

LA PIELONEFRITE ACUTA NELLA POPOLAZIONE ADULTA

C. Rollino

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.G. Bosco, Torino

Acute pyelonephritis in adults

Acute pyelonephritis (APN) is a frequent and possibly severe pathological condition responsible for more than 100,000 hospitalizations per year in the United States. Etiology is prevalently Escherichia coli, and risk factors include sexual activity, genetic predisposition, old age and infection via urological instrumentation. The exact correlation between APN and vesicoureteral reflux has not yet been defined. Diagnosis of APN may be clinical, but examination using computed tomography (CT) or nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy allows a more precise definition and may provide evidence of abscesses. Severe cases should be treated with a fluoroquinolone or extended-spectrum cephalosporin associated or not with aminoglycoside. Treatment should be continued for at least 10 days. Long-term evolution of APN is still unknown, even if formation of cortical scars and possible development of macroalbuminuria or renal failure are described. Pregnancy, diabetes and renal transplantation represent situations in which APN may be particularly severe. Formation of renal abscesses is underestimated and must be evaluated by CT or NMR spectroscopy evaluation. Abscesses must be drained only if they are of great size. (G Ital Nefrol 2007; 24: 121-31)

KEY WORDS:

Acute pyelonephritis,
Urinary tract infection,
Renal abscess,
Urine culture

PAROLE CHIAVE:

Pielonefrite acuta,
Infezione urinaria,
Ascessi renali,
Urocoltura

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Cristiana Rollino
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Ospedale S.G. Bosco
P.zza Donatore di Sangue, 3
10154 Torino
e-mail: cristiana.rollino@libero.it

INTRODUZIONE

La pielonefrite acuta (PNA) è un'infezione del parenchima e della pelvi renali.

È una patologia molto frequente, soprattutto nelle donne giovani, diagnosticata poco negli anni passati ed ora sempre più riconosciuta.

La mancanza della diagnosi può condurre ad un'infezione severa, talora mortale.

Rimangono tuttavia aperti problemi che riguardano aspetti diversi: la terminologia non è ancora utilizzata in modo uniforme, i metodi diagnostici non sono ancora stati codificati; inoltre non è noto se a distanza questa patologia abbia influenza sulla funzione renale e sull'eventuale comparsa di ipertensione arteriosa.

DEFINIZIONE

Il capitolo relativo alle infezioni urinarie trattato sul testo di Infettivologia "Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases" (1) riporta: il "termine "pielonefrite acuta" descrive una sindrome clinica caratterizzata da dolore lombare e/o dolorabilità alla palpazione lombare e febbre, spesso associati a disuria, urgenza minzionale e pollachiuria.

Questi sintomi possono tuttavia manifestarsi in assenza di infezione, per esempio in corso di infarto o di calcolosi renale". Sempre sullo stesso testo: "...una definizione più rigorosa è l'associazione della sindrome sopradescritta con una batteriuria significativa e un'infezione acuta del rene".

Molti termini sono stati usati, soprattutto nella letteratura Italiana, per definire questa patologia: pielite e cistopielite, nefrite interstiziale acuta batterica focale, "lobar nephronia".

I termini pielite e cistopielite vengono indifferentemente utilizzati nella lingua Italiana al posto di PNA. Tuttavia nessun articolo è stato trovato in una ricerca su Medline National Library of Medicine con queste parole chiave. Il termine "pielite" si riferirebbe all'ipotesi che l'infezione sia confinata al solo bacinetto renale, evento difficilmente dimostrabile. Questi termini generano quindi confusione e sarebbe opportuno non fossero utilizzati.

La nefrite interstiziale acuta batterica focale si riferisce ad un'area localizzata di infiammazione renale ed è sinonimo di "lobar nephronia" (2). "Lobar nephronia" è un termine coniato negli anni '70 per definire un quadro in cui l'edema e l'infezione circoscritti ad una parte del parenchima renale simulano e devono essere differenziati da una massa renale (3). A questo proposito è stato descritto il caso di una PNA causata da

TABELLA I - FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI PIELONEFRITI ACUTE COMPLICATE (DA KALYANAKRISHNAN RAMAKRISHNAN ET AL, 6)

Fattori di rischio per lo sviluppo di pielonefriti acute complicate		
Età: bambini, anziani	Stato di immunodepressione	Ostruzione delle vie urinarie
Anomalie anatomiche/funzionali	Diabete	Microorganismi resistenti
Nefropatia policistica	Malattia a cellule falciformi	Calcoli
Rene a ferro di cavallo	Trapianto	Ostruzione del collo vescicale
Doppio uretere	Neoplasie	Valvole uretrali posteriori
Ureterocele	Radio o chemioterapia	Iperptrofia prostatica benigna
Reflusso vescicoureterale	Infezione da HIV	Vescica neurologica
Corpi estranei	Corticosteroidi	Gravidanza
Cateteri vescicali o nefrostomie	Sesso maschile	Antibiotici inappropriati
Strumentazione		

Escherichia coli, la cui diagnosi si poté porre solo dopo esplorazione chirurgica. Sebbene il paziente presentasse febbre al momento del ricovero e le colture di sangue e urine fossero negative, l'aspirazione con ago sottile non permise di escludere un carcinoma ben differenziato (4).

Si definiscono pielonefriti complicate quelle che insorgono nel contesto di situazioni cliniche che le rendono particolarmente rischiose: gravidanza, diabete, età > 65 anni, presenza di anomalie delle vie urinarie. Questa espressione viene anche utilizzata in riferimento a pielonefriti complicate da un aggravamento del quadro clinico o da una maggiore estensione dell'infezione, per esempio con sviluppo di ascessi.

EPIDEMIOLOGIA

Negli Stati Uniti le infezioni urinarie sono responsabili di circa 7000000 di visite ambulatoriali e di 1000000 di passaggi in Pronto Soccorso all'anno (5). La PNA avrebbe una frequenza stimata di 250000 casi all'anno e richiederebbe 100000 ricoveri all'anno in tale paese (6).

In un altro studio epidemiologico effettuato negli Stati Uniti, il 10-30% delle pazienti con PNA è ricoverato per ricevere il trattamento, con un'incidenza globale di ricoveri di 11.7 per 10000 donne e 2.4 per 10000 uomini (7).

In uno studio effettuato nella Corea del Sud nel 1997-1999, l'incidenza globale di PNA è stata di 35.7 per 10000 abitanti (8). Un paziente su 7 è stato ricoverato. L'incidenza è stata maggiore nella stagione estiva.

Le donne sono colpite da questa patologia 5 volte più frequentemente degli uomini, ma hanno una minore mortalità (7.3 vs 16.5 morti/1000 casi) (6).

Dopo il primo episodio, il rischio di recidiva nello studio di Ki è stato di 9.2% nelle donne e 5.7% negli uomini; il rischio di un quinto episodio dopo il quarto è stato del 50% per le donne e del 53% per gli uomini

(8). Il rischio di recidive correla con il sesso femminile, l'età avanzata e il trattamento domiciliare (8).

Il costo diretto e indiretto della PNA è elevato: è stato stimato in 2 miliardi e 140 milioni di dollari (valuta del 2000) (7).

Malgrado questi dati, che dimostrano come questa patologia sia di importanza rilevante per la Sanità, le voci bibliografiche che si possono estrarre dalla *National Library of Medicine (Medline)* riportano nell'anno 2005: 83 pubblicazioni sulle PNA, 1179 sulle glomerulonefriti e 1029 sull'insufficienza renale acuta.

Nel reparto di Nefrologia dell'Ospedale S.G. Bosco di Torino (17 posti di degenza e 490 ricoveri nell'anno 2005) abbiamo registrato 42 casi di PNA (8.6% dei ricoveri), 34 di glomerulonefrite (6.9%) e 28 di insufficienza renale acuta (5.7%). Con questi dati, il rapporto tra numero di pubblicazioni e numero di casi risulta rispettivamente di 69, 1062 e 1011. Esiste quindi una sproporzione tra interesse in letteratura e numero di ricoveri per questa patologia.

FATTORI DI RISCHIO E AGENTI EZIOLOGICI

La maggior parte delle infezioni parenchimali renali proviene da batteri che risalgono dall'uretra e dalla vescica. Le infezioni per via ematogena sono più frequenti nei pazienti debilitati, con malattie croniche o in terapia immunodepressiva. Stafilococco e funghi possono giungere al rene da foci lontani, cutanei o ossei (6).

Negli uomini, la prostatite e l'iperptrofia prostatica predispongono alla batteriuria (6).

L'età anziana e l'età pediatrica, le anomalie urinarie, la presenza di ostruzione delle vie urinarie, il diabete, lo stato di immunodepressione, la gravidanza rappresentano fattori di rischio (Tab. I).

Un ruolo favorente le infezioni è giocato dall'attività sessuale. Scholes (9) ha rilevato una correlazione tra PNA e frequenza dell'attività sessuale (più di 3 atti ses-

TABELLA II - MICROORGANISMI CHE CAUSANO INFEZIONI URINARIE (KALYANAKRISHNAN RAMAKRISHANAN ET AL., 6)

Microorganismo	Microorganismi che causano specifiche infezioni urinarie			
	Cistite acuta non complicata (%)	Pielonefrite acuta non complicata (%)	Infezioni urinarie complicate (%)	Infezioni urinarie in pazienti con catetere vescicale (%)
<i>Escherichia coli</i>	68	89	32	24
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	8	0	1	0
<i>Proteus</i>	6	4	4	6
<i>Klebsiella</i>	4	4	5	8
Enterococchi	3	0	22	7
<i>Pseudomonas</i>	0	0	20	9
Vari	3	5	10	11
Lieviti	0	0	15	8

suali alla settimana) e tra PNA e nuovo partner nei ultimi 12 mesi. Inoltre l'uso di spermicidi, un'anamnesi positiva per precedenti infezioni urinarie, un'anamnesi familiare di infezioni urinarie nella madre, fumo e difficoltà a trattenere le urine sono fattori di rischio significativi per lo sviluppo di PNA (9).

Nell'80% dei casi l'agente eziologico è rappresentato dall'*Escherichia coli* (Tab. II). Lo studio di Efsthathiou (10) ha mostrato come in urocolture di pazienti affetti da PNA *Escherichia coli* sia presente nel 56.4% dei casi, Enterococchi nel 10.7% dei casi, *Staphylococcus species* nell'8% dei casi, *Proteus mirabilis* nel 6%, *Enterob. species* 5.3%, *Pseudomonas aeruginosa* 5.3 % (Fig. 1).

Nei pazienti anziani l'*Escherichia coli* è meno frequentemente responsabile di infezioni urinarie (60%) (6), perché l'uso di cateteri vescicali e la frequente strumentazione permettono la selezione di microrganismi diversi (6), soprattutto batteri gram-negativi, come *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Serratia*.

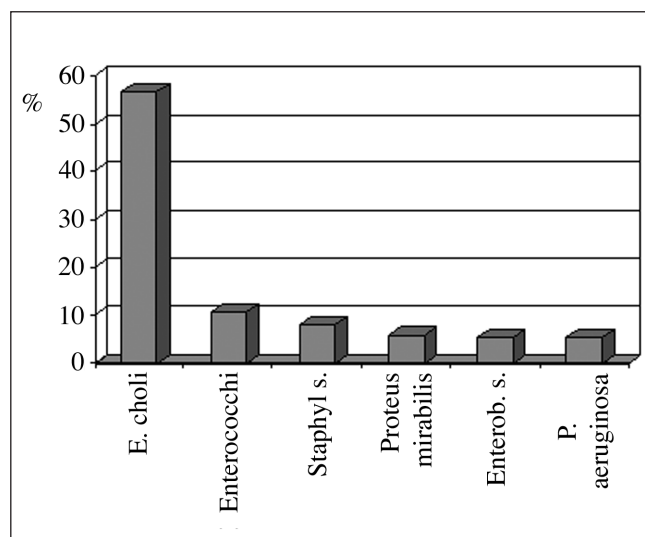


Fig. 1 - Frequenza di microorganismi isolati da urocolture di pazienti con PNA (Efsthathiou et al., 10).

TEST DI VERIFICA

1) Quali sono i batteri più frequentemente isolati da urocolture di pazienti con pielonefrite acuta?

- Escherichia coli*, Enterococchi
- Klebsiella*, *Pseudomonas*
- Mycoplasma* e *Ureplasma*
- Serratia*
- Tutte le precedenti.

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

CATETERISMO VESCICALE

Una batteriuria, spesso polimicrobica, si sviluppa in più del 50% dei pazienti con catetere vescicale da più di 5 giorni e nel 100% dei pazienti con catetere a permanenza da più di un mese (11).

La profilassi antibiotica non è efficace nel ridurre le complicanze dei cateteri a permanenza.

La strategia per ridurre le infezioni legate a cateterismo include il posizionamento di cateteri vescicali con tecnica sterile, la limitazione della durata del cateterismo, la cateterizzazione intermittente, sistemi di drenaggio chiusi, cateteri con rivestimento in lega d'argento (12).

TABELLA III - SCORE PREDITTIVO DI MORTALITÀ NELLA PIELONEFRITE ACUTA (10)

	Uomini	Donne
Shock	6	6
Allettamento	4	4
Età > 65 anni	4	4
Terapia antibiotica precedente	6	
Immunodepressione		3

Se ≤ 7 punti: mortalità: 2.5% uomini, 0-2.3% donne

Se ≥ 11 punti: mortalità 100% uomini, 91% donne

PRESENTAZIONE CLINICA

Lo spettro di manifestazioni cliniche della PNA è ampio, poiché può estendersi da sintomi di malattia di media severità ad una sindrome settica.

La triade caratteristica che permette di porre la diagnosi di PNA è rappresentata da dolore lombare, febbre, batteriuria e/o piuria (1).

Il dolore lombare è presente nell'86% dei casi, la febbre nel 77%, entrambi questi sintomi nel 95% dei casi (9).

Sintomi cistitici possono accompagnarsi nell'83% dei casi: disuria, urgenza minzionale, dolore sovrapubico.

Un terzo delle persone anziane con PNA non presenta febbre: nel 20% i sintomi predominanti sono gastroenterici o polmonari (11).

In funzione della gravità dell'infezione è possibile che siano presenti nausea, vomito, ipotensione e shock. Efsthathiou (10) ha proposto uno score predittivo di mortalità (Tab. III) in funzione della presenza di shock, allettamento, età superiore a 65 anni, terapia antibiotica precedente, immunodepressione.

La comparsa di insufficienza renale acuta è occasionale (13) e può essere dovuta a disidratazione, shock settico, tossicità tubulare da endotossine di microrganismi gram-negativi, danno tubulare da infiltrazione interstiziale di polimorfonucleati e di batteri.

La diagnosi differenziale va posta innanzitutto con l'infarto renale, che presenta caratteristiche di esordio del tutto simili, compresa la febbre. La TC permette di differenziare il quadro (14). La diagnosi differenziale della PNA include inoltre malattia infiammatoria pelvica, colecistite, appendicite, polmonite del lobo inferiore, perforazione intestinale e i prodromi dell'*Herpes zoster*.

RELAZIONE CON IL REFLUSSO VESCICO-URETERALE (RVU)

Nel bambino molti lavori hanno studiato la relazione tra RVU e PNA. Viene riportata una frequenza di asso-

ciazione del 33% da Wallin (15), del 37% da Majd (16).

Negli adulti invece l'associazione con il RVU è poco frequente. Choi ha esaminato 86 donne adulte con PNA dall'aprile 1998 all'ottobre 2003 (17). Le pazienti sono state divise in due gruppi: il primo gruppo è stato sottoposto a cistografia retrograda al 3° giorno di trattamento antibiotico, il secondo gruppo al 7° giorno di trattamento antibiotico. Sono stati rilevati in tutto solo due casi di RVU tra le 86 donne, tutte nel secondo gruppo (17).

La letteratura relativa alla PNA nella popolazione adulta non fornisce indicazioni specifiche sull'opportunità di effettuare la ricerca di RVU. Il criterio da noi seguito per tale approfondimento diagnostico è stato quello di consigliare l'esecuzione di una cistografia retrograda alle pazienti con PNA recidivanti o con documentazione di dilatazione delle vie urinarie. Con questi criteri nella casistica del nostro centro di Nefrologia all'Ospedale S.G. Bosco di Torino relativa a soggetti di età adulta - si tratta di 191 pazienti ricoverati dal gennaio 1999 all'ottobre 2005 con PNA, di cui 172 donne e 19 uomini, età media 38.1 ± 18.5 anni - abbiamo osservato la presenza di RVU in 6/33 casi studiati (18.1%).

Alcuni Autori (18) suggeriscono l'opportunità di applicare una procedura endoscopica antireflusso, anche senza documentazione del reflusso stesso, a pazienti a cui vengano riscontrate anomalie urinarie anatomiche comunemente associate al RVU, come duplicità ureterale, cicatrici corticali o anomalia degli orifizi ureterali. Questo approccio sarebbe giustificato dalla possibilità che il RVU non venga evidenziato dalla cistografia convenzionale o scintigrafica. Questi Autori hanno, infatti, studiato 603 donne con PNA: di queste 48 (l'8%) con episodi ricorrenti di PNA sono state sottoposte a cistografia retrograda. Ventuno pazienti avevano un RVU, 27 no: 12 di queste, che avevano però segni indiretti di RVU, come cicatrici corticali o duplicazione ureterale, sono state trattate con procedura endoscopica antireflusso e in 11 di queste non si sono più manifestati episodi ricorrenti di PNA.

Sarebbero opportuni degli studi dedicati a questo aspetto.

DIAGNOSI

DIAGNOSTICA CLINICA E DI LABORATORIO

La Società di Malattie Infettive Americana (IDSA) ha definito la PNA come crescita batterica di almeno 10000 cfu/mm³ in una coltura urinaria in presenza di

sintomi compatibili con la diagnosi (19). Una carica batterica inferiore ($1000-10000$ cfu/mm³) è di valore diagnostico nelle donne in gravidanza e negli uomini.

In letteratura si possono trovare altri criteri diagnostici clinici. Secondo Efstathiou (10), la diagnosi si può ottenere qualora si possa isolare lo stesso patogeno dalle urine e dal sangue, oppure in presenza di questi parametri: dolore lombare, febbre (ascellare $> 38^{\circ}\text{C}$), piuria ($> 10^3$ GB/hmf) e urocoltura positiva ($> 10^5$ cfu/mL).

Secondo Sobel (1), la contemporanea presenza di dolore lombare, febbre, batteriuria e/o piuria permette la diagnosi clinica.

Sottolineiamo che la maggior parte degli Autori comunque ritiene indispensabile per la diagnosi il riscontro di urine infette e/o di piuria.

La piuria può essere rilevata rapidamente con il test dell'esterasi leucocitaria o con la ricerca di nitriti. I cilindri leucocitari sono specifici per PNA quando siano presenti segni di malattia compatibili. L'ematuria può essere presente sia in pazienti con cistite sia in caso di PNA.

L'urocoltura è positiva nel 90% dei pazienti (6). I campioni di urine dovrebbero essere raccolti prima dell'inizio della terapia antibiotica.

Vorremmo sottolineare come il riscontro di urocoltura positiva non abbia nella nostra esperienza frequenza pari a quella dimostrata dalla letteratura. Infatti, abbiamo osservato urocolture positive nel 23.4% dei pazienti e nel 20.8% dei pazienti con TC dimostrativa per PNA. Questo può essere attribuito a diversi motivi. Molte pazienti avevano assunto spontaneamente o su indicazione del medico di Medicina Generale, un antibiotico prima di giungere in Pronto Soccorso. Talora l'urina per la coltura in Pronto Soccorso viene raccolta dopo la somministrazione di antibiotico. Inoltre il laboratorio del nostro ospedale considera positive urocolture con crescita di microrganismi $> 10^4$ cfu/mL, mentre è possibile che anche concentrazioni inferiori possano avere significato clinico. Infine, il laboratorio potrebbe non evidenziare infezioni particolari, come quelle da *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*, che richiedono terreni di coltura particolari che contengono arginina e urea.

Non è tuttavia escludibile la reale negatività di molte di queste urocolture: l'infezione confinata al parenchima renale potrebbe non comunicare con le urine.

È stata raccomandata l'effettuazione di emocolture in pazienti ricoverati. Esse risultano positive nel 20% dei casi (11). Tuttavia, in uno studio recente (20) è stato dimostrato che una positività delle emocolture non cambia la strategia terapeutica: infatti, la concordanza tra uro ed emocolture è risultata del 97.6% (20).

Anche nello studio di Chen in 158 pazienti (21) le emocolture erano sterili o contenevano lo stesso patogeno isolato nelle urocolture nel 98.7% dei casi. Solo

in 2 pazienti (1.3%) le emocolture mostravano patogeni diversi da quelli trovati nelle urine.

Inoltre, non c'è evidenza che una positività delle emocolture indichi un decorso più severo della malattia (22).

Quindi l'esecuzione di emocolture è indicata solo in caso di incertezza diagnostica, se il paziente è immunocompromesso o se si sospetta una fonte ematogena (20).

Nella nostra casistica, la positività delle emocolture è stata del 20.4%. La concordanza tra emocolture ed urocoltura è stata del 76%; nel 9% dei casi le emocolture sono risultate positive con urocoltura negativa, nel 13% dei casi l'urocoltura era positiva con emocolture negative.

TEST DI VERIFICA

2) Quando è opportuno effettuare le emocolture?

- Sempre
- Quando esiste un'incertezza diagnostica
- Quando il paziente è immunocompromesso
- Se si sospetta una fonte ematogena
- b+c+d.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE

Molti centri, così come molti Autori (23, 24), ritengono opportuno documentare la presenza di una PNA con diagnostica strumentale. Esiste, infatti, un'ampia letteratura sul possibile impiego di diverse metodiche strumentali per la conferma della diagnosi di PNA.

L'ETG, di facile esecuzione, viene considerata la metodica di base per la rapidità e la facilità con cui può escludere idronefrosi o calcolosi renale, frequenti cause di dolore lombare. Questo esame si ritiene indispensabile come primo approccio da utilizzare in pazienti con sintomatologia sospetta.

Le lesioni che possono essere evidenziate con l'ETG sono: ispessimento della parete dell'uretere, aree di disomogeneità parenchimali (in genere iperecogenicità) focale, ingrandimento del parenchima renale o ipotonìa delle cavità intrarenali.

Tuttavia l'ETG non ha un'elevata sensibilità per quanto riguarda la possibilità di rilevare lesioni infettive intrarenali.

La necessità di una documentazione radiologica, oltre che per rigore scientifico, nasce a nostro parere da due problemi: il fatto che non sempre nella pratica clinica è possibile porre diagnosi di PNA secondo i criteri clinici e di laboratorio (per esempio è spesso possibile che l'urocoltura risulti negativa) e che è necessario escludere la presenza di ascessi intrarenali, la cui documentazione è molto importante perché la terapia deve essere protratta

fino a scomparsa dell'ascesso stesso.

Questo è anche il parere di Majd (25), che ritiene fondamentale l'esecuzione di TC o RMN.

La TC va effettuata con somministrazione di mezzo di contrasto ed evidenzia aree di ipocaptazione del mezzo di contrasto che hanno aspetto triangolare con apice verso una papilla e base rivolta alla corticale renale (Figg. 2 e 3). Tali aree possono essere multiple e bilaterali e sono talora evidenti solo in fase tardiva, a distanza di alcune ore dall'infusione del mezzo di contrasto. L'attenuazione di densità dipende dalla riduzione focale di perfusione dovuta all'edema con compressione dei vasi, all'aggregazione intravascolare di granulociti, ma anche ad una difettosa funzionalità del tubulo renale compromesso dalla flogosi con ostruzione tubulare per accumulo di granulociti e/o edema ed alterati meccanismi di trasporto tubulare di membrana, che permettono l'eliminazione del mezzo di contrasto attraverso il parenchima renale.

La TC ha un'elevata sensibilità nel rilevare aree di PNA (Tab. IV).

La RMN ha sensibilità e specificità sovrapponibili alla TC ed è quindi preferibile, qualora sia disponibile, per le pazienti di giovane età (Tab. IV).

L'indicazione all'urografia perfusionale si limita allo studio di pazienti con ostruzione delle vie urinarie o calcolosi (23).

Nella nostra casistica, la conferma radiografica della diagnosi di PNA è stata ottenuta nell'83.5% dei pazienti sottoposti a TC. La concordanza tra ETG e TC, intesa come riscontro di lesioni ecografiche suggestive di PNA, è stata del 46%.

I casi negativi alla TC sono stati considerati PNA ad interessamento parenchimale limitato o risolto: infatti, l'esame è stato effettuato entro 5 giorni dall'ingresso in Ospedale e quindi non sempre al momento dell'esordio clinico.

L'urocoltura è risultata positiva nel 20.8% dei pazienti con TC positiva. Questo dato ci sembra di importanza fondamentale. Poiché le ragioni per cui l'urocoltura può essere risultata negativa nel nostro Ospedale possono ripetersi in altri centri e poiché è comunque frequente che i pazienti avvertano sintomi tali da richiedere un trattamento antibiotico già a domicilio, ci sembra importante sottolineare come il riscontro di urocoltura positiva non dovrebbe essere incluso tra i criteri diagnostici fondamentali, per lo meno allorché sia disponibile un esame strumentale.

Nella nostra casistica l'esame TC o RMN hanno permesso di individuare ascessi in 34/152 pazienti (22.3% dei pazienti sottoposti a TC). Solo il 6% di questi ascessi era stato sospettato all'ETG. Riteniamo pertanto indicata l'esecuzione sistematica di TC o RMN nei pazienti con sospetto clinico di PNA, poiché il rilievo di ascessi può condizionare il successivo iter terapeutico.

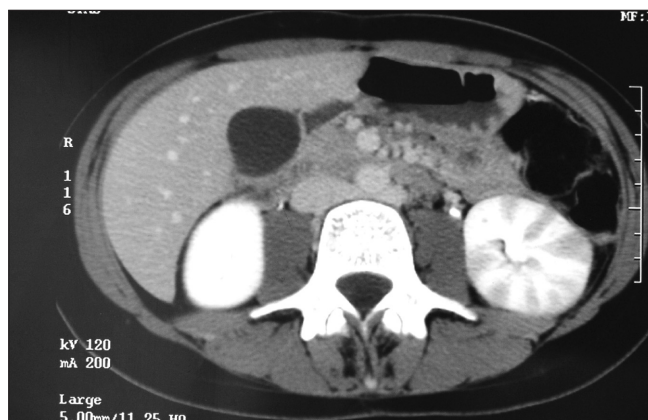


Fig. 2 - Aree multiple di pielonefrite acuta sinistra.

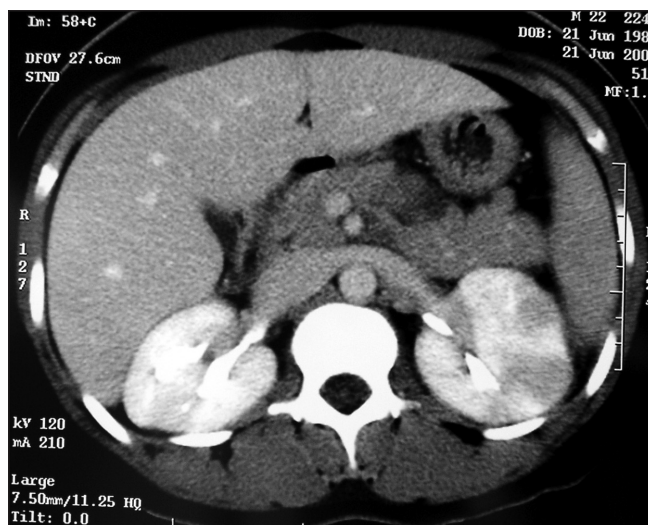


Fig. 3 - Aree multiple di pielonefrite acuta bilaterale.

TEST DI VERIFICA

3) Qual è l'esame strumentale più sensibile per il rilievo di una pielonefrite acuta?

- a. ETG renale
- b. Urografia perfusionale
- c. TC
- d. TC e RMN hanno una sensibilità sovrapponibile
- e. ETG doppler.

4) Cosa dimostra l'esame TC di una pielonefrite acuta?

- a. Area iperdensa
- b. Area ipodensa triangolare con apice verso il bacinetto e base verso la capsula renale
- c. Diffusa disomogeneità parenchimale
- d. Aree colliquate all'interno del parenchima renale
- e. Tutte le precedenti.

TABELLA IV - SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DI SPECT (SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY), RMN, TC E DOPPLER US (MAJD ET AL., 25)

	Sensibilità (%)	Specificità (%)
SPECT	92.1	93.8
RMN	89.5	87.5
TC spirale	86.8	87.5
Doppler US	74.3	56.7

TABELLA V - INDICAZIONI AL RICOVERO IN PAZIENTI CON PIELONEFRITE ACUTA (11)

Indicazioni al ricovero in pazienti con pielonefrite acuta
Indicazioni assolute
Vomito persistente
Progressione di un'infezione urinaria semplice
Sospetta sepsi
Diagnosi incerta
Ostruzione del tratto urinario
Indicazioni relative
Eta > 60 anni
Anomalie del tratto urinario
Soggetti immunocompromessi (diabete, neoplasia, malattia a cellule falciformi, trapianto d'organo)
Impossibilità di follow-up

INDICAZIONI AL RICOVERO

Warren (26) nelle Linee Guida della Società Americana di Infettivologia ha codificato le indicazioni al ricovero dei casi di PNA (Tab. V).

È consigliato il trattamento a domicilio se le condizioni generali del paziente sono buone e se febbre e leucocitosi sono modeste. Il ricovero è invece opportuno se sono presenti febbre o leucocitosi elevate, se il paziente è sofferente, se si rilevano criteri di sepsi, se si tratta di una PNA complicata o di pazienti a rischio (anziani, diabetici, trapiantati, gravide).

In alternativa, si può trattare il paziente con terapia parenterale in ospedale per poi continuare con terapia orale ambulatoriale.

TERAPIA

Linee Guida sulla terapia delle PNA sono state pubblicate nel 1999 da Warren (26) e restano per ora il riferimento.

I casi non gravi, che possono essere gestiti anche a domicilio, possono essere trattati con la sola terapia orale con un fluorchinolonico (es. ciprofloxacina 1-1.5 g/die, pefloxacina 800 mg/die, ofloxacina 600 mg/die), o, se la sensibilità del germe sia nota, con trimethoprim/sulfametossazolo (TMP/SMX 320/1600 mg/die). In tali pazienti molti medici somministrano una dose singola di farmaco per via parenterale (ceftriaxone 2 g ev, gentamicina 3-5 mg/kg ev o un fluorchinolone ev -es. ciprofloxacina 400 mg-) prima di iniziare la terapia orale.

Se il batterio responsabile è gram-positivo, si possono utilizzare amoxicillina o amoxicillina/clavulanato in monoterapia.

I casi più gravi, da ricoverare, andrebbero trattati con un fluorchinolonico parenterale, o un aminoglicoside associato o no ad ampicillina, o con una cefalosporina ad ampio spettro associata o no ad un aminoglicoside.

Per i cocci gram-positivi si raccomanda una terapia con ampicillina/sulbactam (o amoxicillina/clavulanato) con o senza un aminoglicoside.

A miglioramento ottenuto, la terapia antibiotica può essere somministrata per via orale, utilizzando un antibiotico al quale il germe isolato sia sensibile. Si raccomandano a tale scopo un fluorochinolonico o trimethoprim/sulfametossazolo (e, per i batteri gram-positivi, amoxicillina o amoxicillina/clavulanato).

La durata della terapia deve essere 10 giorni come minimo. Per i casi più gravi sono consigliati 14-21 giorni di terapia antibiotica.

Un trattamento antibiotico di corta durata (tre giorni) determina una recidiva clinica nel 50% delle pazienti con PNA (27).

La febbre generalmente scompare entro 72 ore dall'inizio della terapia antibiotica. In uno studio effettuato su pazienti ricoverati che non avevano complicanze, il 26% dei pazienti rimaneva febbrile a 48 ore e il 13% a 72 ore (28). Quindi la persistenza di febbre oltre le 72 ore non richiede necessariamente una modificazione della terapia (28).

Le due cause più comuni di fallimento della terapia sono la presenza di microorganismi resistenti o di nefrolitiasi.

Uno studio di sorveglianza delle infezioni effettuato nel nostro ospedale (a cura del servizio "Prevenzione rischio infettivo") sui batteri isolati dalle uroculture di pazienti ricoverati nel 2005 ha mostrato resistenza dell'*Escherichia coli* ad amoxicillina/clavulanato nel 27.6% dei casi e alla ciprofloxacina nel 33.9% dei casi, a ceftriaxone la resistenza è dell'8%. La resisten-

za dell'*Escherichia coli* isolata su urine di soggetti ambulatoriali, è stata del 22.5% ad amoxicillina/clavulanato e del 2.9% a ciprofloxacina.

Gli uomini senza ostruzione urinaria o prostatite rispondono bene ad una terapia di 14 giorni. Gli uomini con infezioni ricorrenti richiedono un trattamento di 6 settimane. Gli uomini con prostatite acuta richiedono un trattamento di 4 settimane con doxiciclina, trimethoprim-sulfametossazolo o fluorchinolonico. In caso di prostatite cronica il trattamento va continuato 12 settimane (29).

TEST DI VERIFICA

5) Qual è la terapia più opportuna come primo approccio in una PNA severa?

- Fluorochinolonico parenterale, o aminoglicoside associato o no ad ampicillina, o cefalosporina ad ampio spettro associata o no ad un aminoglicoside
- Aminoglicoside associato a Vancomicina
- Imipenem
- Vancomicina associata a Trimethoprim/Sulfametossazolo
- Amoxicillina/clavulanico associato a Trimethoprim/Sulfametossazolo.

EVOLUZIONE A LUNGO TERMINE

L'evoluzione nel tempo della PNA non è chiara, sebbene il possibile sviluppo di cicatrici corticali renali, di ipertensione e di insufficienza renale renda opportuno il controllo di questi pazienti nel tempo (30).

Un'evoluzione cicatriziale di PNA in bambini è stata riportata nel 59% dei casi a 2 mesi e 37% a 2 anni da Jakobsson (31), nella cui casistica il 25% dei pazienti era portatore di RVU, nel 43% dei casi dopo 4-40 mesi (32), nel 52% dei casi dopo 5-8 mesi (15) e, in una popolazione adulta da Fraser nel 77% dei casi dopo 3-12 mesi (33).

È possibile che una predisposizione genetica favorisca l'evoluzione cicatriziale. È stato ipotizzato il ruolo di diversi fattori che potrebbero condizionare tale evoluzione, come il polimorfismo del gene delle interleuchine 1 e 6 (34), quello dei geni delle molecole di adesione (35), del gene del TGF beta (34) e dell'uromodulina. La proteina di *Tamm-Horsfall*, infatti, oltre all'azione antimicrobica (topi *knock-out* per la proteina di *Tamm-Horsfall* sono soggetti ad infezioni urinarie) (36), eserciterebbe una potente attività immunoregolatrice (37).

Sono poi stati effettuati tentativi sperimentali di prevenzione della formazione di cicatrici e si sono avuti buoni risultati con la somministrazione in fase acuta di

steroidi in maialini (38), di FANS in ratti (39) e di losartan in topi (40). Non esistono studi sperimentali di questo tipo nell'uomo.

Raz ha studiato l'evoluzione a lungo termine di donne affette da PNA (30). Sono state sottoposte a scintigrafia renale statica con ^{99m}Tc-DMSA 63 donne dopo 10-20 anni da un episodio di PNA per il quale erano state ricoverate. Nel 46% di queste pazienti gli Autori hanno rilevato cicatrici corticali. Delle donne con cicatrici corticali, il 17.2% presentava macroalbuminuria (> 300 mg/die) e il 13.7% aveva un filtrato glomerulare < 75 mL/min.

PIELONEFRITI COMPLICATE

GRAVIDANZA

La gravidanza rappresenta una situazione in cui la PNA può rivelarsi particolarmente rischiosa: l'urocoltura in queste pazienti va quindi monitorizzata regolarmente.

La PNA in gravidanza, più frequente nel 2° trimestre (41), sembra associata a nulliparità ed età giovane (41).

Nello studio di Hill (42), i batteri più frequentemente riscontrati sono stati *Escherichia coli* (70%) e microorganismi gram-positivi, tra cui *Streptococchi beta-emolitici* (10%).

La RMN è un'indagine strumentale sicura e precisa nel differenziare la PNA da altre situazioni patologiche, come torsione dell'ovaio o dell'utero, appendicite, ascessi addominali, cisti ovariche (43).

Le donne in gravidanza con PNA devono essere ricoverate per essere sottoposte a idratazione e terapia antibiotica parenterale.

Il trattamento di scelta è rappresentato da amoxicillina o amoxicillina-clavulanico. I fluorochinolonici non devono essere utilizzati in gravidanza per il loro potenziale effetto teratogeno (11).

L'86% delle donne in gravidanza con PNA ha contrazioni uterine nella prima ora di avvio della terapia antibiotica e il 50% ne manifesta fino a 5 ore dopo (44).

Le recidive si verificano nel 25% dei casi: è quindi indispensabile un controllo mensile dell'urocoltura o una soppressione microbica con nitrofurantoina 100 mg/die fino a 4-6 settimane dopo il parto (41).

DIABETE

I soggetti diabetici sono predisposti alle infezioni urinarie per meccanismi non ancora ben noti. Geerlings (45) ha riportato un'aumentata colonizzazione vaginale da parte di *Escherichia coli* nelle donne affette da diabete. La colonizzazione potrebbe essere mediata da una maggiore aderenza dell'*Escherichia coli* alle

cellule dell'uroepitelio tramite le fimbrie o dovuta ad alterazione dell'escrezione di citochine e alterata risposta infiammatoria.

La PNA è 5-10 volte più frequente nei soggetti diabetici che in pazienti non diabetici in entrambi i sessi (46).

I microrganismi responsabili di PNA sono più spesso *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Clostridium* o *Candida*.

La gestione delle PNA è sostanzialmente la stessa che nei pazienti non diabetici (46).

I pazienti diabetici sono a maggior rischio di sviluppare pielonefrite enfisematosa, necrosi papillare e localizzazione metastatica dell'infezione (11).

La pielonefrite enfisematosa è un'infezione severa del parenchima renale e dei tessuti circostanti, con formazione di gas (47). La funzionalità dell'organo è in genere severamente compromessa. La nefrectomia è la scelta più opportuna quando sia possibile (47).

TRAPIANTO RENALE

La PNA è un evento frequente nei pazienti con trapianto renale.

Nella casistica di Giral (48) si è verificata nel 13% dei soggetti nel corso del loro follow-up. Studi istologici hanno mostrato una nefrite interstiziale con infiltrazione di polimorfonucleati nel 5% dei casi di 220 pazienti con trapianto renale, di cui il 63% aveva febbre (49).

L'infezione può essere contratta dal donatore o in fase perioperatoria. La risalita dei batteri è favorita da manovre strumentali, quali cateterismo vescicale, posizionamento di stent, cistoscopia, o dalla preesistenza di patologie come reflusso vescico-ureterale, neovescica, patologia del collo vescicale. Inoltre è favorita dall'immunodepressione e dall'infezione da Citomegalovirus, come ha dimostrato Giral in un'ampia casistica di 1387 pazienti (48), in cui l'infezione da Citomegalovirus è risultata l'unico fattore di rischio per PNA ad un'analisi multivariata.

Gli effetti dell'andamento a breve e lungo termine di PNA in reni trapiantati è stato studiato da Giral (48). Complessivamente la PNA non si è accompagnata ad un andamento sfavorevole a lungo termine. Tuttavia, ad un'analisi dettagliata, una PNA precoce (nei primi 3 mesi) ha rappresentato un fattore negativo per l'andamento del trapianto indipendentemente dagli episodi di rigetto. Non ci sono evidenze che segnali come quelli derivati da batteri nel contesto dell'organo trapiantato inizino un rigetto acuto o cronico, come era stato in precedenza ipotizzato (50).



Fig. 4 - Ascesso renale ad un esame TC.

ASCESSI

L'evoluzione ascessuale di una PNA è un evento possibile e poco prevedibile (Fig. 4). La letteratura non è molto ricca di informazioni su questa patologia.

Shu (51) ha caratterizzato l'evoluzione e il trattamento di 26 pazienti con ascessi renali e perirenali. Diciotto di questi pazienti sono stati trattati con drenaggio percutaneo o aspirazione in base alla dimensione dell'ascesso. Il 66.7% aveva una coltura positiva del liquido drenato. Nessun caso richiese un drenaggio a cielo aperto, una nefrectomia o il posizionamento di una nefrostomia. Ad un follow-up di 10 mesi tutti i pazienti tranne uno avevano ottenuto una risoluzione radiografica completa.

Un'indicazione all'approccio terapeutico è stata data da Siegel (52). La sola terapia antibiotica risolve quasi il 100% degli ascessi di dimensioni <3 cm e il 92% di quelli tra 3 e 5 cm. Ascessi del diametro >5 cm richiedono il drenaggio percutaneo nel 33% dei casi e un drenaggio chirurgico aperto nel 37% dei casi.

Gli ascessi perirenali possono essere dovuti a batteri gram-negativi enterici e a volte a cocchi gram-positivi. Nel 25% dei casi sono presenti più specie batteriche, e raramente anche miceti, soprattutto *Candida spp.*

È opportuno valutare il drenaggio (52).

Nella nostra casistica abbiamo rilevato ascessi in 34/152 pazienti (22.3% dei pazienti sottoposti a TC). Analizzando le caratteristiche cliniche dei pazienti con ascessi rispetto a quelle di soggetti con PNA semplice (Tab. VI), non sono emerse differenze significative per quanto riguarda presenza di fattori predisponenti, durata della febbre, valore della massima temperatura raggiunta, entità o durata della leucocitosi, entità della PCR all'esordio o dopo 20 giorni. I pazienti con ascessi hanno avuto ricoveri di più lunga durata.

TABELLA VI - PARAGONE TRA PAZIENTI CON E SENZA ASCESSI NELLA CASISTICA DELL'OSPEDALE S. G. BOSCO DI TORINO

	ASCESSI	NON ASCESSI	
Fattori predisponenti	9/34	29/118	n.s.
Durata febbre (giorni)	5.5	5.0	n.s.
Temperatura (°C)	39.2	39.9	n.s.
Leucociti (10 ³ /µL)	17.2	14.9	n.s.
Durata leucocitosi (giorni)	4.9	5.1	n.s.
Leucocituria (%) (>10 GB/hmf)	57.5	55.3	n.s.
PCR (mg/dL)	12.7	17.3	n.s.
PCR a 20 gg (mg/dL)	1.3	0.7	n.s.
Giornate di degenza	23.6	10.4	<0.0005

TEST DI VERIFICA

6) La diagnosi di ascesso si può porre:

- Clinicamente
- Con i dati di laboratorio (leucociti e PCR)
- Con la TC
- Con la scintigrafia
- Con l'ETG.

RIASSUNTO

La pielonefrite acuta (PNA) è una patologia frequente e talvolta grave ed è responsabile di più di 100.000 ricoveri all'anno in USA.

L'eziologia è prevalentemente dovuta a *E. coli*. I fattori di rischio includono l'attività sessuale, la predispo-

sizione genetica, l'età avanzata e la strumentazione urinaria. La correlazione esatta tra PNA e reflusso vescico-ureterale non è stata definita.

La diagnosi di PNA può essere posta clinicamente, ma TC e RMN permettono una migliore definizione e l'evidenza di ascessi.

I casi più gravi dovrebbero essere trattati con un fluorchinolone o con una cefalosporina ad ampio spettro associata o no ad un aminoglicoside. Il trattamento dovrebbe durare almeno 10 giorni.

L'evoluzione a lungo termine non è ancora conosciuta, sebbene sia stata riportata la formazione di cicatrici corticali o lo sviluppo di macroalbuminuria o di insufficienza renale.

Gravidanza, diabete e trapianto renale rappresentano condizioni in cui la PNA può essere particolarmente severa.

La formazione di ascessi è sottostimata e deve essere valutata con TC o RMN. Gli ascessi richiedono un drenaggio solo se di grandi dimensioni.

BIBLIOGRAFIA

- 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.
- Zaontz MR, Pahira JJ, Wolfman M, Gargurevich AJ, Zeman RK. Acute focal bacterial nephritis: a systematic approach to diagnosis and treatment. *J Urol* 1985; 133: 752-7.
- Rosenfield AT, Glickman MG, Taylor KJ, Crade M, Hodson J. Acute focal bacterial nephritis (acute lobar nephronia). *Radiology* 1979; 132: 553-61.
- Kumar PD, Brown LA. Focal bacterial nephritis (lobar nephronia) presenting as renal mass. *Am J Med Sci* 2000; 320: 209-11.
- Carson G, Naber KG. Role of fluorquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs* 2004; 64: 1359-73.
- Kalyanakrishnan Ramakrishnan K, Schedi DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Family Physician* 2005; 71: 933-42.
- Brown P, Ki M, Foxman B. Acute pyelonephritis among adults: cost of illness and considerations for the economic evaluation of therapy. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 1123-42.
- Ki M, Park T, Choi B, Foxman B. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997-1999. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 985-93.
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med* 2005; 142: 20-7.
- Efstathiou SF, Pefanis AV, Tsioulos DI, et al. Acute pyelonephritis in adults: prediction of mortality and failure of treatment. *Arch Int*

- Med 2003; 163: 1206-12.
11. Bass PF, Jarvis JA, Mitchell CK. Urinary tract infections. *Prim Care* 2003; 30: 41-61.
 12. Christensen M, Jepsen OB. Reduced rates of hospital-acquired UTI in medical patients. Prevalence surveys indicate effects of active infection control programmes. *J Hosp Infect* 2001; 47: 36-40.
 13. 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.
 14. Korzets Z, Plotkin E, Bernheim J, Zissin R. The clinical spectrum of acute renal infarction. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 781-4.
 15. Wallin L, Bajc M. Typical technetium dimercaptosuccinic acid distribution patterns in acute pyelonephritis. *Acta Paediatr* 1993; 82: 1061-5.
 16. Majd M, Rushton HD, Jantusch B, Widermand BL. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr* 1991; 119: 578-85.
 17. Choi YD, Yang WJ, Do SH, Kim DS, Lee HY, Kim JH. Vesicoureteral reflux in adult women with uncomplicated acute pyelonephritis. *Urology* 2005; 66: 55-8.
 18. Manunta A, Patard JJ, Guille F, Moussa MA, Morin G, Guiraud P, Lobel B. J. Recurrent pyelonephritis without vesicoureteral reflux: is there a role for an antireflux procedure? *Endourol* 2001; 15: 707-10.
 19. Rubini RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and Food and Drug Administration. Clin Infect Dis* 1992; 15: S216-227.
 20. Velasco M, Martinez JA, Moreno-Martinez A, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, et al. Blood culture for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary? *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1127-30.
 21. Chen Y, Nitzan O, Saliba W, Chazan B, Colodner R, Raz R. Are blood cultures necessary in the management of women with complicated pyelonephritis? *J Infect* 2006 Jan 20 [Epub ahead of print].
 22. Miller O 2d, Hemphill RR. Urinary tract infection and pyelonephritis. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19: 655-74.
 23. Kavashima A, Le Roy AJ. Radiologic evaluation of patients with renal infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 433-56.
 24. Roberts JA. Management of patients with infectious diseases in an emergency department observation unit. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19: 187-207.
 25. Majd M, Nussbaum Blask AR, Markle BM, et al. Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with ^{99m}Tc-DMSA, SPECT, spiral CT, MR imaging, and power Doppler US in an experimental pig model. *Radiology* 2001; 218: 101-8.
 26. Warren JW, Warren JW, Abrutyn E, et al. Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745-58.
 27. Bergeron MG. Treatment of pyelonephritis in adults. *Med North Am* 1995; 79: 619-49.
 28. Behr MA, Drummond R, Libman MD, Delaney JS, Dylewski JS. Fever duration in hospitalized acute pyelonephritis patients. *Am J Med* 1996; 101: 277-80.
 29. Lipsky BA. Prostatitis and urinary tract infection in men: what's new, what's true? *Am J Med* 1999; 106: 327-34.
 30. Raz R, Sakran W, Chazan B, Colodner R, Kunin C. Long-term follow-up of women hospitalized for acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1014-20.
 31. Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994; 70: 111-5.
 32. Rushton HG, Majd M, Jantusch B, Widermand BL, Belman AB. Pyelonephritis in male infants: how important is the foreskin? *J Urol* 1992; 147: 1327-32.
 33. Fraser IR, Birch D, Fairley KF, John S, Lichtenstein M, Tress B, Kincaid-Smith PS. A prospective study of cortical scarring in acute febrile pyelonephritis in adults: clinical and bacteriological characteristics. *Clin Nephrol* 1995; 43: 159-64.
 34. Cotton SA, Gbadegesin RA, Williams S, Brenchley PE, Webb NJ. Role of TGF-beta1 in renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. *Kidney Int* 2002; 61: 61-7.
 35. Gbadegesin RA, Cotton SA, Watson L, Brenchley PE, Webb NJ. Association between ICAM-1 Gly-Arg polymorphism and renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. *Int J Immunogenet* 2006; 33: 49-53.
 36. Bates JM, Raffi HM, Prasad L, Mascarenhas R, Laszik Z, Maeda N, Hultgre SJ, Kumar S. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004; 65: 791-7.
 37. Saemann MD, Weichert T, Horl WH, Zlbinger GJ. Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 227-35.
 38. Pohl HG, Rushton HG, Park JS, Chandra R, Majd M. Adjunctive oral corticosteroids reduce renal scarring: the piglet model of reflux and acute experimental pyelonephritis. *J Urol* 1999; 162: 815-20.
 39. Huang A, Palmer LS, Hom D, Anderson AE, Kushner L, Franco I. Ibuprofen combined with antibiotics suppresses renal scarring due to ascending pyelonephritis in rats. *J Urol* 1999; 162: 1396-8.
 40. Khalil A, Tullus K, Bakhiet M, Burman LG, Jaremko G, Brauner A. Angiotensin II type 1 receptor antagonist (losartan) down-regulates transforming growth factor-beta in experimental acute pyelonephritis. *J Urol* 2000; 164: 186-91.
 41. Wing DA. Pyelonephritis. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 515-26.
 42. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 18-23.
 43. Birchard KR, Brown MA, Hyslop WB, Firat Z, Semelka RC. MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 452-8.
 44. Graham JM, Oshiro BT, Blanco JD, Magee P. Uterine contractions after antibiotic therapy for pyelonephritis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 577-80.
 45. Geerlings SE, Meiland R, van Lith EC, Brouwer EC, Gastra W, Hoepelman AI. Adherence of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cells: more in diabetic women than in control subjects. *Diabetes Care* 2002; 25: 1405-9.
 46. Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 287-92.
 47. Abdul-Halim H, Kehinde EO, Abdeen S, Lashin I, Al-Hunayan AA, Al-Awadi KA. Severe emphysematous pyelonephritis in diabetic patients: diagnosis and aspects of surgical management. *Urol Int* 2005; 75: 123-8.
 48. Giral M, Pascuariello G, Karam G, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int* 2002; 61: 1880-6.
 49. de Castro MC, Saldanha LB, Nahas W, et al. Post-transplant neutrophilic interstitial nephritis-an important cause of graft dysfunction. *Transpl Int* 1998; 11 (Suppl 1): S144-6.
 50. Audard V, Amor M, Desvieux D, et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. *Transplantation* 2005; 80: 1128-30.
 51. Shu T, Green JM, Orihuela E. Renal and perirenal abscesses in patients with otherwise anatomically normal urinary tracts. *J Urol* 2004; 172: 148-50.
 52. Siegel JF, Smith A, Moldwin R. Minimally invasive treatment of renal abscess. *J Urol* 1996; 155: 52-5.