

S4.5

CASO CLINICO: COLITE DA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Frugoni S¹; Antoniotti N.²

¹ASP I.M.M.e.S.e P.A.T., Servizio di Medicina di Laboratorio, Via Trivulzio 15, - 20146 Milano.

²ASP I.M.M.e.S.e P.A.T., IV UOC Medicina Geriatrica, Via Trivulzio 15, - 20146 Milano.

Clostridium difficile (*Cd*) è noto quale principale agente responsabile di diarrea, colite e colite pseudomembranosa associate a terapia antibiotica, soprattutto in ambiente ospedaliero.

Anche i chemioterapici e altri effetti multifattoriali sono in grado di alterare o danneggiare l'equilibrio naturale della flora intestinale, spianando la via alla colonizzazione da parte di *Clostridium difficile*.

Caratteristica di *Cd* è di dar luogo alla formazione di due tossine: un'enterotossina (tossina A) e una citotossina (tossina B) quasi sempre coesistente.

Tra i produttori di una singola tossina, predomina nettamente il gruppo di quelli che inducono la formazione della sola tossina B.

La presenza di recettori specifici "attivi" sembra essere condizione essenziale per il realizzarsi del quadro clinico.

Dopo il legame con un recettore specifico dell'orletto a spazzola, la tossina determina modificazioni del citoscheletro con successiva morte cellulare e rilascio dei mediatori dell'infiammazione e di citochine con attivazione della chemiotassi neutrofila e danno cellulare.

Istologicamente si rivelano necrosi cellulare, ulcerazioni e formazione di pseudomembrane.

I sintomi solitamente iniziano durante una terapia antibiotica, ma in 1/3 dei casi possono comparire da 1 a 10 giorni o più, dopo che il trattamento è stato sospeso.

Pertanto la diagnosi deve essere presa in considerazione fino a sei settimane dopo l'esposizione dell'antibiotico.

Le manifestazioni cliniche possono variare dalle semplici feci molli alla colite attiva con diarrea ematica, dolore addominale, febbre, leucocitosi ed enteropatia con perdita di proteine.

Nei casi più gravi, si può avere disidratazione, ipotensione, megacolon tossico e perforazione del colon.

La diagnosi si avvale di test specifici, del supporto radiologico ed endoscopico.

La terapia consiste nella sospensione di eventuale terapia antibiotica in atto e nella somministrazione di metronidazolo o vancomicina per os.

Metodi: La ricerca delle tossine è stata eseguita utilizzando i kit commerciali Triage *C.difficile* panel (BIO-SITE) in grado di rilevare nelle feci la presenza di tossina A e dell'antigene di *Cd* e Toxins A & B (Meridian)

che rileva nelle feci ambedue le tossine.

L'esame colturale è stato eseguito a temperatura ed in atmosfera idonea utilizzando piastre al sangue (CD Agar BIOMERIEUX).

L'identificazione del microrganismo è stata eseguita utilizzando appropriate card del sistema automatico Vitek (BIOMERIEUX).

I campioni di feci pervenuti sono stati esaminati immediatamente.

Caso clinico: Donna di 79 anni, vedova con un figlio. Anamnesi fisiologica negativa

Anamnesi patologica remota: 1941 appendicectomia, 1999 diagnosi di ipertensione arteriosa, poliartrosi ed osteoporosi.

Anamnesi patologica prossima: 3/1/2006 caduta accidentale con conseguente frattura di femore destra ed intervento di osteosintesi.

Giunge alla nostra osservazione per trattamento riabilitativo.

La paziente all'ingresso era vigile, orientata nel tempo e nello spazio, in buone condizioni di nutrizione e sanificazione apparenti.

L'esame obiettivo capo, collo, cuore, torace e addome erano negativi. All'arto inferiore destro era presente edema della coscia e del ginocchio.

Non movimenti attivi per algia. Lesione da pressione di 2° al calcagno.

Esame obiettivo neurologico negativo.

Terapia all'ingresso: eparina a basso peso molecolare, ACE inibitore più diuretico.

18/1 urino-coltura positiva per *Pseudomonas aeruginosa*, trattata con **norfloxacina** per 7 giorni.

4/2 comparsa di febbre, diarrea (5-6 scariche di feci semiliquide), algie addominali in fianco sinistro, leucocitosi neutrofila, aumento della PCR (13.4mg/L)

Rx addome senza mezzo di contrasto (smdc): negativo

Idratazione ev più paracetamolo

Ricerca tossine e coltura *Cd*: **negativi**.

Permane diarrea.

11/2 viene eseguito un Rx con gastrografin che documenta alcuni livelli idroaerei, non ostacoli al mezzo di contrasto ed un'immagine a banda radiopaca che si proietta in corrispondenza del passaggio retto sigma, meritevole a giudizio del radiologo di controllo rettoscopico.

12/2 Rettoscopia: ulcerazioni multiple confluenti e abbondante essudato mucopurulento adeso alla mucosa.

In prima ipotesi rettocolite ulcerosa; si eseguono biopsie.

La paziente inizia terapia con mesalazina per os in attesa di ulteriori accertamenti

16/2 agli esami ematici, quadro malnutritivo, inizia prednisone ev 40 mg die.

Dopo due giorni miglioramento soggettivo e comparsa di feci semiformate.

18/2 Esame istologico: mucosa colica con focali accumuli superficiali di muco, fibrina, granulociti, associa-

ti a necrosi superficiale con flogosi granulocitaria.

Quadro suggestivo per colite pseudomembranosa.

Contemporaneamente il laboratorio di microbiologia comunica la **positività** su un **campione di feci fresche** per le tossine di *Cd*.

Progressivamente viene scalato lo steroide e si introduce terapia con vancomicina 500 mg x 4 per os. Per 10 giorni più probiotici.

1/3 Rettoscopia: netto miglioramento del quadro endoscopico.

Permane lieve iperemia della mucosa con qualche pseudomembrana a livello del sigma, all'esame istologico: edema della lamina propria che localmente appare sclerotica. Focali erosioni superficiali. Reperto suggestivo per lesione ischemica.

9/3 ricompare diarrea con scariche di feci liquide e febbricola

Ricerca tossine e coltura *Cd*: **negativi**

Permane diarrea e febbre.

19/3 Ricerca delle tossine ed esame colturale per *Cd*: **positiva**

La paziente viene trattata metronidazolo 250mg 2 cp x 3 per 10 giorni e viene trasfusa per grave anemia.

26/3 soggettivamente la paziente sta bene, non diarrea, obiettività addominale negativa, Rx addome smdc: negativo

Ricerca tossine e coltura *Cd*: **negativi**

Emotrasfusioni.

5/4 permane benessere, alvo regolare. La paziente riprende il percorso riabilitativo che continua fino a quando viene dimessa in discrete condizioni generali e autonoma nel cammino con l'ausilio di un canadese.

Al domicilio mesalazina e probiotici. che ha continuato per circa 12 mesi.

A tutt'oggi benessere soggettivo e obiettivo.

Non più episodi diarroici.

Considerazioni e conclusioni: Nonostante le manifestazioni cliniche suggestive per un'infezione da *Cd*, peraltro confermata dall'esame istologico dei prelievi biotici, la ricerca delle tossine e l'esame colturale, per ben due volte ed in tempi diversi, risultavano negativi. Questi risultati, in netto contrasto con il quadro clinico generale del paziente, sono stati valutati ed analizzati attentamente dal laboratorio di microbiologia.

Si sono potuti escludere errori analitici da parte del laboratorio di microbiologia ma non gli errori preanalitici dovuti ad una errata conservazione ed invio del campione in laboratorio.

In una successiva indagine con il personale del reparto è emerso che i due campioni "negativi" erano stati raccolti la sera precedente dell'invio del campione al laboratorio di microbiologia e conservati a temperatura ambiente.

Per evitare successivi gravi errori preanalitici come quello verificatosi che ha ritardato l'impostazione di una corretta ed efficace terapia, sono stati pianificati eventi formativi rivolti a tutto il personale dell'Ente.

S4.6

CASO CLINICO: ANZIANI E INFEZIONE DELLE VIE URINARIE

Balzaretti M.

ASP Golgi-Redaelli, Milano

Le vie urinarie sono la sede più frequente di infezione nel paziente anziano, in particolare nell'anziano degente in strutture protette quali RSA o Istituti di Riabilitazione. Per la diagnosi di infezione urinaria sintomatica vengono generalmente adottati i criteri CDC o i criteri di Mc Geer per la definizione e la sorveglianza delle infezioni nelle "long-term care facilities" (1,2)

I microrganismi isolati da coltura in pazienti anziani residenti in tali strutture sono caratterizzati da maggiore resistenza agli antibatterici rispetto ai ceppi isolati da anziani viventi in comunità. Le specie più frequentemente isolate sono *E.coli* e *P.mirabilis* e la prevalenza dei produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) varia sul territorio nazionale, anche se i dati raccolti si riferiscono prevalentemente a strutture del nord Italia.

Spesso tali ceppi producono ESBL di classe A, soprattutto di tipo CTX-M, ma sono in aumento gli isolati di *P.mirabilis* produttori di beta-lattamasi di classe C acquisite ed è stato segnalato il primo caso italiano di *P.mirabilis* produttore di una metallo beta-lattamasi di tipo VIM.

Diversi pazienti ricoverati in tali strutture, attraversando i nodi della rete, secondo i principi della continuità assistenziale, una volta tornati al domicilio possono diffondere resistenze, fino ad ora relegate alle strutture sanitarie o socio-sanitarie, anche in comunità. Ruolo cruciale acquista in tali strutture il laboratorio di microbiologia che deve essere in grado di segnalare tempestivamente e puntualmente al clinico i microrganismi con tali meccanismi di resistenza.

Di seguito si riporta il caso clinico che si discuterà nella sessione interattiva:

PP, di anni 73, ricoverato per esiti di frattura femore nel maggio 2007 presso il reparto di Riabilitazione Specialistica dell'Istituto Geriatrico P.Reddaelli di Milano, proveniente dalla divisione di Ortopedia di un ospedale milanese. All'ingresso il paziente presenta moderato deficit cognitivo, stato nutrizionale compromesso, sindrome da allettamento, ulcere da decubito in regione sacrale, diarrea. Il pz è portatore di catetere a dimora da 20gg, dal momento cioè del ricovero ospedaliero. Esami ematochimici all'ingresso: GB 10,5 con 85% di neutrofili, PCR 280 mg/L, tossina A del *C.difficile* positiva. L'urina ha pH alcalino; all'esame microscopico del sedimento si rileva la presenza di flora batterica e leucociti. Presenta un lieve rialzo termico (37.5°C) non segnalato alla dimissione ospedaliera e stato di agitazione.