

CLOSTRIDIUM DIFFICILE – ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Clostridium difficile – etiology and epidemiology

Asist. Univ. Drd. Silviu Epuran¹, Șef Lucr. Dr. Elena Rusu¹, Dr. Adriana Sbarcea²,
Asist. Univ. Dr. Simona Mușat¹

¹Facultatea de Medicină, Universitatea „Titu Maiorescu“, București

²Laboratorul de Microbiologie, Spitalul „Dimitrie Gerota“, București

REZUMAT

Clostridium difficile este un bacil Gram pozitiv mobil, anaerob, prezent în mod obișnuit în flora bacteriană a colonului la mai mult de 50% dintre copii sub un an, procentul reducându-se la aproximativ 3% la adulți. La om această bacterie produce diareea asociată tratamentului cu antibiotice și colita pseudomembranoasă care apar la câteva zile de la începerea unui tratament cu antibiotice sau antineoplazice, prin dezechilibrarea florei bacteriene normale și înmulțirea în lumenul colonului a tulpinei *Clostridium difficile* rezistente la antibioticul respectiv (ampicilina, amoxicilina, cefalosporinele, clindamicina metronidazolul și vancomicina). Principalii factori implicați în patogenitatea infecțiilor determinate de specia *Clostridium difficile* sunt: proveniența din flora naturală a organismului, deficiențe ale mecanismelor de apărare prin anticorpi, sistem complement, leucocite, polimorfonucleare, răspunsul imun mediat celular, sinergismul cu alte microorganisme, precum și elementele care duc la creșterea virulenței microorganismului (aderență, invazie, toxine, enzime și spori). Pentru evitarea enterocolitelor determinate de specia *Clostridium difficile* se recomandă limitarea administrării de lungă durată a antibioticelor care determină un dezechilibru al florei normale intestinale, precum și renunțarea promptă la medicamentul în cauză odată cu apariția primelor manifestări digestive. Aproximativ un sfert din persoanele care au prezentat infecții cauzate de specia *Clostridium difficile* se îmbolnăvesc din nou, fie pentru că infecția inițială nu a fost complet vindecată, fie pentru că vin în contact cu o nouă tulpină. Utilizarea probioticelor poate duce la prevenirea infecțiilor recurente cu specia *Clostridium difficile*.

Cuvinte cheie: *Clostridium difficile*, floră bacteriană intestinală, antibiotice

ABSTRACT

Clostridium difficile is a mobile, anaerobic Gram-positive bacillus which commonly is present in the colon bacterial flora in more than 50% of children under the age of one, and this percentage reduces to about 3% in adults. In human beings, this bacterium produces diarrhea associated with antibiotic treatment and with pseudomembranous colitis which occur within a few days the antibiotic treatment is initiated or in antineoplastic drugs, by unbalancing the normal bacterial flora and multiplication in the colon lumen of *Clostridium difficile* strains resistant to that antibiotic (ampicillin, amoxicillin, cephalosporins, clindamycin, metronidasol and vancomycin). The main factors involved in pathogenicity of infections determined by *Clostridium difficile* species are: origin from the natural body flora, deficiencies in the defence mechanisms through antibodies, complement system, leukocytes, polymorphonuclear, immediate cell immune response, synergy with other micro-organisms, as well as elements which lead to the increase of the micro-organism virulence (adherence, invasion, toxins, enzymes and spores). In order to avoid enterocolitis caused by *Clostridium difficile* species, it is recommended to limit the long-term administration of antibiotics which determine an unbalance of the normal intestinal flora as well as prompt renouncement to that medication once the first digestive symptoms occur. About a quarter of the persons who had infections caused by *Clostridium difficile* species relapse, either because the initial infection was not completely healed, or because they come in contact with a new strain. Usage of can lead to prophylaxis of recurrent infections with *Clostridium difficile* species.

Key words: *Clostridium difficile*, bacterial intestinal flora, antibiotics

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Drd. Silviu Epuran, Departamentul Preclinic, Facultatea de Medicină, Universitatea „Titu Maiorescu“,
Str. Gheorghe Petrașcu nr. 67A, Sector 3, București

E-mail: silviu_epuran@yahoo.com

INTRODUCERE

Clostridium difficile este un bacil Gram pozitiv mobil, anaerob, prezent în mod obișnuit în flora bacteriană a colonului la mai mult de 50% dintre copii sub un an, procentul reducându-se la aproximativ 3% la persoanele adulte. De asemenea, s-a descoperit și *Clostridium difficile* în natură pe sol, fân, la animalele domestice: bovine, cabaline, măgari, câini, pisici și rozătoare.

La om această bacterie produce diareea asociată tratamentului cu antibiotice și colita pseudomembranoasă. Diareea post-antibiotică și colita pseudomembranoasă, atribuite *Clostridium difficile*, apar la câteva zile de la începerea unui tratament cu antibiotice sau antineoplazice, prin dezechilibrarea florei bacteriene normale și înmulțirea în lumenul colonului a tulpinei *Clostridium difficile* rezistente la respectivul antibiotic (1). Prin eliberarea de toxine se produce o colită necrozantă cu formarea de pseudomembrane. Pseudomembranele au aspectul unor depozite gri, aderente, formate din țesut necrotic, celule inflamatorii și fibrină. Specia *Clostridium difficile* produce două tipuri de toxine: o enterotoxină (toxina A) care induce un răspuns inflamator lichidian și, în mai mică măsură, efect citopatic și o citotoxină (toxina B) ce are în principal efect citopatic. De asemenea, produce și o substanță care inhibă motilitatea intestinală.

ETIOLOGIE ȘI PREVENȚIE

Factorii de risc în apariția infecției cauzate de specia *Clostridium difficile* sunt: utilizarea antibioticelor cu spectru larg o perioadă mai îndelungată, vârsta pacienților de peste 65 de ani, chimioterapie, imunodeficiențe, diferite intervenții chirurgicale, boli inflamatorii intestinale precum și infecții determinate de specia *Clostridium difficile* în trecut. Boala poate fi declanșată de orice antibiotic sau de substanțe antineoplazice. Cel mai des incriminate sunt: ampicilina, amoxicilina și cefalosporinele, dar chiar și metronidazolul și vancomicina, care se utilizează în tratamentul bolii au fost implicate ca factori etiologici în unele cazuri. Clindamicina, primul antibiotic considerat a declanșa sindromul, este cel mai frecvent implicat în apariția lui. S-a observat, de asemenea, că tratamentul cu cefalosporine, urmat de penicilină, reprezintă cele mai obișnuite cauze în producerea enterocolitei determinată de *Clostridium difficile*. Manifestările clinice ale colitei pseudomembranoase asociată antibioticelor sunt variate, de la forme ușoare de diaree până la megacolon toxic sau chiar perforație intestinală. Diareea

este simptomul comun, o diaree apoasă, fără cantități mari de sânge sau mucus (2).

Prevenția generală se bazează pe evitarea traumatismelor și educația pentru sănătate – prin inițierea unor acțiuni educaționale și de instrucție a personalului medical privind reducerea riscului de diseminare și limitarea numărului de cazuri și a complicațiilor. Pentru evitarea enterocolitelor determinate de *Clostridium difficile* se recomandă limitarea administrării de lungă durată a antibioticelor care dezechilibrează flora normală digestivă, precum și renunțarea promptă la medicamentul în cauză la primele manifestări digestive semnalate (3). Rolul acțiunilor de supraveghere și control epidemiologic este acela de a identifica potențialele pericole pentru sănătatea pacienților și de a recomanda utilizarea antisepticelor și dezinfectantelor specifice unității spitalicești respective (4). Personalul medical poate contribui la eforturile susținute de limitare și control a infecțiilor cu *Clostridium difficile* prin următoarele mijloace.

- Respectarea cu strictețe a măsurilor de igienă a mâinilor, înainte și după fiecare contact cu un pacient. Deoarece infecțiile încrucișate (infecții transmise de la un pacient la altul, prin intermediul mâinilor murdare), au o pondere considerabilă în rândul infecțiilor nosocomiale, igienizarea corectă a mâinilor (apă, săpun, dezinfectant cutanat), reprezintă cel mai eficient mijloc de prevenire a îmbolnăvirilor. În toate secțiile de terapie intensivă, precum și în cadrul Blocului Operator, se recomandă utilizarea intensă a agenților de spălare a mâinilor ce conțin substanțe cu rol antiseptic. Se recomandă utilizarea soluțiilor antiseptice pentru spălarea mâinilor, înainte și după fiecare examinare clinică a unui pacient. În cazul în care există riscul de infecție cu *Clostridium difficile*, apa și săpunul sunt mult mai eficiente decât dezinfectantele pe bază de alcool, care pare a nu fi capabile să distrugă spori. Aceleași reguli trebuie respectate și de către vizitatori, în ceea ce privește igiena mâinilor (5).

- Instituirea unor măsuri prompte de izolare a pacienților infectați.

- Respectarea tuturor măsurilor de izolare impuse în unitatea spitalicească respectivă. Oamenii care sunt spitalizați din cauza unei infecții determinate de specia *Clostridium difficile* sau care sunt depistați cu *Clostridium difficile* trebuie să aibă cameră privată sau să stea în aceeași cameră cu cineva care are aceeași boală. Personalul spitalului și vizitatorii trebuie să poarte mănuși de unică folosință și halate în timp ce intră în acea cameră.

- Curățarea și dezinfecția suprafețelor. În orice centru de îngrijire medicală, toate suprafețele tre-

buie să fie atent dezinfectate cu un produs care conține clor sau cu un produs sporicid, deoarece sporiile bacteriei *Clostridium difficile* pot supraviețui produselor obișnuite de curățare care nu conțin clor.

- Utilizarea dispozitivelor și manevrelor invazive, doar acolo unde acestea sunt strict necesare, funcție de necesitățile clinice.
- Îndepărtarea tuturor dispozitivelor invazive sau minim invazive, atunci când acestea au devenit inutile din punct de vedere clinic.
- Limitarea profilaxiei antimicrobiene la perioada peri-operatorie.
- Selectarea cu mare atenție a antibioticelor și chimioterapicelor utilizate în regimurile terapeutice empirice.
- Utilizarea unei chimioterapii țintite odată cu identificarea agentului etiologic.
- Întreruperea antibioterapiei la momentul oportun.
- Evitarea unor greșeli de asepsie care se pot manifesta în timpul orelor de vizită la patul pacientului (exemplu: plasarea unor haine murdare în apropierea locului de inserție a unor catetere intravasculare).
- Sesizarea și raportarea rapidă a tuturor problemelor care apar în cadrul manevrelor de prevenire și control ale infecțiilor (exemplu: infecțiile de plagă chirurgicală, apărute după externarea pacientului).
- Supravegherea pacienților după întreruperea tratamentului medicamentos incriminat.
- Atenția instruire a pacienților și a familiilor lor în legătură cu măsurile de igienă personală și monitorizarea respectării acestora.

PROCESUL EPIDEMIOLOGIC

Sursa de agent patogen este reprezentată de omul care găzduiește la nivelul tractului gastro-intestinal *Clostridium difficile*. Transmiterea se poate realiza în două moduri. Modul direct este reprezentat prin transmiterea tulpinei *Clostridium difficile* între bolnavi și între aceștia și personalul medical cu

ocazia efectuării diferitelor prestații și în cadrul „modului de viață” specific serviciilor de asistență spitalicească sau de ambulatoriu cu aglomerări și codiții igienico-sanitare cu risc (6). Modul indirect este reprezentat de obiectele, inclusiv îmbrăcămintea, instrumentarul medico-sanitar, termometrele și mobilierul care constituie o cale importantă de transmitere. Evitarea contaminării obiectelor este dificil de realizat, dar în practică decontaminarea este relativ ușor de realizat. Măinile pot fi contaminate direct (inclusiv prin autocontaminare) sau indirect. Practicile medico-sanitare impun pentru decontaminarea mâinilor, pe lângă spălare cu apă și săpun, utilizarea unor antiseptice (7).

Receptivitatea pacienților la infecțiile determinate de specia *Clostridium difficile* apare în momentul în care se produce dezechilibrul relației dintre gazdă și bacterii (8). Organismul este receptiv la infecția cu aceste microorganisme atunci când barierele mucoase sau tegumentele sunt compromise printr-o intervenție chirurgicală, traumatism, tumoare, ischemie sau necroză, scăzând potențialele de oxido-reducere tisulare locale. Suplimentar scăderea rezistenței generale a organismului prin alcoolism, diabet zaharat, neoplazii, imunosupresie, angiopatii determină o receptivitate crescută la infecțiile cu *Clostridium difficile*.

Din punct de vedere epidemiologic, în țările cu standard socio-economic ridicat este caracteristică manifestarea sporadică.

CONCLUZIE

Pentru evitarea enterocolitelor determinate de specia *Clostridium difficile*, se recomandă limitarea administrării de lungă durată a antibioticelor care determina un dezechilibru al florei normale intestinale precum și renunțarea promptă la medicamentul în cauză odata cu apariția primelor manifestări digestive. Utilizarea probioticelor poate duce la prevenirea infecțiilor recurente cu specia *Clostridium difficile*.

BIBLIOGRAFIE

1. Pérez-Cobas A.E., Artacho A., Knecht H., et al. – Differential effects of antibiotic therapy on the structure and function of human gut microbiota. *PLoS One*. 2013;8(11):e80201.
2. Lenoir-Wijnkoop I., Nuijten M.J., Craig J., et al. – Nutrition economic evaluation of a probiotic in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Front Pharmacol*. 2014; 5:13.
3. Barsanti M.C., Woeltje K.F. – Infection prevention in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;3:703-25.
4. Khanna S., Pardi D.S. – Clostridium difficile infection: management strategies for a difficult disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2014;7(2):72-86.
5. Erik R. Dubberke, MD, MSPH, Dale N. Gerding – MD Rationale for Hand Hygiene Recommendations after Caring for a Patient with Clostridium difficile Infection, a compendium of Strategies to Prevent Healthcare – Associated Infections in Acute Care Hospitals 2011 Update.pdf
6. <http://www.shea-online.org/Portals/0/CDI%20hand%20hygiene%20Update.pdf>
7. Kuntz J.L., Johnson E.S., Raebel M.A., et al. – Epidemiology and healthcare costs of incident Clostridium difficile infections identified in the outpatient healthcare setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(10):1031-8.
8. Chitnis A.S., Holzbauer S.M., Belflower R.M., et al. – Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med*. 2013 Jul 22;173(14):1359-67.
9. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D., et al. – Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 31, 5: artical CD006095.