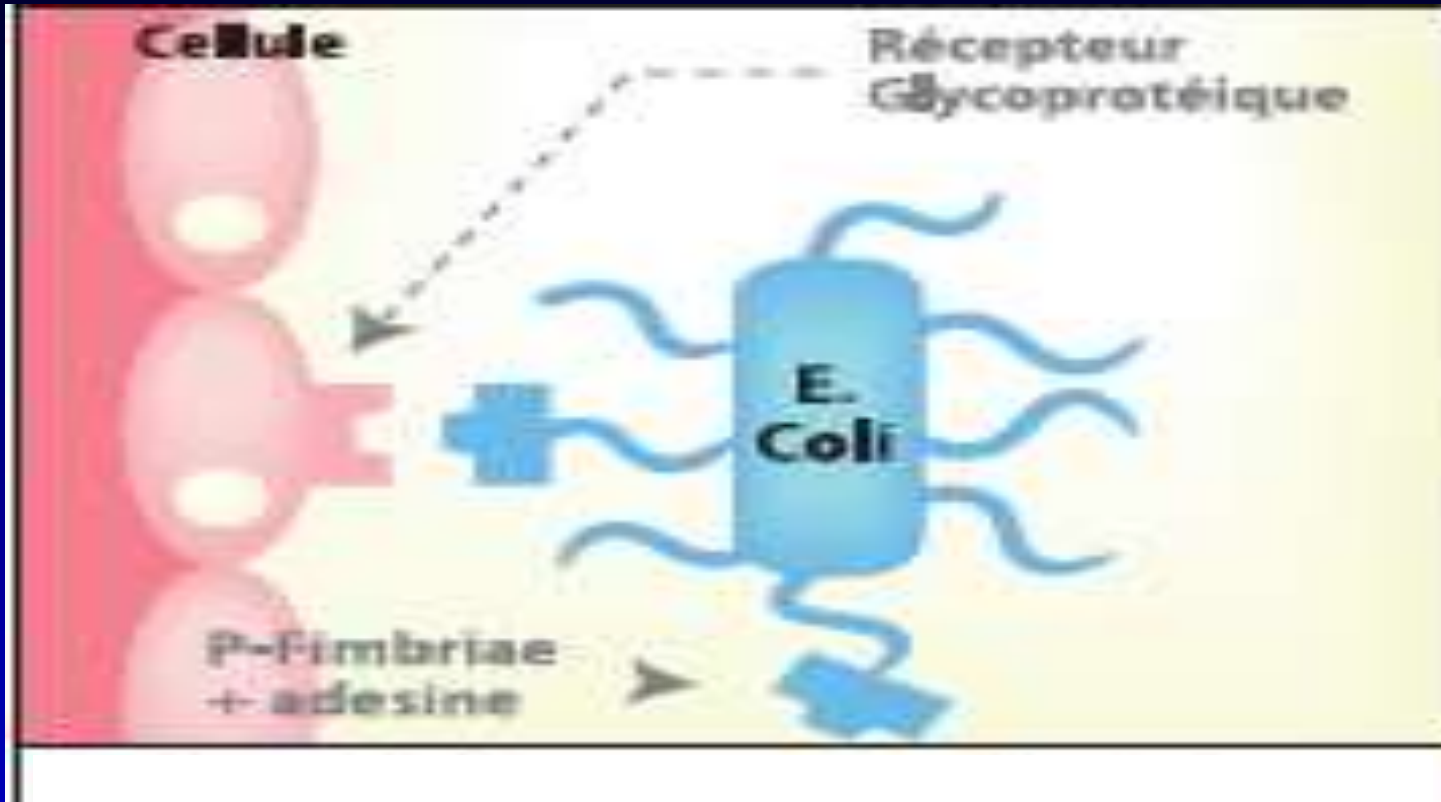
Scambio genico per trasduzione e coniugazione

Plasmidi trasmissibili

Fattori R e plasmidi di antibiotico-resistenza

Tossine e altri plasmidi di virulenza

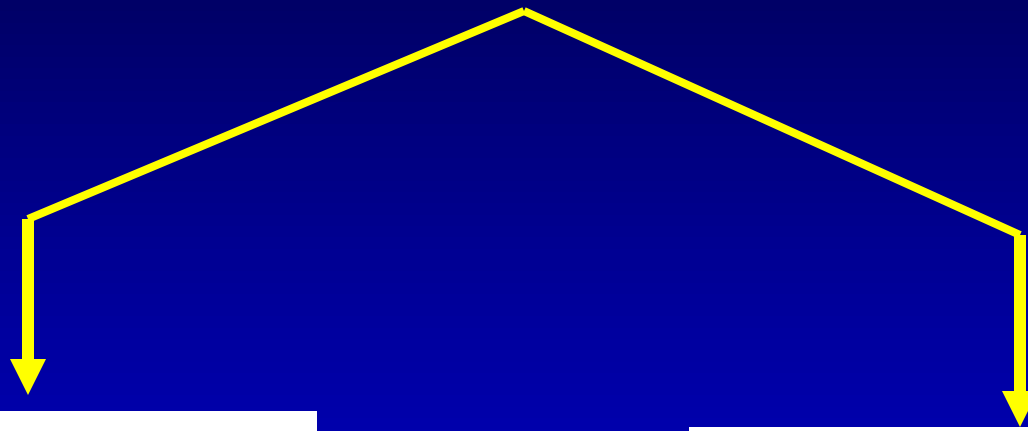
Meccanismo di infezione



Fimbrie di tipo 1 (mannosio-sensibili): si legano a glicoproteine contenenti mannosio.

Fimbrie P (mannosio-resistenti): si legano ad un disaccaride del galattosio presente sulla superficie delle cellule uroepiteliali.

VALUTAZIONE DELL'ADESIVITÀ DI *E. COLI*
CRESCIUTO IN PRESENZA DI ANTIBIOTICO (a lento
rilascio) A DOSI SUB-INIBENTI SU CELLULE Hep-2
MEDIANTE:



**MICROSCOPIA
OTTICA**

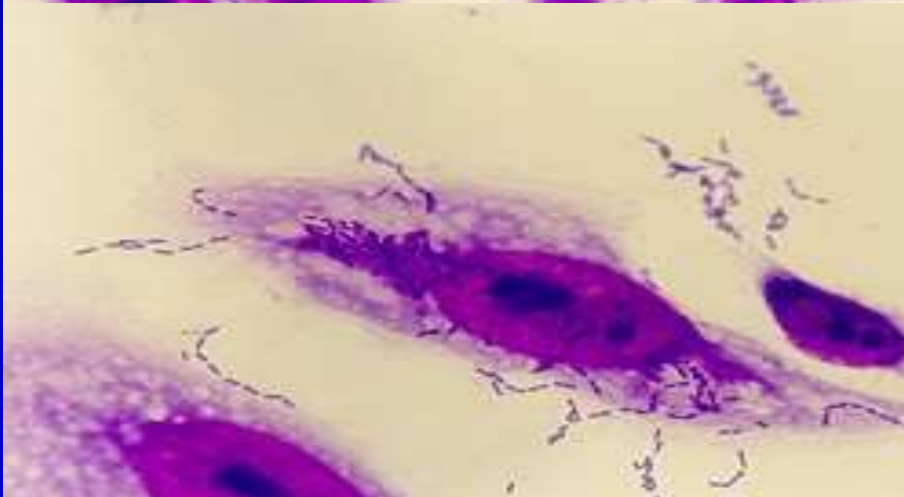
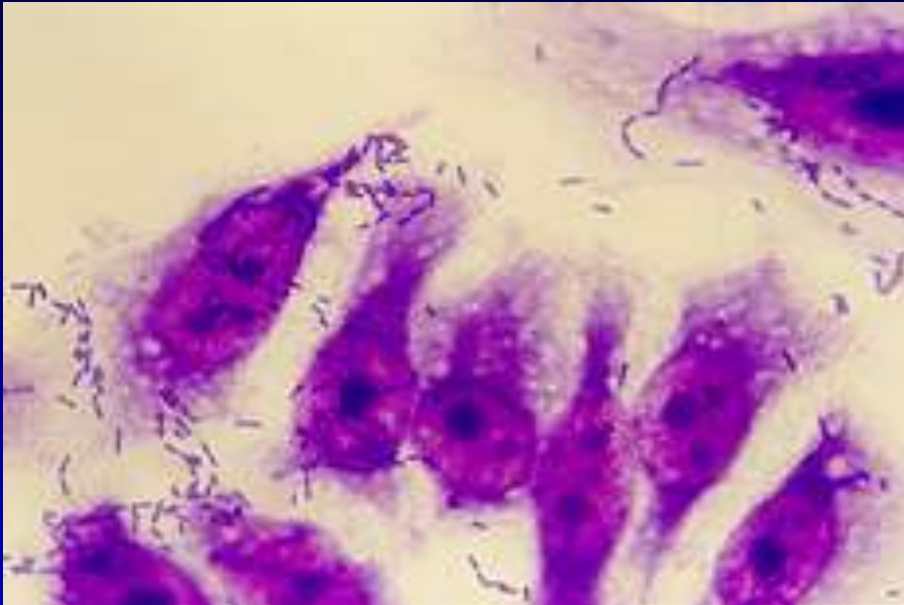
**MICROSCOPIA
ELETTRONICA**

Prof. G. Fadda

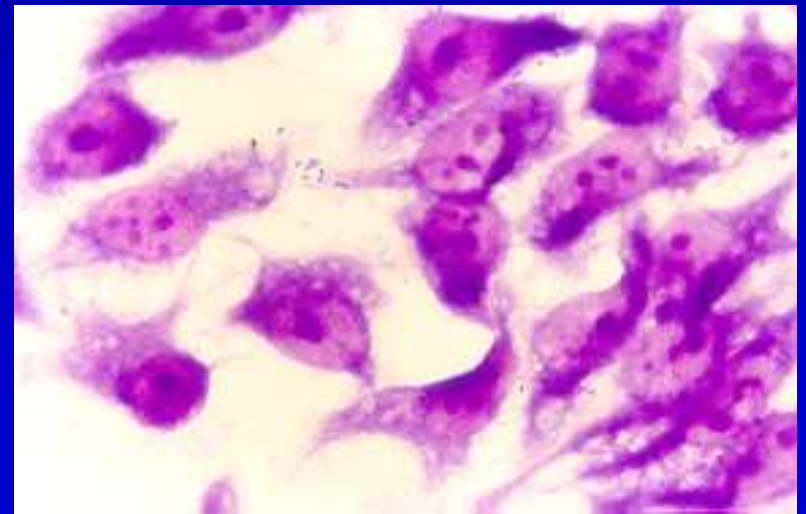
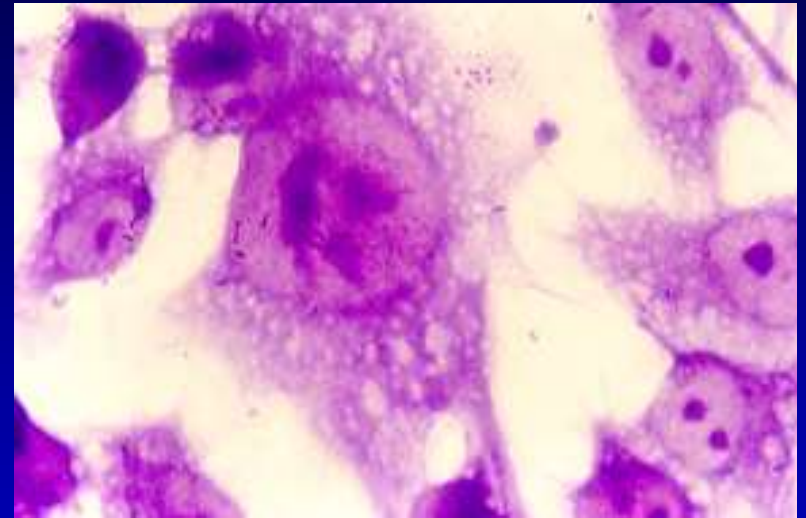
Ist. di Microbiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Esperimento di adesione di *E. coli* 86 su cellule Hep-2

dopo 2 ore **in assenza**
di antibiotico

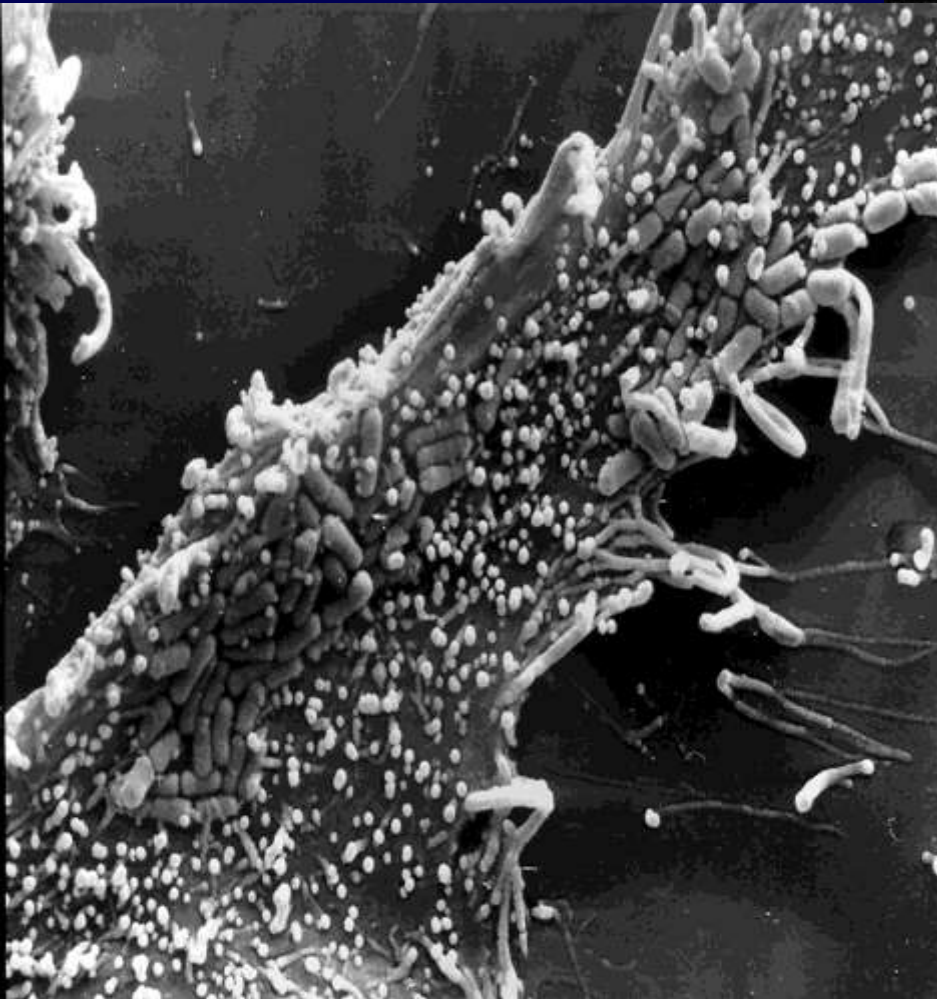


dopo 2 ore **in presenza** di
dosi sub-inibenti di
antibiotico

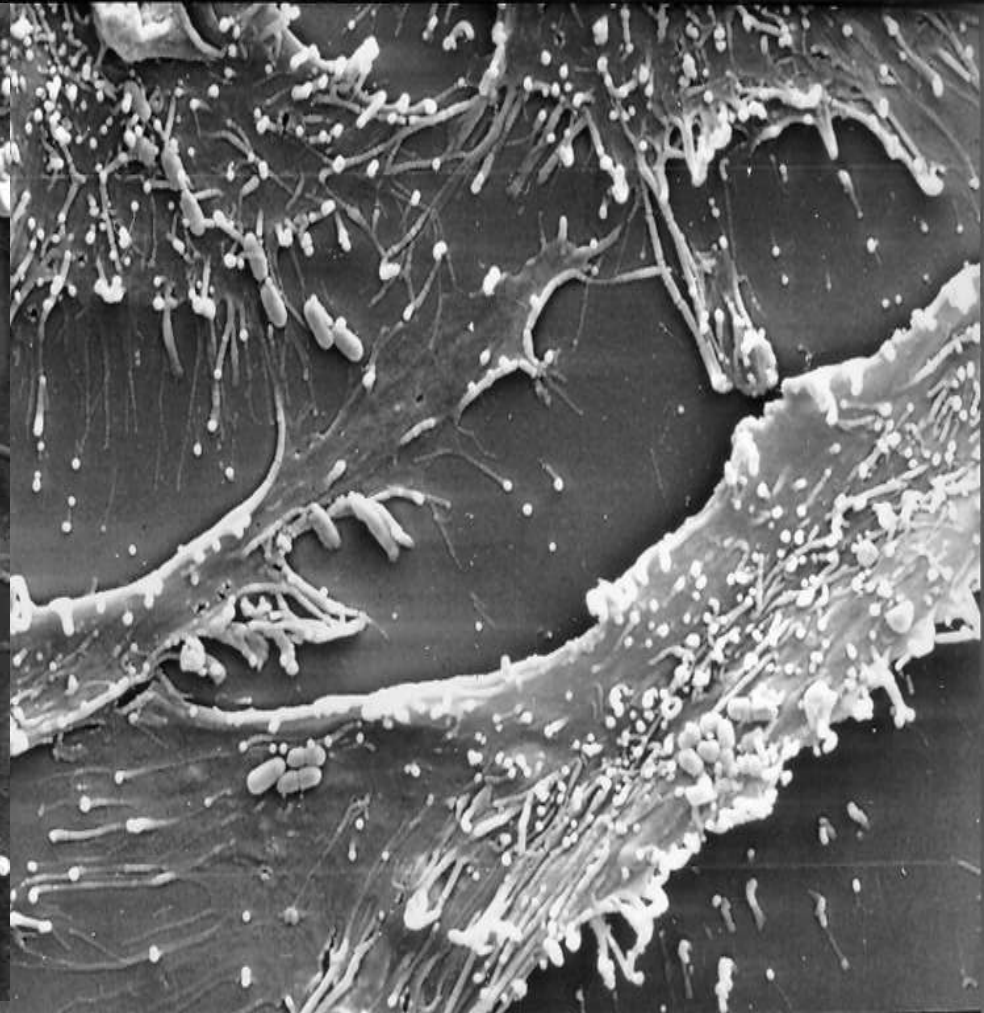


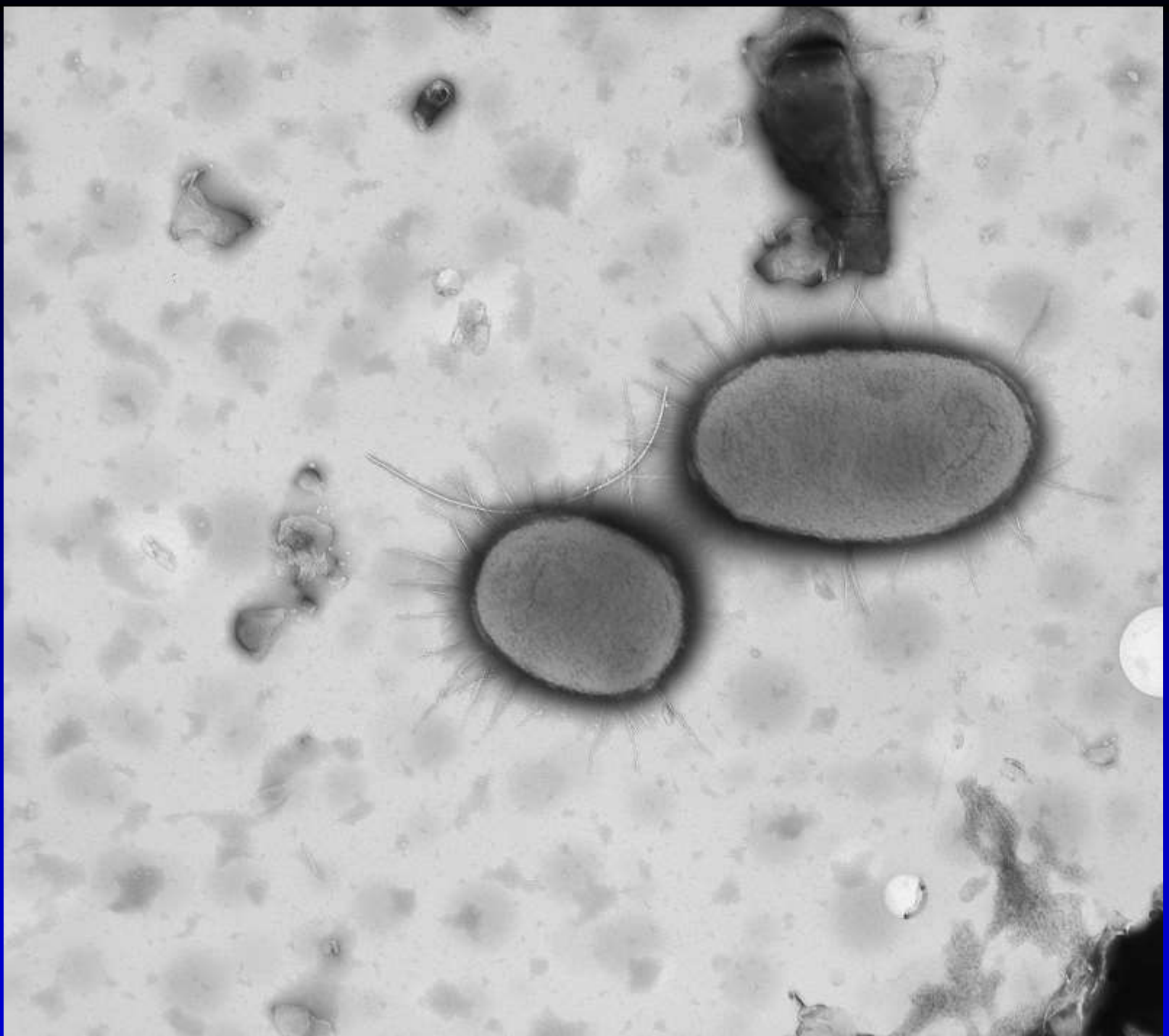
Microscopia elettronica

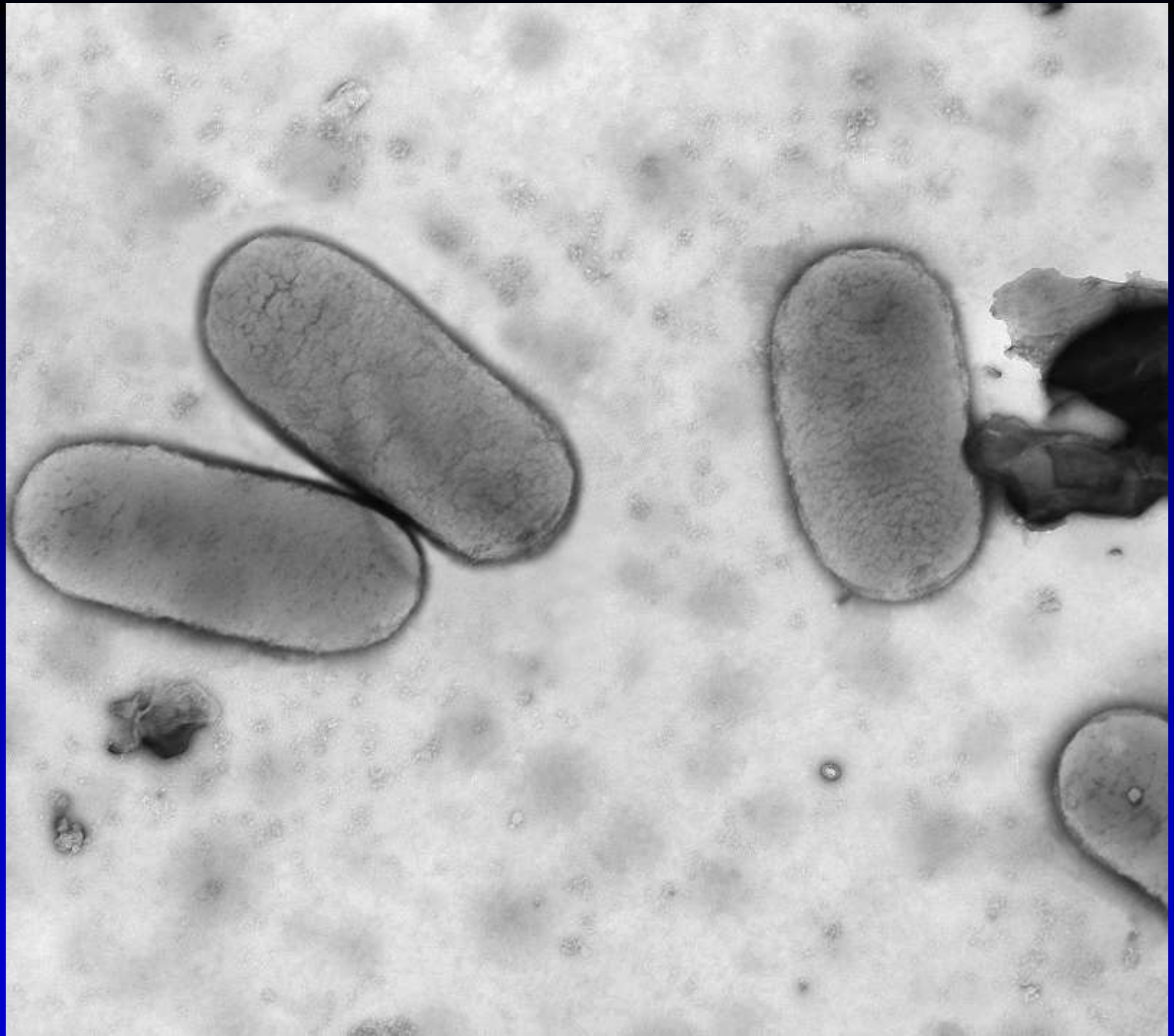
In assenza



**In presenza di antibiotico a
lento rilascio (c. sub-inibenti)**







Fattori di virulenza di *E. coli* patogeno

Adesine

CFAI/CFAII

Fimbrie tipo 1

Fimbrie P

Fimbrie S

Intimina

(adesina non fimbriale)

Biofilm

Antigene 43

Invasine

Emolisine

Siderofori e sistemi di captazione dei siderofori

Invasine simil-Shigella per invasione intracellulare e diffusione

Tossine

Tossina LT

Tossina ST

Tossina simil-Shiga

Citotossine

Endotossina LPS

Strutture antifagocitarie di superficie

Capsule

Antigeni K

LPS

Difese contro le proprietà battericide del siero

LPS

Antigeni K

Motilità/chemiotassi

Flagelli

Difese contro la risposta immune

Capsula

Antigeni K

LPS

Variazione antigenica

Attributi genetici

Scambio genico per trasduzione e coniugazione

Plasmidi trasmissibili

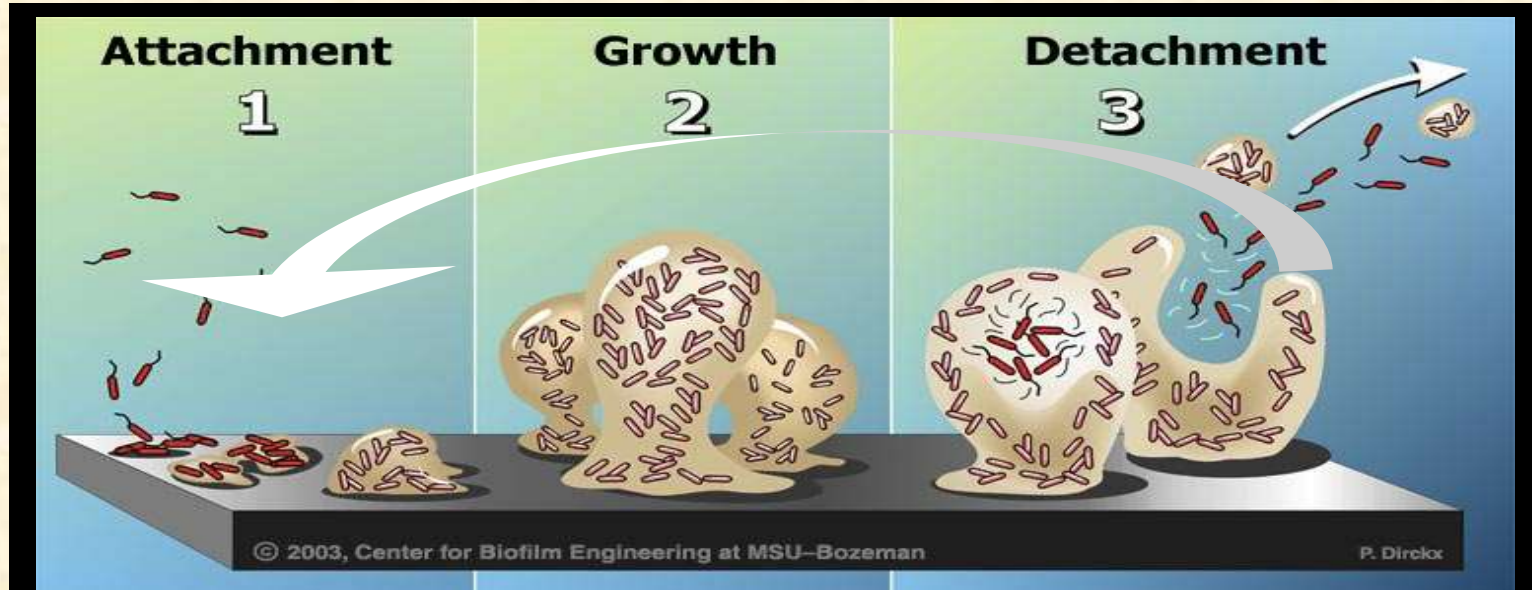
Fattori R e plasmidi di antibiotico-resistenza

Tossine e altri plasmidi di virulenza

Biofilm da E. coli

Comunità di **microorganismi*** racchiusi in una **matrice polimerica** prodotta dalle stesse cellule e aderente in modo irreversibile ad una **superficie** inerte o vitale

Formazione del biofilm



Comp.: H₂O, polisaccaridi microbici, molecole organiche e inorganiche dell'ambiente

I biofilm contrastano l'efficacia del sistema immunitario e degli antibiotici → infezioni ricorrenti

Gli antibiotici distruggono le cellule **PLANCTONICHE** riducendo la sintomatologia, **NON ERADICANO** il biofilm che permane come *focus* destinato a perpetrare il quadro clinico.

[Eirnaes K., Dan Med Bull. 2011](#); [Rosen, D. A. Et al., 2007 PLoS.Med.4:e329](#); [Kumon, AAC, 2000](#); [Costerton, Science, 1999](#);

[Dunne et al., Clin. Microbiol. Rev, 2002](#); [Potera Science, 1999](#)

I Biofilm batterici e la patologia umana

- **pneumologia:** Fibrosi cistica, BPCO, VAP (polmoniti ventil. Artificiale)
- **cardiologia:** endocarditi
- **urologia:** prostatiti, uretriti, **cistiti**
- **ORL:** otiti, sinusiti, tonsilliti
- **contaminazione di:** cateteri, valvole cardiache, protesi ortopediche, lenti a contatto

La formazione di biofilm sembra implicata almeno nel 60% di tutte le infezioni croniche e/o recidivanti.

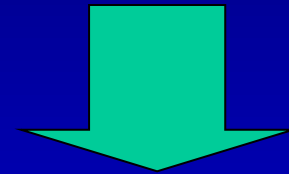
Costerton et al., Science, 1999; Anderson et al., Science 2003

Moderna chemioterapia antibatterica



**Ottimizzazione
terapia antibiotica
(classica)**

**Ricerca
di nuovi bersagli**



- **meccanismi di adesività batterica**
- **“bacterial interference”**
- **biofilm batterici**

LE CISTITI

(Infezioni urinarie non complicate delle basse vie urinarie)

Come affrontarle:

**approcci terapeutici suggeriti dalle Linee Guida nazionali
ed internazionali**

**2[^] lezione
28 febbraio 2013**



**GRAZIE
PER L'ATTENZIONE**