

Prevalenza e fattori di rischio della batteriuria in pazienti con cirrosi

Prevalence and risk factors for bacteriuria in patients with cirrhosis

Anna Amato, Davide Ferdinando Precone, Novella Carannante, Giuseppina Brancaccio, Gianfranca Stornaiuolo, Domenico Galante, Giovanni Battista Gaeta

Divisione Epatiti Virali Acute e Croniche, Dipartimento di Malattie Infettive, Seconda Università degli Studi, Napoli, Italy

■ INTRODUZIONE

I pazienti affetti da cirrosi epatica avanzata (Child-Pugh B-C) mostrano un'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche e queste, a loro volta, sono causa di un ulteriore deterioramento della funzione epatica o di morte. Pur sfuggendo alle classiche definizioni di ospite immunocompromesso, il paziente cirrotico presenta un'insieme di condizioni, indotte dalla malattia di base, che agiscono da fattori favorenti le infezioni (riduzione del numero di neutrofili, riduzione della chemiotassi, anomalie della fagocitosi e del killing intracellulare, ridotta capacità opsonizzante del siero e dei liquidi biologici, aumento della permeabilità intestinale indotta dall'ipertensione portale, e conseguente traslocazione batterica ai linfonodi regionali) [1-7].

Le infezioni urinarie, con una prevalenza del 12%-29%, sono le più frequenti infezioni batteriche nel paziente cirrotico [8].

Le batteriurie non complicate influenzano in maniera modesta la funzione epatica. Tuttavia, esse possono rappresentare il focolaio di partenza per batteriemie in circa il 50% dei casi, per peritoniti batteriche spontanee in circa il 20% dei casi e, sporadicamente, per endocarditi batteriche [8, 9]. Il ruolo dell'insufficienza epatica, quale fattore di rischio per lo sviluppo di batteriuria, è stato suggerito da alcuni autori ma non confermato da altri [9, 11].

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare la prevalenza della batteriuria in un'ampia

popolazione di pazienti cirrotici, identificandone al contempo i microrganismi responsabili nonché i fattori di rischio associati.

■ PAZIENTI E METODI

Lo studio è stato condotto su 500 pazienti cirrotici osservati consecutivamente presso il Dipartimento di Malattie Infettive della Seconda Università di Napoli, nel periodo compreso tra Gennaio 1996 e Dicembre 2000.

La diagnosi di cirrosi era stata formulata sulla base del reperto bioptico epatico o dei rilievi clinici, biochimici ed ultrasonografici. Per ciascun paziente, entro 48 ore dal ricovero, era effettuato un esame delle urine e determinata la batteriuria quantitativa mediante un metodo di diluizione su piastra; in caso di batteriuria positiva, si procedeva all'identificazione degli agenti patogeni.

I parametri utilizzati per comparare i pazienti con e senza batteriuria sono stati i dati demografici, i dati di laboratorio basali, l'etiologia e la classificazione di Child-Pugh della cirrosi e altri fattori possibilmente associati alla batteriuria (diabete, litiasi renale, carcinoma epatocellulare (HCC), emorragie recenti) [11]. La raccolta dei suddetti parametri è stata effettuata mediante la compilazione di un foglio elettronico.

Sono stati esclusi i pazienti che avessero praticato terapia antibiotica o ricoveri ospedalieri nel corso dell'ultimo mese.

Le batteriurie sono state stratificate in tre classi, per verificare l'eventuale differenza nei patogeni implicati, mentre per le analisi dei fattori di rischio sono state considerate solo le batteriurie $>10^5$ cfu/ml:

$>1,000,000$ ($>10^6$) cfu/ml
 $>100,000 <1,000,000$ ($>10^5 <10^6$) cfu/ml
 $<100,000$ ($<10^5$) cfu/ml

L'analisi statistica è stata eseguita usando il chi-quadro o il test di Fisher per le variabili categoriche e il T-test di Student per l'analisi delle differenze di valori medi. Un valore $p < 0.05$ è stato considerato come significativo.

I potenziali fattori associati alla presenza di batteriuria sono stati identificati mediante un'analisi univariata.

Le variabili risultate significative all'analisi univariata, unitamente alla classe di Child-Pugh, sono state corrette mediante un'analisi multivariata effettuata con un metodo di regressione logistica, al fine di identificare i fattori associati indipendentemente alla presenza di batteriuria. L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando il software SPSS (SPSS Inc. Chicago, ILL).

RISULTATI

Le principali caratteristiche dei 500 pazienti arruolati sono riportate nella Tabella 1: l'età mediana era di 60 anni (range: 20-85), il 52.4%

Tabella 1 - Caratteristiche basali dei pazienti.

Pazienti (N. totale)	500
Età mediana, anni (range)	60 (20-85)
Sesso	
M	262 (52.4%)
F	238 (47.6%)
Classe Child-Pugh	
A	207 (41.4%)
B	204 (40.8%)
C	89 (17.8%)
Etiologia cirrosi	
HCV	339 (67.8%)
HBV	66 (13.2%)
HBV-HDV	46 (9.2%)
Alcool	16 (3.2%)
Alcool+virus	15 (3.0%)
Altro	18 (3.6%)

Tabella 2 - Parametri di laboratorio.

Parametri di laboratorio	Media \pm DS
Leucociti $\times 10^3/\mu\text{l}$	5.2 \pm 3.5
Neutrofili $\times 10^3/\mu\text{l}$	6.127 \pm 1.150
Piastrine $\times 10^3/\mu\text{l}$	85.9 \pm 51.29
Albumina (g/dl)	3.5 \pm 0.6
CHE (UI/L)	3736.8 \pm 2497.6
GGT (UI/L)	65.2 \pm 62.2
Creatinina (mg/dl)	1.62 \pm 1.1

era costituito da soggetti di sesso maschile. Relativamente alla classificazione di Child-Pugh, i pazienti si distribuivano per il 41.4% in classe A, per il 40.8% in classe B e il 17.8% in classe C.

La maggior parte di essi presentava una cirrosi epatica HCV-correlata (67.8%), le cirrosi da HBV erano il 13.2% e quelle da infezione HBV-HDV il 9.2%, le forme alcool-correlate erano riscontrate nel 6.2% dei casi, talora con co-presenza di infezione da virus.

I dati di laboratorio, raccolti al momento dell'arruolamento dei pazienti nello studio, sono riportati in Tabella 2.

In 139 (27.8%) pazienti è stata riscontrata una batteriuria positiva; la distribuzione in base alla carica batterica è riportata nella Tabella 3.

Tabella 3 - Prevalenza ed etiologia delle batteriurie positive.

Pz. Testati	Batteriurie positive (%)	
500	139	(27.8)
Batteriuria quantitativa (cfu/ml)	N.	%
$<10^5$	83	(59.7)
da 10^5 a 10^6	11	(7.9)
$>10^6$	45	(32.4)
Patogeni isolati		
<i>Escherichia coli</i>	84	(60.4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	(2.9)
<i>Klebsiella spp.</i>	1	(0.7)
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>E.coli</i>	1	(0.7)
<i>Proteus spp.</i>	24	(17.3)
<i>Proteus spp.</i> + <i>E.coli</i>	7	(5)
<i>Proteus spp.</i> + <i>E. faecalis</i>	2	(1.4)
Altro	16	(11.6)

Tabella 4 - Etiologia delle batteriurie >10⁵ cfu/ml.

Patogeni isolati	Numero (%)
<i>E. coli</i>	41 (73.3%)
<i>Klebsiella</i> spp.	6 (10.7%)
<i>Klebsiella</i> spp. + <i>E. coli</i>	1 (1.8%)
<i>E. faecalis</i>	8 (14.2%)

In Tabella 4 è riportata l'etiologia delle batteriurie >10⁵ cfu/ml.

I risultati dell'analisi univariata condotta sulle batteriurie >10⁵ cfu/ml sono riportati nella Tabella 5.

Tra i parametri clinici analizzati, sono risultati significativamente associati alla batteriuria: l'età >60 anni (9.2% vs 6.9%) (p=0.03), il sesso

(F/M 16.8 vs 6.1) (p=0.01) e la presenza di diabete (26.8 vs 8.6) (p=0.001), ma non la classe di Child-Pugh e la presenza di HCC.

Le suddette variabili sono state utilizzate per l'analisi multivariata e i parametri che risultano essere indipendentemente associati alla presenza di batteriuria sono il sesso (p=0.002) e la presenza di diabete (p<0,001). I risultati dell'analisi multivariata sono presentati in Tabella 6.

DISCUSSIONE

Il nostro studio, condotto sulla più ampia casistica finora pubblicata, mostra una prevalenza complessiva di batteriurie nel paziente cirrotico pari al 27.8%, delle quali circa 1/3 con carica batterica superiore a 10⁵ cfu/ml.

Tabella 5 - Analisi univariata dei fattori associati alla presenza di batteriuria >10⁵ cfu/ml.

Parametri clinici	Totale	Batteriuria >10 ⁵ cfu/ml numero (%)	p	OR (limiti di confidenza)
Età				
<60	232	20 (8.6%)	0.03	2.04 (1.06-3.93)
≥60	268	36 (13.4%)		
Sesso				
F	238	40 (16.8%)	0.01	3.36 (1.69-6.67)
M	262	16 (6.1%)		
Child-Pugh				
A	207	25 (12.1%)	0.72	-
B	204	19 (9.3%)		
C	89	12 (13.5%)		
HCC				
presente	116	9 (7.8%)	0.1	-
assente	384	47 (12.2%)		
Emorragia recente				
presente	22	0	0.25	
assente	478	56 (11.7%)	-	
Diabete				
presente	71	19 (26.8%)	<0.001	3.15 (1.58-6.28)
assente	429	37 (8.6%)		
Litiasi Renale				
presente	78	13 (15.3%)	0.09	1.87 (0.91-3.88)
assente	422	43 (10.1%)		
Alcool				
Si	31	2 (6.5%)	0.6	-
No	469	50 (10.7%)		

Tabella 6 - Fattori indipendentemente associati alla presenza di batteriuria. Analisi multivariata.

Fattore	p	OR (Limiti di confidenza)
Età	.207	1.552 (0.784-3.074)
Sesso	.002	2.960 (1.473-5.947)
Diabete	.000	2.593 (1.269-5.301)
Child	.74	-

In letteratura, è riportata una prevalenza di batteriurie nella stessa popolazione di pazienti compresa tra 12% e 29%, in genere utilizzando un *cut-off* $\geq 10^5$ cfu/ml [23]. Non risulta finora definito se nel paziente cirrotico le batteriurie con valori di carica batterica inferiori a 10^5 cfu/ml possano assumere un significato prognostico sfavorevole, anche se segnalazioni sporadiche mettono in relazione episodi di batteriuria asintomatica con la successiva insorgenza di infezioni più gravi, in particolare con la peritonite batterica spontanea e con la batteriemia [9, 12].

Nel nostro studio, in accordo con i dati della letteratura relativi a casistiche di batteriurie osservate in ambito ambulatoriale, *E. coli* è risultato il microrganismo di più frequente isolamento (84.5%) [13]. Gli studi che hanno valutato complessivamente l'etiologia delle infezioni delle vie urinarie in ambito nosocomiale riportano la presenza di *Stafilococchi coagulanti negativi* quali agenti responsabili in percentuali pari al 20% circa dei casi sebbene, anche in questo caso, *E. coli* rimanga il patogeno più frequente [13]. È da rilevare che *Proteus* spp. frequentemente isolati (17.3%) nelle urine dei nostri pazienti con batteriurie $< 10^5$ cfu/ml non si riscontravano in nessuno dei pazienti con batteriuria significativa.

In questo studio, abbiamo preso in considerazione quali fattori possibilmente associati alla batteriuria: età, sesso, classe di Child-Pugh, HCC, emorragia gastro-intestinale recente (entro 6 mesi dal ricovero), abuso alcolico, diabete mellito, litiasi renale.

L'analisi univariata è stata condotta separatamente su tutte le batteriurie positive ed anche sulle batteriurie con carica superiore a 10^5 cfu/ml.

In entrambi i casi, i fattori di rischio risultati si-

gnificativamente associati sono stati l'età > 60 anni, il sesso femminile, il diabete mellito. All'analisi multivariata, invece, i soli fattori risultati indipendentemente associati alla presenza di batteriuria sono stati il sesso femminile ed il diabete mellito.

È da notare che non è emersa dall'analisi uni- e multivariata un'associazione con lo stadio di evoluzione della cirrosi. Gli studi pubblicati sull'argomento non riportano dati univoci: allorché valutate le infezioni batteriche nel loro insieme e cioè indipendentemente dalla loro localizzazione, la correlazione tra queste e le classi di Child è risultata significativa mentre la sola batteriuria non risulta significativamente associata a tale parametro [8, 9, 14, 15]. È inoltre riportata, in letteratura, una associazione significativa tra ridotti livelli di albumina serica e la presenza di infezioni batteriche nel loro complesso; anche in questo caso non vengono valutate isolatamente le batteriurie [15-24].

In sintesi lo stadio della malattia epatica non risulta essere un fattore di rischio per lo sviluppo di batteriuria nella nostra popolazione di pazienti con una cirrosi ad etiologia prevalentemente virale. Non possiamo escludere che altre etiologie, in particolare l'alcool, siano più frequentemente associate alla batteriuria. La correlazione esistente tra sesso femminile e batteriuria è riportata in tutti i lavori presenti in letteratura.

Segnalazioni differenti sono esclusivamente riferite in casistiche di cirrosi alcoliche, nelle quali la prevalenza delle batteriurie risulta identica nei due sessi, facendo ipotizzare un ruolo dell'alcool [8, 9]. Un solo studio condotto su pazienti con cirrosi biliare primitiva riporta una possibile associazione [25].

In sintesi, nella nostra casistica, il sesso femminile e la presenza di diabete sono i soli fattori di rischio associati alla presenza di batteriuria. Questa conclusione non è dissimile da quanto rilevato nella popolazione non cirrotica e suggerisce la necessità di operare un attento monitoraggio dei pazienti cirrotici di sesso femminile e con diabete, relativamente all'insorgenza della batteriuria.

Ringraziamenti: Lavoro eseguito nell'ambito di un Progetto di Ricerca di Interesse Nazionale (PRIN).

Key words: cirrhosis, urinary infections

RIASSUNTO

Le infezioni batteriche sono di frequente riscontrate nei pazienti con cirrosi e possono causare un peggioramento della malattia epatica.

Nel nostro studio, abbiamo valutato la prevalenza della batteriuria, ed i fattori di rischio ad essa associati, in 500 pazienti cirrotici appartenenti a tutte le classi di Child-Pugh (41.4% A; 40.8% B; 17% C). La maggior parte dei pazienti aveva una cirrosi ad etiologia virale; l'abuso di alcool è stato riscontrato nel 6.2% dei casi.

Una batteriuria positiva è stata riscontrata in 139 casi (27.8%): 32.4% erano $>10^6$ cfu/ml; 7.9% comprese tra valori $>10^5$ + $<10^6$ cfu/ml; i restanti casi erano $<10^5$ cfu/ml. *Escherichia coli* è stato il patogeno isolato con maggiore frequenza

(84.5%); ceppi di *Proteus* spp. sono stati isolati solo nelle batteriurie $<10^5$ cfu/ml. All'analisi univariata, l'età >60 anni, il sesso femminile e la presenza di diabete erano i fattori significativamente associati alla batteriuria, mentre la classe di Child-Pugh e la presenza di HCC non risultavano significativamente associati. All'analisi multivariata, solo il sesso femminile e la presenza di diabete erano fattori associati indipendentemente alla presenza di batteriuria.

Questi risultati mostrano che lo stadio della cirrosi non è un fattore di rischio per lo sviluppo di batteriuria, che risulta invece associata al sesso femminile e alla presenza di diabete, così come nella popolazione generale.

SUMMARY

Bacterial infections occur frequently in patients with cirrhosis and may worsen the disease outcome. We investigated the prevalence of bacteriuria in 500 consecutive patients with cirrhosis, in different Child-Pugh stages (41.4% A; 40.8% B; 17% C) and analysed the associated risk factors. Most of the cirrhosis cases were virus related; alcohol abuse was recorded in 6.2% of the patients.

*Bacteriuria was detected in 139 (27.8%) cases: 32.4% were $>10^6$ cfu/ml; 7.9% $>10^5$ + $<10^6$ cfu/ml and the remaining cases $<10^5$ cfu/ml. *Escherichia coli* was the most frequent isolated agent (84.5%);*

Proteus spp. strains were detected only in bacteriuria $<10^5$ cfu/ml. At univariate analysis, female gender, age and presence of diabetes were significantly associated to bacteriuria, while Child-Pugh stage and the presence of hepatocellular carcinoma were not. In a multivariate model, only female gender and diabetes were significantly associated to bacteriuria.

These results indicate that advanced cirrhosis was not a risk for bacteriuria, that was associated rather to gender and diabetes, which are common risk factors for bacteriuria in non-cirrhotic patients.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Runyon B.A. Patients with deficient ascitic fluid are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 8, 632-635, 1988.
- [2] Runyon B.A. Low- protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 91, 1343-1346, 1986.
- [3] Gomez F., Ruiz P., Schreiber A.D. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 331, 1122-1128, 1994.
- [4] Campillo B., Pernet P., Bories P.N. et al. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 755-759, 1999.
- [5] Runyon B.A., Squier S., Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric

lymphonodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J. Hepatol.* 21, 793-796, 1994.

[6] Sedman P.C., Mc Fie F., Sagar P.M. et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 107, 643-649, 1994.

[7] Cirera I., Bauer T.M., Navasa M. et al. Bacterial translocations of enteric organism in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 34, 32-37, 2001

[8] Navasa M., Rimola A., Rodés J. Bacterial infection in liver disease. *Semin. Liver Dis.* 17, 323-333, 1997.

[9] Rabbinoviz M., Prieto M., Gavaler J.S. et al. Bacteriuria in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 16, 73-76, 1992.

[10] Caly W.R., Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patient with cirrhosis. *J. Hepatol.* 18, 353-358, 1993.

[11] Monte Secades R., Casariego Vales E., Mateos

- Colino A. et al. Clinical profile and prognosis of bacteremia in patients with cirrhosis based on the Child-Pugh classification. *Rev. Clin. Esp.* 199, 716-721, 1999.
- [12] Wyke RJ. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. *Gut* 28, 623-641, 1987.
- [13] Carò Salodrigas. Manuale delle Infezioni urinarie. Ed. Masson pp. 7-14, 1992.
- [14] Cadranel J.F., Denis J., Pauwels A. et al. Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients: a prospective case-control multicenter study in 244 patients. *J. Hepatol.* 31, 464-468, 1999.
- [15] Deschenes M., Villeneuve J.P. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalised patients with cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 94, 2193-2197, 1999.
- [16] Agelopoulos C., Falireas N., Floros L. et al. Prevalence of bacteriuria in cirrhosis. *Hepatology.* 24, 455-461, 1996.
- [17] Wyke R.J., RajKovic IA, Eddleston ALWF and Williams R. Impaired opsonization by serum from patients with chronic liver disease. *Clin. Exp. Immunol.* 51, 91-98, 1983.
- [18] Garcia-Gonzales M., Boixeda D., Herrero D., Burgaleta C. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on leukocyte function in cirrhosis. *Gastroenterology* 105, 527-531, 1993.
- [19] Garcia-Tsao G., Albillos A., Barden G.E. and West A. B. Bacterial translocation to mesenteric lymphnodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 108, 1835-1841, 1995.
- [20] Kuo C.H. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver. *Liver* 11, 334-339, 1991.
- [21] Westphal J.K., Jehl F., Vetter D. Pharmacological, toxicological, and microbiological consideration in the choice of initial antibiotic therapy for serious infections in patients with cirrhosis of the liver. *Clin. Infect. Dis.* 18, 324-335, 1994.
- [22] Querreda Rodriguez C., Navarro. In Manuale delle infezioni urinarie. (Masson ed.) 1992, pp.1-6
- [23] Kass EH. Asymptomatic infections. Cumitech 2. American Society for Microbiology Washington, 1975.
- [24] Yoneyama K, Miyagishi K, Kiuchi Y, Shibata and Mitamura K. Risk factors for infections in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterology* 37, 1028-1034, 2002.
- [25] Butler P., Hamilton-Miller JM., Mc Intyre N., Burroughs AK. Natural history of bacteriuria in women with primary biliary cirrhosis effect of antimicrobial therapy in symptomatic and asymptomatic groups. *Gut.* 36, 931-934, 1995.