

## La Gestione Multidisciplinare delle Infezioni Complicate delle Vie Urinarie nel Terzo Millennio

Alberto Matteelli  
*Università degli Studi di Brescia*



Ferrara, 5 Maggio 2017  
Azienda Ospedaliera-Universitaria Ferrara  
Nuovo "Arcispedale S. Anna"

---

# La tubercolosi urinaria

# Sommario

---

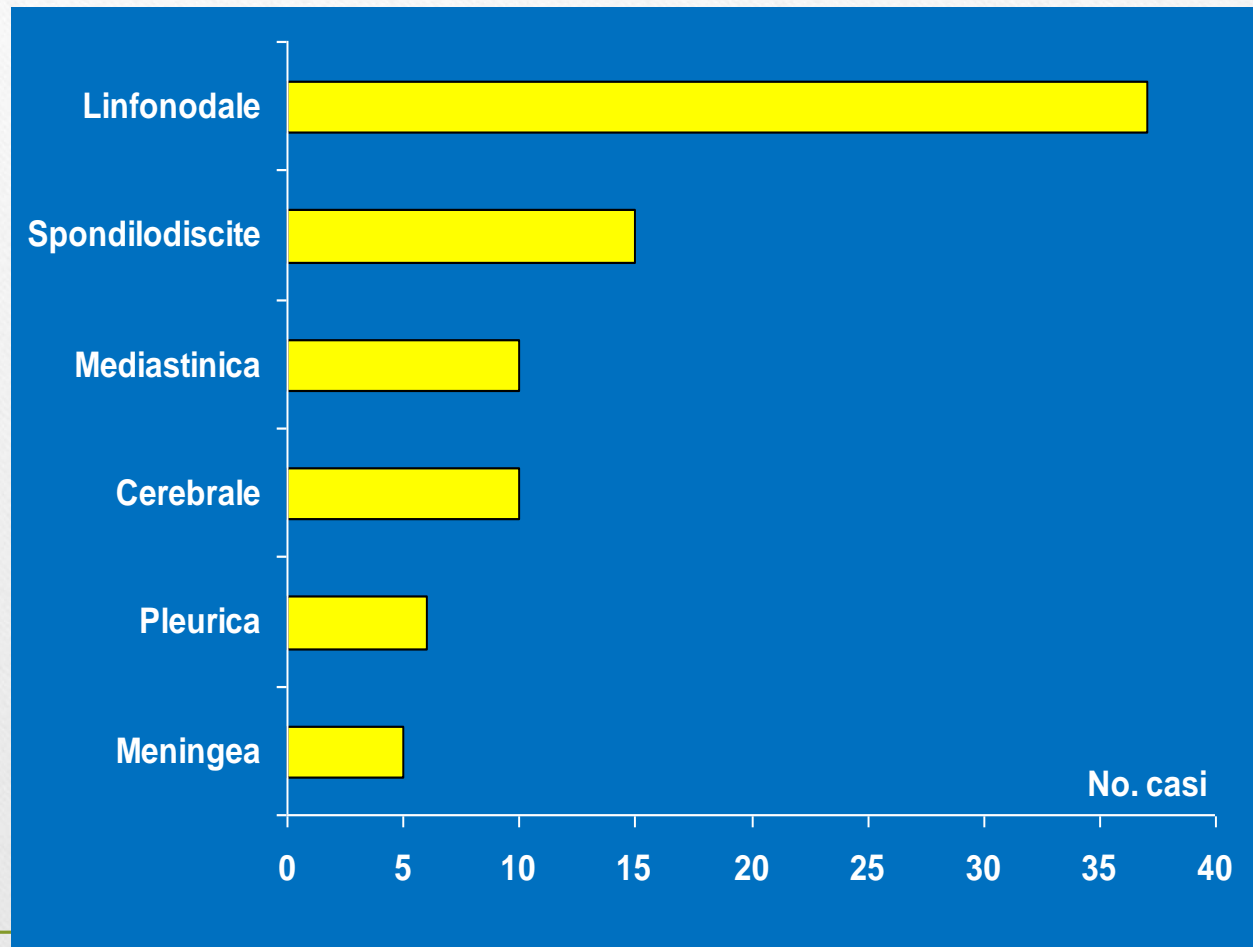
1. Tubercolosi renale
2. Malattia da BCG
3. Trattamento della tubercolosi nel paziente nefropatico
4. Prevenzione della tubercolosi nel paziente nefropatico

# Tuberculosis in Italy (2012)

---

- TB incidence (reported) = 5.2/100,000
- Number reported cases = 3,142
- TB deaths (excluding HIV)= 260
- TB mortality = 0.7/100,000
- % in foreign borne 58.3%
- % MDR (from surveillance) 3%
- Prevalnce of infection Unknown

# Più frequenti localizzazioni di TB extrapolmonare



# Genito-urinary TB

---

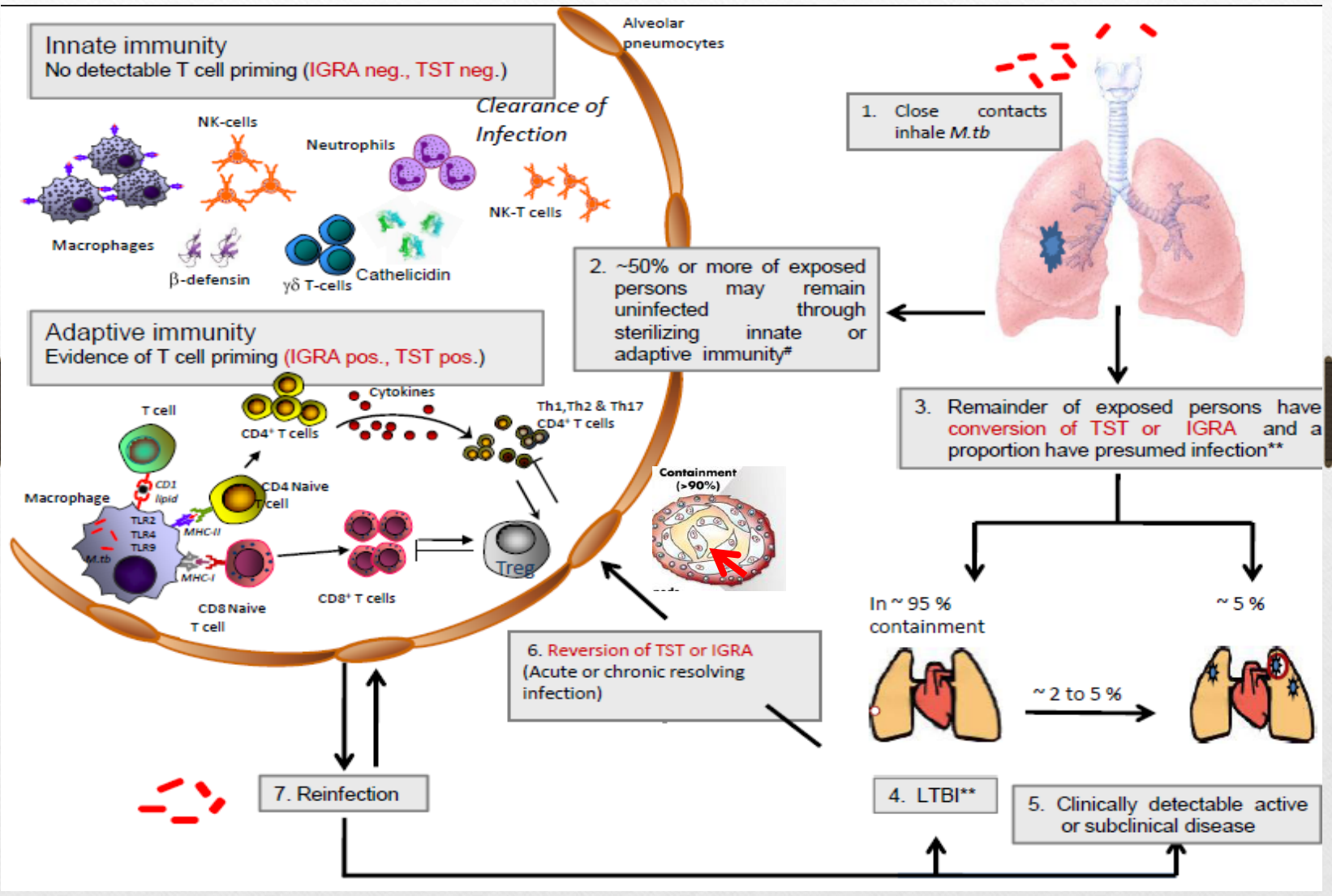
- Both genders: **kidney, ureters, bladder**
- Male: prostate, seminal vesicle, epididymis, testes, scrotum
- Females: fallopian tubes, endometrium, ovaries, cervix, myometrium, vulvo-vagina

# Infecting route

---

- Infective seeds disseminated during primary infection
- Hematogenous spread during disseminated disease

# *M. tuberculosis*: infection and disease



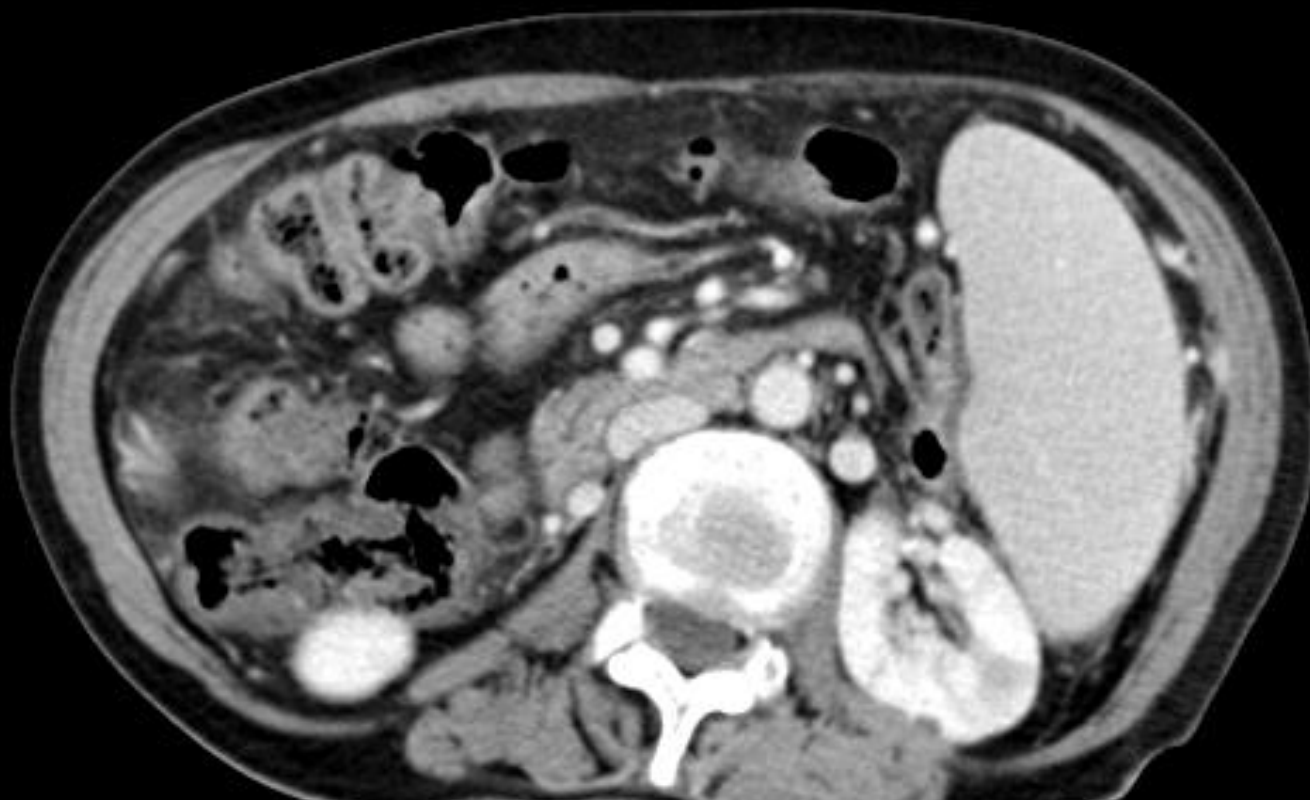
# Pakistani woman with diagnosis of disseminated disease

---

- Miliary pneumonia
- Meningitis
- Nodular lesions in the spleen
- Abscessual lesion in the kidney

**SYMPTOMS AND SIGNS DOMINATED BY  
SITES OTHER THAN THE KIDNEY**





Reni con profili irregolari e diffuso e marcato assottigliamento focale della corticale bilateralmente da riferire ad esiti di pregressa pielonefrite. In sede corticale al terzo inferiore del rene di sinistra si riconoscono due sfumate aree ipodense da riferire in prima ipotesi a quadro di flogosi. Non dilatate le cavità calico - peliche.

# TB reactivation in the kidney

---

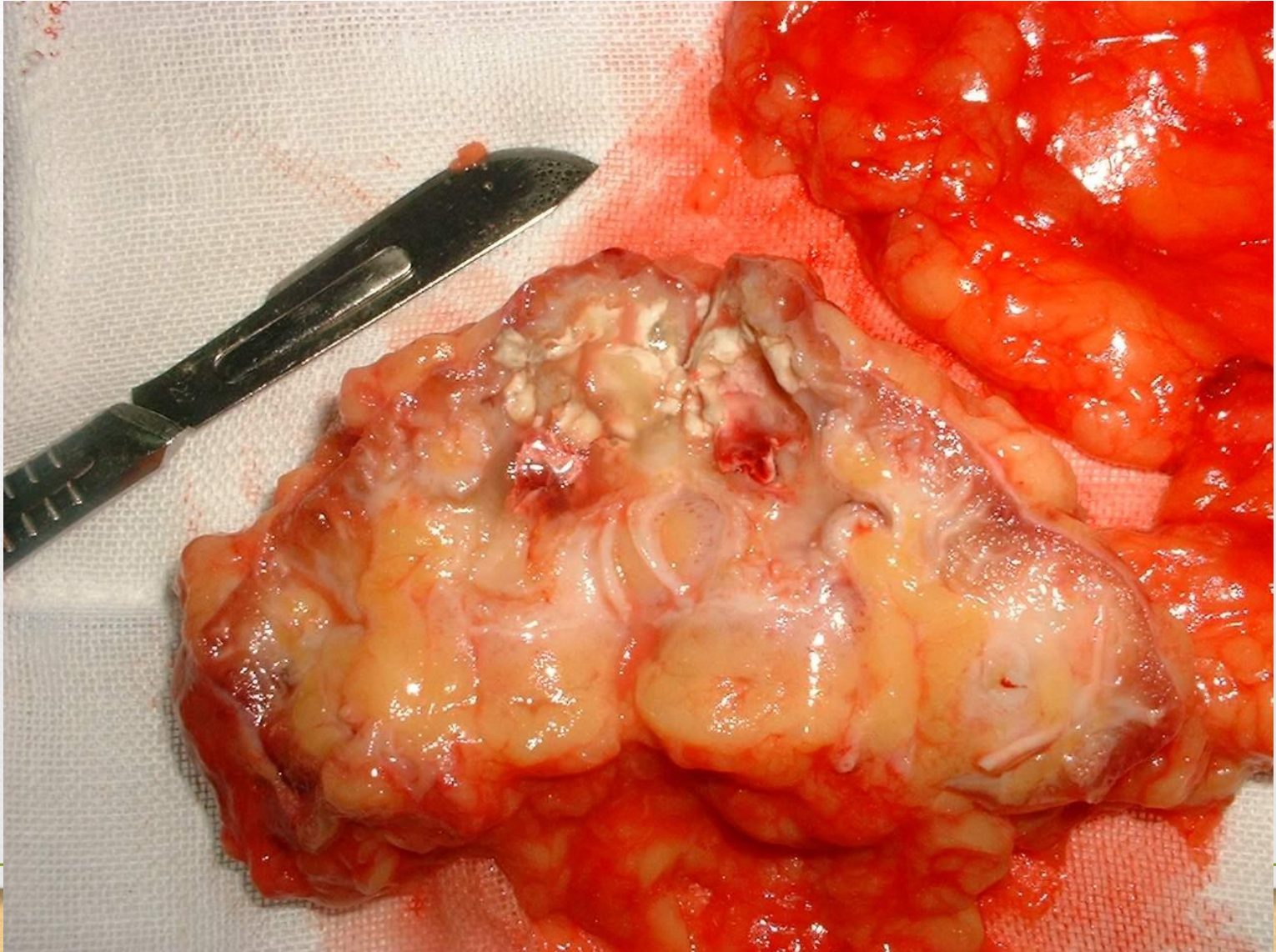
- The disease evolves slowly, over a period of 15-20 years
- The process is virtually asymptomatic, until the calyces are involved
- Complete ureteral stenosis is frequent in ureteral disease: the result is autonefrectomy with minimal or no clinical symptoms or signs

Left kidney:  
autonephrectomy

Right kidney:  
hydronephrosis &  
ureteral reflux



# Caseation and fibrosis



# Clinical presentation

---

- Symptoms:
  - ✓ No classical clinical picture
  - ✓ Symptoms are essentially vesical: burning, urgency, nocturia, pyuria with or without hematuria
  - ✓ The constitutional symptoms might be present
- Signs:
  - ✓ no tenderness

# Diagnosis of renal TB

---

- Imaging:
  - ✓ Plain abdominal X-ray (renal calcifications)
  - ✓ Excretory urogram
  - ✓ Retrograde urography
  - ✓ CT
  - ✓ MR

Renal calcifications strongly suggest TB



# Diagnosis of renal TB

---

- Urine samples for:
  - ✓ Microscopic examination (non specific)
  - ✓ Molecular biology (Xpert MTB RIF)
  - ✓ Culture



# TB treatment



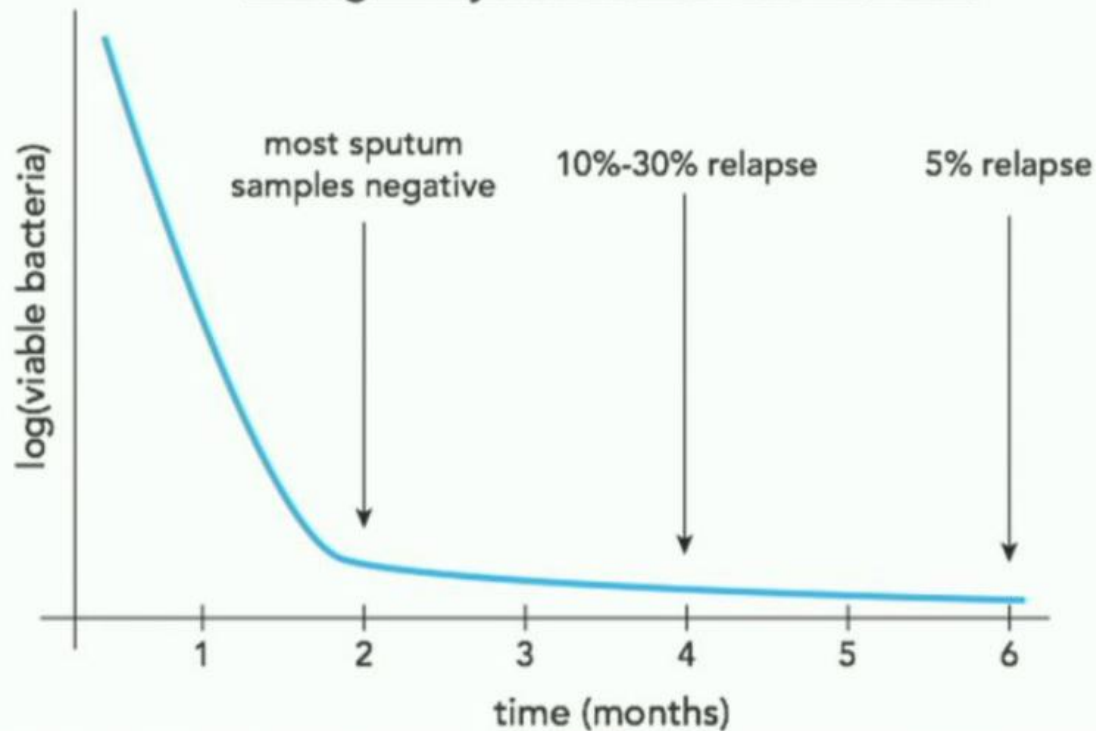
2 months



4 months

# Why does it take so long to treat TB?

Killing of *Mycobacterium tuberculosis*



# Medicines recommended for the treatment of rifampicin-resistant and multidrug-resistant TB

A. Fluoroquinolones <sup>2</sup>	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	Lfx Mfx Gfx
B. Second-line injectable agents	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin) <sup>3</sup>	Am Cm Km (S)
C. Other core second-line agents <sup>2</sup>	Ethionamide / Prothionamide Cycloserine / Terizidone Linezolid Clofazimine	Eto / Pto Cs / Trd Lzd Cfz
D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	<b>D1</b> Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid	Z E H <sup>h</sup>
	<b>D2</b> Bedaquiline Delamanid	Bdq Dlm
	<b>D3</b> <i>p</i> -aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin <sup>4</sup> Meropenem <sup>4</sup> Amoxicillin-clavulanate <sup>4</sup> (Thioacetazone) <sup>5</sup>	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)

# Recommendations in adults

---

- At least five effective drugs
- Treatment should last 24 months
- Side effects should be carefully monitored
- Evaluate surgery

# Complicanze infettive dell'istillazione intravesicale di BCG

---

- Il BCG ha proprietà immunomodulatorie. E' adoperato nel trattamento adiuvante delle neoplasie vescicali dal 1972.
- Il razionale è quello di potenziare la risposta immunitaria anti-tumorale, nel tentativo di eradicare la malattia residua e di ridurre il rischio di successive recidive neoplastiche
- Vi sono ampie evidenze della sua utilità nel ridurre la progressione e le recidive della malattia

*Simons M.P., Urol. Oncol. 26, 341-345, 2008.*

*Dalbagni G., Nat. Pract. Urol. 4, 254-260, 2007.*

# Caso Clinico

---

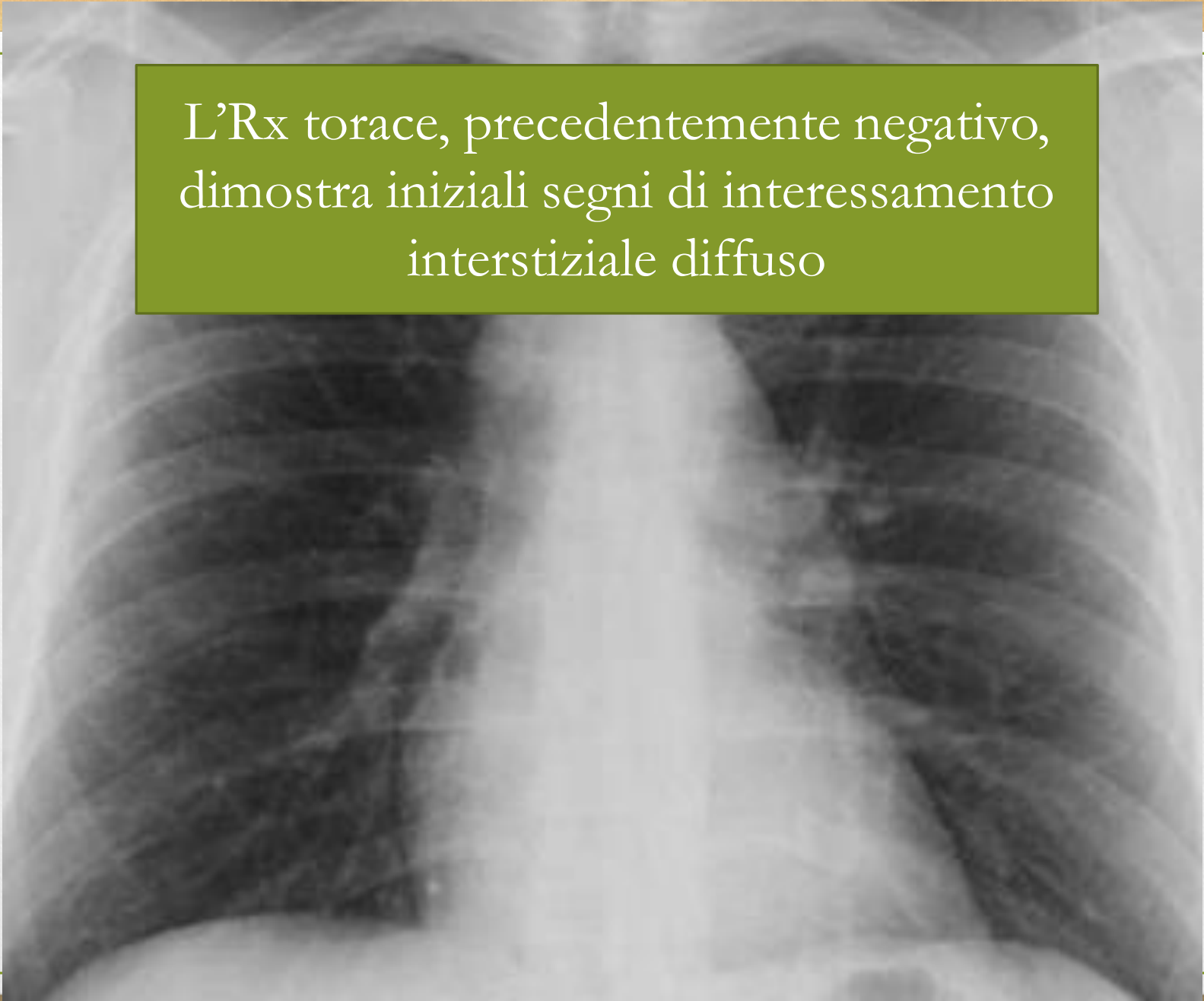
- Paziente di 72 aa, con diagnosi di adenocarcinoma in situ della vescica nel Giugno del 2016.
- Inizia trattamento endovescicale con BCG nel Settembre 2016, con la periodicità di una instillazione al mese. Il trattamento è ben tollerato
- Nel Gennaio 2017, 2 ore dopo la somministrazione di BCG sviluppa iperpiressia (39°C)

## Caso clinico (cont.)

---

- Il paziente viene trattenuto in ospedale, sono eseguite emocolture, ed iniziata terapia antibatterica per agenti di urosepsi (piperacilina/tazobactam)
- Il paziente rimane febrile ma in condizioni generali discrete per una settimana, nonostante upgrading di terapia antibiotica (carbapenemico+vancomicina)
- Una settimana dopo l'esordio sintomatologico sviluppa insufficienza respiratoria acuta

L'Rx torace, precedentemente negativo,  
dimostra iniziali segni di interessamento  
interstiziale diffuso





# Caso clinico (cont.)

---

- In 6 ore il paziente sviluppa grave insufficienza respiratoria e viene trasferito in terapia intensive ed intubazione
- Associa terapia antitubercolare (esclusa pirazinamide)
- 2 settimane dopo l'ingresso in ICU la TC torace mostra un chiaro quadro miliariforme.
- La biopsia transbronchiale dimostra ampi focolai di granulomatosi necrotizzante con caseosi
- Il paziente decede 4 settimane dopo l'ingresso in ICU

# Caso clinico

---

Paziente Senegalese di 49 aa riferito dalla Nefrologia per IRC terminale in **emodialisi** dal 2002.

Episodio riferito di TB polmonare trattato nel 1993

In lista trapianto dal 2004

Nel 2009 comparsa di estesa ulcera in regione ascellare sn, da cui viene isolato *M.tuberculosis*, pansensibile

**TABLE 15. Dosing recommendations for adult patients with reduced renal function and for adult patients receiving hemodialysis**

MMWR June 20, 2003

Drug	Change in frequency?	Recommended dose and frequency for patients with creatinine clearance <30 ml/min or for patients receiving hemodialysis
Isoniazid	No change	300 mg once daily, or 900 mg three times per week
Rifampin	No change	600 mg once daily, or 600 mg three times per week
Pyrazinamide	Yes	25–35 mg/kg per dose three times per week (not daily)
Ethambutol	Yes	15–25 mg/kg per dose three times per week (not daily)
Levofloxacin	Yes	750–1,000 mg per dose three times per week (not daily)
Cycloserine	Yes	250 mg once daily, or 500 mg/dose three times per week*
Ethionamide	No change	250-500 mg/dose daily
<i>p</i> -Aminosalicylic acid	No change	4 g/dose, twice daily
Streptomycin	Yes	12–15 mg/kg per dose two or three times per week (not daily)
Capreomycin	Yes	12–15 mg/kg per dose two or three times per week (not daily)
Kanamycin	Yes	12–15 mg/kg per dose two or three times per week (not daily)
Amikacin	Yes	12–15 mg/kg per dose two or three times per week (not daily)

# Terapia antitubercolare e nefropatia

---

- I dosaggi di rifampicina ed isoniazide, che non sono eliminati dall'emuntorio renale, non sono influenzati dalla funzione renale → nessuna variazione di dose
- Se moderata insufficienza renale, (clearance della creatinina  $> 30$ ) → anche dosi di pirazinamide ed etambutolo invariate
- Se insufficienza renale grave (clearance  $< 30$ ) → pirazinamide ed etambutolo x 3 / settimana.

# Terapia antitubercolare nel paziente dializzato

---

- **Emodialisi:** stessa posologia del paziente con grave insufficienza renale, con somministrazione dei farmaci dopo l'emodialisi
- **Dialisi peritoneale:** non evidenze. Adottare la stessa procedura dell'emodialisi ma con TDM

# Altro caso clinico

---

- RC, italiana, nata nel 1943
- 1977: splenectomia per trombocitopenia essenziale
- 1996: ipertensione e iperuricemia terminale per nefropatia → inizia dialisi peritoneale
- 1997: ricovero ospedaliero per FUIO

## Altro caso clinico (cont.)

---

- Iter diagnostico per FUO non porta a diagnosi definitive
- Irresponsiva a terapia antibatterica
- Inizia trattamento antitubercolare con rifampicina, isoniazide e etambutolo
  
- Dopo due giorni presenta sonnolenza, obnubilamento del sensorio e rapida progressione a stato di coma

## Altro caso clinico (cont.)

---

- EEG: sofferenza cerebrale globale
- TAC e RMN encefalo: assenza lesioni focali
- Liquido cerebrospinale (2): nella norma
  
- Dopo sospensione della terapia antimicrobica rapida regressione della patologia



# Altro caso clinico (cont.)

---

**“Encefalopathy caused by isoniazid in patients with end-stage renal disease”**

**“Isoniazid-induced neurotoxicity in chronic dialysis patients: Report of 3 cases and a review of the literature”**

## Altro caso clinico (cont.)

---

INH inhibits phosphorylation of pyridoxine, and this leads to a reduced production of pyridoxal-5-phosphate, a co-enzyme essential in neurotransmission.

In dialysis patients, serum pyridoxine levels are normal, but pyridoxine metabolism is not, and the addition of INH therapy makes these patients vulnerable to neurological toxicity.

Isoniazid neurotoxicity is completely prevented by concurrent administration of INH and vitamin B6 (100 mg/day).

# Altro caso clinico (cont.)

---

- Nel 1997 la paziente va incontro a risoluzione spontanea della febbre nonostante interruzione definitiva della terapia antitubercolare.
- Nel 2003 la paziente è inserita in lista trapianto.
- Esegue TC addome: “..fegato di dimensioni aumentate...pancreas con alcune calcificazioni parenchimali, max 5 mm...reni piccoli con plurimi calcoli...nel retroperitoneo ma soprattutto nel contesto del ventaglio mesenterico numerosi linfonodi aumentati di volume (il maggiore 2,5 cm) a prevalente morfologia oblunga, alcuni calcifici cui si associa disomogeneità del tessuto fibroadiposo del ventaglio mesenterico come da stasi linfatica...numerosi linfonodi anche lungo il decorso dei vasi iliaci...”

## Altro caso clinico (cont.)

---

- La biopsia di linfonodo mesenterico mostra quadro di granulomatosi necrotizzante con presenza di BAAR, la coltura per BK è negativa
- Inizia terapia antitubercolare con:
  - ✓ Rifampicina 600 mg die
  - ✓ Etambutolo 1200 mg 3 v/sett dopo la dialisi
  - ✓ Pirazinamide 1500 mg 3 v/sett dopo la dialisi
  - ✓ Levofloxacin mg 750 3 v/sett dopo la dialisi

# Altro caso clinico (cont.)

---

- Al IV° mese di trattamento comparsa di riduzione del visus e disestesie importanti arti inferiori
- Visita oculistica: ODX 2-3/10; OSX 2-3/10
  - OOF modesto pallore della testa del n.ottico
  - fluorangiografia retinica
  - campo visivo
  - potenziali evocati visivi
- ➔ **neurite ottica retrobulbare**
- EMG arti inferiori: ..netto peggioramento del quadro elettroencefalografico
- ➔ **grave neuropatia periferica sensitivo-motoria**

# Tossicità da terapia antitubercolare nel nefropatico

---

Tra i farmaci antitubercolari di prima linea il solo etambutolo presenta tassi aumentati di eventi avversi e dovrebbe essere utilizzato solo se strettamente necessario.

# Tossicità da etambutolo

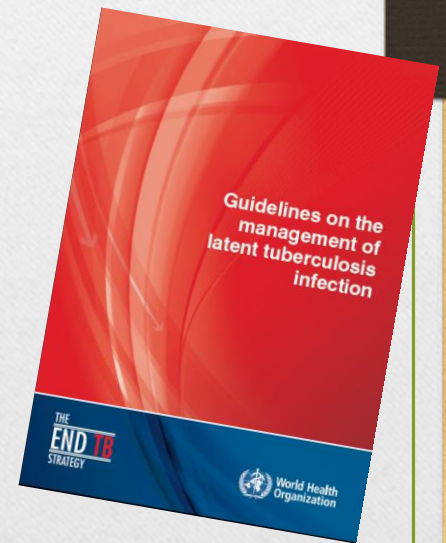
---

- Neurite retrobulbare: si manifesta con riduzione del visus mono o bilaterale e/o difficoltà di discriminare i colori verde/rosso
- L'effetto è dose-related, rischio minimo nella dose di 15 mg/kg e con normofunzione renale
- Valutazione al baseline di acuità visiva e della capacità di discriminare il verde
- Verificare a visite mensili insorgenza di disturbi visivi
- Orientare il paziente a sospendere il farmaco in caso di disturbi visivi

# Populations at-risk for reactivation (strong recommendation for treatment)

---

- People living with HIV
- Adult and child PTB contacts
- Patients initiating anti-TNF treatment
- **Patients receiving dialysis**
- **Patients preparing for transplantation**
- Patients with silicosis.



*WHO recommendations 2014*



# Razionale della prevenzione nell'immunodepresso

---

- L'infezione latente può essere eradicata dal **trattamento preventivo**.
- In trial clinici, l'efficacia della terapia preventiva con isoniazide nella riduzione della TB incidente varia dal 60 al 90%

# Quale test di screening ?

---

IGRA e TST hanno simile accuratezza nel predire l'incidenza della TB.

La scelta del test viene quindi basata su criteri di disponibilità, facilità di esecuzione, e costi del test



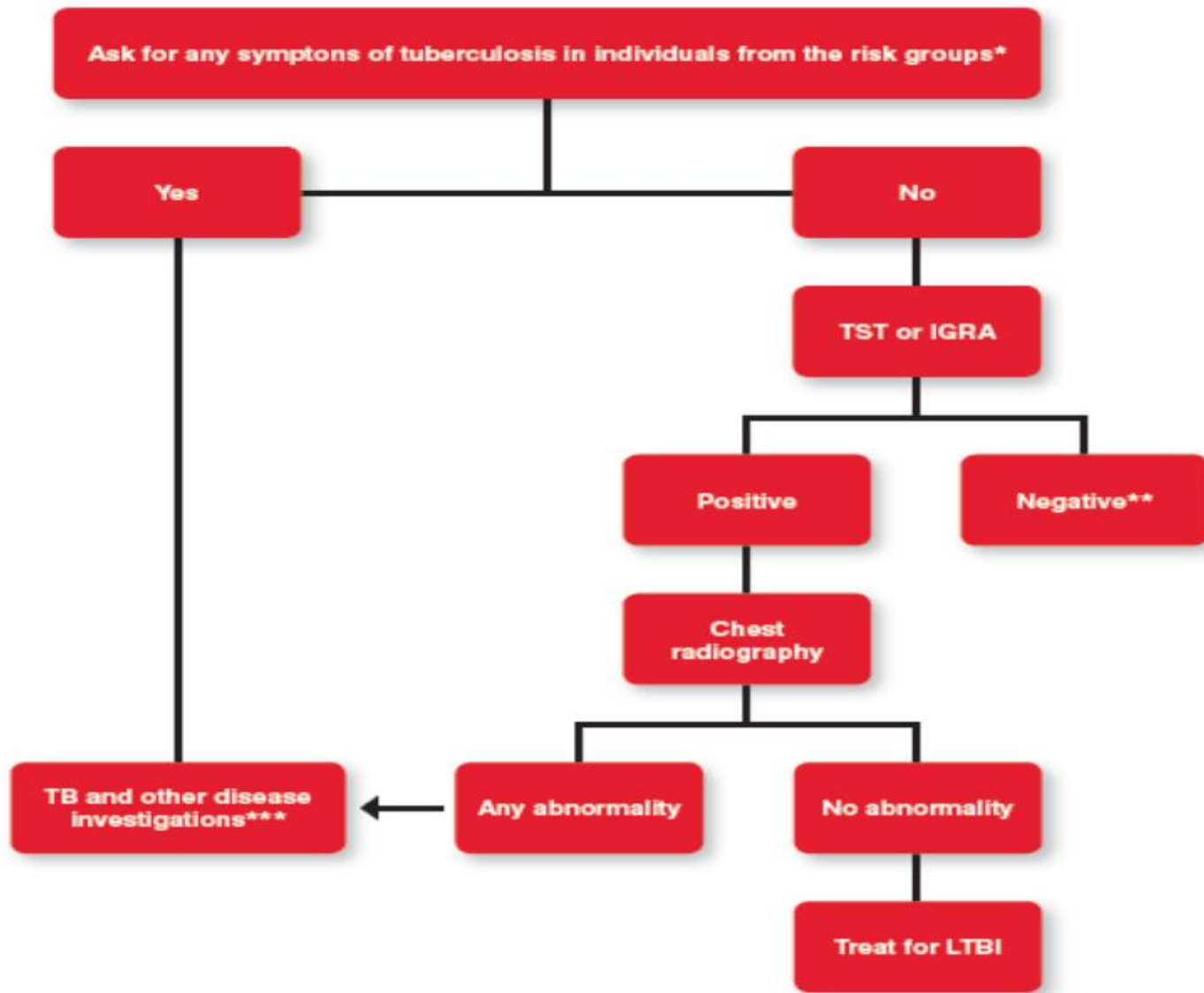
# E' importante escludere la malattia attiva

---

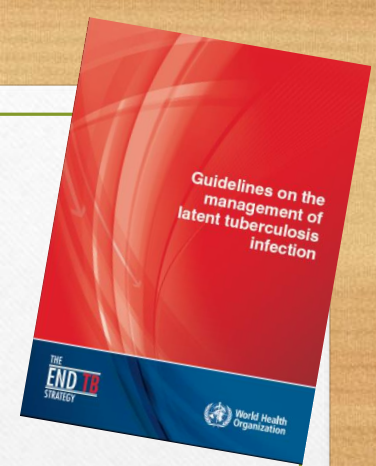
In tutte le persone candidate alla terapia preventiva deve essere eseguita una radiografia standard del torace ed una valutazione clinica.

Soggetti con qualunque anomalia radiologica, o con segni e sintomi suggestivi di TB (febbre, calo ponderale, sudorazioni) devono essere sottoposti ad ulteriori accertamenti per confermare ovvero escludere una diagnosi di TB attiva.

# Algorithmic approach to diagnosis and treatment of LTBI in at-risk populations



# WHO recommendations on treatment



The following treatment options are recommended for the treatment of latent TB infection:

- 6 months isoniazid (6H)
- 9 months isoniazid (9H)
- 3 months weekly rifapentine plus isoniazid (3HP)
- 3 to 4 months isoniazid plus rifampicin (3-4HR)\*
- 3 to 4 months rifampicin alone (3-4R)\*\*

*(Strong recommendation, moderate to high quality of evidence)*

\* Voted by 53% of panel and \*\* voted by 60% of panel as equivalent options for 6H

# Trattamento

---

A tutti i soggetti con test per LTBI positivo nei quali la malattia tubercolare sia stata adeguatamente esclusa, deve essere offerto il trattamento preventivo.

I seguenti regimi di trattamento sono raccomandati:

Rifampicina 600 mg /die per 4 mesi

Isoniazide 300 mg / die per 6 mesi

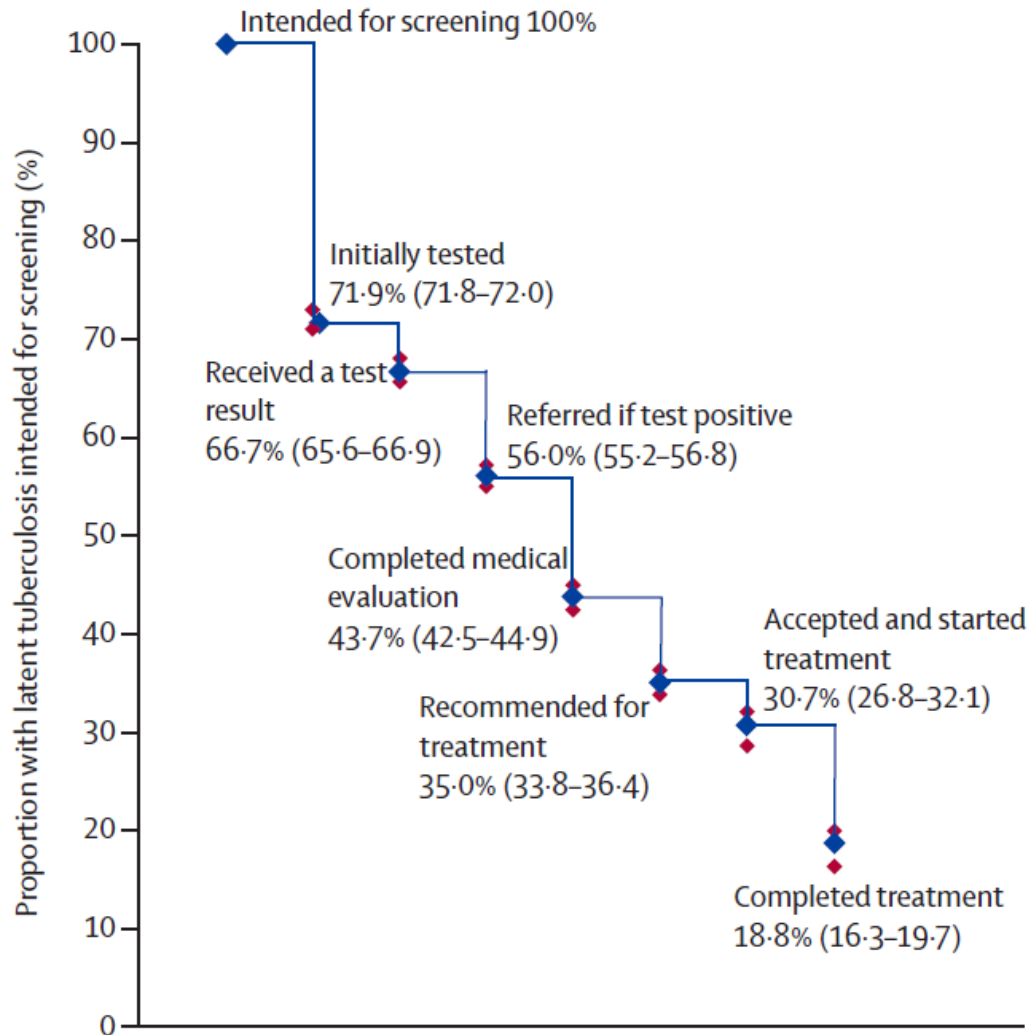
# Rifamycins and renal transplantation

---

- Rifamycins are potent inducers of both the cytochrome 3A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein efflux transport systems and exhibit significant drug–drug interactions with many immunosuppressants.
- Calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), mTOR inhibitor (sirolimus, everolimus) and mycophenolate concentrations are reduced by rifampicin to a significant level and concomitant treatment is not recommended

# New developments: focusing on the cascade of care in LTBI

*Alsdurf H, et al. Lancet Infect Dis. 2016 Aug 10.*





# Conclusioni

---

- La TB renale è un evento raro nello spettro di presentazione della malattia: la diagnosi precoce previene la perdita di funzione d'organo
- Il paziente nefropatico può essere adeguatamente trattato quando sviluppa la TB
- La malattia disseminata da BCG può avere conseguenze drammatiche
- La TB nel trapiantato di rene e nel dializzato DEVE essere perseguita con lo screening sistematico ed il trattamento dell'infezione latente