

## CLINICAL REPORTS

## ***Enterobacter cloacae* multidrug-resistant: a case report of nosocomial urinary catheter-associated infection**

**Dino De Conno<sup>1</sup>, Antonietta Palumbo<sup>2</sup>, Mario Zeoli<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio di Analisi Cliniche e Microbiologiche, Distretto Sanitario di S. Bartolomeo in Galdo, ASL Benevento I

<sup>2</sup>Ambulatorio di Cardiologia, Distretto Sanitario di S. Bartolomeo in Galdo, ASL Benevento I

<sup>3</sup>Ambulatorio di Urologia, Distretto Sanitario di S. Bartolomeo in Galdo, ASL Benevento I

**Key words:** Urinary tract nosocomial infection, Urinary catheter infection, *Enterobacter cloacae* multidrug-resistant

**Infezione urinaria catetere-associata da *Enterobacter cloacae* multiresistente di origine nosocomiale**

### **SUMMARY**

*Enterobacter* species, particularly *E. cloacae* and *E. aerogenes*, are important nosocomial pathogens responsible for various infections. We report a 70-y-old patient with catheter-associated urinary tract infection (UTI) caused by a nosocomial *Enterobacter cloacae* with multidrug-resistance. The identification of isolates from clinical culture and the study of pattern antimicrobial susceptibility were performed to the clinical resolution of the patient's disease. The initial empirical antimicrobial therapy resulted ineffective.

**Received July 22, 2008**

**Accepted October 6, 2008**

### **INTRODUZIONE**

Le infezioni nosocomiali sono, ormai, tema di grande attualità a livello mondiale interessando, oltre i tradizionali campi della microbiologia e dell'infettivologia, anche l'organizzazione e la gestione dei servizi sanitari per i danni sociali ed economici che ne deriverebbero qualora dovessero manifestarsi durante le pratiche clinico-assistenziali. Ne è testimonianza sia la trasformazione del termine "infezioni nosocomiali" con "infezioni associate alle strutture sanitarie" attuata dagli esperti per enfatizzare il problema, sia la nascita in campo organizzativo-gestionale di aree di prevenzione multidisciplinari a cui sono affidati compiti di analisi e gestione dei rischi infettivologici, che in Italia sono state istituzionalizzate da parte delle Regioni (9).

Le infezioni del tratto urinario, insieme a quelle delle vie respiratorie, rappresentano la principale causa di infezioni nosocomiali. La maggior parte sono dovute a manovre strumentali sul tratto urinario, tra cui soprattutto la caterizzazione urinaria. Vari sono i fattori di rischio predisponenti, quali la durata della caterizzazione, la qualità del catetere utilizzato, la suscettibilità dell'ospite, la non corretta prassi di manipolazione in asepsi del catetere durante le manovre di posizionamento da parte del personale sanitario (2, 4).

Le infezioni del tratto urinario catetere-associate sono considerate, generalmente, benigne, spesso con un decorso asintomatico nei pazienti sani e che si risolvono con la rimozione del catetere. Se l'infezione dovesse persistere, si potrebbero avere complicazioni quali cistite, pielonefrite, batteriuria da Gram negativi, mentre nel maschio anche epididimite e prostatite, con conseguenze clinicamente importanti in alcuni pazienti come i soggetti debilitati, di età avanzata, nelle gravide e nel post-partum (2).

I microrganismi patogeni che sono causa di infezioni urinarie catetere-associate sono soprattutto *Enterobacteriaceae* come *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, ma anche *Pseudomonas* spp ed *Enterobacter* spp, infine, più raramente, *Enterococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Serratia* spp e *Candida* spp (4).

La maggior parte degli enterobatteri e degli enterococchi sono di origine endogena, costituendo il microbiota residente dell'intestino, del perineo, del meato uretrale esterno del paziente ma, soprattutto, in ambiente sanitario possono venire acquisiti mediante contaminazioni crociate da altri pazienti attraverso il personale sanitario o con soluzioni o materiale contaminato oppure possono avere origine ambientale come nel caso di *Pseudomonas* spp e di *Serratia marcescens* (2, 4).

**Corresponding author: Dino De Conno**

Laboratorio di Analisi Cliniche e Microbiologiche

Distretto Sanitario di S. Bartolomeo in Galdo - ASL Benevento I - Via Costa 82028 - San Bartolomeo in Galdo (BN)

Telefax.: 0824-984229; E-mail: [decodino@tin.it](mailto:decodino@tin.it)

## CASO CLINICO

Un soggetto di sesso maschile di circa 70 anni di età, paziente dell'ambulatorio cardiologico ed urologico Distrettuale, viene ricoverato presso una struttura Ospedaliera per ritenzione urinaria acuta dovuta a iperplasia prostatica.

Al momento del ricovero, il paziente viene cateterizzato e non presenta sintomi di febbre. Dopo 4 giorni di ricovero gli viene effettuata una urinocoltura che risulterà negativa e gli viene effettuata terapia preventiva mediante iniezione di una fiala di ceftriaxone.

Dopo una settimana, il catetere viene sostituito con uno nuovo ed il paziente viene dimesso dall'Ospedale. A distanza di qualche giorno, il paziente trovandosi a casa ancora cateterizzato con lo stesso catetere dell'Ospedale va incontro a febbre oltre 39°C e con disturbi alla minzione. Pertanto, il paziente effettua, presso il nostro Laboratorio di analisi Distrettuale, una urinocoltura e, nell'attesa dei risultati, dal clinico gli viene fatta iniziare una terapia antibiotica empirica con cefixime, cefalosporina orale di terza generazione. Il risultato dell'urinocoltura evidenzia l'isolamento di *Enterobacter cloacae*, con carica batterica di 1.000.000 CFU/ml, che presenta un antibiogramma con resistenze multiple in particolare a tutte le penicilline semisintetiche con inibitore, alle cefalosporine di terza generazione, ai chinolonici, agli aminoglicosidi tobramicina, gentamicina e netilmicina. Il ceppo isolato risulta sensibile solo a cefepime, cefalosporina di quarta generazione, imipenem e meropenem, amikacina, colistina e cotrimoxazolo (tabella 1).

Il paziente continua ancora per una settimana la terapia antibiotica iniziale con il cefixime, poi esegue una urinocoltura di controllo dalla quale sarà ancora isolato *Enterobacter cloacae*, sebbene con carica batterica ridotta rispetto a quella iniziale, ma ancora significativa ovvero maggiore di 100.000 CFU/ml, presentando lo stesso profilo iniziale di antibiotico-resistenza. A questo punto, il paziente, presentando ancora sintomatologia urinaria, viene sottoposto a terapia antibiotica, secondo i risultati dell'antibiogramma, con trimetoprim-sulfametossazolo (cotrimoxazolo) per 8 giorni, dopo i quali presenterà una urinocoltura di controllo completamente non-significativa oltre alla risoluzione dei sintomi clinici. Pertanto, gli viene anche tolto il catetere proseguendo la terapia con cotrimoxazolo ancora per qualche giorno. Successivamente, eseguirà delle urinocolture di controllo che risulteranno sempre non-significative.

## MATERIALI E METODI

I campioni urinari, raccolti con catetere a permanenza, venivano seminati su piastre di agar con ter-

reno CLED, Mac Conkey, Sabouraud con cloramfenicolo, Columbia blood sheep, a cui seguiva l'incubazione per 18-24 ore in aerobiosi a 37°C. L'identificazione biochimica del ceppo isolato e la valutazione dell'antibiogramma sono stati eseguiti con sistema miniaturizzato mini API (bioMérieux) che prevede l'uso di apposite gallerie con materiale liofilo. La valutazione dei risultati dell'antibiogramma è stata effettuata mediante il metodo delle MIC-breakpoint, dove le concentrazioni limite di ogni antibiotico testato, espresse in µg/ml, sono quelle stabilite dal Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) 2008 per la definizione di sensibilità e resistenza (3).

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Gli enterobatteri del genere *Enterobacter* spp, in particolare *E. cloacae* ed *E. aerogenes*, sono importanti patogeni nosocomiali responsabili di diverse infezioni, tra cui batteriemie, del tratto respiratorio ed urinario, della cute e dei tessuti molli, endocardite, artrite settica, osteomielite, infezioni intra-addominali ed oftalmiche (6). L'infezione del tratto urinario (UTI) da parte del genere *Enterobacter* spp è indistinguibile da quella causata da altri enterobatteri Gram negativi: pielonefrite, prostatite, cistite, batteriuria asintomatica sono le manifestazioni cliniche evidenziate nelle UTI. La maggior parte delle UTI da *Enterobacter* spp sono infezioni acquisite in ambiente ospedaliero o sanitario e sono associate con l'uso di cateteri urinari (6). Le classi di antibiotici utilizzate nelle infezioni da *Enterobacter* spp sono i beta-lattamici, i chinolonici, gli aminoglicosidi, il cotrimoxazolo. Purtroppo, spesso la scelta degli antibiotici più efficaci è complicata dal fatto che molti dei ceppi isolati di *Enterobacter* spp, soprattutto in ambiente ospedaliero, risultano multiresistenti oppure sviluppano resistenza *in vivo* durante la terapia antibiotica. In particolare, risultano resistenti alle penicilline a spettro limitato, come ampicillina e amoxicillina, alle cefalosporine di prima e seconda generazione, come cefazolin e cefuroxime, a cui invece, tradizionalmente, risultano sensibili le altre *Enterobacteriaceae* soprattutto negli isolamenti da infezioni urinarie comunitarie. La resistenza alle cefalosporine di terza generazione, come ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime ed alle ureidopenicilline risulta variabile in quanto può venire sviluppata durante il trattamento (7). Infatti, i ceppi di *Enterobacter* spp generalmente hanno repressa l'espressione del gene cromosomico AmpC per la sintesi di beta-lattamasi, che invece viene variamente derepressa in presenza di diversi beta-lattamici che fungono da induttori: l'ampicillina, l'amoxicillina e le cefalosporine di prima

e seconda generazione sono forti induttori mentre quelle di terza generazione sono deboli induttori (8).

La sensibilità antibiotica, nella maggior parte degli studi, è stata osservata per le cefalosporine di quarta generazione, come il cefepime, per i carbapenemi, come imipenem e meropenem, sebbene sia stato osservato qualche caso di resistenza anche per questi antibiotici (8, 11). Inoltre, l'acido clavulanico, il sulbactam ed il tazobactam non hanno, generalmente, una sufficiente attività inibitoria delle beta-lattamasi per potenziare in modo significativo l'attività delle penicilline nei confronti dei ceppi batterici derepressi (1), ad eccezione dei ceppi multiresistenti produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (1). Infine, la resistenza verso la maggior parte degli aminoglicosidi e soprattutto dei fluorochinoloni è generalmente tipica dei ceppi batterici responsabili di UTI isolati in ambito nosocomiale (7).

Pertanto, nonostante la disponibilità di cateteri tecnologicamente avanzati e con sistemi di drenaggio in plastica monouso, resistenti e sterili, visto il progressivo aumento dell'antibiotico resistenza nelle UTI da parte dei ceppi batterici selezionatesi soprattutto in ambiente ospedaliero, risulta importante limitare la caratterizzazione dei pazienti se non ai casi critici o quando estremamente necessaria, adottando sempre misure di asepsi durante le operazioni di impianto del catetere per ridurre al minimo il rischio di infezione urinaria. A tal fine, negli USA, dove si registrano circa 600.000 casi all'anno di UTI catetere-associate soprattutto nei pazienti ospedalizzati, i Centers for Disease Control hanno elaborato delle linee guida finalizzate alla prevenzione di tali infezioni con raccomandazioni relative all'operatore sanitario, alla preparazione del paziente, alla scelta del tipo di catetere e del sistema di drenaggio, alle modalità di inserimento uretrale del catetere, alle modalità di sostituzione del catetere e delle sacche di drenaggio monouso, alle modalità di raccolta dell'urina per il monitoraggio batteriologico (2).

Il caso clinico riportato evidenzia come una UTI catetere-associata dovuta a un ceppo batterico di *E. cloacae*, di probabile origine nosocomiale, non può essere risolta con una terapia antibiotica puramente empirica. Il ceppo isolato, infatti, ha mostrato resistenza a tutti i beta-lattamici ed agli inibitori acido clavulanico, tazobactam e sulbactam, che possono fungere anch'essi da induttori. Per quanto riguarda il profilo di resistenza agli aminoglicosidi, il ceppo isolato sembra mostrare un meccanismo di resistenza molto diffuso in Europa come la produzione di acetiltransferasi di tipo AAC(3)-II (resistenza a gentamicina, tobra-

micina, netilmicina, kanamicina) essendo sensibile solo ad amikacina (5). Ad eccezione dei fluorochinoloni, la sensibilità osservata per il cotrimoxazolo era inattesa in quanto, generalmente, nei ceppi batterici isolati da UTI comunitarie essa risulta bassa per gli enterobatteri ed addirittura nulla per *Pseudomonas aeruginosa*, come già osservato in un nostro precedente studio territoriale (XXXII Congresso Nazionale Associazione dei Microbiologi Clinici Italiani 2003, De Conno D, abstract M033). Pertanto, la risoluzione del caso clinico utilizzando il cotrimoxazolo, come da antibiogramma, evidenzia che nelle infezioni delle vie urinarie associate a catetere solo l'isolamento dell'agente eziologico e la determinazione della sua sensibilità agli antimicrobici può consentire la scelta del trattamento più adeguato, in considerazione dell'ampia varietà di specie microbiche che possono causarle e dell'elevata probabilità di isolare ceppi antibiotico-resistenti.

Data la facilità di diffusione di ceppi batterici particolarmente resistenti attraverso una non corretta manipolazione e gestione dei cateteri urinari, determinante per il successo terapeutico nelle UTI catetere-associate risulta la collaborazione tra clinico e microbiologo, necessariamente in ambito territoriale, in quanto la conoscenza dell'anamnesi clinica e terapeutica del paziente può aiutare il laboratorio di microbiologia nella scelta dei saggi degli antibiotici più idonei ed efficaci per il successo terapeutico *in vivo* e consentire lo studio delle caratteristiche microbiologiche ed epidemiologiche dei ceppi batterici isolati.

**Tabella I.** Sensibilità e Resistenza agli antibiotici da parte del ceppo isolato di *E. cloacae* (MIC: minima concentrazione inibente, secondo CLSI 2008)

ANTIBIOTICO	MIC µg/ml	SIGNIFICATO
AMOXICILLINA	≥ 32	RESISTENTE
AMOXICILLINA/AC.CLAVULANICO	≥ 32/16	RESISTENTE
AMPICILLINA/SULBACTAM	≥ 32/16	RESISTENTE
PIPERACILLINA	≥ 128	RESISTENTE
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	≥ 128/4	RESISTENTE
TICARCILLINA	≥ 128	RESISTENTE
TICARCILLINA/AC.CLAVULANICO	≥ 128/2	RESISTENTE
CEFALOTINA	≥ 32	RESISTENTE
CEFUROXIME AXETILE	≥ 32	RESISTENTE
CEFOXITINA	≥ 32	RESISTENTE
CEFTAZIDIME	≥ 32	RESISTENTE
CEFOTAXIME	≥ 32	RESISTENTE
CEFEPIME	≤ 8	SENSIBILE
IMIPENEM	≤ 4	SENSIBILE
MEROPENEM	≤ 4	SENSIBILE
AMIKACINA	≤ 16	SENSIBILE
GENTAMICINA	≥ 8	RESISTENTE
NETILMICINA	≥ 32	RESISTENTE
TOBRAMICINA	≥ 8	RESISTENTE
NITROFURANTOINA	≥ 128	RESISTENTE
AC.NALIDIXICO	≥ 32	RESISTENTE
NORFLOXACINA	≥ 16	RESISTENTE
CIPROFLOXACINA	≥ 4	RESISTENTE
FOSFOMICINA	≥ 256	RESISTENTE
COLISTINA	≤ 2	SENSIBILE
COTRIMOXAZOLO	≤ 2/38	SENSIBILE

**BIBLIOGRAFIA**

1. Akova M, Yang Y, Livermore DM. Interactions of tazobactam and clavulanate with inducibly and constitutively-expressed class I  $\beta$ -lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 199-208.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention of Catheter-associated Urinary Tract Infection. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 1981.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement, 2008, M100-S18, 28(1), Table 2A *Enterobacteriaceae*: 34-38.
4. Donelli G, Di Carlo V, Guaglione E, et al. Protocollo per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle infezioni delle vie urinarie associate ai cateteri vescicali. *Rapporti ISTISAN* 03/40, 2003: 1-43.
5. Dornbusch K, European Study Group on Antibiotic Resistance. In vitro susceptibility to aminoglycoside antibiotics in blood and urine isolates consecutively collected in twenty-nine European laboratories. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 378-385.
6. Gaston MA. *Enterobacter*: an emerging nosocomial pathogen. *J Hosp Infect* 1988; 11: 197-208.
7. John JF, Sharbaugh RJ, Bannister ER. *Enterobacter cloacae*: bacteremia, epidemiology and antibiotic resistance. *Rev Infect Dis*. 1982; 4: 13-28.
8. Livermore DM. Clinical significance of  $\beta$ -lactamase induction and stable derepression in Gram-negative rods. *Eur J Clin Microbiol*. 1987; 6: 439-445.
9. Regattin L, Brusaferrero S. Impatto economico ed aspetti organizzativi della sorveglianza delle infezioni. *Microbiologia Medica* 2007; 22(suppl.): 20-22.
10. Savini V, Febbo F, Balbinot A, et al. Isolation of multidrug-resistant *Enterobacter cloacae* and comparison among clavulanate-tazobactam and sulbactam-synergy by using a double-disk synergy test. *Microbiologia Medica* 2008; 23: 116-118.
11. Yang YJ, Livermore DM, Williams RJ. Chromosomal  $\beta$ -lactamase expression and antibiotic resistance in *Enterobacter cloacae*. *J Med Microbiol* 1988; 25: 227-233.