

Fungurie nei pazienti ospedalizzati: indagine retrospettiva multicentrica

Elisabetta Faggi^{1,2}, Claudio Farina^{1,3}, Esther Manso^{1,4}, Stefano Andreoni^{1,5}, Gianluigi Lombardi^{1,6}, Paolo Fazio^{1,7}, Gabriella Pini², Gioconda Brigante⁶, Pierluigi Nicoletti⁸, Giorgio Verna⁴

¹Comitato Studio Micologia (CoSM), Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)

²Dipartimento Sanità Pubblica, sez. Microbiologia - Università di Firenze

³A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo - Bergamo -

⁴A.O. Umberto I - Ancona

⁵A.O. Ospedale Maggiore della Carità - Novara

⁶Ospedale di Circolo e Università dell'Insubria - Varese

⁷P.O. Ospedale Spirito Santo - Pescara

⁸A.O. Careggi - Firenze

- Indirizzo attuale: AO 'Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

Key words: Funguria, Fungemia, *Candida*

Funguria in hospitalized patients: multicenter retrospective survey.

SUMMARY

A multicenter retrospective survey of funguria was run at 6 Italian hospitals (Bergamo, Novara, Varese, Florence, Ancona, Pescara) from January 1, 2001 to December 31, 2002. The aim of the study was to evaluate the incidence of recovery of yeasts from urine cultures, the distribution among the hospital wards, the involved species and the number of patients with concurrent fungemia and funguria.

Microorganisms (either bacteria or yeasts) were isolated from the 21% of urine cultures: overall, 2% of them were positive for yeasts, whereas 19% for bacteria. Yeasts were recovered from the 8% of the positive urine cultures.

Yeasts in the urine were mostly observed in Intensive Care Units (24% of positive urine cultures), and less frequently in Medical and Surgical wards.

Candida albicans was the most frequently recovered species (63%), followed by *C. glabrata* (18%), *C. tropicalis* (9%), *C. parapsilosis* (3%); other *Candida* species, *Trichosporon asahii* and *Saccharomyces cerevisiae* were occasionally isolated, whereas moulds were never recovered.

Overall, 5% of patients (55/1119) with funguria had concurrent fungemia and in 41 cases the same species was recovered from both urine and blood. *C. albicans* was the most frequently recovered species, followed by *C. glabrata*, *C. tropicalis* and *C. parapsilosis*.

INTRODUZIONE E SCOPO DELLA RICERCA

L'isolamento di funghi dalle urine è un evento infrequente nella popolazione generale sia adulta che pediatrica (3) mentre numerose sono le segnalazioni nella popolazione ospedalizzata, in particolare in quella ricoverata in reparti di Terapia Intensiva (7, 10, 18).

Lieviti appartenenti al genere *Candida* sono quelli più frequentemente ritrovati; saltuariamente sono stati isolati altri lieviti (*Trichosporon*, *Cryptococcus*, *Saccharomyces* ecc), eccezionalmente funghi filamentosi (*Aspergillus*, *Fusarium*) (9, 12, 16).

L'interpretazione da dare all'isolamento di miceti dalle urine è non facile, in particolare per quello di lieviti appartenenti al genere *Candida*. Il loro isolamento, infatti, potrebbe essere dovuto ad una contaminazione da parte della flora microbica perineale, ad una colonizzazione transitoria del

distretto urinario o ad una vera e propria infezione conseguente o meno ad una candidemia.

Lo scopo dell'indagine che il Comitato Studio Micologia (CoSM) dell'AMCLI ha proposto, è stato quello di valutare, con un'indagine retrospettiva multicentrica sulle fungurie in ambiente ospedaliero, gli aspetti epidemiologici di tale condizione in relazione alle batteriurie ed alle funge mie.

MATERIALI E METODI

L'indagine è stata condotta in sei centri ospedalieri italiani (Bergamo, Novara, Varese, Firenze, Ancona, Pescara) nel periodo 1 gennaio 2001 - 31 dicembre 2002.

Sono stati valutati retrospettivamente, a partire dai dati degli archivi informatici dei laboratori di Microbiologia, i risultati di 101024 urinocolture provenienti da pazienti ricoverati in reparti di Terapia Intensiva, in reparti chirurgici ed in repar-

ti medici. Sono state considerate positive soltanto le urinocolture con carica microbica (fungina o batterica, con esclusione delle batteriurie polimicrobiche) $\geq 10^4$ UFC/ml.

Queste sono state suddivise in base ai reparti e alla modalità di prelievo (catetere vescicale, mitto intermedio ecc).

La distribuzione delle varie specie fungine è stata effettuata sia in relazione al numero di urinocolture che al numero dei pazienti. In pazienti con funguria, oltre all'età e al sesso, è stata indagata l'eventuale presenza di fungemia (insorta contemporaneamente alla funguria) ed i relativi agenti eziologici.

RISULTATI

Il 21,71% delle urinocolture (su un totale di 101024) presentò un carica microbica $\geq 10^4$ UFC/ml: nell'1,7% l'eziologia fu fungina, nel 19,01% batterica (tabella 1).

Miceti furono isolati nell'8,2% delle urinocolture positive (tabella 2).

Nelle urinocolture positive, le fungurie sono state significativamente più frequenti ($p < 0,001$) nei reparti di Terapia Intensiva rispetto ai reparti medici e chirurgici (tabella 3)

L'80% delle urine positive per miceti è stato prelevato da catetere vescicale, 1% da catetere nefrostomico, il 19% da mitto intermedio.

Tali urine provenivano da 1119 pazienti prevalentemente di sesso femminile [677 (60,5%) femmine, 442 (39,5%) maschi] e con una età media di 67 anni \pm 18,32.

La frequenza di isolamento delle varie specie fungine è simile sia se vengono prese in considerazione il numero delle urinocolture positive per miceti sia il numero dei pazienti con funguria (tabella 4).

Candida albicans è la specie maggiormente isolata, seguita da *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*; saltuariamente sono state isolate altre specie di *Candida*, *Trichosporon asahii* e *Saccharomyces cerevisiae*.

In alcuni pazienti sono state isolate più specie dalla stessa urinocoltura o da urinocolture effettuate in tempi diversi (le associazioni più frequenti furono: *C. albicans*-*C. glabrata*, *C. albicans*-*C. parapsilosis* e *C. glabrata*-*C. tropicalis*). Non sono mai stati ritrovati funghi filamentosi.

Il 5% dei pazienti con funguria presentò fungemia (55 pazienti su 1119): la fungemia fu causata dalla stessa specie fungina della funguria in 41 pazienti, in 14 invece da specie diverse. In tutti questi pazienti furono isolati soltanto lieviti appartenenti al genere *Candida*.

Le fungemie associate a fungurie (causate dalla stessa specie) si osservarono soprattutto nei repar-

ti chirurgici e di Terapia Intensiva (tabella 5) e la specie maggiormente isolata fu *C. albicans* seguita da *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* (tabella 6).

Non furono notate differenze significative fra la carica micotica urinaria ritrovata in pazienti con funguria senza fungemia e quella ritrovata in pazienti con funguria e fungemia causata dalla stessa specie fungina (tabella 7).

Tabella 1. Frequenza di isolamento di miceti e batteri nelle urinocolture di pazienti ospedalizzati

	N° urinocolture (%)
Urinocolture positive per miceti	1716 (1,70)
Urinocolture positive per batteri	19207 (19,01)
Urinocolture negative	80101 (79,29)
Urinocolture totali	101024 (100)

Tabella 2. Frequenza di isolamento di miceti e batteri nelle urinocolture positive

	N° urinocolture (%)
Urinocolture positive per miceti	1716 (8,20)
Urinocolture positive per batteri	19207 (91,80)
Totale urinocolture positive	20923 (100)

Tabella 3. Prevalenza di fungurie nelle urinocolture positive: suddivisione in base al tipo di reparto*

	Totale urinocolture positive	N° urinocolture positive per miceti (%)
Reparti di Terapia Intensiva	1507	365 (24,22)
Reparti medici	8859	469 (5,29)
Reparti chirurgici	3377	245 (7,25)

*Casistica di 4 centri ospedalieri; per 2 centri non è stato possibile stratificare le batteriurie per reparto

Tabella 4. Agenti eziologici delle fungurie suddivisi per urinocolture e per paziente

	N° urinocolture	%	N° pazienti	%
<i>C. albicans</i>	1081	63,00	725	64,79
<i>C. tropicalis</i>	154	8,97	98	8,76
<i>C. krusei</i>	34	1,98	22	1,97
<i>C. glabrata</i>	301	17,54	177	15,82
<i>C. parapsilosis</i>	55	3,21	36	3,22
<i>C. lusitanae</i>	30	1,75	18	1,61
<i>C. guilliermondii</i>	3	0,17	3	0,27
<i>C. kefyri</i>	6	0,35	5	0,45
<i>C. dubliniensis</i>	2	0,12	2	0,18
<i>C. inconspicua</i>	2	0,12	2	0,18
<i>C. pelliculosa</i>	4	0,23	3	0,27
<i>C. catenulata</i>	1	0,06	1	0,09
<i>Candida spp</i>	32	1,86	15	1,34
<i>S. cerevisiae</i>	1	0,06	1	0,09
<i>T. asahii</i>	3	0,17	2	0,18
Più specie	7*	0,41	9**	0,80
Totale	1716	100	1119	100

*Più specie isolate contemporaneamente

** Più specie isolate contemporaneamente o in tempi diversi dallo stesso paziente

Tabella 5. Pazienti con funguria e fungemia causata dalla stessa specie: suddivisione in base ai reparti

Reparti di Terapia	N° pazienti	
	Totale pazienti con funguria	con funguria e fungemia (%)
Intensiva	305	13 (4,26)
Reparti medici	572	17 (2,97)
Reparti chirurgici	242	11 (4,55)

Tabella 6. Agenti eziologici di fungurie e fungemie causate dalla stessa specie

	N° pazienti (%)
<i>C. albicans</i>	27 (65,85)
<i>C. glabrata</i>	6 (14,63)
<i>C. tropicalis</i>	6 (14,63)
<i>C. parapsilosis</i>	2 (4,88)
Totale	41 (100)

Tabella 7. Concentrazione di lieviti nelle urine (UFC/ml) di pazienti con funguria senza fungemia e pazienti con funguria e fungemia*

	Concentrazione di lieviti nelle urine		
	10 ⁴ UFC/ml	≥10 ⁵ UFC/ml	Totale
N° pazienti con funguria senza fungemia	232 (21,52%)	846 (78,48%)	1078 (100%)
N° pazienti con funguria e fungemia**	12 (29,27%)	29 (70,73%)	41 (100%)

*Nei pazienti che hanno effettuato più di una urinocoltura, è stata considerata quella con carica microbica maggiore;

**causata dalla stessa specie fungina

CONCLUSIONI

Il significato clinico della presenza di lieviti nelle urine è un argomento estremamente dibattuto. Infatti, per alcuni autori cariche fungine ≥10⁴ UFC/ml (anche in pazienti con catetere vescicale) hanno un significato clinico e correlano con candidosi del tratto urinario dimostrate all'autopsia (4, 8). Anche Chabasse (3) segnala una correlazione significativa fra cariche fungine >10⁴ UFC/ml (lieviti isolati da qualsiasi distretto corporeo compreso quello urinario) e candidosi profonda.

Altri Autori (5, 15), al contrario, affermano che anche cariche fungine >10⁴ UFC/ml non dimostrano la presenza di una candidosi delle vie urinarie né di una candidosi sistemica.

L'esistenza di questa problematica ha stimolato il CoSM ad intraprendere questa ricerca retrospettiva sulle fungurie. La nostra indagine non ha preteso di risolvere i molti interrogativi posti dall'isolamento dei miceti dalle urine ma di valutarne, in una ampia casistica italiana, la frequenza, gli agenti eziologici e l'associazione con fungemie.

I dati da noi raccolti hanno mostrato che il ritro-

vamento di miceti nelle urine è infrequente rispetto a quello di batteri. Infatti, soltanto l'1,7% delle urinocolture effettuate risulta positivo per miceti mentre il 19% lo è per batteri. Frequenze simili furono riportate anche da autori spagnoli (11) che riportano una positività per miceti nell'1,3% delle urinocolture totali effettuate presso un centro ospedaliero mentre casistiche americane riportano frequenze più elevate (5%) (13). Tuttavia se si considerano i reparti di degenza, abbiamo osservato che le candidurie sono particolarmente frequenti nei reparti di Terapia Intensiva dove rappresentano il 24% delle urinocolture positive correlando molto bene con la gravità delle patologie dei pazienti ivi ricoverati.

Sebbene *C. albicans* sia la specie più frequentemente ritrovata, le eziologie da *C. glabrata* e *C. tropicalis* rappresentano il 18% e il 9% rispettivamente delle fungurie. Le eziologie da *Candidae* non *albicans* si sono fatte sempre più frequenti negli ultimi anni (1, 13) soprattutto in conseguenza della profilassi e della terapia con triazolici, in particolare fluconazolo, che notoriamente è in grado di indurre resistenze in varie specie di *Candida* non *albicans* fra cui, in particolare, *C. glabrata* (6). I nostri dati sono in accordo con altre casistiche che riportano frequenze di 15-36% per *C. glabrata* e di 7-15% per *C. tropicalis* (2, 7, 14, 17)

La candiduria può essere anche uno dei primi segni di candidosi disseminata in cui i lieviti, in seguito ad una diffusione per via ematica, si possono localizzare a livello renale. È ben noto infatti il tropismo di *C. albicans* per il rene sia nelle infezioni sperimentali che nelle indagini autoptiche sull'uomo. Tuttavia, in assenza di reperti istologici, non si può escludere che la presenza di lieviti nelle urine, anche in pazienti con candidemia, sia dovuta a colonizzazione o infezione delle basse vie urinarie piuttosto che ad una vera e propria micosi renale.

Nella nostra indagine abbiamo osservato che il 4% dei pazienti con funguria presentava anche fungemia causata dalla stessa specie. I nostri dati concordano con quelli di altri autori che riportano candidemie nell'1 - 20% (7, 15, 19) dei pazienti con candiduria.

Il fatto che non furono notate differenze significative fra la carica micotica urinaria ritrovata in pazienti con funguria senza fungemia e quella ritrovata in pazienti con funguria e fungemia, ripropone il dilemma diagnostico sul significato da attribuire alla quantità di lieviti nelle urine.

A nostro avviso il problema non può essere risolto soltanto in base alla carica fungina nelle urine ma può esserlo tenendo conto delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche del paziente e della

contemporanea presenza di molteplici fattori di rischio che possono favorire l'insorgenza di infezioni fungine (terapia antibiotica, diabete, immunosoppressione, catetere venoso, catetere vescicale, ecc). L'unico fattore di rischio che in questa indagine retrospettiva abbiamo potuto accertare è stata la presenza di catetere vescicale (80% dei prelievi positivi per miceti): ulteriori ricerche mirate a precisare i fattori di rischio, la terapia e l'evoluzione micologica potrebbero portare un contributo alla conoscenza dei molteplici problemi posti dall'isolamento dei funghi dalle urine.

BIBLIOGRAFIA

1. Al-Hedaithy SS, Fotedar R. Prevalence of *Candida tropicalis* in clinical specimens from patients with variable clinical syndromes over a 5-year period. *Mycoses* 1997; 40: 111-3
2. Ayeni O, Riederer KM, Wilson FM et al. Clinicians' reaction to positive urine culture for *Candida* organisms. *Mycoses* 1999; 42: 285-9
3. Chabasse D. Intérêt de la numération des levures dans les urines. Revue de la littérature et résultats préliminaires d'une enquête multicentrique réalisée dans 15 centres hospitaliers universitaires. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001; 20: 400-6
4. Goldberg PK, Kozinn PJ, Wise GJ et al. Incidence and significance of candiduria. *JAMA* 1979; 241: 582-4
5. Haley LD. Yeast infections of the lower urinary tract. *Sabouraudia* 1965;4: 98-105.
6. Harris AD, Castro J, Sheppard DC et al. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 926-8
7. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30:14-8
8. Kozinn PJ, Taschdjian CL, Kodosi BE et al. Diagnosis of systemic or visceral candidosis. *Can Med Assoc J* 1982 Jun 15;126(12):1386-90
9. Lopes JO, Oliveira LT, Pinto MS, Klock C. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis with concomitant aspergilluria. *Mycoses* 1997; 40: 209-11
10. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1602-7
11. Munoz P, Gijon P, Alcalá L et al. How to manage candiduria. *Rev Med Microbiol* 1998; 9: 225- 31
12. Nakar C, Livny G, Levy I et al. Mycetoma of the renal pelvis caused by *Fusarium* species. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1182-3
13. Occhipinti DJ, Gubbins PO, Schreckenberger P et al. Frequency, pathogenicity and microbiologic outcome of non-*Candida albicans* candiduria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994 Jun;13(6):459-67
14. Odds F.C. Ecology of *Candida* and Epidemiology of Candidosis. In: *Candida and Candidosis. A review and Bibliography*. Bailliere Tindall Ed, London 1988; 68-92
15. Rivett AG, Perry JA, Cohen J. Urinary candidiasis: a prospective study in hospital patients *Urol Res* 1986;14(4):183-6
16. Sobel JD, Vazquez JA. Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol* 1999; 17: 410-4
17. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 19-24.
18. Sobel JD, Lundstrom T. Management of candiduria. *Curr Urol Rep* 2001; 2: 321-5
19. Storfer SP, Medoff G, Fraser VJ et al. Candiduria: retrospective review in hospitalized patient. *Inf Dis Clin Pract* 1994; 3:23-9

Elisabetta Faggi

Dipartimento di Sanità Pubblica
Sez Microbiologia, V.le Morgagni 48,
50134 Firenze
Tel 055-3262443; Fax 055-3262446
E-mail: efaggi@unifi.it