

L'esame microbiologico delle urine nella diagnosi di IVU

Alessandro Camporese

SOC di Microbiologia Clinica e Virologia

Azienda per l'Assistenza Sanitaria N.5 "Friuli Occidentale"

Presidio Ospedaliero S. Maria degli Angeli – Pordenone

Telefono: 0434/399247

e-mail: alessandro.camporese@aas5.sanita.fvg.it

Introduzione: dall'urinocoltura all'esame microbiologico delle urine

E' ormai unanimemente riconosciuto che per garantire un più corretto inquadramento delle batteriurie e delle candidurie non è più sufficiente l'esecuzione della sola urinocoltura, ma è invece necessario disporre di ulteriori parametri che arricchiscano il più possibile di significato clinico il risultato colturale, garantendo un più coerente inquadramento microbiologico del paziente con sospetta infezione delle vie urinarie.

Questo nuovo approccio consente di passare dalla "*cultura della coltura*", inficiata da un elevato numero di risultati falsi positivi, a qualcosa di più coerente con la realtà clinica, che potremmo definire con il termine di "esame microbiologico delle urine".

La diagnosi di infezione delle vie urinarie è essenzialmente clinica, e non sempre richiede l'esecuzione dell'esame colturale. Nonostante ciò, i laboratori continuano ad essere afflitti da un sempre più elevato numero di campioni urinari, più spesso totalmente inappropriati, sia in termini di indicazione clinica, sia in termini di correttezza del prelievo. Questo problema costituisce la principale causa dell'elevato numero di "falsi positivi culturali", riferibili non tanto al laboratorio, quanto alla scorretta gestione della fase pre-analitica (il prelievo) e pre-pre-analitica (la prescrizione). Un ulteriore problema, in questi casi, è rappresentato dall'altrettanto elevato numero di antibiogrammi inutilmente refertati, con esiti spesso clinicamente fuorvianti, in pazienti con batteriuria asintomatica o, peggio ancora, in pazienti che hanno semplicemente prelevato scorrettamente il campione, contaminandolo con flora microbica di origine perineale/vaginale.

Se si analizza il problema dal punto di vista dell'*antimicrobial stewardship*, refertare un antibiogramma in questi casi significa più spesso indurre il clinico a trattare, talora ripetutamente e inutilmente, pazienti assolutamente sani, che non richiederebbero alcuna terapia.

Una possibile risposta al problema dell'inappropriatezza

Il presente protocollo intende rappresentare un primo passo per cercare di incidere sul livello di appropriatezza, con un occhio di riguardo agli aspetti di *time management*, che intendono valorizzare la qualità del lavoro rispetto alla quantità.

Non è, infatti, certo l'automazione della semina, che ha come presupposto la "processazione acritica" di tutti i campioni pervenuti, e nemmeno l'automazione della fase "post-culturale", in particolare dei test di sensibilità, che risolve il problema dell'inappropriatezza.

Un problema di cui tutti parlano, ma che solo pochi affrontano con determinatezza ed efficacia, rimanendo, così, del tutto insoluto nella maggior parte dei laboratori, con un progressivo aumento della spesa improduttiva e un danno incalcolabile per la salute dei pazienti.

Il protocollo riassume in pochi punti essenziali alcuni concetti che consentono di eseguire in modo più appropriato l'esame microbiologico delle urine, secondo le più recenti evidenze, con l'intenzione di produrre un risultato clinicamente significativo, non più basato solo sul risultato dell'urocoltura.

La specie batterica e la carica rilevata con l'esame colturale non sono, infatti, sufficienti per definire, sia in età adulta che in età pediatrica, se un paziente abbia o meno un'infezione, o semplicemente una batteriuria asintomatica.

La valutazione di alcuni parametri, soprattutto quelli cellulari (leucociti e cellule epiteliali squamose) è ormai ritenuta unanimemente fondamentale e inderogabile per stabilire se un campione con evidenza di batteriuria sia l'espressione di un'infezione delle vie urinarie, oppure solo di colonizzazione/contaminazione dell'urina.

Se applicato, il presente protocollo permette di incidere marcatamente sull'*antimicrobial stewardship*, in quanto consente di ridurre drasticamente la refertazione di campioni con batteriuria asintomatica o contaminati da flora perineale, sui quali l'esecuzione dell'antibiogramma potrebbe indurre a trattamenti inappropriati.

Per garantire una maggiore appropriatezza della gestione microbiologica del campione urinario, è necessario, infatti, procedere in modo assolutamente restrittivo, cercando di ridurre quanto più possibile la refertazione di risultati " clinicamente falsi positivi", che incidono negativamente sull'*antimicrobial stewardship*, in quanto accompagnati più spesso da antibiogrammi inutili e fuorvianti.

In un efficace contributo in tema di gestione informatica del risultato microbiologico, apparso nel 2014 su *Clinical Microbiology Reviews*, Rhoads e collaboratori, nel mentre sottolineano che i risultati falsi positivi dovuti a batteriuria asintomatica contribuiscono in modo significativo al *management* subottimale dei pazienti, suggeriscono di agire evitando di refertare i risultati espressione di contaminazione/colonizzazione, o almeno migliorando la refertazione, attraverso l'utilizzo di commenti che invitino il clinico a valutare con maggiore attenzione la correlazione tra il risultato microbiologico e il contesto clinico, per evitare trattamenti inappropriati.

Qualunque strada si intenda percorrere, si tratta comunque di una rivoluzione dell'approccio diagnostico, finalmente "olistico", e non più focalizzato al solo risultato biologico dell'esame colturale.

Sulla scorta di questo approccio, vengono di seguito proposte alcune possibili modalità per eseguire, interpretare e refertare l'esame microbiologico delle urine, prevedendo l'esame colturale e l'eventuale antibiogramma solo sui campioni che abbiano evidenziato caratteristiche cellulari che ne giustificano effettivamente l'esecuzione, eliminando tutti i campioni che non presentino alcuna significatività clinica.

Principi generali per l'esecuzione dell'esame microbiologico delle urine

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. Per ridurre il numero di "falsi positivi" colturali è auspicabile, perciò, che la richiesta clinica sia correlata alla presenza di sintomatologia specifica.
2. L'esame microbiologico delle urine non è raccomandato nel sospetto di infezioni non complicate delle vie urinarie, che possono essere trattate empiricamente sulla base dell'epidemiologia e/o di linee guida terapeutiche locali.
3. Tranne in caso di gravidanza o in coloro che devono essere sottoposti ad interventi urologici, non ci sono evidenze che suggeriscano uno *screening* della batteriuria asintomatica in altre categorie di pazienti, compresi gli immunocompromessi e/o coloro che siano stati sottoposti a trapianto di organo solido. Per questo motivo, anche per evitare inutili trattamenti, è auspicabile evitare nella *routine* diagnostica, di sottoporre ad esame colturale delle urine qualunque altro paziente asintomatico.
4. Per ridurre il più possibile il fenomeno della contaminazione e garantire il più possibile le condizioni native del campione, il prelievo deve essere eseguito seguendo scrupolosamente il metodo del mitto intermedio. Il paziente deve, perciò, essere adeguatamente informato sulle corrette modalità di campionamento.
5. Sarebbe auspicabile che la raccolta fosse eseguita mediante sistemi a circuito chiuso, meglio se con provette *vacutainer*. Il trasporto dei campioni da centri *spoke* deve avvenire sempre a temperatura refrigerata controllata.
6. Per ridurre il carico di lavoro improduttivo dei laboratori e la selezione/eliminazione dei campioni di urine privi di significatività clinica, prima dell'esame colturale è raccomandata l'esecuzione di un'analisi strumentale, disponibile ormai in tutti i laboratori (almeno a livello dipartimentale), basata sulla misura puntuale della batteriuria, della leucocituria e delle cellule epiteliali squamose.
7. Da un punto di vista amministrativo, l'analisi strumentale di batteriuria, leucociti e cellule

può essere accomunabile, per le sue peculiarità analitiche, ad un'evoluzione dell'esame microscopico. Come tale, essa può essere utilizzata a tutti gli effetti come elemento di validazione dell'appropriatezza del campione di urina per esame microbiologico, con le stesse modalità utilizzate per la validazione dell'espettorato, utilizzando la voce di tariffario dell'esame microscopico.

8. Sulla base degli esiti della misura contestuale di batteriuria, leucocituria e cellule epiteliali, è possibile evitare di seminare mediamente >60% dei campioni pervenuti in laboratorio, totalmente privi di significatività.
9. L'esecuzione dell'esame microbiologico delle urine prelevate da catetere non riveste alcuna rilevanza clinica. Se ritenuto clinicamente necessario, il prelievo deve essere comunque eseguito solo dopo aver sostituito il catetere.
10. La presenza di piuria in portatori di catetere è fisiologica, e non rappresenta un segno di infezione.
11. La candiduria ha significato clinico solo in presenza di piuria, in pazienti non cateterizzati.

Principi generali per l'interpretazione/refertazione dell'esame microbiologico delle urine

1. Nel caso auspicabile che il laboratorio esegua un'analisi strumentale per la ricerca di batteri, leucociti e cellule epiteliali squamose prima di sottoporre le urine ad esame colturale, tutti i campioni che non abbiano evidenziato batteriuria e/o piuria non dovranno mai essere seminati. Essi potranno essere refertati come negativi, o come non appropriati per l'esecuzione dell'esame colturale, seguendo lo stesso principio utilizzato per la validazione di idoneità dell'esame microbiologico dell'espettorato.
2. L'utilizzo dell'analisi strumentale di batteri, leucociti e cellule, ormai suggerita dalle più recenti e accreditate linee guida, ha introdotto anche il principio dell'utilizzo dei dati analitici rilevati non solo con la finalità di selezionare i campioni privi di significatività clinica, ma anche come elemento di validazione del risultato dell'esame microbiologico delle urine, non più limitato al solo esame colturale, di per sé insufficiente a fornire una risposta clinica coerente.
3. Per garantire l'appropriatezza clinica della risposta, perciò, l'esame microbiologico delle urine dovrebbe sempre prevedere non solo l'esame colturale, ma anche la quantificazione degli elementi cellulari in grado di definire la significatività clinica del campione inviato (leucociti) e/o la presenza di eventuale contaminazione perineale (cellule epiteliali squamose).
4. La selezione dei campioni in base alla cellularità non si applica nelle pazienti in gravidanza, nei reparti/strutture ai quali afferiscano pazienti da sottoporre a interventi urologici, e nei pazienti immunocompromessi (es.: oncoematologia, centri trapianti).
5. Una volta eliminati tutti i campioni negativi all'analisi cellulare strumentale, tutti i campioni risultati positivi per batteriuria (Figura 1), che non abbiano evidenziato un numero significativo di leucociti (<10 WBCs/ \square L), possono essere eliminati, anziché essere seminati, in quanto non significativi da un punto di vista clinico (batteriurie asintomatiche). Questi campioni, in quanto clinicamente non significativi, possono essere refertati senza procedere con l'esame colturale (e con l'eventuale identificazione e antibiogramma). In questi casi la refertazione può prevedere l'inserimento di una nota codificata, del tipo: *presenza di <10 leucociti/ \square L. Il risultato rilevato non correla con la possibilità di un'infezione del tratto urinario. Ripetere il campione solo in caso di evidenza di sintomi specifici.*
6. Se è disponibile la misura strumentale della conduttività, qualora il valore rilevato sia <6 mS/cm, espressione di estrema diluizione del campione, la selezione dei campioni in base alla cellularità non si applica. In questo caso il campione di urina va ritenuto comunque inappropriato per l'esecuzione dell'esame microbiologico, perchè troppo diluito, e la refertazione può prevedere l'inserimento di una nota codificata, del tipo: *batteriuria senza piuria in campione diluito. Solo se necessario, ripetere il campione ponendo maggiore*

attenzione alla corretta procedura di raccolta dell'urina.

7. Tutti i campioni strumentalmente positivi per batteriuria, che non abbiano evidenziato un numero significativo di leucociti (<10 WBCs/ \square L), e che contestualmente presentino un numero significativo di cellule epiteliali squamose (>30 SECs/ \square L), possono altresì essere eliminati, in quanto considerati contaminati da flora batterica di origine perineale. Questi campioni possono essere refertati senza procedere con l'esame colturale (e con l'eventuale identificazione e antibiogramma). In questi casi la refertazione può prevedere l'inserimento di una nota codificata, del tipo: *assenza di piuria, con presenza di >30 cellule epiteliali squamose/ \square L. Il risultato rilevato è espressione di contaminazione di origine perineale. Solo se necessario, ripetere il campione ponendo maggiore attenzione alla corretta procedura di raccolta dell'urina.*

Applicando queste poche regole, riassunte anche nell'algoritmo in Figura 1, in grado di selezionare ulteriormente i campioni inappropriati che abbiano rilevato batteriuria all'analisi strumentale, è stimabile che possano essere eliminati dalla semina un'ulteriore quota di campioni, che si aggiunge alla percentuale già scartata per mancanza di batteriuria e/o piuria all'esame strumentale.

Così facendo, è possibile archiviare quasi il 70% dei campioni di urina senza eseguire l'esame colturale, migliorando la qualità e l'appropriatezza del dato analitico, e riducendo al tempo stesso la spesa e la refertazione di inutili, e spesso fuorvianti, antibiogrammi in pazienti totalmente asintomatici.

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Pediatrics (2011) Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 128:595-610.
2. 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. *Riv Ital Med Lab* 10:242-246.
3. Camporese A (2016) Una proposta di protocollo per la gestione dell'esame microbiologico delle urine: come garantire l'appropriatezza riducendo il lavoro improduttivo. *Riv Ital Med Lab*. Disponibile online: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13631-016-0109-7> (Accessed March 2016).
4. De Rosa R, Grosso S, Avolio M et al (2013) Indice di cellularità e leucocituria come parametri di valutazione di appropriatezza preanalitica nel percorso diagnostico delle infezioni urinarie in citofluorimetria. *Abstr XLII Congresso Nazionale AMCli, Rimini*.
5. De Rosa R, Grosso S, Camporese A (2013) Un algoritmo per lo screening delle candidurie in citofluorimetria automatizzata. *Abstr XLII Congresso Nazionale AMCli, Rimini*.
6. Di Mario S, Gagliotti C, Marata AM et al. Infezioni delle vie urinarie nell'adulto. Linea guida regionale. Dossier 190. Bologna, Agenzia Sanitaria Regionale dell'Emilia-Romagna, 2010. <http://asr.regione.emilia-romagna.it/> (Accessed February 2016).
7. Gross PA, Patel B (2007) Reducing Antibiotic Overuse: A call for a national performance measure for not treating asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis* 45:1335-1337.
8. Health Protection Agency (2014) UK Standards for microbiology investigations 7.2 (B41): 1-46.
9. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD et al (2010) Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50:625- 663.
10. Kauffman CA, Fisher JF, Sobel JD et al (2011) Candida urinary tract infections diagnosis 52 (Suppl 6): S452-S456.
11. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al (2005) Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society

- of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 40: 643-654.
12. Nicolle LE (2014) Asymptomatic bacteriuria. Curr Opin Infect Dis 27:90-96.
 13. Rhoads DD, Sintchenko V, Rauch CA et al (2014) Clinical microbiology informatics. Clin Microbiol Rev 27:1025-1047.
 14. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME et al (2014) Urinary tract infection in infants and children: diagnosis and management. Paediatr Child Health 19:315-319.
 15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Supplemental Material Supporting SIGN 88: Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A National Clinical Guideline. Edinburgh (Scotland), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2006b. <http://www.sign.ac.uk/> (Accessed February 2016).
 16. Trautner BW (2011) Asymptomatic bacteriuria: when the treatment is worse than the disease. Nat Rev Urol 9:85-93.
 17. University of Michigan Health System. Urinary Tract Infection Guidelines (2011). <http://www.med.umich.edu> (Accessed February 2016).
 18. Wright RA, Euwer R, Scholes EN et al (1986) Accuracy of standard urinalysis in predicting culture results. JNMA 78: 43-48.

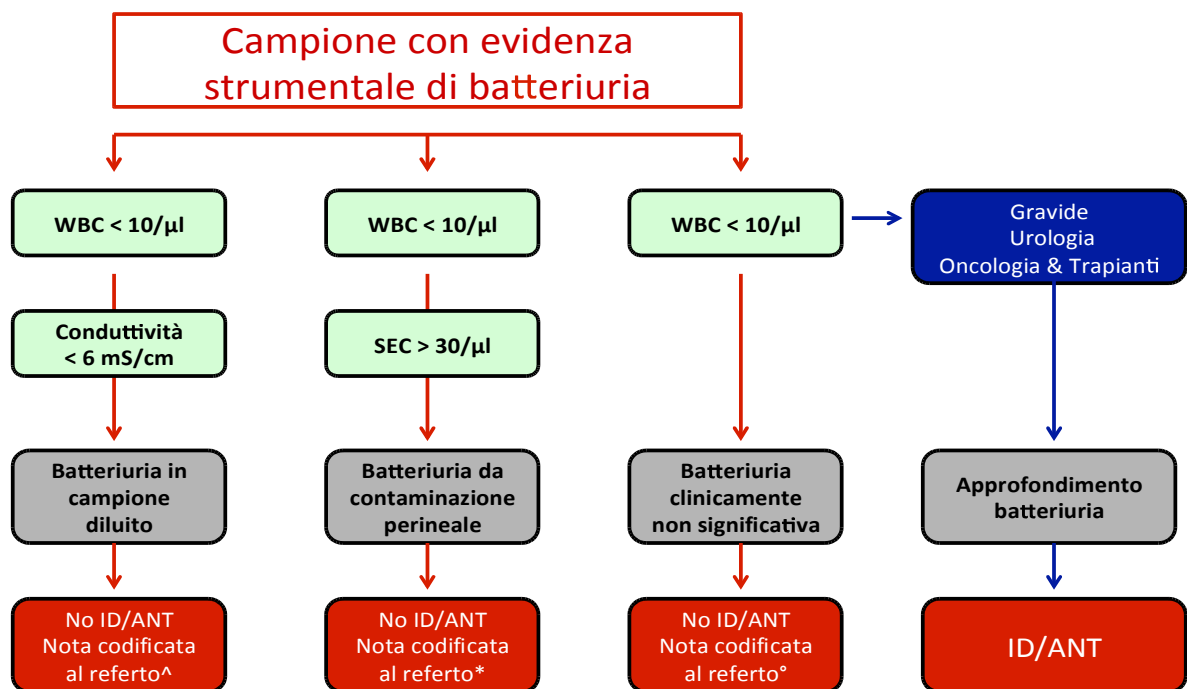


Figura 1: algoritmo per la gestione/refertazione dei campioni con batteriuria rilevata strumentalmente sulla base della cellularità e note al referto codificate nei tre diversi contesti individuati:

[^]Batteriuria senza piuria in campione diluito. Solo se necessario, ripetere il campione ponendo maggiore attenzione alla corretta procedura di raccolta dell'urina.

^{*}Assenza di piuria, con > 30 cellule epiteliali squamose/ μl . Il risultato rilevato è espressione di contaminazione di origine perineale. Solo se necessario, ripetere il campione ponendo maggiore attenzione alla corretta procedura di raccolta dell'urina.

[°]Presenza di < 10 leucociti/ μl . Il risultato rilevato non correla con la possibilità di un'infezione del tratto urinario. Ripetere il campione solo in caso di evidenza di sintomi specifici.

