

**DOTTORATO DI RICERCA IN
INFEZIONI IN CHIRURGIA GENERALE
IN CHIRURGIA GERIATRICA
ED IN OSTETRICIA E GINECOLOGIA
Ciclo XXIV
Facoltà di Medicina e Chirurgia
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA**

Dott. BENEDETTO ARENA

**PREVALENZA DELLE INFEZIONI URINARIE NELLE
PAZIENTI AFFETTE DA PROLASSO GENITALE**

TESI DI DOTTORATO

**Coordinatore:
Prof.ssa Anna Maria Speciale**

**Tutor:
Prof.ssa Anna Maria Speciale**

TRIENNIO 2008-2011

INDICE

- 1) INTRODUZIONE**
- 2) URETRITI E CISTITI ASPECIFICHE**
- 3) INFEZIONI DEL PARENCHIMA RENALE (PIELONEFRITI)**
- 4) ASPETTI CLINICO DIAGNOSTICI DEL PROLASSO UROGENITALE**
- 5) STADIAZIONE DEL PROLASSO UROGENITALE**
- 6) SCOPO DELLA RICERCA**
- 7) PAZIENTI, MATERIALI E METODI**
- 8) RISULTATI**
- 9) DISCUSSIONE**
- 10) BIBLIOGRAFIA**

INTRODUZIONE

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono tra i più frequenti eventi morbosi dopo le infezioni respiratorie.

Il processo infettivo può propagarsi dalle ultime vie urinarie al parenchima renale: la glomerulonefrite diffusa e la pielonefrite cronica sono le cause più comuni di insufficienza renale cronica. Se vengono contratte durante la gravidanza possono essere causa di aborto, prematurità e gestosi. Pertanto, queste infezioni rappresentano un problema sia medico che sociale.

Le IVU sono provocate prevalentemente da microrganismi della flora endogena vaginale, uretrale e perianale, che sono virulenti in occasione di situazioni favorevoli (**infezioni aspecifiche**). Più raramente hanno **un'eziologia specifica**: quella *tuberculare*, che è l'espressione della disseminazione della tubercolosi renale alle vie urinarie e quella *gonococcica*, da *Chlamydia trachomatis* e da *Ureaplasma urealyticum*.

URETRITI E CISTITI ASPECIFICHE

Le infezioni delle vie urinarie costituiscono un importante problema sanitario a causa della loro prevalenza e della loro morbilità.

Sono caratterizzate da un processo infiammatorio di natura infettiva che interessa le basse vie urinarie e presentano una significativa carica batterica.

Spesso l'interessamento vescicale è accompagnato da quello uretrale.

Clinicamente, queste infezioni hanno una notevole importanza poiché sono la causa più comune di coinvolgimento del parenchima renale per via ascendente. Il processo flogistico della mucosa vescicale può essere molto variabile perché dipende dalla virulenza dell'agente infettante e dalla resistenza dell'ospite.

Eziologia ed epidemiologia

Gli agenti responsabili delle uretriti e delle cistiti sono i microrganismi della flora residente.

Tuttavia, essi provocano infezione solo se sono presenti cause favorevoli che ne permettono l'impianto e la moltiplicazione.

La vagina, a causa della vicinanza dell'orifizio anale, ospita una flora abbondante che è rappresentata prevalentemente da bacilli gram-negativi di prevalenza intestinale (soprattutto *Escherichia coli*). Altri commensali abituali sono *Candida albicans* e *glabrata*.

L'uretra è meno contaminata sia per il flusso urinario che per le secrezioni delle ghiandole parauretrali che sono presenti nel lume. In essa c'è una prevalenza di corinebatteri, stafilococchi e streptococchi aerotolleranti e microaerofili, mentre la flora enterica non è abbondante come nella vagina.

Le Enterobacteriaceae che provengono dall'intestino, sono responsabili di quasi tutte le uretriti aspecifiche, soprattutto nelle donne. *E. coli* è responsabile del 90% degli episodi. Questo batterio è

dotato di grande capacità di sopravvivenza nel corpo umano ed è capace di mutare rapidamente in modo tale da resistere alle terapie antibiotiche per un certo periodo di tempo. *Escherichia coli* riesce a sopravvivere in ambiente acido e si moltiplica velocemente. E' ricoperto da microciglia, che sono costituite da lectine che si legano al mannosio presente nella mucosa vescicale e del tratto urinario.

Altri agenti coinvolti sono: *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. e *Providencia* spp.

Nelle donne giovani gli agenti responsabili di uretricititi sono *E. coli* e *Staphylococcus saprophyticus*.

A seguito di cateterismo, anche *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Staphylococcus aureus* e gli enterococchi possono determinare infezioni. Nei soggetti immunodepressi, compromessi o che hanno subito manovre strumentali, le infezioni sono dovute anche a *C. albicans* e *C. glabrata*.

Alcune uretricititi hanno origine virale, e sono dovute alla moltiplicazione del virus nell'urotelio. Ad esempio, nei bambini, le

cistiti emorragiche acute sono provocate da alcuni sierotipi di adenovirus.

Nei soggetti immunocompromessi, il Polyomavirus BK e il Polyomavirus JC sono causa di gravi cistiti emorragiche. Polyomavirus BK è anche responsabile di gravi nefropatie che portano al rigetto del 50% dei casi di trapianti renali. Tali virus vengono acquisiti nell'infanzia e rimangono latenti nel tratto genito-urinario.

I fattori predisponenti alle infezioni della flora endogena possono essere locali o sistemici e sono variabili nelle diverse età della vita e nei due sessi. Nella donna, i principali fattori predisponenti sono: l'attività sessuale (a causa dell'immissione di batteri in uretra e la presenza di microtraumi sul meato uretrale esterno durante il coito), l'assunzione di antibiotici, contraccettivi orali e spermicidi che alterano la normale flora batterica, la gravidanza (a causa della compressione della vescica e della congestione delle vie urinarie), il parto, l'aborto e la post-menopausa. Inoltre, la donna è predisposta alle infezioni delle vie urinarie a causa delle dimensioni dell'uretra,

che è lunga 4 cm e sbocca mediante il meato esterno nella vulva che è molto contaminata.

Nell'uomo, un fattore predisponente è l'ipertrofia prostatica, che determina uno svuotamento incompleto della vescica e un transito rallentato delle urine attraverso l'uretra.

Altri fattori comuni ad entrambi i sessi sono: anomalie anatomiche o funzionali che non consentono un completo svuotamento della vescica (uretrocele, cistocele, stenosi cicatriziali e sindromi neurologiche), indagini strumentali, urolitiasi, affezioni sistemiche debilitanti (ad es. il diabete mellito) e neoplasie dell'apparato urogenitale. Inoltre, queste infezioni sono molto frequenti nei pazienti ospedalizzati (soprattutto se cateterizzati) e sono dovute spesso a batteri multiresistenti della flora nosocomiale. In questi casi, sono richiesti trattamenti adeguati perché potrebbe determinarsi un'evoluzione clinica critica.

Anatomia patologica

Le risposte infiammatorie consistono in: iperemia, edema e infiltrazione neutrofila della mucosa con presenza nelle urine di globuli bianchi, muco ed emazie (numerose nelle forme più gravi o con componente emorragica). L'infezione può anche estendersi alle ghiandole uretrali, determinando la trasformazione del lume in microascessi, non facilmente aggredibili dai chemioterapici e quindi cause frequenti di recidive.

Sintomatologia

Il quadro clinico si manifesta con sintomi irritativi quali: disuria (desiderio di svuotare frequentemente la vescica, anche se la minzione risulta dolorosa e di scarsa quantità); stato di malessere; dolore sovrapubico o al basso intestino; dolore durante l'atto sessuale (dispareunia), con conseguente calo del desiderio; nicturia; minzioni imperiose; bruciore durante la minzione (stranguria); urine leggermente più scure, spesso maleodoranti e presenza di

microematuria. Talvolta, compaiono puntate febbrili elevate ed improvvise, in genere precedute da un brivido intenso, che indicano la massiva immissione in circolo di batteri o dei loro prodotti ad attività pirogena. Se le puntate febbrili recidivano, si possono sospettare complicanze come la pielonefrite o la prostatite. L'intensità dei sintomi è variabile e la metà delle infezioni aspecifiche delle basse vie urinarie ha un decorso asintomatico. La batteriuria asintomatica viene trattata con gli antibiotici solo in gravidanza e nell'imminenza di manovre chirurgiche invasive.

Diagnosi

Il medico, dopo aver raccolto un'accurata anamnesi patologica familiare del paziente, lo sottopone a visita medica per valutare la presenza di patologie in atto, la presenza di prolasso vescicale o di cistocele nella donna o di ipertrofia prostatica e sclerosi del collo vescicale nell'uomo. Inoltre, viene eseguito un esame batteriologico quali-quantitativo delle urine e l'esame del sedimento. I campioni

devono essere raccolti prima di aver iniziato la terapia antibiotica e dopo aver effettuato un'accurata igiene locale, alla prima minzione della mattina o dopo tre ore dopo l'ultima minzione. L'esame batteriologico delle urine rappresenta l'indagine più importante. E' fondamentale effettuare una corretta raccolta dei campioni e la quantificazione della batteriuria poiché le urine sono sempre inquinate dalla flora batterica residente uretrale e la coltura porta ad un costante sviluppo della flora batterica.

Lo scopo delle metodiche quantitative è evidenziare le batteriurie significative. Infatti, in presenza di infezione, la specie batterica responsabile si moltiplica in maniera abnorme ed è presente nelle urine in grande quantità. Si considera non significativa una batteriuria $<10^3$ microrganismi/ml e significativa una batteriuria $>10^5$ microrganismi/ml (mitto intermedio). I valori intermedi vengono considerati dubbi e l'esame deve essere ripetuto.

Per effettuare una valutazione conclusiva è necessario tener conto della specie batterica isolata, considerare se è presente in coltura pura

o mista e se si rileva piuria. Alcuni ricercatori ritengono significativo un valore di $\geq 10^4$ batteri/ml nella donna sintomatica con piuria e valori anche più bassi nell'uomo. I limiti di significatività si devono riferire al mitto intermedio, cioè ad un campione di urine emesse spontaneamente e raccolte dopo l'evacuazione dei primi 100-150 ml, quale lavaggio delle ultime vie.

La puntura vescicale percutanea e sovrapubica consente di ottenere campioni di urine vescicali non contaminate. Questa metodica viene eseguita solo in situazioni particolari.

Tutti i campioni di urine vanno esaminati immediatamente o, se non è possibile effettuare subito l'esame, devono essere refrigerati a 4°C per non più di 12 ore. Infatti molte specie batteriche della flora urogenitale sono capaci di moltiplicarsi nelle urine anche a temperatura ambiente in poche ore. Se si sospetta una infezione delle vie urinarie deve essere eseguito in tempo breve l'esame del sedimento urinario. Se l'infezione è in atto, si risconterà la presenza di granulociti neutrofili in quantità superiore a 5-10 per campo a medio ingrandimento.

Nei casi di uretrite gonococcica si riscontra un numero molto elevato di leucociti, con trasformazione delle urine in pus. La presenza di eritrociti ha un basso valore diagnostico ed è di dubbia interpretazione e la presenza di cellule di sfaldamento della mucosa vescicale, uretrale o renale non implica necessariamente infezione e non dà indicazioni sulla sua sede. Invece, la presenza nel sedimento di cilindri leucocitari indirizza verso una pielonefrite in atto; la presenza di *Trichomonas vaginalis*, Neisseriae in posizione intracellulare, uova di schistosomi orientano verso le rispettive eziologie.

Il pH delle urine nelle uretrocistiti aspecifiche solitamente è alcalino. La presenza di piuria in urine a pH acido associato ad ematuria indirizza la diagnosi verso un'eziologia tubercolare. Per una diagnosi accurata, in questo caso, è necessario effettuare la raccolta di almeno tre campioni per tre giorni consecutivi.

Prognosi

Un singolo episodio infettivo o anche una breve sequenza di episodi, specialmente nelle donne, sono eventi comuni e solitamente sono privi di conseguenze. In questi casi è sufficiente effettuare solo l'esame batteriologico e la prognosi è buona. Nei casi che hanno tendenza a recidivare è necessario ricercare se ci sono cause favorenti distrettuali (anomalie anatomiche o funzionali delle vie urinarie) o sistemiche (diabete o affezioni debilitanti). Infatti se non vengono rimosse le cause si ottengono solo miglioramenti temporanei. La prognosi, in questi casi, dipende dall'eziologia e dalle condizioni favorenti. La complicanza più temuta delle uretrocistiti aspecifiche è rappresentata dalla diffusione dell'infezione al parenchima renale, per via canalicolare ascendente, con comparsa di pielonefrite. La pielonefrite può anche cronicizzarsi causando insufficienza renale.

Pertanto, in caso di recidive devono essere eseguite analisi per valutare la provenienza della batteriuria e vari esami della funzionalità renale. Inoltre, nella donna in gravidanza, bisogna prestare molta

attenzione alle infezioni delle vie urinarie, poiché si sono riscontrate correlazioni con aborto, prematurità, gestosi, che possono evolvere facilmente in pielonefrite.

Terapia

Per il trattamento di un episodio singolo e isolato ha un ruolo importante l'urinocoltura. Infatti, essa consente, in 24-48 ore, di dare indicazioni sull'eziologia e sulla sensibilità agli antibiotici dell'agente che ha causato l'infezione. In tali casi, poiché l'agente più probabile è *E. coli*, in attesa dei risultati dell'antibiogramma, può essere prescritto un antibiotico presumibilmente attivo, che abbia scarsa tossicità, somministrabile per via orale e eliminabile con le urine. Se il farmaco è attivo, le urine si sterilizzano in 48 ore e i sintomi migliorano rapidamente.

Nel 2010 un gruppo di esperti internazionali è stato convocato da Infectious Diseases Society of America (IDSA) in collaborazione con European Society for Microbiology and Infectious Disease (ESCMID)

per aggiornare le Linee Guida delle Infezioni non complicate del Tratto Urinario del 1999.

Infatti, nonostante le linee guida pubblicate nel 1999 suggerissero le scelte ottimali degli agenti antimicrobici e la durata della terapia, gli studi hanno dimostrato un'ampia variazione nella prescrizione dei farmaci e un aumento delle resistenze antimicrobiche tra gli uropatogeni causanti le cistiti. Le linee guida del 2010 per il trattamento delle donne in premenopausa o non in gravidanza, con nessuna anomalia urologica o comorbidità, con cistiti acute non complicate e pielonefrite raccomandano l'utilizzo di:

nitrofurantoina monoidrata /macrocristalli (100 mg due volte al giorno per cinque giorni). Questa è una scelta appropriata per le basse resistenze, gli scarsi danni collaterali e di efficacia comparabile al trattamento con trimethoprim-sulfametossazolo per tre giorni;

cotrimoxazolo (associazione di trimethoprim e sulfametoxazolo) 160/800 mg due volte al giorno per tre giorni. L'efficacia di questo trattamento è stata supportata da numerosi studi clinici in cui i gradi di

resistenza locale degli uropatogeni causanti cistiti acute non complicate non superava il 20% . In alcuni paesi, il trimethoprim (100 mg due volte al giorno per tre giorni) è il farmaco preferito ed è considerato equivalente al cotrimoxazolo sulla base di dati presentati nelle prime linee guida.

Fosfomicina trometamolo (3 g in singola dose) è considerata una scelta appropriata per le resistenze minime e gli scarsi effetti collaterali, ma ha un'efficacia inferiore rispetto ai regimi standard di breve durata secondo i dati sottoposti alla US Food and Drug Administration (FDA) e raccolti nelle Medical Letter.

Pivmecillinam (400 mg bid per tre giorni) è una scelta appropriata per la terapia in regioni in cui è disponibile, grazie alla scarsa resistenza e a scarsi effetti collaterali; essa mostra efficacia inferiore rispetto alle altre terapie disponibili.

I fluorchinoloni (norfloxacin, ciprofloxacina e levofloxacina), sono altamente efficaci se utilizzati per tre giorni di trattamento, ma a causa

dei costi e per gli effetti collaterali si dovrebbero utilizzare in caso di infezioni più complicate o di infezioni resistenti al cotrimoxazolo.

I β -lattamici, quali amoxicillina-clavulanato, cefdinir, cefaclor, e cefpodoxime-proxetil, per 3-7 giorni di trattamento, sono la scelta appropriata per la terapia quando gli altri agenti raccomandati non possono essere utilizzati. I β -lattamici generalmente hanno un'efficacia inferiore e più effetti collaterali rispetto agli altri antimicrobici. Per questo motivo, dovrebbero essere usati con cautela nelle cistiti non complicate.

L'amoxicillina e l'ampicillina non dovrebbero essere usati per il trattamento empirico a causa della minore efficacia (come indicato nelle linee guida del 1999) e a causa degli alti tassi di resistenza antimicrobica a questi agenti.

Diversi studi hanno dimostrato che il cotrimoxazolo, la norfloxacin, la ciprofloxacina e i β -lattamici sono meno efficaci nell'eradicazione dei batteri responsabili dell'infezione quando utilizzati in monosomministrazione rispetto a trattamenti più duraturi (da tre a

sette giorni di terapia). Invece la fosfomicina, somministrata in unica dose ha dimostrato una discreta attività per la cistite acuta.

Tuttavia, si è osservato che l'utilizzo di farmaci con schemi abbreviati, pur garantendo un'ottima tollerabilità, espone al rischio di maggiori recidive. In alcuni studi, l'utilizzo di cotrimoxazolo per uno o tre giorni, sembra dare risultati equivalenti a schemi che prevedono trattamenti più prolungati.

Nelle donne, le recidive sono frequenti anche in assenza di condizioni favorevoli dimostrabili (infezioni ricorrenti non complicate). In queste pazienti è necessario affiancare alla terapia dell'episodio acuto anche quella per prevenire le recidive. Bisogna effettuare un esame batteriologico a 48 ore dall'inizio del primo trattamento, al fine di evitare il protrarsi di una terapia non efficace. In questi casi, si rende necessario l'isolamento del microrganismo e la determinazione dello spettro di sensibilità, per escludere l'utilizzo di trattamenti non efficaci o l'utilizzo inutile di farmaci di seconda scelta. Con l'aumento del

numero di recidive, tuttavia, si assiste ad una limitazione progressiva dello spettro di sensibilità dei microrganismi.

Profilassi

La profilassi antimicrobica, si attua nelle pazienti che hanno episodi ricorrenti di infezioni urinarie e di cistiti. Essa si basa, dopo aver eseguito l'esame delle urine con urinocoltura ed antibiogramma, sull'impiego prolungato di un chemioantibiotico con azione elettiva sulle vie urinarie. I farmaci utilizzati devono essere dotati di una bassa tossicità perchè il trattamento deve essere effettuato per un periodo di 3-6 mesi; inoltre è necessario che siano scarsamente atti a selezionare i mutanti resistenti e che siano somministrabili per via orale.

Si considera molto efficace la chemioprofilassi bed time, che consiste nel somministrare il farmaco scelto in un' unica dose, la sera prima di coricarsi e dopo aver svuotato la vescica. Ciò consente di accumulare il farmaco nelle urine e di mantenere una concentrazione elevata per un periodo prolungato. Nei casi di infezioni complicate, oltre ad una

idonea terapia o alla profilassi antibiotica è necessario correggere la condizione proinfettiva di base.

INFEZIONI DEL PARENCHIMA RENALE (PIELONEFRITI)

Le pielonefriti sono malattie infiammatorie di eziologia infettiva che coinvolgono contemporaneamente le vie urinarie e il parenchima renale, in forma acuta e cronica, mono o bilateralmente. Esse sono una delle cause più comuni di insufficienza renale cronica. Possono essere causate da batteri (bacilli gram-negativi ad habitat intestinale) e sono la conseguenza della diffusione al rene di processi infettivi recidivanti delle vie urinarie. Sono molto frequenti nella donna in gravidanza e nell'anziano.

Eziologia ed epidemiologia

Gli agenti eziologici responsabili sono i batteri appartenenti alla famiglia Enterobacteriaceae. Tra le enterobacteriaceae si annoverano *Escherichia coli* (che provoca il 30-40% delle pielonefriti), *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes* e *Klebsiella pneumoniae*. *Proteus mirabilis* e *Proteus vulgaris* hanno dimensioni di 1-1,5 x 0,4-0,6 µm,

sono batteri gram-negativi pleomorfi, asporigeni, privi di capsule, dotate di fimbrie e di flagelli. Ai fini terapeutici, la proprietà più importante è la produzione di indolo; infatti, *Proteus mirabilis* (indolo-negativo) è sensibile anche alle penicilline semisintetiche, mentre le specie indolo-positive presentano scarsa possibilità di successo terapeutico. Essi vengono distinti in vari sierotipi in funzione della presenza dell'antigene somatico (O) e dell'antigene ciliare (H). I batteri del genere *Proteus* sono dei microrganismi saprofiti delle vie urogenitali e del grosso intestino e diventano patogeni solo in condizioni particolari (alterazione dei meccanismi di difesa dell'ospite, manovre strumentali, selezione a seguito dell'utilizzo di antibiotici).

I cocci gram-positivi (stafilococchi e streptococchi) sono più responsabili delle pielonefriti ematogene che di quelle canalicolari ascendenti. *Pseudomonas aeruginosa* è uno dei batteri meno frequenti ma è responsabile di malattie difficili da trattare. E' un bacillo gram-negativo, delle dimensioni di 1,5-3 X 0,5-0,6 µm, non fermentante,

aerobio stretto ed è dotato di un flagello polare. Alcuni ceppi producono un pigmento fluorescente azzurro o verde a pH neutro o basico (piocianina) che determina una tipica colorazione dei materiali patologici favorendone il riconoscimento. Altri ceppi producono pigmenti verdi (pioverdina), rosso scuro (piorubina) e neri (piomelanina). *Pseudomonas aeruginosa* è un microrganismo a patogenicità condizionata, è presente nelle mucose indenni e nell'ambiente. Negli ospedali si trova nei lavandini, negli apparecchi per il condizionamento, per nebulizzazioni e aerosol e negli angoli umidi. Esso provoca infezioni solo nei soggetti compromessi poiché è dotato di scarsa invasività. E' molto resistente agli antibiotici e i ceppi isolati in ospedale hanno mostrato uno spettro di sensibilità ancora più ristretto.

In casi di piuria ed ematuria microscopiche con urine a pH acido, negativi ai convenzionali esami batteriologici, bisogna sospettare una localizzazione renale dell'infezione tubercolare.

Altri agenti in grado di causare infezioni profonde sono i miceti localizzati nei reni (soprattutto le specie del genere *Candida*), mentre i virus sono difficilmente responsabili di pielonefrite. La pielonefrite cronica è molto frequente ed è difficile da diagnosticare.

Patogenesi

Tra i fattori che favoriscono la patogenesi sono da ricordare: la gravidanza, le alterazioni anatomo-funzionali delle vie urinarie (compressioni, stenosi, urolitiasi, malattie neurologiche, anomalie strutturali che causano reflusso vescico-uretrale), diabete e utilizzo dei cateteri vescicali. Soprattutto il cateterismo è causa di infezioni difficili da trattare, in quanto sono provocate in prevalenza da ceppi batterici ospedalieri multiresistenti. Inoltre si ritiene che la nefroangiosclerosi, l'idronefrosi, il rene policistico e l'amiloidosi renale possano facilitare l'impianto nei reni di microrganismi che li raggiungono per via ematogena e canalicolare.

Anatomia patologica

All'insorgenza della patologia si verifica l'infiltrazione dei granulociti neutrofili, con formazione di focolai interstiziali sparsi o diffusi, mono o bilaterali. Se l'episodio non si estingue compaiono necrosi sparsa, ostruzione del lume da parte dei detriti e delle proteine con dilatazione pseudo-follicolare a monte e infiltrazione leucocitaria. L'eliminazione del materiale da parte dei tubuli infiltrati determina la formazione dei cilindri leucocitari, che sono indicativi di pielonefrite.

Tra la 7^a e la 10^a giornata si verifica la comparsa di segni che indicano la cronicizzazione: prevalenza della componente cellulare linfoplasmocitaria, progressiva fibrosi dei focolai interstiziali che si affiancano ad altri ancora attivi. Inoltre, la fibrosi provoca la retrazione cicatriziale con strozzatura dei tubuli, dei glomeruli, dei vasi e delle vie urinarie escrettrici. Il rene e la pelvi coinvolti sono sottoposti a modificazioni morfologiche che sono evidenziabili all'esame radiografico (rene grinzo pielonefritico).

Sintomatologia

La sintomatologia consiste in: malessere generale, febbre elevata preceduta da brivido, algie, senso di peso a livello lombare e all'angolo costo-vertebrale, spesso associato a sindrome cistitica. L'esame delle urine fa rilevare: batteriuria significativa, piuria, cilindruria e modesta proteinuria. Generalmente, il pH è alcalino. Si possono manifestare transitoriamente segni di insufficienza renale: aumento della creatinemia, riduzione del filtrato glomerulare o della capacità di concentrazione. Negli anziani si riscontra frequentemente batteriuria, che può essere seguita da sepsi e/o shock settico. Con l'evolversi delle lesioni renali si verifica la comparsa dei segni di insufficienza renale. La pielonefrite cronica può essere espressione di precedenti infezioni asintomatiche o può seguire forme acute manifeste. Gli aspetti clinici sono raramente specifici, quindi la diagnosi è frequentemente difficile.

Diagnosi

La diagnosi clinica si può effettuare solo nelle forme manifeste. In genere, si sospetta pielonefrite cronica in soggetti che presentano fattori predisponenti e in cui si riscontra dimagrimento e anemizzazione. Per la diagnosi per prima cosa è necessario effettuare l'esame delle urine. Se si utilizza la metodica del wash-out vescicale e della raccolta delle urine mediante cateteri dai due ureteri è possibile avere un'indicazione sulla sede di provenienza della batteriuria. La presenza di cilindri leucocitari si dimostra patognomica della pielonefrite. L'ecografia, i test di funzionalità renale e l'urografia sono indicativi del grado di alterazione del tessuto renale. Se le urine presentano pH acido e microematuria è necessario effettuare la diagnosi differenziale con la tubercolosi renale.

Prognosi

La prognosi dipende dall'eziologia e dalle condizioni favorevoli che hanno consentito l'impianto del microrganismo sia lungo le vie urinarie che al rene. Se l'episodio è isolato e i pazienti non presentano anomalie delle vie urinarie, affezioni sistemiche e nefropatie non infettive, la prognosi è favorevole. Infatti, la risposta alla terapia è veloce ed è molto rara l'evoluzione in insufficienza renale. Negli altri casi la prognosi non è favorevole e bisogna tentare di rimuovere sia l'agente eziologico che le cause favorevoli. La pielonefrite acuta può avere un decorso grave nelle donne in gravidanza, in pazienti con diabete mellito o in quelli che hanno subito un trapianto renale.

Terapia

Solitamente, la terapia della pielonefrite deve essere condotta in ospedale e sotto la guida dell'antibiogramma. La terapia per essere efficace, deve essere condotta per via parenterale soprattutto in pazienti che hanno nausea e vomito, e deve determinare una riduzione

della carica batterica nelle urine in 48 ore. La terapia deve essere effettuata per almeno 10 giorni e sino ad un massimo di tre settimane. Si verifica un insuccesso terapeutico quando, effettuando gli esami batteriologici delle urine dopo 2-3 giorni di terapia non si riscontra diminuzione della carica batterica. In questo caso, la sintomatologia clinica può avere un miglioramento ma l'infezione persiste probabilmente a causa di resistenza al farmaco. Altri casi di insuccessi terapeutici avvengono quando la terapia sembra efficace, ma appena sospesa si verifica una ricaduta (a causa di una terapia troppo breve o di ceppi resistenti) o se si manifesta un nuovo episodio dopo settimane o mesi dalla sospensione della terapia (per la persistenza delle cause favorevoli). L'incidenza di ricadute, di recidive e di persistenza dell'infezione durante il trattamento è rispettivamente del 30, 20 e 15%. In questi casi si ricorre all'utilizzo di preparati terapeutici sempre più complessi e la durata della terapia si protrae a lungo, talvolta senza avere risultati positivi. Inoltre se la febbre e lo stato tossiemico persistono dopo tre giorni di terapia è necessario effettuare

altri accertamenti diagnostici: ecografia, tomografia assiale computerizzata (TAC), risonanza magnetica nucleare (RMN) delle logge renali per escludere la presenza di ascessi renali o perirenali che richiederebbero l'intervento chirurgico.

Le International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Woman del 2010 raccomandano:

Ciprofloxacina per via orale (500 mg 2 volte al giorno) per sette giorni, con o senza una dose iniziale di 400 mg per via intravenosa di ciprofloxacina, è la scelta appropriata per pazienti che non richiedono l'ospedalizzazione. Se si è usato un agente intravenoso iniziale, potrebbe essere usato al posto di un fluorchinolone intravenoso, un antimicrobico long-acting, come ceftriaxone o aminoglicoside. Se la resistenza ai fluorchinoloni è superiore al 10% è raccomandata un'iniziale dose intravenosa di un antimicrobico long-acting, come 1 g di ceftriaxone o una dose di aminoglicoside per 24h.

Fluorochinoloni orali, una volta al giorno, come ciprofloxacina (1000 mg per 7 giorni) o levofloxacina (750 mg per 5 giorni), è una scelta appropriata per la terapia in pazienti che non richiedono ospedalizzazione e in cui la resistenza degli uropatogeni non è superiore al 10%. Se la resistenza ai fluorochinoloni è superiore al 10% è raccomandata una dose iniziale intravenosa di un antimicrobico long-acting, come 1 g di ceftriaxone o una dose di aminoglicoside per 24h.

Trimethoprim-sulfametossazolo orale (160/800 mg, due volte al giorno per 14 giorni) è una scelta appropriata per la terapia se si sa che l'uropatogeno è sensibile. Se trimethoprim-sulfametossazolo si usa quando non è conosciuta la sensibilità, è raccomandata una dose iniziale intravenosa di un antimicrobico long-acting, come 1 g di ceftriaxone o una di aminoglicoside.

I β -lattamici sono meno efficaci degli altri agenti per il trattamento di pielonefrite. Se si è usato un β -lattamico orale, è raccomandata una

dose iniziale intravenosa di un antimicrobico long-acting, come 1 g di ceftriaxone o una dose di aminoglicoside per 24h.

Le donne con pielonefrite che richiedono ospedalizzazione dovrebbero essere trattate all'inizio con un regime antimicrobico intravenoso, come un fluorchinolone, un aminoglicoside, con o senza ampicillina; una cefalosporina ad ampio spettro o una penicillina ad ampio spettro, con o senza aminoglicoside; o un carbapeneme. La scelta tra questi agenti dovrebbe essere basata sui dati locali di resistenza.

ASPETTI CLINICO DIAGNOSTICI DEL PROLASSO UROGENITALE

Diversi specialisti avvertono la necessità di una metodologia diagnostica precisa e standardizzata, di un comune sistema classificativo, come la stadiazione per gravità dei sintomi e dei segni e la modalità di raccolta dei dati clinici. La standardizzazione di termini e metodi proposta dall'International Continence Society (ICS) e da altre classificazioni per il pavimento pelvico anteriore ha rappresentato il punto di partenza per arrivare al sistema classificativo denominato IPGH dove "I" significa Incontinenza, "P" Pavimento pelvico e Prolasso, "G" fattori Generali, "H" Handicap. Scopo di ciascun acronimo è definire la gravità del problema relativo a domini diversi correlati con le disfunzioni del pavimento pelvico per meglio pianificare il trattamento, fornire indicazioni prognostiche, assistere nella valutazione dei risultati del trattamento. I punteggi sono necessariamente diversi per i vari parametri e le varie patologie. Per

convenzione in tutti i parametri da valutare si considera -3,-2,-1,0,1,2 il discostarsi dal normale che è 0. L'intensità del dolore, del prurito e delle perdite comporta un punteggio per la quantificazione ottenuto su scala analogica visiva (VAS 0...10): 0 = assente, 1-2 =lieve, 3-5= moderato, 6-8=intenso, 9-10=molto intenso/intollerabile. La frequenza dei sintomi viene quantificata secondo una scala 0-5 considerando 0= mai, 1= meno di una volta al mese (raro), 2= da una volta al mese a una volta alla settimana (occasionale), 3= da una volta alla settimana a una volta al giorno (frequente), 4= quotidiano, 5= continuo (più di una volta al giorno).

Il protocollo anamnestico delle malattie del pavimento pelvico prevede sei domande principali: ha avuto fastidio o dolore addominale, genitale, anale, rettale, sacrale nell'ultimo mese? Ha avuto sanguinamento urinario, genitale o anale nell'ultimo mese? Ha difficoltà ad urinare? E' insoddisfatto della sua defecazione in senso ritentivo (soffre di stipsi)? Soffre di perdite involontarie di urina? Soffre di perdite involontarie di feci e /o gas dall'ano?

Il prolasso genitourinario o anale, è un elemento dell'esame obiettivo. Molti pazienti non lo riconoscono come tale, pertanto l'elemento soggettivo è rappresentato dal fastidio (dolore lieve) e dalla tumefazione in sede vaginale o anale. Il dolore è caratterizzato dalla sede (anale, addominale, perineale, rettale, glutea, coccigea, genitale, pelvica, uretrale, vescicale, lombare, dispareunia), dalla frequenza e dall'intensità con i relativi punteggi. Le perdite (anali, vaginali) possono essere ematiche, sierose, mucose, purulente, con relativi punteggi per frequenze e intensità. Le perdite di urina e di feci o aria comportano sistemi di raccolta dati e questionari specifici.

Per quanto riguarda i sintomi urinari e l'incontinenza urinaria vengono riportati urgenza alla minzione, disuria, pollachiuria, nicturia, stranguria, tenesmo vescicale, mitto ipovalido/prolungato (1/3), difficile avvio minzione/uso torchio addominale/svuotamento incompleto (2/3), ritenzione completa/ necessità di cateterismo (3/3).

La stranguria e il tenesmo sono valutati in base all'intensità con scala VAS 0...10. I gruppi di sintomi contrassegnati dai numeri 1,2 e 3

caratterizzano, tra i sintomi del tratto urinario inferiore, la sindrome da ritenzione urinaria e graduata, a seconda della gravità, 0...3. Dal punto di vista anamnestico l'incontinenza urinaria comporta le seguenti caratteristiche: incontinenza solo di giorno, anche a letto, con urgenza, da sforzo, mista, da sensazioni audiovisive. La gravità dell'incontinenza urinaria è definibile attraverso la valutazione dell'entità, della frequenza e della durata delle perdite urinarie in base a rilevazioni soggettive ed oggettive. Viene graduata 0...3: forma lieve (occasionale, nessuna protezione), moderata (uso di protezione) e grave (continua, totale). La gravità dell'incontinenza urinaria può essere determinata per mezzo di vari strumenti: questionario strutturato, esame obiettivo con stress test standardizzato (in caso di prolasso dopo la riposizione del prolasso), diario minzionale, pad test. Occorre completare la descrizione del caso specificando se il paziente è già stato sottoposto a terapia conservativa (farmacologica, comportamentale, chinesiterapia e/o stimolazione elettrica del pavimento pelvico) senza successo; se l'incontinenza urinaria è

recidivata dopo chirurgia, seguita dal numero di interventi chirurgici eseguiti (0...9); se l'incontinenza urinaria appare al ponzamento e/o dopo riposizionamento del prolasso (incontinenza latente o mascherata). In base all'esito dell'esame urodinamico si possono rilevare le seguenti condizioni: mobilità uretrale, graduata da 0 (normale) a 1 (ipermobilità). Il metodo di valutazione della mobilità uretrale deve essere indicato: Q-tip test, esame obiettivo, cistouretrografia, ecografia; insufficienza sfinterica, graduata da 0 (assente) a 1 (deficit sfinterico), in base al profilo pressorio uretrale, leak point pressure, EMG, tecniche di imaging; pressione uretrale di chiusura massima (in cm H₂O), derivata dal profilo pressorio uretrale (0...1); leak point pressure (in cm H₂O) ad un determinato volume vescicale in una determinata posizione vescicale, indicata con punteggio 0...3 (1 perdite a > 90 cm H₂O, 2 tra 90 e 60, 3 <60); funzione detrusoriale, tra 0 (normale) -1 (ipoattiva), 1 (iperattiva); sensibilità vescico-uretrale, tra 0 (normale), -1(ridotta), 1 (aumentata); compliance vescicale, tra 0 (normale), -1 (ridotta), 1 (aumentata).

Le ultime tre vengono determinate in base alla cistometria provocativa; ostruzione cervico-uretrale (0...1), determinata dallo studio pressione/flusso; dissinergia tra 0 (assente) e 1 (presente); la compromissione della qualità di vita a causa dell'incontinenza urinaria è indicata con punteggio 0...3.

L'esame dell'apparato genitale femminile comporta la valutazione innanzitutto ispettiva in fase statica e dinamica per la dimostrazione di un eventuale prolasso genitale. L'incontinenza urinaria latente può essere evidenziata all'ispezione nel momento in cui venga richiesto alla paziente di effettuare la manovra di Valsalva, e anche con la riduzione del colpocele posteriore, eventualmente con pessario. Con l'esplorazione vaginale si valutano pervietà e lunghezza della vagina, consistenza del centro tendineo del perineo, dolore, anomalie quali una debolezza del muscolo puborettale/pubococcigeo e degli elevatori.

STADIAZIONE DEL PROLASSO UROGENITALE

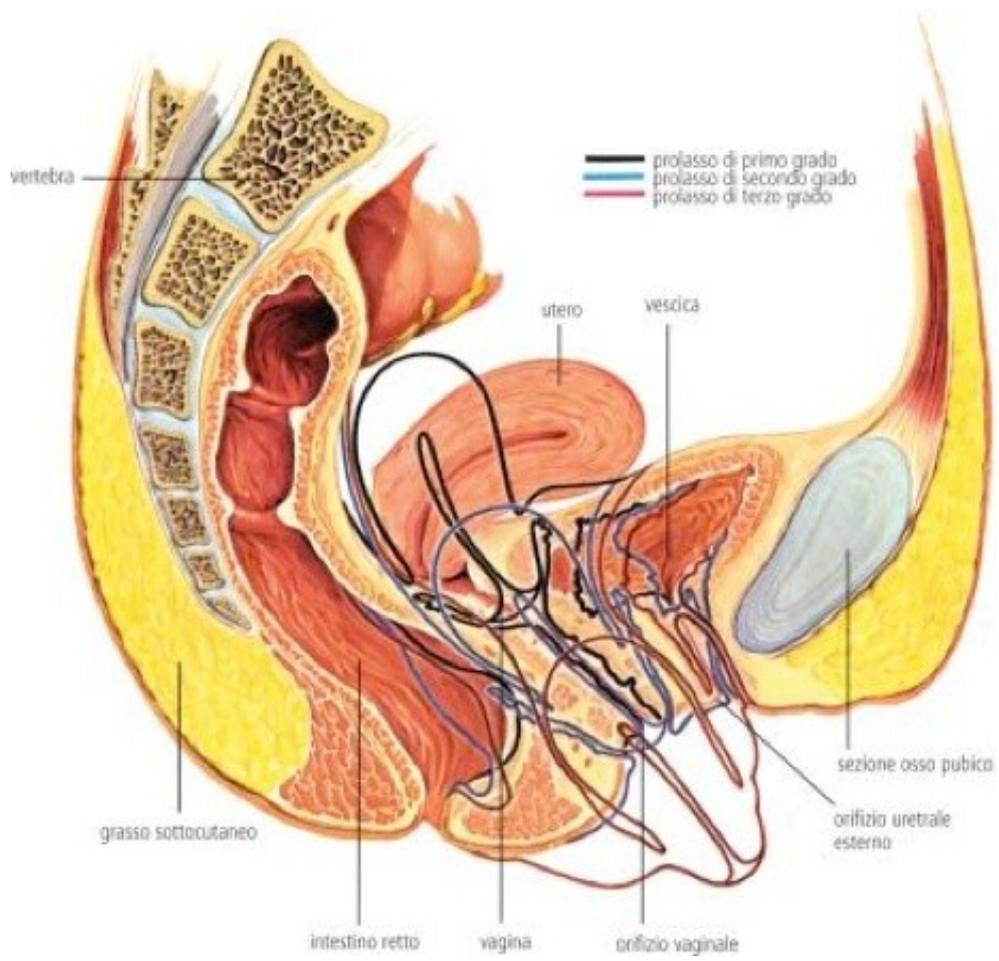
La classificazione per gradi **HWS** (Half Way System) standardizzata nel 1972 da Baden e Walker, è più semplice rispetto alla classificazione dell'ICS. Quest'ultima tuttavia è più completa, e con il POP –Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification system) consente una valutazione della posizione anatomica dei visceri pelvici con possibilità di esprimere dati confrontabili con precisione. L'HWS presuppone comunque un'accurata definizione dei segmenti e siti anatomici di valutazione del profilo vaginale. Per il segmento anteriore i siti anatomici sono uretra e vescica, per quello superiore cervice e fornice posteriore e per il segmento posteriore retto e centro tendineo del perineo. I punti anatomici fissi di riferimento sono rappresentati dal piano delle spine ischiatiche, dall'imene, dal piano della massima discesa del viscere prolassato (al di fuori del canale vaginale). Il piano delle spine ischiatiche (che in un profilo vaginale normale si proietta nella metà superiore della vagina) rappresenta il

livello di una normale posizione anatomica. Il piano dell'imene rappresenta il grado 2 di discesa. Il piano della massima discesa rappresenta la massima dislocazione possibile fuori dal canale vaginale e definisce il grado 4 di discesa. I gradi 1 e 3 di discesa definiscono una posizione del segmento prolassato intermedia, cioè a metà strada tra la posizione 0-2 e 2-4. Durante le condizioni di massima spinta, nelle donne con normale supporto pelvico, la cervice uterina o la cupola vaginale si proiettano a livello delle spine ischiatiche, mentre l'uretra, la vescica, il Douglas ed il retto non oltrepassano la metà superiore della vagina. L'uso dell'elevatore di Baden può essere di ausilio nella valutazione dei difetti della fascia pelvica (pubocervicale e rettovaginale): difetto centrale, laterale destro o sinistro o trasversale, a livello delle pareti vaginali anteriore o posteriore.

Nella sintesi dell'IPGH a livello del perineo anteriore si definisce il grado (0...4 con il sistema HWS) del colpocele anteriore (uretroccele, cistocele), dell'isterocele o voltocele, del colpocele posteriore

(enterocele/elitrocele). Il rettocele viene descritto nella visita del perineo posteriore. Il confine anatomico tra retto e vagina consta di tre parti, una superiore in corrispondenza del cavo peritoneale del Douglas, una intermedia di contatto tra i due organi (il cosiddetto setto retto-vaginale) ed una inferiore che coincide con il centro tendineo del perineo. L' esame vaginale con speculum o valva evidenzia la parete posteriore che può prollassare in forma di colpocele posteriore. Questo può contenere il peritoneo del Douglas (elitrocele) o corrispondere solo alla parete del retto (rettocele alto). E' necessario distinguere il rettocele dal colpocele posteriore, stabilendo quando coincidano. Il colpocele posteriore di 4°, 3°, 2°, 1° grado teoricamente può essere solo enterocele (elitrocele, senza coinvolgimento del retto). Il rettocele di 1° grado basso non comporta colpocele posteriore; il rettocele di 1° grado alto si accompagna a colpocele posteriore di 1° grado; il rettocele di 2° grado (alto) si affaccia a livello dell'imene e può comportare un colpocele posteriore di 1° o 2° grado; il rettocele di 3° e 4° grado (alto) coincide con il colpocele posteriore di 3° e 4° grado.

PROLASSO UTERINO:	
I GRADO	No chirurgia Se sintomatico: riabilitazione perineale
II GRADO	Isterectomia vaginale + colposospensione ai legamenti utero-sacrali + douglasectomia + annessiectomia (in pazienti in menopausa e prima dei 70 anni) Cervico-sacropessia laparoscopica (in paziente in età fertile, desiderosa di conservare l'utero)
III-IV GRADO	Colpoisterectomia + colposospensione ai muscoli ileo-coccigei bilateralmente + douglasectomia + annessiectomia (in pazienti in menopausa e prima dei 70 anni) Cervico-sacropessia laparoscopica (Paziente in età fertile, desiderosa di conservare l'utero)
COLPOCELE ANTERIORE (CISTOCELE):	
I GRADO	No chirurgia Se sintomatico: riabilitazione perineale
II-III-IV GRADO	Cistopessi allargata secondo Lahodny
RECIDIVA	Cistopessi con rinforzo protesico fissato alla fascia otturatoria interna o con kit protesici preconfezionati
COLPOCELE POSTERIORE (RETTOCELE):	
I GRADO	No chirurgia Se sintomatico: riabilitazione perineale
II-III-IV GRADO	Colposospensione ai muscoli ileo-coccigei bilateralmente + eventuale ricostruzione fasciale mediana
II-III-IV GRADO	ASSOCIATO A DEFECAZIONE OSTRUITA Valutazione dello specialista proctologo per eventuale intervento transanale
PROLASSO DI VOLTA VAGINALE IN PAZIENTE PRECEDENTEMENTE ISTERECTOMIZZATA:	
I GRADO	No chirurgia
II-III-IV GRADO	Colposospensione ai muscoli ileo-coccigei bilateralmente o eventuale colposacropessia laparoscopica



PC test

Con la paziente perfettamente rilassata vengono valutati il tono della muscolatura perivaginale²⁶ (atonia, ipotonia, normotonia, ipertonìa), la forza contrattile fasica e tonica del PC sia di destra che di sinistra, eventuali contrazioni sinergiche di altri gruppi muscolari agonisti (glutei, adduttori) o antagonisti (addominali). Durante la prima fase dell'esame viene valutata la forza fasica espressa durante una contrazione rapida e massimale della durata di un secondo con un punteggio su quattro gradi: 0 nessuna contrazione, 1 contrazione appena accennata, 2 contrazione moderata, 3 contrazione normale, buona o forte. Nella seconda fase si chiede alla paziente di mantenere la contrazione massimale più a lungo possibile; anche in questo caso viene espresso un punteggio in quattro gradi sulla base della durata in secondi del livello iniziale contrattile: 0 meno di due secondi, 1 tra due e cinque secondi, 2 tra cinque e nove secondi, 3 oltre nove secondi. Nella terza fase (valutazione dell'affaticabilità) si chiede alla paziente di eseguire una serie di 10-12 contrazioni massimali della

durata di cinque secondi con una pausa tra le singole contrazioni di 10 secondi. Per il punteggio viene considerato il numero delle contrazioni effettivamente eseguito dalla paziente con il livello iniziale di forza: 0 meno di due contrazioni, 1 da due a cinque contrazioni, 2 da cinque a nove contrazioni, 3 più di nove contrazioni. Il risultato del PC test fornisce un punteggio finale 0...9 in cui nove è la norma, contrariamente a tutti gli altri punteggi in cui 0 è la norma.

Q-Tip test (test di motilità uretrale)

Tale test è importante in caso di incontinenza urinaria. Infatti se l'incontinenza urinaria da sforzo si associa a ipermobilità, gli interventi tension-free sull'uretra media (TVT, TOT) hanno alte probabilità di riuscita. Al contrario l'incontinenza da sforzo, in presenza di uretra fissa, viene meglio trattata con terapia iniettiva endouretrale. Si esegue inserendo un bastoncino (Q-tip) sterile, lubrificato, con l'estremità rivestita di cotone, nell'uretra, fino a giungere in vescica e retraendolo fino a "urtare" contro la giunzione

uretro-vescicale. Con l'ausilio di un goniometro o di un compasso si misura l'angolo compreso tra il Q-tip, ossia l'asse uretrale, e *l'orizzonte*, ossia il piano di appoggio della paziente in posizione litotomica. La misurazione avviene a riposo e durante la manovra di Valsalva. Anche se non è uniformemente stabilito in letteratura, si ritiene che un angolo normale vada da -10° a 30° a riposo e che aumenti non oltre i $+30^{\circ}$ sotto sforzo. Angoli sotto sforzo $> 30^{\circ}$ indicano l'esistenza di ipermobilità uretrale, con discesa della giunzione uretrovescicale di 1-1,5 cm. Secondo altri autori, in condizioni di normalità l'angolo a riposo giunge a 15° ; viene considerato espressione di ipermobilità uretrale, un incremento dell'angolo di rotazione superiore a 30° . Secondo molti autori le pazienti con incontinenza urinaria da sforzo mostrano angoli di deflessione sotto sforzo sempre superiori a 30° , con punte che raggiungono anche i 70° . Il Q-tip test non consente di porre diagnosi di stress incontinence e non pare fornire ulteriori informazioni rispetto all'anamnesi e all'esame obiettivo. L'opportunità di eseguirlo

routinariamente durante l'iter diagnostico è molto dubbia (Cardozo).
Esso può essere utilizzato come test negativo, per indicare la necessità di ulteriori approfondimenti nelle pazienti che si ritengono affette da stress incontinenza e che risultano prive di ipermobilità uretrale (angolo da sforzo $< +30^\circ$ rispetto alla linea orizzontale).

Stress test

E' un test che permette di obiettivare il sintomo incontinenza urinaria e quindi di trasformarlo in segno (c'è la certezza obiettiva che la paziente perde urina in condizioni predeterminate). Uno dei metodi più semplici per dimostrare la fuga di urina consiste nel riempire la vescica con una quantità predeterminata di liquido (di solito 300 ml). Dopo aver rimosso il catetere, la paziente viene invitata a tossire e a eseguire la manovra di Valsalva. Se non si verifica perdita di urina, la paziente dovrà compiere alcuni semplici esercizi; in assenza di fughe urinarie, la paziente dovrà indicare i movimenti che abitualmente provocano incontinenza ed eseguirli. Ogni fuga di urine è giudicata

come stress-test positivo. Lo stress-test può essere positivo in una paziente con incontinenza urinaria da sforzo, ma anche in pazienti con iperattività detrusoriale indotta dallo stress. Quindi, l'esame non può essere usato per discriminare il tipo di incontinenza, ma semplicemente per diagnosticare l'effettiva presenza del disturbo. Tuttavia, la fuga di urina, che coincide con l'incremento della pressione endoaddominale e cessa non appena esso viene meno, è dovuta a stress incontinence. Inoltre, una risposta negativa non esclude necessariamente la presenza di incontinenza urinaria; in tal caso è necessario confermare il dato con un Pad-test. Lo stress-test può essere eseguito in varie posizioni. Maggiore è l'ortostatismo, tanto più sensibile sarà l'esame; per tale motivo, si consiglia di eseguirlo in posizione eretta. Confrontando i risultati nelle due posizioni (supina ed eretta) è possibile valutare la gravità dell'incontinenza.

Lo stress-test si compone di due fasi analoghe.

- Fase *I* (posizione ortostatica, a gambe divaricate): cateterismo e

riempimento vescicale con 300 ml; tre colpi di tosse violenti consecutivi su ordine, intervallati di 2 secondi; pausa di 20 secondi; manovra di Valsalva della durata di 6 secondi; raccolta delle eventuali perdite e misurazione in ml dell'eventuale perdita complessiva.

- *Fase 2* (facoltativa, in posizione clinostatica): nuovo cateterismo (solo in presenza di perdite d'urina), e re-riempimento a 300 ml, ripetizione delle manovre eseguite per la fase 1. Si deve interrogare la paziente sull'eventuale sensazione di urgenza-impellenza provata durante le fasi del test.

Residuo post-minzionale

Il residuo vescicale post-minzionale valutato ecograficamente consente di ottenere contemporaneamente informazioni sulla capacità vescicale e su alterazioni della parete vescicale. A causa dell'elevata variabilità individuale di questo parametro, la misurazione del residuo vescicale post minzionale dovrebbe essere ripetuta più volte al fine di migliorarne la precisione. Un residuo post minzionale < 50 ml indica

un adeguato svuotamento vescicale, invece volumi > 200 ml sono sicuramente anormali.

SCOPO DELLA RICERCA

Lo studio si propone di analizzare la prevalenza di infezioni urinarie (uretriti, cistiti, ecc.) e dei patogeni responsabili nelle pazienti con prolasso del segmento anteriore (vescicale, uretrale) con score H.W.S. ≥ 2 (anche dopo pregresso intervento uroginecologico) rispetto a un gruppo di controllo; di determinare se il prolasso costituisce un fattore di rischio per le infezioni urinarie e se la ridotta capacità di svuotamento vescicale costituisce un fattore di rischio aggiuntivo.

PAZIENTI, MATERIALI E METODI

a) PAZIENTI

Da giugno 2010 a novembre 2011 sono state selezionate 196 pazienti, di età compresa tra i 45 e i 92 anni, tra quelle che si sono sottoposte a visita ginecologica presso il reparto di Ginecologia e Ostetricia dell'Azienda Ospedaliera "Ospedale Maggiore" di Crema.

Sono stati costituiti due gruppi: il gruppo di studio che comprende 98 pazienti donne, senza limiti di età, in amenorrea post-menopausale da almeno due anni, affette da prolasso del segmento anteriore (vescicale) con score H.W.S. ≥ 2 con associato o meno deficit del segmento apicale e posteriore, sintomatiche (sintomi irritativi del basso tratto urinario, turbe dello svuotamento vescicale, incontinenza urinaria da sforzo, da urgenza, mista, disuria, stranguria, pollachiuria, nicturia, dispareunia, disturbi del comportamento sessuale, dolore pelvico cronico). Sono state incluse in questo gruppo anche le pazienti che avevano subito un pregresso trattamento uroginecologico

(farmacologico o chirurgico). Sono state escluse le pazienti in stato postmenopausale da meno di due anni e/o con pregressa o attuale patologia ginecologica maligna.

Il gruppo di controllo è costituito da 98 pazienti, senza limiti di età, afferite nell'ambulatorio generale di ginecologia nello stesso periodo, per visite di controllo o per sintomi e patologie ginecologiche ma in assenza di sintomi e segni da ricondurre a difetti del supporto del pavimento pelvico. Da questo gruppo sono state escluse le pazienti con amenorrea postmenopausale da meno di due anni e/o con patologie maligne in atto o pregresse.

b) MATERIALI E METODI

Le pazienti sono state sottoposte a visita ginecologica e a ecografia mediante apparecchio HITACHI ESAOTE LOGOS HI VISION GOLD con sonda endovaginale presso l'ambulatorio generale di Ginecologia e Ostetricia. A seconda della sintomatologia presentata sono state prescritte ulteriori indagini diagnostiche: esame emocromo, urinocoltura, antibiogramma, Pap-test, tampone vaginale e cervicale, mammografia, dosaggi ormonali, markers tumorali; le pazienti che presentavano deficit del supporto pelvico sintomatico sono state inviate presso l'ambulatorio di uroginecologia (previa prescrizione di urinocoltura), per stabilire l'entità del prolasso e per indirizzare le pazienti verso il trattamento terapeutico più corretto: terapia farmacologica, riabilitazione del pavimento pelvico, chirurgia. Nelle pazienti incluse nello studio è stata effettuata la valutazione del prolasso secondo l'Half Way System e sono stati eseguiti vari test: PC Test, Q-Tip Test, Stress Test, residuo vescicale post-minzionale, ecografia transvaginale; sono state valutate le urinocolture prescritte

durante la visita ginecologica ambulatoriale o già in possesso delle
pazienti. Nelle pazienti trattate chirurgicamente incluse nello studio
sono stati eseguiti urinocoltura e residuo vescicale post-minzionale
nell'immediato post-intervento.

RISULTATI

Nel periodo preso in considerazione, sono state selezionate 196 pazienti. I due bracci dello studio sono costituiti ciascuno da 98 pazienti. Il gruppo di studio era costituito da 29 pazienti (29,5%) con prolasso del segmento anteriore di grado 2, 38 (38,7%) con prolasso del segmento anteriore di grado 3, 31 (31,6%) di grado 4. Tra le 98 pazienti affette da colpocele anteriore, 26 (26,5%) manifestavano sintomi correlabili ad infezione urinaria. Le pazienti del gruppo di studio in cui è stata eseguita un'urinocoltura recente erano 83, delle quali 71 (85,5%) negative e 7 (8,4%) positive per *Escherichia coli*, una (1,2%) positiva per *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*, una (1,2%) positiva per *Streptococcus agalactiae*, due (2,4%) positive per *Proteus mirabilis*, una (1,2%) positiva per *Enterococcus faecalis*. Delle pazienti nelle quali era stata eseguita urinocoltura, 22 (26,5%) appartenevano a pazienti con prolasso di 2° grado, 35 (42,1%) a pazienti con prolasso di 3° grado, 28 (33,7%) di 4° grado. Le pazienti

con urinocoltura negativa e che manifestavano sintomatologia per UTI erano 22 (26,5%), quelle che non presentavano sintomi correlabili ad infezione urinaria erano 49 (59%); delle 12 pazienti con urinocoltura positiva solo 3 (25%) manifestavano sintomatologia correlabile ad UTI. In 29 pazienti con prolasso del segmento anteriore con score H.W.S. ≥ 2 è stato eseguito il residuo vescicale post-minzionale (in alcuni casi con cateterismo, in altri con ecografia o con entrambe le metodiche). In 16 pazienti il valore era ≤ 50 cc (normale), in 5 > 200 cc (patologico), 8 avevano valori intermedi. Delle pazienti che hanno eseguito il residuo post-minzionale, 21 (72,4%) avevano l'urinocoltura negativa e 7 (24,1%) positiva. Due pazienti con cistocele di 2° ed una con cistocele di 4°, con urinocoltura positiva, mostravano sintomatologia per UTI.

Delle 98 pazienti in esame, 65 (66,3%) avevano subito un pregresso intervento per deficit del pavimento pelvico. Di queste, 51 (78,4%) mostravano un'urinocoltura negativa nel post intervento, e 4 (6,1%) positiva per *Escherichia coli*, una (1,5%) positiva per *Streptococcus*

agalactiae, 2 (3%) per *Proteus mirabilis* e una (1,5%) per *Enterococcus faecalis*. Delle pazienti operate 5 avevano un residuo vescicale patologico e di queste solo una aveva urinocoltura positiva ma non mostrava sintomatologia; 16 pazienti avevano un valore ≤ 50 cc (normale), le rimanenti mostravano un valore intermedio. Il gruppo di controllo era costituito da 98 pazienti. Sono state eseguite 35 urinocolture, delle quali 20 (57,1%) negative, 11 (31,4%) positive per *E. coli*, 1 (2,85%) positiva per *Klebsiella* ed *E. coli*, 1(2,85%) per *Proteus mirabilis*, 1 (2,85%) per *Klebsiella pneumoniae*, 1 (2,85%) per *Enterococcus faecalis* e *Proteus penneri*. Le pazienti che manifestavano sintomatologia per UTI erano 21 (21,4%), le restanti erano asintomatiche. Le pazienti con urinocoltura negativa e che manifestavano sintomatologia per UTI erano 8 (40%), quelle che non presentavano sintomi correlabili ad infezione urinaria erano 12 (60%); delle 15 (42,8%) pazienti con urinocoltura positiva 12 (80%) manifestavano sintomatologia correlabile ad UTI.

DISCUSSIONE

L' infezione del tratto urinario è un problema comune che può affliggere donne di tutte le età, ed in particolar modo le anziane e le donne in gravidanza. Le donne hanno un rischio del 50-70% di contrarre UTIs e una probabilità del 20-30% di infezioni ricorrenti. Il maggior numero di ricorrenze si verificano nei primi tre mesi che seguono l'infezione primaria. La diagnosi delle infezioni del tratto urinario si fonda sulla presenza di sintomi ben definiti e batteriuria significativa ($>10^3$ batteri per ml).

I fattori legati all'ospite e alla virulenza dei batteri sono importanti nella patogenesi delle UTIs. I fattori generali che predispongono alle infezioni ricorrenti sono genetici, legati all'età, alla menopausa, a disfunzioni urogenitali, a comportamenti sessuali e a pregressa chirurgia pelvica. Alcuni studi dimostrano che le UTIs sono comuni conseguenze della chirurgia urogenitale pelvica e una frequente

conseguenza della cateterizzazione uretrale a lungo termine. Le UTIs ricorrenti possono essere causate da persistenza dei batteri infettivi originari, da reinfezione con lo stesso microorganismo o da infezioni con differenti ceppi batterici. I batteri Gram - uropatici sono presenti più frequentemente nella flora vaginale di donne con UTIs ricorrenti, e aderiscono più facilmente all'urotelio di donne con infezioni ricorrenti. Le anomalie strutturali e funzionali delle vie urinarie predispongono le donne a UTIs ricorrenti, ma sono non comuni. Le donne che hanno subito un intervento di chirurgia urogenitale possono avere anomalie funzionali (ad es. compromesso riempimento vescicale) o strutturali (suture e calcoli) che causano UTIs ricorrenti. Le donne anziane sono più soggette ad avere UTIs e ricorrenze. Ikaheimo ed altri hanno dimostrato che nelle donne oltre i 55 anni la ricorrenza delle UTIs è del 53%, mentre nelle donne oltre i 60 anni è del 10-15% e nelle donne giovani è del 36%. Le donne più anziane hanno spesso un sistema immunitario alterato ed una risposta infiammatoria ridotta. Hanno anche un'alta incidenza di fattori locali

urogenitali (ad es. una vescica compromessa nel riempimento, una incrementata disfunzione pelvica causante incontinenza urinaria e fecale) e un'alta incidenza di prolasso genitale. Un altro importante fattore eziologico in donne in postmenopausa è la deficienza di estrogeni. La perdita di ormoni estrogenici in menopausa determina atrofia del tratto urogenitale e del tessuto connettivo. La stimolazione con estrogeni determina la proliferazione sia dell'epitelio uretrale che di quello vaginale. Gli estrogeni stimolano anche la proliferazione di lattobacilli mediante l'incremento del glicogeno vaginale, con riduzione del pH: la conseguenza è una diminuita colonizzazione vaginale degli uropatogeni di origine rettale. Stamey e Sexton hanno scoperto che le donne con UTIs ricorrenti presentano una significativa colonizzazione con *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* rispetto a quelle senza storia di UTIs ricorrenti.

In uno studio randomizzato in doppio cieco, Raz e Stamm hanno studiato 93 donne in postmenopausa ciascuna delle quali aveva una storia di UTIs ricorrenti. Si è evidenziato che la crema intravaginale a

base di estriolo riduceva l'incidenza di UTIs nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo (0,5 rispetto a 5,9 episodi per anno; $p < 0,001$). La colonizzazione vaginale da parte dei lattobacilli ricompariva nel 61% del gruppo trattato con estriolo, mentre non compariva nel gruppo placebo. La colonizzazione con batteri Gram - diminuiva dal 67% al 31% nel gruppo trattato con estriolo mentre rimaneva invariata nel gruppo placebo.

Lo studio caso-controllo condotto da Raz, Wasser et al. confrontando 149 donne in postmenopausa con storia di UTI ricorrente e donne di 53 anni senza storia di UTI ha valutato i fattori associati a infezioni ricorrenti nel tratto urinario nelle donne in post-menopausa. Ciascuna paziente è stata sottoposta a valutazione ginecologica, sono state condotte analisi sul flusso di urine e analisi del sangue. Lo studio ha dimostrato che i fattori urologici: incontinenza (41% pazienti caso vs. 9% pazienti controllo; $P < 0.001$), presenza di cistocele (19% vs.0%; $P < 0.001$) e residuo post minzionale (28% vs.2%; $p = 0.00008$) erano fortemente associati nelle pazienti con UTIs ricorrenti. Il 27% delle

pazienti dello studio era stato sottoposto ad intervento chirurgico ginecologico (33 su 40 avevano subito un'isterectomia). In queste pazienti gli episodi di UTIs ricorrenti avevano inizio dopo l'intervento uroginecologico.

L'isterectomia può causare danni alle strutture di supporto uretrali, vescicali e del plesso pelvico determinando successivamente incontinenza. Inoltre, vi sono altri interventi ginecologici che alterano la normale anatomia della pelvi ed incrementano il rischio di UTIs ricorrenti.

Nel nostro studio sono stati analizzati due gruppi costituiti da donne in post-menopausa, di cui uno comprendeva donne con deficit del supporto pelvico con H.W.S. ≥ 2 e l'altro da donne in postmenopausa afferite nel nostro ambulatorio per patologia ginecologica.

In entrambi i gruppi vi erano donne che presentavano sintomi di UTI (26,5% vs. 21,4%; $p=0.40$) e che avevano urinocolture positive (14,5% vs. 42,9%; $p<0.01$). Anche nel nostro caso, possiamo

concludere che il colpocele anteriore di vario grado costituisce uno dei fattori di rischio per UTI.

Infatti, esso molto spesso si associa con disturbi dello svuotamento vescicale, incontinenza urinaria da sforzo, da urgenza, mista.

Inoltre, avendo riscontrato anche nel gruppo di controllo un'alta percentuale di donne affette da UTIs ricorrenti, possiamo desumere che la menopausa con tutti i suoi fattori di rischio associati (disordini degenerativi, incontinenza urinaria, ridotto svuotamento vescicale, deficit di estrogeni, ecc.) predispone alle UTIs. In entrambi i gruppi, il patogeno di più frequente riscontro è stato *Escherichia coli* (8,4% gruppo studio vs. 31,4% gruppo controllo; $p < 0.01$) seguito da *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus penneri*, *Streptococcus agalactiae*.

Abbiamo potuto verificare che nei due gruppi non sempre c'era corrispondenza tra segni e sintomi di UTI e risultati delle urinocolture: infatti, nel gruppo di studio il 26,5% di pazienti con urinocoltura negativa manifestava sintomatologia correlabile a UTI, mentre solo tre

pazienti tra quelle con urinocoltura positiva manifestava sintomi associabili a UTI. Allo stesso modo, nel gruppo di controllo si evince che il 40% delle pazienti con urinocoltura negativa aveva sintomi di UTI e l'80% delle pazienti con urinocoltura positiva aveva sintomi di UTI.

Pertanto nelle pazienti del gruppo controllo rispetto al gruppo di studio c'era una maggiore corrispondenza tra il dato microbiologico e quello clinico.

Inoltre, non possiamo affermare che il residuo vescicale post-minzionale costituisce un fattore di rischio aggiuntivo per UTI nelle pazienti analizzate, in quanto nelle pazienti in cui è stato possibile eseguire tale indagine solo una con valore patologico aveva urinocoltura positiva ma non mostrava sintomatologia, mentre delle pazienti con RV di valore intermedio solo 2 avevano urinocolture positive. In realtà, si osserva spesso un residuo vescicale patologico nel post intervento che è associato alla tecnica operatoria eseguita per ridurre il cistocele. Esso rientra nella normalità dopo pochi giorni e

quindi questo parametro ha una incidenza limitata nel determinare le UTIs.

Nella casistica da noi analizzata il 66,3% delle pazienti è stata sottoposta ad intervento chirurgico per riduzione del colpocele anteriore con varie tecniche (riparazione protesica anteriore, Lahodny, colpoperineoplastica, SHULL, ecc.). Nel post intervento il 78,4% delle urinocolture delle pazienti era negativo, in quelle positive i patogeni isolati erano *Escherichia coli* (6,1%), *Streptococcus agalactiae* (1,5%), *Proteus mirabilis* (3%) e *Enterococcus faecalis* (1,5%). Pertanto nella nostra casistica si evince che l'intervento chirurgico non costituisce fattore di rischio per UTI.

Delle pazienti operate 5 avevano un residuo vescicale patologico e di queste solo una aveva urinocoltura positiva ma non mostrava sintomatologia. Pertanto, anche nelle nostre pazienti operate non possiamo affermare che esiste una corrispondenza tra residuo vescicale post-minzionale e UTI.

Lo studio condotto da Steensberg, Bartels et al. ha valutato la malattie del tratto urinario in donne di differente età. Soltanto la metà delle pazienti con infezioni del tratto urinario presentava una batteriuria significativa; le infezioni del tratto urinario erano più frequenti nelle donne di mezza età e i sintomi erano ascritti al prolasso genitale. La prevalenza delle infezioni urinarie nelle donne varia in funzione dell'età, specialmente se si confrontano giovani donne in età fertile e donne dopo la menopausa. Infatti, le frequenti infezioni acute nelle giovani donne sono correlate con l'attività sessuale, con la gravidanza e il parto. A partire dalla menopausa la prevalenza delle UTIs cresce costantemente con l'età; questo risultato può dipendere dall'aumentata frequenza dei disordini degenerativi ed ostruttivi del tratto urinario. Inoltre, le donne più anziane, con sintomatologia riferibile alle alte vie urinarie mostravano più frequentemente infezioni croniche del tratto urinario, sebbene senza significativa batteriuria.

Lo studio condotto da Yarnell, Voyle et al. ha valutato come possibili agenti eziologici dell'incontinenza urinaria i fattori infettivi e meccanici. Si è evidenziato che l'incontinenza urinaria era fortemente associata con gli attacchi di cistite, debolmente con precedenti secrezioni vaginali, e mai con una precedente storia di pielite e di batteriuria asintomatica. Questi risultati erano presenti in tutti i gruppi di età. La relazione tra incontinenza urinaria e fattori meccanici risultava comunque essere più forte rispetto ai fattori infettivi. Tra questi, che agiscono con un aumento della pressione addominale e con un minore tono perineale, l'obesità e la parità sono state associate con tutti i tipi di incontinenza.

In conclusione, dai nostri dati, possiamo affermare che insieme ad altri numerosi fattori urodinamici, il cistocele può influenzare l'incidenza delle UTIs ricorrenti tra le donne in post-menopausa.

BIBLIOGRAFIA

Andersen, D. A. (1966). Journal of Oslo City Hospitals, 16: 101.

Anderson R.U.: Management of lower urinary tract infections and cystitis. Urol.Clin. North Am. 26: 729-735, 1999.

M. J. Bendall. Urinary infection and symptoms of dysuria in women aged 45-64 years; their relevance to similar findings in the elderly. Age Ageing 1972; 1: 41-7.

Benoit F, et al. Management of urinary tract infections in the elderly. Z Gerontol Geriatr 2001; 34: 153- 157.

Bentsen, B. G. (1966). Tidsskrift for den Norske Lzgeforening, 86, 245. Blondeau J.M.: Current issues in the management of urinary tract infections. Drugs 64: 611-628, 2004.

Bortolami Arianna: Riabilitazione del pavimento pelvico. 3: 39-88, 2009.

Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, et al. Epidemiology of bacteriuria in an elderly ambulatory population. Am J Med 1996; 80: 208-14.

Brown JS, Seeley DG, Fong J, et al. Urinary incontinence in older women: who is at risk? Obstet Gynecol 1996; 87: 715-21.

Buschbaum HJ, Schmidt JD. Gynecologic and obstetric urology. Philadelphia: WB Saunders, 1978: 162-88.

Diem K, Lentner C. Scientific tables, 7th edn. Basle: Ciba-Geigy, 1970: 753-7.

Dwyer P., O' Reilly M.: Recurrent urinary tract infection in the female. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*; 14: 537-543, 2002.

Echols R., Tosiello R., et al.: Demographic, Clinical, and Treatment Parameters Influencing the Outcome of Acute Cystitis. *Clinical Infectious Diseases*; 29: 113-119, 1999.

Edwards L. Incontinence of urine. In: Blandy J, ed. *Urology*. London: Academic Press, 1976: 687-733.

Effers, P., and Jensen E.; The Sickness Survey of Denmark 1951-1954. Copenhagen. (1963). *Lancet*, 1, 1342.

Finer G., Landau D.; Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet* 4: 631-635, 2004.

Fioriti D., Penta M. et al.; Interstitial cystitis and infectious agents.

Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 18: 799-804, 2005.

Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. Am J Public Health 1990; 80: 331-333.

General Register Office (1958). Morbidity Statistics from General Practice, vol. 1. London, H.M.S.O.

General Register Office (1962). Morbidity Statistics from General Practice, vol. 3. London, H.M.S.O.

Green TH. Urinary stress incontinence: pathophysiology, diagnosis and classification. Gynecologic and Obstetric Urology, 1978:162-188.

Greenberg R., Reilly P., et al.: Randomized Study of Single-Dose, Three-Day, and Seven-Day Treatment of Cystitis in Women. *The Journal of Infectious Diseases*. Vol 153. No. 2, feb. 1986. 277-281.

Gupta K., Scholes D., Stamm W.E.: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 281: 736-738, 1999.

Haggerty C.L., Ness R.B.: Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory: 953-960, 2007.

Hooton T.M., Besser R. et al.: Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin. Infect. Dis.* 39: 75-80,2004.

Hooton T., Basser R., Acute Uncomplicated Cystitis in an Era of Increasing Antibiotic Resistance: A Proposed Approach to Empirical Therapy. 39: 75-80,2004.

Hooton TM. Epidemiology. In: Stanton SL, Dwyer PL, editors. Urinary tract infection in the female. London: Martin Dunitz; 2000. Pp. 1-18.

Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 1996; 335-468-74.

Hooton TM, Stapleton AE, Robert , et al. Perineal anatomy and urine voiding characteristics in young women with and without recurrent urinary tract infections. Clin Infect Dis 2000.

Ikahemo R, Siitonen A, Heiskanen T, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting; analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996; 22:91-99.

Isaacs B. Preservation of continence. In: Willington FL, ed. *Incontinence in the elderly*. London: Academic Press, 1976: 245-51.

Jequier AM. Urinary symptoms and total hysterectomy. *Br J Urol* 1976; 48: 437-41.

Kalpana Gupta, Hooton T. et al.: Executive Summary: International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Woman: a 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. 52: 561-564, 2010.

Kimane DF, Blackwell CC, Brettle RP, Weir DM, Winstanley FP, Elton RA. ABO blood group, secretor status and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women. *BMJ* 1982; 285: 7-9.

Kunin CM, McCormack RC. Prevention of catheter-induced urinary tract infection by sterile closed drainage. *N Engl J Med* 1996; 274: 1155-116.

Leanza V, Gasbarro N.: *Uroginecologia. Trattamento del prolasso genitale e dell'incontinenza urinaria da sforzo.* Edizioni Minerva Medica. 6:93-103, 2008.

Merritt, A. D., Sanford, J. P., and Durham, N. C. (1958). *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 52: 463.

Moroni Mauro, Roberto Esposito, Fausto de Lalla. *Malattie Infettive.* Elsevier Masson, 13 : 633-651,2008.

Nicolle L.E., Bradley S. et al., Infectious Disease Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin. Infect. Dis.* 40: 643-654, 2005.

Nygard IE, Johnson JM. Urinary tract infection in elderly women. *Am Fam Physician* 1996; 53: 175-82.

Navas- Nacher EL, Dardick F, Venegas MF, et al. Relatedness of *Escherichia coli* colonizing women longitudinally. *Mol Urol* 2001; 5: 31-36.

Osterberg E., Aberg H., et al.: Efficacy of Single-Dose versus Seven-Day Trimethoprim Treatment of Cystitis in Women: A Randomized Double-Blind Study. *The Journal of Infectious Disease.* 161: 942-947,1989.

Paparella Pierluigi: Pavimento pelvico femminile: fisiologia e disfunzioni. Eurostampa SRL; 48-61, 2004.

Petros Papa: Il pavimento pelvico femminile. CIC Edizioni Internazionali; 3:54-87, 2007.

Piccoli. G.B., Consiglio V. et al.:Antibiotic treatment for acute “uncomplicated” or “primary” pyelonephritis: a systematic, “semantic revision”. Int. J. Antimicrob. Agents 28 (suppl.1): S49-S63,2006.

Raz R., Sakran W. et al.: Long-term follow-up of women hospitalized for acute pyelonephritis. Clin. Infect. Dis. 37: 1014-1020, 2003.

Raz R., Gennesin Y.: Recurrent Urynary Tract Infections in Postmenopausal Women. Infectious Diseases Society of America. 1058-4838, 2000.

Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-6.

Rollino C.: Acute pyelonephritis in adults. *Giorn. Ital. Nefrol.* 24: 121-131, 2007.

Romano JM, Kaye D. UTI in the elderly, common yet atypical, *Geriatrics* 1981; 36: 113-115, 120.

Ronald AR. Editorial comment: sexually transmitted disease and urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 1995; 8: 1-3.

Saint S., Scholes D. et al.: The effectiveness of a clinical practice guideline for the management of presumed uncomplicated urinary tract infection in women. *Am. J. Med.* 106: 636-641, 1999.

Schaeffer AJ, Jones JM, Falkowski WS, et al. Variable adherence of uropathogenic *Escherichia coli* to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infection. *J Urol* 1982; 128: 1227-1230.

Schappert SM. National ambulatory medical care survey: 1992 summary. *Advanced data from vital health statistics*, no 253.

Schoff M., Hill K.: Antibiotics for recurrent urinary tract infections. *Am. Fam. Physician* 71: 1301-1302, 2005.

Scholes D, Hooton TM, Robert PL, et al. Risk factors for recurrent UTI in young women. *Clin Infect Dis* 1997; 25:440.

Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010.

Sheinfeld J, Shaeffer AJ, Cordon-Cardo C, Rogatko A, Fair WR. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med* 1989; 320: 773.

Smith H., Hughes J. et al.: Antecedent Antimicrobial Use Increases the Risk of Uncomplicated Cystitis in Young Women. *Clinical Infectious Diseases*; 25: 63-68, 1997.

Stamey TA, Sexton CC. The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1975; 113:214-217.

Stamm WE, McKeivitt M, Robert PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infection in women. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 77-84.

Steemsberg, M.D, Bartels, MD: Epidemiology of Urinary Tract Diseases in General Practice. *British Medical Journal*, 4:390-394, 1969.

Strapleton A.: Prevention of recurrent urinary tract infection in woman. *Lancet* 353: 7-8, 1999.

Taur Y., Smith M.A.: Adherence to the Infectious Disease Society of America guidelines in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clin. Infect. Dis.* 44: 769-774, 2007.

Taylor T, Smith A, Fullon M. Effects of hysterectomy on bowel and bladder function. *Int J Colorectal Dis* 1990; 5: 228-31.

Versi E. Incontinence in the climacteric. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 392-8.

Yarnell G., Voyle G.: Factor associated with urinary incontinence in woman. *Journal of Epidemiology and Community Health.*, 36: 58-63, 1982.

Yarnell JW, Voyle GJ, Richards CJ, Stephenson TP. The prevalence and severity of urinary incontinence in women. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35: 71-4.

Warren J. W., Abryin E et al.: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin. Infect. Dis.* 29: 745-758, 1999.

Wollin LH. Stress incontinence in young, healthy nulliparous female subjects. *J Urol* 1969; 101: 545-9.