

INFECȚIA CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* ÎN AMBULATORIUL PEDIATRIC

Conf. Dr.Letiția Duceac

Conferința ANMCS
Iași, 22 iunie 2018

Date generale

- La nivelul intestinului se regăsește cea mai mare, diversă și complexă populație bacteriană, constituind **microbiota digestivă**
- > 95% dintre bacteriile de la nivelul colonului sunt bacterii anaerobe
- Dezechilibrele florei intestinale normale favorizează **colonizarea, selectarea și multiplicarea bacteriilor patogene competitive** (*Clostridium difficile*)

Clostridium difficile

- Bacterie **anaerobă, neinvazivă, oportunistă**, formează **spori**
- Forma sporulată reprezintă **forma de rezistență** a bacteriei la condițiile nefavorabile de mediu
- Sporii pot persista în mediul exterior până la **luni de zile**, având **rezistență crescută la dezinfectantele alcoolice uzuale**, exceptând dezinfectantele pe bază de **clor** sau cele cu efect **sporicid**
- Forma **vegetativă** a bacteriei, secretoare de **toxine**, are **rezistență scăzută** la condițiile de mediu (persistă pe suprafețe până la **24 de ore**) și rezultă din germinarea sporilor în anumite condiții favorizante



Date generale

- Infecția cu *Clostridium difficile* rămâne mai puțin frecventă în pediatrie, în principal datorită **lipsei de receptori** pentru toxinele A și B în colonul imatur al copilului
- Incidența medie : 0.6 - 2.1% , cu variații în funcție de vârsta copilului și de tipul de antibiotic la care copilul este expus
- Infecția se produce frecvent pe fondul unor **perturbări severe în echilibrul florei intestinale protectoare** și apare, de obicei, la persoanele care urmează tratamente cu **antibiotice**

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION

FEVER, CRAMPY ABDOMINAL PAIN, DIARRHEA

MOST COMMON
INFECTIOUS CAUSE
OF NOSOCOMIAL
DIARRHEA

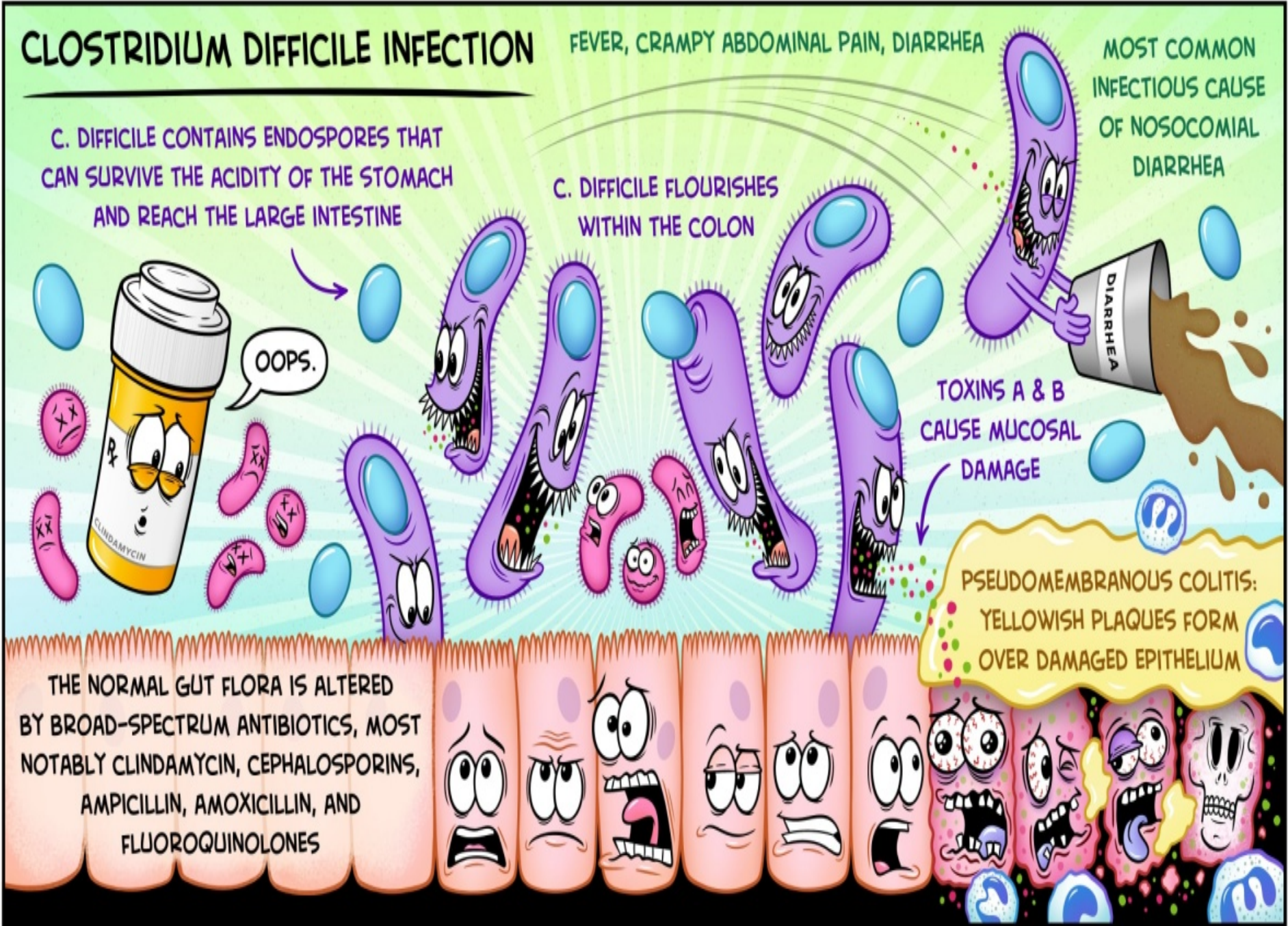
C. DIFFICILE CONTAINS ENDOSPORES THAT
CAN SURVIVE THE ACIDITY OF THE STOMACH
AND REACH THE LARGE INTESTINE

C. DIFFICILE FLOURISHES
WITHIN THE COLON

TOXINS A & B
CAUSE MUCOSAL
DAMAGE

PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS:
YELLOWISH PLAQUES FORM
OVER DAMAGED EPITHELIUM

THE NORMAL GUT FLORA IS ALTERED
BY BROAD-SPECTRUM ANTIBIOTICS, MOST
NOTABLY CLINDAMYCIN, CEPHALOSPORINS,
AMPICILLIN, AMOXICILLIN, AND
FLUOROQUINOLONES



Date generale

- La copiii <1 an **colonizarea asimptomatică** cu *Clostridium difficile* este obișnuită, în special la nou-născuți
- Rata de colonizare asimptomatică cu *Clostridium difficile* variază, cca **50% la nou-născuți**, **70% la sugari** și **35-46 %** până la vârsta de **2 ani**

Epidemiologie

Mod de transmitere

- Pe cale **digestivă** (cale fecal-orală)
- Prin **contact direct** (de la pacient sau purtătorii asimptomatici)
- Prin **contact indirect** (prin obiectele contaminate)

Sursa de infectie

- Pacienți cu **boală manifestă clinic**
- Purtători **asimptomatici**
- Mediul exterior **contaminat** (suprafețe, materiale și instrumentar medical contaminat cu fecale)

Factori de risc

- Varsta mica **1-4 ani**
- Spitalizarea **prelungită** sau asistența medico-socială în unități de îngrijire
- Utilizarea excesivă de **antibiotice**
- Utilizarea inhibitorilor de **pompa de protoni**
- **Tubul de gastrostomie**
- Multiple comorbidități : **imunodeficiență** primară sau secundară, boala **Hirschsprung**, **boala inflamatorie intestinală**, **fibroza chistică** și tulburări intestinale structurale (**diverticul Meckel**) sau postoperatorii

Arjun Gupta, Darrell S Pardi, Larry M Baddour, Sahil Khanna; Outcomes in children with *Clostridium difficile* infection: results from a nationwide survey, *Gastroenterology Report*, Volume 4, Issue 4, 1 November 2016, Pages 293–298

- **United States National Hospital Discharge Survey (NHDS) 2005-2009**
- **13.8 milioane copii, 46 176 CDI; varsta medie 3 ani (1-4) ; incidenta medie 33.5/10 000 spitalizari**
- **31 842 cazuri BII (23/10 000 spitalizari); incidenta CDI >> (415/10 000 spitalizari)**
- **> rata colectomiilor, DMS, mortalitatea**
- **Spitalele cu numar >> de paturi!!**

Simptomatologie

- Scaune diareice apoase sau cu sânge (>3/zi)
- Dureri abdominale
- Febră
- Inapetență
- Semne de deshidratare

Diagnostic

- Determinarea **glutamat dehidrogenazei (GDH)** din scaun: certifică colonizarea cu tulpini de *Clostridium difficile*
- Detectarea **toxinelor A si/sau B** din scaun prin metode imunoenzimatic (EIA - enzyme immunoassay)
- Detectarea **genelor** care codifică **toxinele** *Clostridium difficile* prin metode moleculare (PCR) – tehnica optimă
- Cultivarea probei de scaun pentru izolarea de **anaerobi**
- **Examinare endoscopică** – evitată, cu excepția cazurilor speciale

Diagnostic pozitiv

- Testarea copiilor **asimptomatici nu** este indicată
- Rămâne controversată diagnosticarea infecției cu *Clostridium difficile* la copiii **<1 an**
- La copiii **< 2 ani** : diagnostic prin **excludere** la cei cu **risc**
- La copiii **> 2 ani** : testarea trebuie efectuată numai la cei **semnificativ simptomatici**, cu factori predispozanți de **risc**

Evaluarea severității infecției

Criterii de evaluare a severității infecției cu <i>Clostridium difficile</i>	Punctaj
> 5 scaune diareice / zi	1
Durere și disconfort abdominal	1
Creșterea numărului de globule albe	1
Creșterea proteinei C reactive	1
Febra > 38	1
Evidențierea colitei pseudomembranoase	2
Necesitatea terapiei intensive	2

[https://
www.childrens.health.qld
.gov.au/wp-content/
uploads/PDF/ams/
guide-01058.pdf](https://www.childrens.health.qld.gov.au/wp-content/uploads/PDF/ams/guide-01058.pdf)

Scor:

1 - 2 = boala usoara

3 - 4 = boala moderata

>= 5 = boala severa

Tratament

- Prima măsură: **întreruperea administrării agenților antimicrobieni** (măsură suficientă în formele ușoare de boală)
- Corectarea dezechilibrelor **hidro-electrolitice**
- Evitarea administrării agenților terapeutici **care încetinesc peristaltica intestinală, opiaceelor, antagoniștilor H2 și inhibitorilor de pompă de protoni**

Tratament

Forma ușoară (scor 1-2)

- **Nu necesită tratament** dacă simptomele se stabilizează în termen de **24 de ore** și frecvența scaunelor diminuează
- **Metronidazol oral** (30 mg/kg/zi, în 3 prize; maxim 2 g/zi) timp de **10-14 zile**

Forma moderată (scor 3-4)

- **Metronidazol oral** (30 mg/kg/zi, în 3 prize; maxim 2 g/zi) timp de 10-14 zile
- Pentru pacienții care nu răspund la terapia inițială după 3 zile: **Vancomicina oral** (20 mg/kg/zi în 4 prize; maxim 125mg/doză) timp de **10-14 zile**

Tratament

Forma severă (scor $\geq$ 5)

- **Vancomicina oral** (40 mg/kg/zi în 4 prize; maxim 500mg/ doză) timp de 10-14 zile
- În cazurile severe sau complicate care nu răspund la vancomicină oral, se adaugă **metronidazol intravenos** (30 mg/ kg/zi în 3 prize; maxim 2 g/zi)
- **Tratamentul antimicrobian nu este recomandat în cazurile cu colonizare asimptomatică!**

Tratament

- **Transplantul de microbiotă intestinală/fecală** de la o persoană sănătoasă din familie în colonul pacientului infectat cu *Clostridium difficile*
- Scop: restabilirea echilibrului microbiotei intestinale;
- **Tratament chirurgical** prin care să se îndepărteze porțiunea de colon afectată (în formele severe)

Transplantul de microbiotă intestinală

- Constă în transferul de materii fecale de la un donator sănătos, prin intermediul **tractului gastrointestinal superior sau inferior** (colonoscopie, clismă sau tub nazo-jejunal, “ocolind” stomacul pentru a nu fi distrusa populația bacteriană)
- După prelevare, materiile fecale sunt omogenizate și mixate cu ser fiziologic steril pentru a le spori fluiditatea și apoi sunt administrate pacientului prin colonoscop, clismă sau pe tub nazo-jejunal, după pregătirea prealabilă a pacientului

Transplantul de microbiotă intestinală

Donatorul:

- Să **nu** urmeze o schema de **terapie antibacteriană**
- Să **nu** urmeze tratament cu **citostatice/imunodepresoare**
- Să aibă tranzit intestinal **normal**
- Se exclud boli care ar putea fi transmise primitorului, prin:
 - Examen coproparazitologic
 - Coprocultură

Transplantul de microbiotă intestinală

- In pediatrie sunt raportate serii mici de cazuri (< 10 pacienti) –cel mai tanar pacient: 13 luni (2015)
- **INDICATII**
- Infectie recurenta/refractara cu min. 3 episoade medii/moderate care nu raspund la 6-8 saptamani de vancomicina SAU min. 2 episoade severe ce necesita spitalizare
- Forme moderate care nu raspund la tratament de min 1 sapt.cu vancomicina
- Cazuri severe care nu raspund la tratamentul standard dupa 48 h

Rezultate

- In **24-48** ore de la începerea terapiei antimicrobiene se obține o îmbunătățire a simptomatologiei (scade numărul scaunelor diareice, scade febra)
- Dacă diareea persistă după **20 zile** de tratament, dar starea generală este **stabilă** și numărul zilnic de scaune **scade**, formula leucocitară este **normală** și **nu mai apar dureri abdominale sau meteorism** → diareea persistentă = **sindrom de colon iritabil post infecțios**

Rezultate

- Urmărirea prin detectarea toxinelor fecale **nu este recomandată**, deoarece pacienții rămân colonizați cu tulpini toxigene după recuperare (**purtători asimptomatici ai bacteriei**)
- Pacienții rămân vulnerabili la recidivă sau reinfectare timp de până la **10 săptămâni** după tratament pentru infecția cu *Clostridium difficile* (**20%** dintre pacienți au recăderi)

Controlul transmisiei

- Utilizarea **mănușilor**
- Igiena mâinilor prin spălarea cu **apă și săpun**
- Decontaminarea mediului cu produse pe baza de **clor**
- Utilizarea rațională a **antibioticelor**
- Utilizarea de **probiotice** (inhibarea dezvoltării bacteriilor patogene; ameliorarea funcției de barieră a epitelului intestinal; blocarea atașării bacteriene sau a invaziei germenilor patogeni; stimularea răspunsului imun)

Endoscopia – risc de a dezvolta infecție cu *Clostridium difficile*?

- Riscul de a dezvolta diaree asociată infecției cu *Clostridium difficile* este ușor crescut în primele **60 de zile** după o procedură endoscopică
- Mecanisme care explica posibilitatea de apariție a infecției în urma endoscopiei:
 - **contaminare** prin intermediul instrumentarului
 - **modificări ale florei intestinale** secundare efectuării pregătirii intestinale pentru colonoscopie-clisma
 - **administrare profilactică de agenți antimicrobieni anterior procedurii**-profilaxia EBSA

Endoscopia – risc de a dezvolta infecție cu *Clostridium difficile*?

- **Agentul de curățare** trebuie să nu fie doar un detergent, fără nici un ingredient biocid
- Agenții utilizați pentru **dezinfecție** trebuie să aibă efect bactericid, micobactericid, fungicid, virucid și sporicid
- În funcție de activitatea lor, dezinfectanții pot fi clasificați în următoarele trei grupuri:
 - **de nivel înalt** (glutaraldehidă și acidul peracetic – distrug sporii de *Clostridium* spp. în 5-20 minute)
 - **de nivel intermediar** (etanol, soluții de formaldehidă și fenolice)
 - **de nivel scăzut** (povidonă-iod și clorură de benzalconiu)

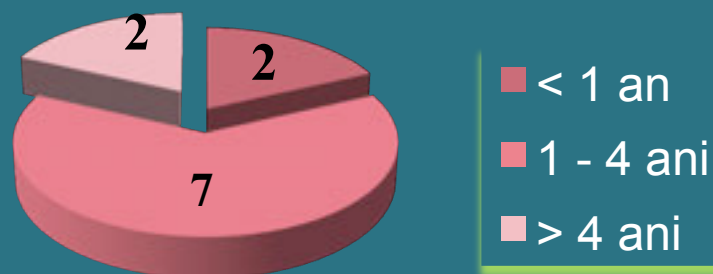
Clostridium difficile (2017)

- Număr pacienți consultați în ambulatoriu pt.diaree: 2495
- Număr total probe de scaun testate pentru infecție: 202, din care 11 pacienți cu infecție și au fost ulterior spitalizați

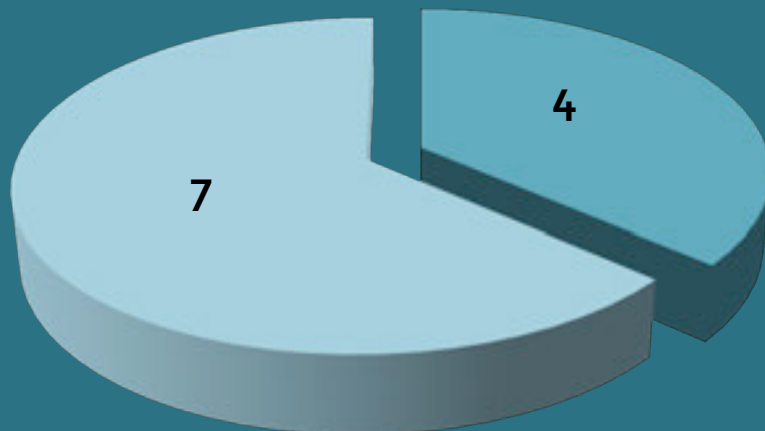
Repartiția pe sexe



Repartiția pe vârstă

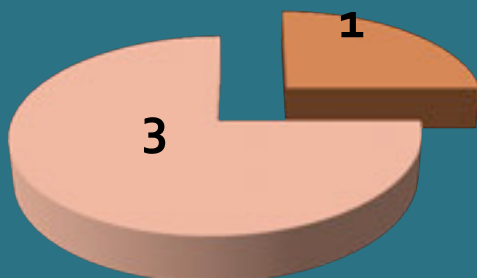


Diagnosticul infectiei



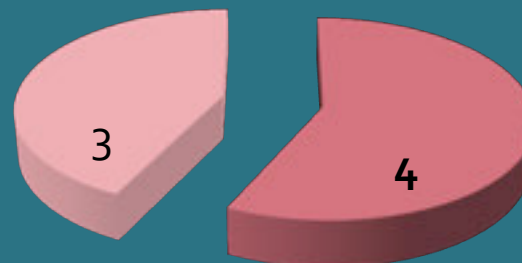
- Toxina A și B pozitivă cu GDH pozitivă în 3 cazuri și negativă 1 caz
- GDH pozitivă; Toxina A și B negativă

Repartiția pe sexe la pacienții cu toxina A și B pozitivă



- Fete
- Băieți

Repartiția pe sexe la pacienții cu GDH pozitivă



- Fete
- Băieți

1. Sindrom de deshidratare acută

2. Osteomielită în tratament

3. Sindrom de deshidratare acută Deficit de IgA

4. Sindrom de deshidratare acută

5. Mucoviscidoză

6. Tumoră de fosă posterioară operată Hidrocefalie tetraentriculară

7. Otită medie cronică supurată cu Pseudomonas Sindrom Down DSV perimembranos

8. Gastroenterită cu adenovirus

9. Deficit imun DSA APLV

10. Sindrom de deshidratare acută APLV Reflux gastro-esofagian Retard neuromotor

11. Sindrom de deshidratare acută

Diagnostiche principale



Concluzii

- Infecția cu C.difficile ramane o **provocare** în patologia pediatrică
- Pediatrii din ambulatoriu, gastroenterologii, endoscopistii, epidemiologii și infectionistii=**echipa multidisciplinară**
- **Transplantul fecal** pare a furniza rezultate preliminare promitatoare
- **“manipularea”** microbiotei la vârste mici poate duce la **“imbatranirea”** sistemului imun și complicații autoimune

Va multumesc!



"Copilul este purtatorul de lumina și speranță a lumii"

(Victor Hugo)