

# Un caso di microangiopatia trombotica in corso di infezione urinaria

G. Quattrocchio<sup>1</sup>, C. Rollino<sup>1</sup>, G. Beltrame<sup>1</sup>, M. Ferro<sup>1</sup>, G. Fornari<sup>2</sup>, F. Quarello<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.G. Bosco, Torino

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Università di Torino

## Thrombotic microangiopathy in course of urinary tract infection

*An 84 year-old woman was admitted because of sepsis, thrombocytopenia, anaemia and acute renal failure that required hemodialysis. The diagnostic tests performed during hospitalization showed a severe urinary tract infection due to Enterococcus faecalis, resulting in mild sepsis. This infection was responsible for acute tubular necrosis and thrombotic microangiopathy, in a clinical context of difficult differential diagnosis and hemolytic-uremic syndrome. (G Ital Nefrol 2006; 23: 366-9)*

**KEY WORDS:** Urinary tract infection, Sepsis, Acute renal failure, Thrombotic microangiopathy, Hemolytic-uremic syndrome

**PAROLE CHIAVE:** Infezione urinaria, Sepsis, Insufficienza renale acuta, Microangiopatia trombotica, Sindrome emolitico-uremica

## Descrizione del caso

Donna di 84 anni, sottoposta ad emicolectomia sinistra nel settembre 1999 per carcinoma del sigma; in quel periodo funzione renale nei limiti della norma (Creatinina sierica -Cr<sub>s</sub>- 0.6 mg/dL, filtrato glomerulare - GFR - calcolato con la formula MDRD 82 mL/min).

Il 13 Dicembre 1999 comparivano febbre (38 °C) e dolore al fianco destro.

Il 15 dicembre veniva condotta al DEA dove venivano rilevati i seguenti parametri: pressione arteriosa = 130/80 mmHg, frequenza cardiaca = 95/min, frequenza respiratoria = 18/min, saturazione O<sub>2</sub> periferica = 98% in aria ambiente, temperatura = 39.5°C.

Gli esami di laboratorio mostravano: Cr<sub>s</sub> 4.8 mg/dL, emoglobina 8 g/dL, leucocitosi (24.400/mm<sup>3</sup>), piastrinopenia (73.000/mm<sup>3</sup>), incremento di LDH (1.935 U/L), AST (95 U/L) e ALT (93 U/L).

Nei giorni successivi la funzionalità renale peggiorava (Cr<sub>s</sub> 6.5 mg/dL) e la paziente veniva ricoverata nella Divisione di Nefrologia.

All'ingresso in reparto l'esame fisico risultava sostanzialmente negativo salvo che per positività del segno di Giordano al fianco destro. La pressione arteriosa era 170/90 mmHg.

Altri esami di laboratorio evidenziavano: Cr<sub>s</sub> 7.4 mg/dL, K<sup>+</sup> 6.2 mEq/L, Na<sup>+</sup> 134 mEq/L, calcemia 7.5 mg/dL,

emoglobina 7.7 g/dL, piastrine 40.000/mm<sup>3</sup>, leucociti 24.000/mm<sup>3</sup> (neutrofili 90%), INR 0.9, PTT 36", D-Dimero 9.5 mcg/mL, ATIII 76%, proteine totali 5 g/dL, albumina 1.9 g/dL, glucosio 86 mg/dL, AST 132 U/L, ALT 52 U/L, fosfatasi alcalina 186 U/L, gammaGT 38 U/L, LDH 900 U/L, CPK 43 U/L, bilirubina 0.9 mg/dL, Proteina C reattiva - PCR - 36 mg/dL, aptoglobina 5 mg/dL (valori normali 30-200 mg/dL); gli schistociti erano assenti. Non erano presenti componenti monoclonali sieriche né urinarie.

Nel sedimento urinario si evidenziavano 10-15 GR e 8-10 GB per campo microscopico. La proteinuria era 1.2 g/24 h, di tipo tubulare.

L'ecotomografia mostrava reni di dimensioni normali, corticale iperecogena, piccole cisti parapieliche. Nel rene sinistro si rilevava un'area iperecogena corticale di 4 cm di diametro. Fegato, colecisti, vie biliari, milza, pancreas, aorta e vescica erano nei limiti.

La radiografia del torace non mostrava alterazioni patologiche.

## Test di verifica

### 1) Quale diagnosi si poteva ipotizzare clinicamente?

- Pielonefrite acuta
- Nefrite interstiziale acuta batterica
- Vasculite

- d. Necrosi tubulare acuta
- e. Sindrome emolitico-uremica
- f. Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

La presenza di febbre, leucocitosi e incremento della PCR suggeriva una patologia infettiva. La localizzazione più verosimile dell'infezione sembrava il tratto urinario, alla luce del dolore al fianco destro, della negatività della radiografia del torace, dell'assenza di altri segni clinici. Aree iperecogene all'esame ecografico possono essere riscontrate nella pielonefrite acuta (PNA). La pielonefrite è una malattia focale, accompagnata da insufficienza renale solo in casi aneddotici (1). Per tale motivo in alternativa alla PNA si poteva ipotizzare una localizzazione dell'infezione diffusa all'interstizio renale, in grado di determinare contrazione funzionale.

Tuttavia, una micropoliarterite con lesioni proliferative extracapillari poteva essere una alternativa diagnostica probabile in quanto questa patologia può avere una presentazione simile e il picco d'età all'esordio è 65-74 anni (2).

La necrosi tubulare acuta può accompagnare infezioni gravi. La patogenesi può essere ischemica, tossica o immunomediata (3).

Una sindrome emolitico-uremica (SEU) poteva essere ipotizzata sulla base della presenza di piastrinopenia e anemia, nonostante l'assenza di schistociti; infatti, una anemia emolitica, sovrapposta ad anemia iporigenerativa secondaria ad insufficienza renale, poteva essere sospettata in base all'incremento delle LDH e alla riduzione dell'aptoglobina. L'età della paziente e i parametri ematologici incompleti rendevano tuttavia poco convincente questa ipotesi.

L'urocoltura risultava positiva per *Enterococcus faecalis* 10<sup>6</sup> ufc/mL. L'associazione di urocoltura positiva, febbre e dolore al fianco indicava la presenza di infezione urinaria. La paziente lamentava dolore al fianco destro, mentre l'ecotomografia mostrava un'area iperecogena nel rene controlaterale. Tuttavia non era chiaro se si trattava di una PNA o di una nefropatia acuta da infiltrazione batterica tubulo-interstiziale diffusa.

All'ingresso era stato avviato trattamento con ceftriaxone 2 g/die. L'antibiotico era stato sostituito il 5° giorno di ricovero con amoxicillina/clavulanato in base all'antibiogramma.

ANCA, HbsAg, HbsAc, HbcAc, HCVAc, HIVAc, C3, C4 risultavano nella norma, FAN e anti-DNA erano negativi, le crioglobuline erano assenti.

Veniva posizionato catetere venoso centrale e avviato trattamento emodialitico.

## Test di verifica

### 2) Quale indagine avreste eseguito?

- a. TC addome con mezzo di contrasto
- b. RMN addome
- c. Scintigrafia renale statica
- d. Ecocolordoppler
- e. Biopsia renale.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

La pielonefrite acuta è definita come una sindrome clinica caratterizzata da dolore o dolorabilità al fianco e febbre, spesso associati a disuria e pollachiuria (4). Tuttavia, dal momento che questi sintomi possono essere presenti in assenza di infezione (per es. nell'infarto renale o nella litiasi), una definizione più rigorosa è l'associazione di tali sintomi con batteriuria significativa e infezione acuta del rene.

La diagnosi è basata su parametri clinici e di laboratorio. Negli ultimi anni è emerso un ruolo significativo della TC quale indagine elettiva per evidenziare lesioni pielonefritiche nella popolazione adulta. Essa permette di rilevare aree di infezione con una sensibilità maggiore dell'ecografia (5) e di escludere ascessi renali che non sono sempre evidenti all'indagine ultrasonografica. Tuttavia, la somministrazione di mezzo di contrasto è essenziale per evidenziare aree di infezione con la TC. In questa paziente il grado di insufficienza renale non consentiva tale somministrazione senza un possibile ulteriore peggioramento funzionale, potenzialmente irreversibile.

La RMN ha una sensibilità simile alla TC senza gli effetti nefrotossici correlati al mezzo di contrasto nei pazienti con insufficienza renale. Tale indagine poteva essere una valida alternativa alla TC per confermare la diagnosi di PNA. Tuttavia, come già discusso, l'insufficienza renale era difficilmente giustificata da una PNA.

La biopsia renale era quindi indispensabile per definire le lesioni renali, in quanto in grado di fornire informazioni sul danno istologico che nessun'altra indagine diagnostica può dare.

I principali problemi correlati all'effettuazione della biopsia renale nella nostra paziente erano rappresentati dalla presenza di piastrinopenia e della piastrinopatia correlata all'uremia.

Nel momento in cui le piastrine risalirono in seguito al miglioramento dell'infezione e l'esecuzione di sedute dialitiche ravvicinate, fu possibile eseguire la procedura biopistica.

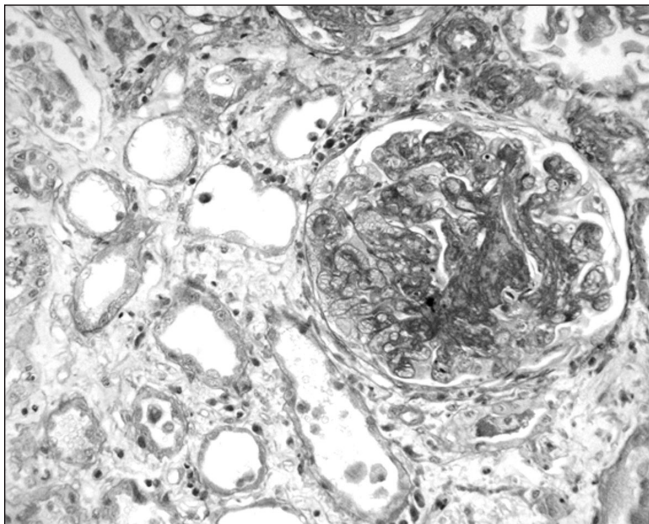


Fig. 1 - Trombosi intraglomerulare e lesioni necrotiche dell'epitelio tubulare.

## Test di verifica

### 3) Quale quadro istologico vi sareste aspettati?

- Glomerulonefrite acuta
- Vasculite
- Nefrite interstiziale batterica
- Necrosi tubulare acuta
- Sindrome emolitico-uremica.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Il frustolo biotico conteneva 7 glomeruli. Due presentavano membrane basali collassate, negli altri i lumi dei capillari erano dilatati e contenevano trombi. Erano presenti aree di necrosi fibrinoide e l'endotelio presentava aspetti di necrosi. Le arterie preglomerulari erano occluse da trombi. Si evidenziavano 2 semilune. L'interstizio era allargato, edematoso e infiltrato da cellule infiammatorie. I tubuli contenevano cilindri ematici e alcuni presentavano epitelii necrotici (Fig. 1).

In definitiva, l'esame istologico mostrava lesioni suggestive per microangiopatia trombotica associata a necrosi tubulare acuta senza segni di infiltrazione batterica interstiziale.

Nel prosieguo del ricovero, tutti i parametri clinici sono migliorati e la paziente è stata dimessa dopo un mese con funzione renale migliorata ( $Cr_s$  2.7 mg/dL), normalizzazione dei parametri infettivi, delle piastrine e dei globuli bianchi.

## Discussione

La microangiopatia trombotica (MAT) è caratterizzata da un'alterazione microvascolare con distacco o rigonfiamento dell'endotelio e presenza di materiale amorfo nello spazio subendoteliale (6). Essa può essere idiopatica o dovuta a fattori eziologici noti (farmaci, neoplasie, HIV, malattie autoimmuni, trapianto di midollo osseo, gravidanza, *E. coli* produttori di *Shiga-toxin*, deficit enzimatico idiopatico).

Le malattie più importanti associate a MAT sono la porpora trombotica trombocitopenica (PTT) e la SEU. I meccanismi patogenetici fino ad ora identificati che inducono il danno endoteliale nella SEU sono rappresentati dal deficit del fattore H del complemento con conseguente inappropriata attivazione del complemento stesso e dalla produzione di tossine da parte di batteri.

La SEU tipica nei bambini è dovuta a ceppi di *E. coli* produttori di tossine *Shiga-like*, conosciute come verotossine, che sono direttamente tossiche sull'endotelio. Il sierotipo più comunemente riscontrato è lo O157:H7.

Tuttavia in letteratura sono stati descritti altri agenti infettivi responsabili di SEU. L'infezione causata dallo *Streptococcus pneumoniae* rende conto del 40% circa dei casi di SEU non accompagnata a diarrea (7).

In questa paziente l'agente eziologico era atipico per una SEU. Dal punto di vista clinico, la stessa diagnosi di SEU era dubbia per l'assenza di schistociti. Tuttavia, questo aspetto è stato discusso in precedenza da Brilliant et al (8), che descrivono il caso di un giovane uomo affetto da SEU accertata istologicamente senza evidenza di anemia emolitica microangiopatica allo striscio periferico. Una evidenza indiretta di emolisi era suggerita, come nel nostro caso, dall'incremento delle LDH e da una lieve anemia. Questi Autori ipotizzano che l'incapacità a rilevare gli schistociti possa indicare un'entità limitata di emolisi e sottolineano che l'osservazione che gli schistociti non sono sempre presenti nella SEU ha ricevuto scarsa attenzione in letteratura.

Nonostante queste argomentazioni, è difficile stabilire se il reperto istologico di MAT sia da riferire a SEU o rappresenti una lesione aspecifica in corso di sepsi. La letteratura inerente il coinvolgimento renale in corso di sepsi non riporta lesioni a tipo MAT, che potrebbero essere legate all'interazione tra piastrine attivate ed endotelio (9).

La paziente presentava quindi una grave infezione urinaria da *Enterococcus faecalis* che ha causato una sepsi moderata. L'infezione ha indotto necrosi tubulare acuta e lesioni trombotiche microangiopatiche in un contesto clinico di difficile diagnosi differenziale nei confronti di una SEU.

In conclusione, lesioni di MAT sembrano potersi riscontrare in corso di patologia infettiva senza configurare quadri clinici tipici di SEU/PTT. Tali lesioni potrebbero rappresentare l'espressione istologica dell'attivazione endotelio/piastrinica descritta nella sepsi. Sono necessari ulteriori studi per confermare questa ipotesi.

## Riassunto

Viene presentato il caso di una donna di 84 anni ricoverata per sepsi, piastrinopenia, anemia e insufficienza renale acuta di entità tale da richiedere trattamento emodialitico. Gli accertamenti eseguiti durante la degenza hanno portato a ritenere che si sia trattato di una severa infezione urinaria da *Enterococcus faecalis* con sepsi moderata, che ha causato necrosi tubulare acuta e microangiopatia trombotica in un contesto clinico di difficile diagnosi differenziale con una sindrome emolitico-uremica.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giacomo Quattrocchio  
Divisione di Nefrologia e Dialisi  
Ospedale S.G. Bosco  
P.zza Donatore di Sangue, 3  
10154 Torino  
e-mail: g.quattrocchio@tin.it

---

## Bibliografia

1. Nahar A, Akom M, Hanes D, Briglia A, Drachenberg CB, Weinman EJ. Pyelonephritis and acute renal failure. *Am J Med Sci* 2004; 328: 121-3.
2. Watts, RA, Scott DG. Epidemiology of the vasculitides. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 455-64.
3. Klenzak J, Himmelfarb J. Sepsis and the kidney. *Crit Care Clin* 2005; 21: 211-22.
4. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases – Fourth Edition, edited by Churchill Livingstone Inc., 1995: 662-90.
5. Majd M, Nussbaum Blask AR, Markle BM, et al. Acute Pyelonephritis: Comparison of Diagnosis with 99mTc-DMSA SPECT, Spiral CT, MR Imaging, and Power Doppler US in an Experimental Pig Model *Radiology* 2001; 218: 101-8.
6. Mayer SA, Aledort LM. Thrombotic microangiopathy: differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies. *The Mount Sinai. J Med* 2005; 72: 166-75.
7. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 976-82.
8. Brilliant SE, Lester PA, Ohno AK, Carlon MJ, Davis BJ, Cushner HM. Hemolytic-uremic syndrome without evidence of microangiopathic haemolytic anemia on peripheral blood smear. *South Med* 1996; 89: 342-5.
9. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2003; 497-519.