

EMERGENȚA INFECȚIILOR COMUNITARE ASOCIATE CU MRSA

The emergence of communitary infections associated with MRSA

Șef Lucr. Dr. Carmen Chiriac

Clinica Boli Infecțioase 1, UMF Tg. Mureș

REZUMAT

Epidemiologic, MRSA dobândit în comunitate (CA-MRSA) este dificil de diferențiat de MRSA asociat asistenței medicale (HA-MRSA). CA-MRSA se poate răspândi și în spitale. Analiza moleculară (PFGE – pulsed field gel electrophoresis, MLST – multilocus sequence typing) relevă diferențierea fenotipică și genotipică dintre tulpinile de MRSA izolate în comunitate și cele nosocomiale.

Cuvinte cheie: MRSA, fenotip, nosocomial

ABSTRACT

Epidemiologically, community-associated MRSA (CA - MRSA) is difficult to differentiate from healthcare-associated MRSA (HA-MRSA). CA-MRSA may spread in hospitals. Molecular analysis (PFGE – pulsed field gel electrophoresis, MLST – multilocus sequence typing) points out the fenotipic and genotipic difference between the MRSA stems isolated in the community and the nosocomial ones.

Key words: MRSA, phenotype, nosocomial

Staphylococcus aureus, coc Gram pozitiv, a fost descoperit în 1880. Este, nepretențios nutritiv, cultivabil pe majoritatea mediilor uzuale, coloniizează fosele nazale, colonul, de unde contaminează frecvent tegumentele, constituind specia asociată frecvent cu infecții ale pielii și anexelor sale. Patologia creața de *Staphylococcus aureus* este foarte variată, infecții ale tegumentelor: foliculite, furuncule, carbuncul, celulita, dar și manifestări clinice severe: sepsis, șoc toxic, sindromul pielii opărite osteomielita, endocardita, infecții genito-urinare. (1,2,3,10)

Aceste boli se însoțesc de eliminarea de stafilococi patogeni în mediul înconjurător, prezentând un pronunțat caracter de transmisibilitate, necesitând măsuri riguroase de profilaxie.

Până la introducerea penicilinei, mortalitatea prin infecții cu *Staphylococcus aureus*, era în jur de 80% dintre cazuri. (9,10)

Din anul 1940, infecțiile cu *Staphylococcus aureus* au început să fie tratate cu Penicilina, dar la scurt timp, în 1942, s-au izolat primele tulpini rezistente la acest antibiotic, prin achiziția unei plasmide care codifică penicilinaza.

În 1961, după introducerea în terapie a metilicilinei, s-a izolat prima tulpină de

Staphylococcus aureus metilicilino-rezistent (MRSA). (9,10)

Rezistența *S.aureus* la metilicilina este cauzată de prezența unei gene denumită *mecA*, care codifică sinteza unei penicilin-binding protein (PBP)_{2a}, ce protejează sinteza peptidoglic anului și a peretelui celular bacterian față de acțiunea antibioticelor.

β -lactamice. Gena *mecA* este localizată pe un element genetic mobil, *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SCC*mec*). S-au identificat cinci tipuri de SCC*mec* (I-V). Fiecare element poartă gene de rezistență la antibiotice β -lactamice, sau non β -lactamice (tipul II și III, gena *mecV* – rezistență la vancomicina). (7,9,11)

Din 1980, MRSA a devenit epidemic în spitale, astfel încât actualmente constituie forma dominantă în etiologia infecțiilor stafilococice în majoritatea spitalelor din toată lumea. Este agentul patogen cel mai frecvent al infecțiilor nosocomiale, această variantă fiind denumită *Staphylococcus aureus* metilicilino-rezistent asociat asistenței medicale (Health Aquired Methicilin Rezistant *Staphylococcus aureus*: HA-MRSA). (2,3,4,13)

Factorii de risc care favorizează infecțiile cu HA-MRSA (bacteriemii, pneumonii, infecții ale plagilor) sunt: (3,6,11,13)

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Carmen Chiriac, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gh. Marinescu, Nr. 38, Târgu Mureș, Cod poștal 540000

- Spitalizările prelungite în unitățile de terapie intensivă
- Expunerea prealabilă, la terapii antibacteriene multiple, prelungite
- Proceduri medicale invazive
- Terenul imunodeprimat
- Dispozitive intravasculare
- Plăgi deschise

Incidența infecțiilor nosocomiale cu HA-MRSA variază de la o zonă geografică la alta, numeroase clone de MRSA se diseminează universal. În Europa, se remarcă o creștere a bacteremiilor cu >20%, în intervalul 1999-2002. În Grecia s-au înregistrat 44% cazuri, în Islanda 0,5% cazuri, în Germania 25% cazuri. Există și țări în care s-a reușit menținerea unei rate stabile, <3%, cum este Olanda. Aderarea consecventă la strategia „search and destroy” care presupune depistarea pacienților, personalului medical purtători de MRSA, izolarea și tratamentul acestora, respectarea riguroasă a procedurilor de dezinfecție, a contribuit la prevalența scăzută a MRSA nosocomial. (12,17)

Plasticitatea biologică deosebită a stafilococului a generat emergența unei tulpini noi de MRSA, care poate fi achiziționată în comunitate, de pacienți ne expuși la factori de risc nosocomiali. (2,3,4,5)

În 1982, în SUA, s-au raportat primele infecții cu MRSA la pacienți nespitalizați, consumatori de droguri injectabile. În următorii ani s-au descris infecții cu aceleași tulpini MRSA, la populația din Vestul Australiei, Polinesia și populația pediatrică din Sudul SUA. În 1999, CDC a raportat patru decese la copii care au dezvoltat infecții severe cu MRSA dobândit în comunitate. (3,16)

Această tulpină, denumită *MRSA comunitar – Community Acquired – MRSA* (CA-MRSA) a deschis o nouă eră a epidemiologiei și patologiei infecțiilor stafilococice.

EVOLUȚIA MRSA (3)

MRSA comunitar (CA-MRSA)

Epidemiologic, MRSA dobândit în comunitate (CA-MRSA) este dificil de diferențiat de MRSA asociat asistenței medicale (HA-MRSA). CA-MRSA se poate răspândi și în spitale „efectul ping-pong”. Analiza moleculară (PFGE – pulsed field gel electrophoresis, MLST – multilocus sequence typing) relevă diferențierea fenotipică și genotipică dintre tulpinile de MRSA izolate în comunitate și cele nosocomiale. Această diferențiere constă nu

numai în expresia diferită a paternului de rezistență la betalactamine a CA-MRSA, în contrast cu multidrog rezistentă tulpinilor MRSA nosocomiale. (7,8)

Majoritatea tulpinilor comunitare produc **leucocidina Panton-Valentine** (PVL) un factor particular de virulență și invazie, compus din două subunități proteice distincte, codificate de două gene adiacente. Acționează asupra neutrofilelor și macrofagelor, determinând formarea de pori heptamerici care distrug membrana leucocitelor. Tulpinile purtătoare de PVL sunt capabile să dezvolte infecții severe, recurente ale tegumentelor și țesutului subcutanat, sau pneumonia severă necrozantă cu evoluție rapid fatală, la persoane imunocompetente. (7,11,13,16)

EPIDEMIOLOGIE

Tehnicile de diagnostic molecular, PFGE, confirmă asocierea între caseta cromosomală tip IV (*SCCmecIV*) și CA-MRSA, care codifică producția PVL.

În SUA, clona CA-MRSA dominantă este USA300, caracterizată printr-un pattern PFGE particular, *SCCmec tipIV*, izolată de la pacienți cu infecții ale pielii și anexelor sale.

Prevalența CA-MRSA în Europa este diversă. Deși rata HA-MRSA este foarte înaltă în Anglia și țările din bazinul mediteranean, CA-MRSA a fost frecvent izolat în țările din nordul și centrul Europei, încă din anul 1990.

Genotipul predominant este CC80-*SCCmecIV*, în țări ca: Danemarca, Suedia, Norvegia, Olanda, Germania, Anglia, Franța, Elveția. Un alt genotip dominant este CC8-*SCCmec IV*, derivat al clonei USA300, emergent din anul 2003, răspândit în Franța, Spania, Grecia, Danemarca. (12)

Se emite ipoteza emergenței MRSA în comunitate prin derivație dintr-un nosocomial în mod particular de la indivizi cu factor de risc tradițional cu MRSA. Indiferent de origine, dezvoltarea rezervorului de MRSA în comunitate deschide noi provocări privind controlul și tratamentul infecțiilor cu MRSA. (3,6)

Stricto-sensum CA-MRSA se distinge prin următoarele caracteristici:

1. absența fenotipului multidrog-rezistență
2. prezența exotoxinei PVL
3. tipul IV *SCCmec*
4. diferențiere moleculară, genotipică, fenotipică față de tulpinile nosocomiale
5. paternul de susceptibilitate antimicrobiană dinamic și variabil, de la o regiune geografică la alta.

Caracteristici ale CA-MRSA comparativ cu HA-MRSA (6)

Grupe de risc	Copiii, sportivi, recurți, anumite categorii etnice, americani, locuitori insulelor Pacificului, consumatori de droguri injectabile, homosexuali.	Pacienți cu diabet zaharat, dializă, spitalizări prelungite, pacienții din secție de terapie intensivă, pacienți cu catetere intravasculare
Tipul SCC	Tip IV	Tip I, II, III
Rezistență antibacteriană	Rezistență la betalactamine	Multidrog rezistență
Toxina PVL	Frecvența	Rară
Sindroame clinice	Infecții ale pielii și țesutului subcutanat, pneumonie necrotică, fasciita necrozantă	Pneumonia nosocomială, infecțiile de tracturinar nosocomiale, sepsis suprainfecției nosocomiale

GRUPE DE RISC

Incidența CA-MRSA variază de la o regiune geografică la alta se corelează cu vârsta, se raportează incidența crescută a infecțiilor cu CA-MRSA la copii și tineri în special la persoane care traiesc în comunități aglomerate cu igienă precară. Există și anumite grupuri etnice la care s-au descris epidemii asociate cu CA-MRSA: nativi americani, nativi ai arhipelagului Pacific și Alaska.

Epidemii datorate infecțiilor cu tulpini de MRSA comunitare evoluează mai frecvent la anumite categorii de risc:

- Indivizi care conviețuiesc în spații aglomerate, închise (cazarmi, azile de bătrâni, centre de zi pentru copii)
- Populația ocrotită în adăposturi după cataclisme naturale
- Recipienții de tatuaje
- Homosexuali
- Sportivi

Factori de risc: contact interuman, tegument-tegument, compromiterea integrității tegumentelor și mucoaselor, igienă precară, status socio-economic scăzut.

Transmiterea CA-MRSA se poate realiza și intrafamilial. (1,3,4,5,6)

MANIFESTĂRI CLINICE**Infecții ale tegumentelor și țesutului subcutant**

În Statele Unite CA-MRSA a fost identificat cel mai frecvent în infecții ale tegumentelor și țesutului subcutanat: furunculoze, abcese cutanate, celulite. Furunculoza recurentă cu potențial de transmisibilitate intrafamilială este de asemenea frecventă. Ca o particularitate care sugerează, etiologia cu CA-MRSA este leziunea cutantă cu caracter necrotic confundată cu înțepătura de păianjen, cu potențial evolutiv sever până la tabloul de fasciita necrozantă tip II, descrisă ca o gangrenă a tegumentului și țesutului subcutanat

cu progresie până la fascia. (3,5,6.) Tipul I de fasciită se caracterizează prin spectrul etiologic care implică bacterii anaerobe și mai rar bacterii facultativ anaerobe sau aroabe. În etiologia tipului II responsabil este streptococcus beta hemolitic grup A în combinație cu alte microorganisme cel mai frecvent stafilococcus aureus. Într-un studiu efectuat în Taiwan pe un lot de 53 pacienți diagnosticați cu fasciita necrozantă, în perioada ianuarie 2001-2005, autorii remarcă implicarea etiologică monomicrobială a stafilococului aureus într-un procent de 37,7% . Din cele 20 de tulpini de S aureus izolate 12 erau MRSA. La 7 tulpini au fost identificate caracteristicile CA-MRSA – PVL pozitiv. Sensibilitatea antibacteriană largă cu excepția betalactaminelor a determinat evoluția favorabilă (tratament chirurgical adecvat și antibiotice glicopeptide). (15)

Susceptibilitatea la antibiotice a clonei americane de MRSA (USA 300) relevă sensibilitate 100% la Cotrimoxazol și Rifampicina, 95% la Clindamicina, 92% Tetraciclina; sensibilitatea la chinolone este în jur de 60%; pentru macrolide s-au izolat numai 6% tulpini sensibile. (3)

Managementul infecțiilor acute cutanate și ale țesutului celular subcutanat (recomandări CDC) (3,17)

1. suspiciunea etiologiei cu CA-MRSA a leziunilor cutanate cu aspect de „înțepătură de păianjen“
2. realizarea de culturi de la nivelul plăgii pentru testarea sensibilității antibacteriene și caracterizarea profilului genetic al tulpinii izolate;
3. incizie, drenaj, urmate de practicile standard de management al plăgilor
4. utilizarea unei terapii empirice antibacteriene, excludând antibioticele betalactamice;
5. respectarea precauțiilor universale privind controlul infecțiilor nosocomiale;
6. educația.

Terapia empirică antimicrobiană recomandată în infecții cutanate produse verosimil de CA-MRSA

1. infecție suspectă: doxiciclină, tetraciclină, clindamicină
2. infecție severă: vancomicină sau linezolid, antibiotice topice: mupirocin

PNEUMONIA NECROZANTĂ

Evoluează cu tablou clinic care inițial conturează suspiciunea de gripă. Se manifestă la pacienți fără antecedente de boală, copii și adulți tineri cu febră înaltă (39°C), frecvența respiratorie peste 40 respirații/minut, tahicardie, peste 140 bătăi/minut, hipotensiune, hemoptizie. Examenul sputei relevă paucitatea neutrofilelor, prezența de hematii, asociate cu leucopenie severă. (14)

Investigațiile radiologice evidențiază infiltrate alveolare multilobulare. Inițial imaginea radiologică pulmonară este necaracteristică, mimează o bronșită acută. Leziunile se dezvoltă rapid cu apariția unor opacități multiple cu diametrul < 3 cm și cu formarea ulterioară de cavități. Evoluează sever cu infiltrate multilobare și necroză pulmonară cu mortalitate peste 25%. (3)

MRSA izolat din sputa pacienților cu pneumonie necrozantă, diagnosticat prin metode de genotipare, era purtător de SCC tip IV, PVL pozitiv.

Recent, CDC analizând 10 cazuri de pneumonie necrozantă la tineri cu vârsta medie de 18 ani, anterior sănătoși, internați inițial pentru suspiciunea de gripă, constată evoluția severă, cu mortalitate ridicată (6 decese). Durata medie de supraviețuire de la debutul simptomatologiei a fost de 3,5 zile. În toate cazurile s-a izolat MRSA. Tehnici de biologie moleculară au stabilit că MRSA era purtător de SCCmec tip IV care codifică cele 2 subunități proteice ale leucocidinei Panton-Valentine (3)

TRATAMENT

Tratament antibacterian empiric pentru infecțiile tegumentelor și țesutului subcutanat se adresează în principal etiologiei cu MRSA. Dacă se suspectează CA-MRSA terapia empirică antibacteriană este recomandată la pacienții cu abcese, celulite, infecții sistemice. Terapia antibacteriană este asociată cu incizie, drenaj, precedată de cultura bacteriană. Pentru pacienții adulți tratamentul antibacterian recomandat este unul din urmă-

toarele: trimetoprin- sulfametoxazol, minociclina, doxiciclină, clindamicina.

Clindamicina un antibiotic bacteriostatic care inhibă sinteza proteinelor prin legarea de subunitatea 50S ribozomală este benefică în tratamentul sindroamelor bacteriene mediate de toxine (sindromul socului toxic streptococic, fasciita necrozantă). Un efect similar, benefic, îl are și în infecțiile cu MRSA- PVL pozitiv. (18)

În ultimii ani se remarcă ineficiența terapiei cu Clindamicina în infecțiile cu MRSA-PVL pozitiv datorită apariției fenomenului de rezistență inductibilă evidențiată prin efectuarea Dtest.

În studiul lui Farrel și colaboratorii în perioada 2003-2005 se remarcă prevalența crescută a rezistenței inductibile la Clindamicina a clonelor de CA-MRSA din Europa (Germania, Italia, Spania, Franța, Anglia).

Pacienții cu infecții severe cutanate și ale țesutului subcutanat cu simptome sistemice și care necesită spitalizare pot beneficia de tratament parenteral antibacterian. Vancomicina rămâne agentul terapeutic inițial pentru toate infecțiile severe cutanate în care se suspectează implicarea MRSA. (4,10,13,14)

Linezolidul poate fi de asemenea utilizat în unele infecții severe cutanate cu CA-MRSA. Creșterea rezistenței CA-MRSA a fluorochinolone nu le recomandă ca agenți de primă linie în terapia empirică.

Daptomycina și quinupristin-dalfopristin sunt active anti MRSA, eficiente în terapia infecțiilor tegumentare și a țesutului subcutanat.

Durata terapiei este de 7-14 zile în cazuri severe tratamentul poate dura 14 zile sau mai mult.

Pneumonia cu CA-MRSA mai puțin comună decât infecțiile cutanate comunitare este cu potențial sever și cu rată înaltă de mortalitate. Opțiunile terapeutice sunt limitate. Tradițional s-a utilizat Vancomicina dar dozele uzuale nu realizează concentrații intra-alveolare adecvate. Clindamicina și linezolidul scad producția de toxina PVL. S-au utilizat asocieri variate de clindamicină cu linezolid, rifampicină și cotrimoxazol cu rezultate variabile. Linezolidul, este mai frecvent utilizat, dar din păcate prognosticul acestor pneumonii necrozante este rezervat, evoluția fulminantă spre deces fiind corelată cu virulența tulpinilor de stafilococ-PVL pozitive. Administrarea de imunoglobuline intravenoase, care neutralizează toxina PVL in vitro au relevanță clinică nedefinită.

CONCLUZII

- Există în prezent un interes deosebit în elaborarea unor strategii de luptă împotriva emergenței infecțiilor cu CA-MRSA.
- Educația cadrelor medicale și a populației privind respectarea măsurilor adecvate de igienă pot constitui strategii de prevenire a epidemiei cu infecție CA-MRSA.
- Informarea medicilor privind tratamentul infecțiilor cutanate cu CA-MRSA cu respectarea ghidurilor (tratamentul corect a plagilor inciziei, drenaj, pansamente, oncluzie).
- Strategii de decolonizare a tegumentelor și mucoaselor includ variate combinații de antibiotice sistemice: trimetropin-cotrimoxazol, tetracicline sau clindamicina asociate cu rifampicina, unguent nazal cu mupirocin, soluție cu clor hexidin, cu rezervă ca Rifampicina, deși induce eradicarea temporară a portajului nazal de stafilococ, nu poate fi utilizată în monoterapie deoarece induce rezistența rapid emergentă.
- MRSA comunitar cauzează morbiditate și mortalitate la persoane sănătoase. Constituie o urgență epidemiologică, o problemă medicală reală și nu numai un eveniment media.

BIBLIOGRAFIE

1. Chini V, Sdougkos G, Papanastasiou DA, Christodoulou G, Garantziotou D, Vris A, Dimitracopoulos G, Spiliopoulou I – „Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* producing Pantone – Valentine leukocidin: a cause of acute osteomyelitis in children”; *ECCMID 07*, Abstract 0269
2. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnson Cp – „Severe community – onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Pantone – Valentine leukocidingenes”. *Clin Infect Dis*. 2005 1;40 (9): 1376-8.
3. Verena Schneider – Lindner, Delaney JA, Sandra Dial, Andre Dascal, Samy Suissa – “Antimicrobial Drugs and Community – acquired Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*, United Kingdom”; *Emerging Infectious Diseases*, www.cdc.gov/eid 2007, 13,7:994-1000
4. Monina Klevens R., DDS, Melissa A. Morrison, Joelle Nadle – “Invasive Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States”. *JAMA*, 2007; 298:1763-1771
5. Demling R, Barbara Waterhouse – “The Increasing problem of Wound Bacterial Burden and Infection in Acute and Chronic Soft – Tissue Wounds Caused by Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus*.” *Journal Of Burns and Wounds*, 2007, 7: 87-97.
6. Monecke S, Slickers P, Ellington MJ, Kearns AM, Ehrlich R – „High diversity of Pantone – Valentine leukocidin – positive, methicillin – susceptible isolates of *Staphylococcus aureus* and implications for the evolution of community-associated methicillin-resistant. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1157-1164
7. Belkum van A, Tassios TP, Dijkshoorn L, Haeggman S, Cookson B, Fry NK, Fussing V, Green J, Feil E, Germer-Smidt P – Brisse and Struelens M. for the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study Group on Epidemiological markers (ESGEM), “Guide for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology”
8. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE – „The molecular evolution of methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*”. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:222-235
9. MacKenzie FM, Bruce J, Struelens MJ, Goossens H, Mollison J, Gould IM – of the ARPAC Steering Group, „Antimicrobial drug use and infection control practices associated with the prevalence of methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* in European hospitals” *Clin Microbiol Infect* 2007;13:269-276
10. Rozgonyi F, Kocsis E, Kristof K, Nagy K – Is MRSA more virulent than MSSA? *Clin Microbiol Infect* 2007;13:843-845
11. Dominguez MA – Emergence and dissemination of community-acquired methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, Abstract ECCMID08_S22
12. Kowalski TD, Barbari E, Osmon D – Epidemiology, treatment, and prevention of Community- Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Mayo Clin Proc*.2005;80(9):1201-1208.
13. Vayalmukal J, Whittingham H, Vanderkooi O et al – Necrotizing pneumonia and septic shock: suspecting CA-MRSA in patient presenting to Canadian Emergency Departments. *Can J Emerg Med* 2007;9(4):300-3
14. Yu-Tsung Lee, Jung-Chung Lin, Ning-Chi Wang, et al – Necrotizing fasciitis in a medical center in northern Taiwan: emergence of Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007;40:335-34
15. Nathwani D, Marina Morgan, Masterton R.G. et al – Guidelines for UK practice for diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2008;61(5):976-994.
16. Tenover F – Community Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*: hypervirulent or just hype? – Abstract ECCMID08_K172
17. Larsen AR, Stegger M, et al – Emergence and Dissemination of the Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* – USA300 clone in Denmark (200-2005) – *Eurosurveillance*, 2007; 12: 22-24
18. Farrell D, Shackolth J, et al – High Prevalence of Inducible Clindamycin Resistance among community – associated Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007; 5: 1733-1316