

DIARREA

Infettiva

- Batteri e loro tossine
 - Virus
- Parassiti

Non Infettiva

- disfunzioni enterocoliche in corso di malattie sistemiche o da medicamenti,
- Morbo di Chron e rettocolite ulcerosa,
- Neoplasie del colon destro,
- post-CHT

Anamnesi

- Alvo abituale
- Intolleranza ad alimenti
- Modalità di insorgenza (tempo dopo il pasto)
- Sintomi associati (vomito, dolori addominali, febbre)
- Aspetto delle feci (acquose, mucose, purulente, sanguinolente)
- Recenti viaggi, farmaci

Esame obiettivo

- Stato di idratazione
- Pressione arteriosa
- F.C.
- Trattabilità addominale, caratteri della peristalsi, timpanismo entero-colico

Come i microbi causano la diarrea

- 1) penetrando nelle cellule della mucosa e provocando un danno diretto (*salmonelle, shigelle, E. coli enteroinvasivo*)  infiammatoria
- 2) elaborando tossine citotossiche ad azione necrotizzante sulle cellule dell'epitelio (*C. difficile, E. coli enteroemorragico*)  infiammatoria
- 3) elaborando tossine citotoniche che agiscono con meccanismo enzimatico (*V. cholerae, E. coli enterotossico*)  secretoria
- 4) elaborando tossine al di fuori dell'intestino, ingerite come tali con gli alimenti (*S. aureus*)  intossicazione alimentare

Principali caratteristiche delle sindromi diarreiche

Veicolo di malattia

Contagiosità

comorbidità

Tempo di incubazione

Caratteristiche delle feci

Sintomi sistemici

Epidemiologia

- La diarrea infettiva è un' importante causa di morbidità e mortalità
- più frequente nella prima infanzia
- elevata incidenza **nei Paesi in via di sviluppo**, presenza di condizioni favorevoli a causa dell'inadeguata situazione socio-sanitaria (approvvigionamento idrico, smaltimento dei rifiuti, malnutrizione)
- il progresso economico e l'industrializzazione rappresentano tuttavia, paradossalmente, importanti fattori di rischio (produzione, preparazione e diffusione su larga scala degli alimenti)

Diarree infettive

- Numerosi agenti infettivi sono in grado di provocare, a prescindere dalla localizzazione anatomo-patologica (gastroenterite, enterocolite), una sintomatologia ampiamente sovrapponibile, dominata dalla diarrea

ETIOLOGIA delle gastroenteriti infettive

BATTERICHE

Salmonelle
Shigelle
Y. Enterocolitica
E. Coli (patogeni)
Campylobacter
Vibroni
Bacilli gram +

VIRUS

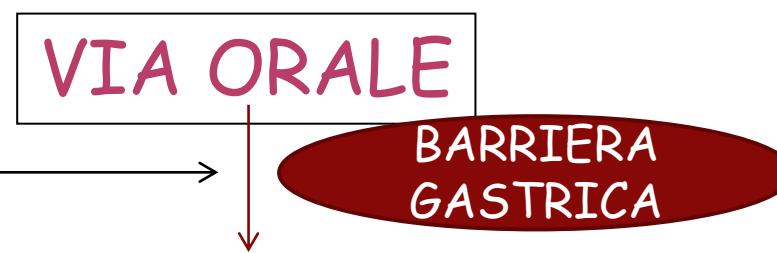
Norovirus
Rotavirus
Adenovirus
(sierotipi 31,40,41)
Astrovirus

PROTOZOI

G. Lamblia
E. histolytica

DIARREE INFETTIVE

- Carica infettante
- Acidità dello stomaco
- Velocità di attraversamento dello stomaco



INTESTINO

DIARREA INFETTIVA

VIRULENZA

CARICA
INFETTANTE

FATTORI
PROPRI
DELL' OSPITE

L'insorgenza dell'infezione intestinale è condizionata da numerosi fattori

Fattori legati al microrganismo

- carica batterica
- adesività
- invasività
- produzione di tossine

Fattori legati all'ospite

- acidità gastrica
- motilità intestinale
- immunità locale
- flora enterica

DIARREE BATTERICHE

Salmonella



Agente etiologico

- le Salmonelle sono ampiamente diffuse in natura
- localizzazione: tratto gastrointestinale di numerosi mammiferi
- Gram negativi, asporogeni mobili, catalasi positivi
- Ag H / Ag O / Ag V

Epidemiologia

- **Ubiquitaria**
- **Trasmissione orofecale**
 - acqua dolce e di mare
 - preparatori di cibo
 - mosche
 - verdure
 - incidenti di laboratorio

Salmonellosi

Malattie infettive molto diffuse determinate da microrganismi appartenenti al genere *Salmonella*

- **Salmonellosi maggiori (febbre tifoide e paratifo)**
- **Salmonellosi minori o enterocolitiche**
- **Salmonellosi a localizzazioni extraintestinali**

SALMONELLOSI “MINORI”

Enterocoliti da Salmonella

DEFINIZIONE

- infezioni acute, a limitazione spontanea
- origine alimentare
- eziologia: tutti i sierotipi di *Salmonella* ad eccezione di *S. typhi* e *S. paratyphi A*
- specie più frequenti in Italia:

S. typhimurium, S. enteritidis,

S. choleraesuis, S. wien

EPIDEMIOLOGIA

- diffuse in tutto il mondo
- colpiscono tutte le età, manifestazioni cliniche più gravi in lattanti ed anziani
- serbatoio principale: animali domestici (pollame, bovini, ovini, maiali, cani, gatti)

EPIDEMIOLOGIA

- importanti anche i portatori umani: diffusione diretta o indiretta
- veicoli: carne, uova, latte
- le salmonelle non resistono ad ebollizione e pasteurizzazione
- sono ancora infettanti dopo insaccamento, salatura o cottura rapida

SINTOMATOLOGIA

- incubazione: 12-48 ore
- diarrea (fino a 30 evacuazioni/die con presenza di muco e talora sangue)
- dolori addominali crampiformi
- talora nausea e vomito

SINTOMATOLOGIA

- nei casi più gravi febbre (38-39° C)
- in soggetti defedati o bambini: disidratazione, acidosi, alterazioni elettrolitiche
- in rari casi batteriemia con possibili localizzazioni metastatiche (ossa, polmoni, menigi, endocardio)

PROGNOSI

- guarigione spontanea nel volgere di 4-5 giorni
- l'escrezione fecale del microrganismo continua per circa 10-15 gg
- decorso impegnativo, in assenza di terapia, in soggetti con condizioni generali compromesse, anziani e bambini

DIAGNOSI

- coprocultura
- emocoltura in genere negativa

TERAPIA

- sintomatica
- antibiotici sconsigliati: possibilità di prolungare il periodo di escrezione fecale di salmonelle
- terapia antibiotica necessaria in presenza di batteriemia ed in soggetti a rischio

PROFILASSI

- controllo allevamenti
- cottura adeguata degli alimenti “a rischio”

Salmonellosi a primitiva
localizzazione extraintestinale

SEPSI

- le Salmonelle minori possono a volte essere responsabili di batteriemie persistenti
- più frequentemente *S. choleraesuis*, *S. enteritidis* e *S. typhimurium*
- colpiscono:
 - neonati, anziani, soggetti con infezione da HIV (se recidivanti sono indice di caso di AIDS) o altre cause di immunodeficit, soggetti con malattia granulomatosa cronica (deficit del killing fagocitario), malaria, schistosomiasi, anemia falciforme

SINTOMATOLOGIA

- assenza di disturbi intestinali
- febbre settica
- possibili localizzazioni secondarie:
osteomielite, meningite, endocardite,
polmonite, artrite, ascesso epatico, infezioni
endovascolari

DIAGNOSI

- **emocolture**
- **coprocolture in genere negative**

TERAPIA

- indispensabile antibioticoterapia per un periodo prolungato (2-4 settimane)

LMA 101
SPI 4



CAMPYLOBACTER

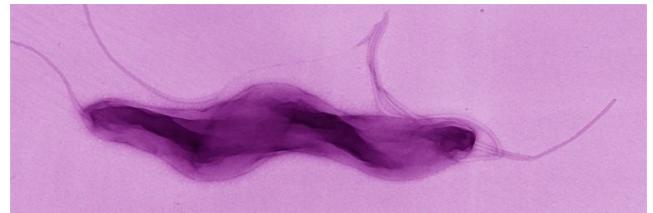
- Gram -
- Incurvati, sottili, forniti di un unico flagello polare,
Microaerofili

C. jejuni: commensale dell' intestino di molte specie animali (bovini, ovini, suini, pollame d' allevamento)

In Europa e negli USA le diarree da C. jejuni rappresentano il 5-14% dei casi di diarrea.

Dalle ultime indagini epidemiologiche: principale agente batterico di gastroenterite acuta in Europa

Maggiore frequenza nei mesi invernali



CAMPYLOBACTER

TRASMISSIONE:

animale - uomo
uomo - uomo

PERIODO DI INCUBAZIONE:

3-5 giorni

PATOGENESI: invasione e flogosi della mucosa → proliferazione a livello della lamina con infiltrati leucocitari (eventuale passaggio ai linfonodi e/o in circolo) → necrosi e distacco degli enterociti (azione di una enterotossina)

diarrea acquosa, febbre, dolore addominale violento, presenza di muco e sangue nelle feci

Diarree batteriche – complicanze Sindrome di Reiter



congiuntivite



artrite

Reiter's syndrome

- Histocompatibility antigen (HLA) B27
 - *Enterobacteriaceae*
 - **Salmonella*
 - **Shigella*
 - **Yersinia*
 - Not *Enterobacteriaceae*
 - **Campylobacter*
 - **Chlamydia*

Tossinfezioni alimentari

**Sindromi caratterizzate da
manifestazioni intestinali correlate alla
ingestione di cibi contaminati da
batteri, funghi, parassiti o virus, da
tossine micobiche o da sostanze
chimiche**

Tossinfezioni alimentari: Gastro-enterite stafilococcica

- da tossina preformata; incubazione: 1-6 ore
- sintomi: vomito (76%), diarrea (77%), febbre (23%), dolori addominali
- durata: 8-12 ore
- caratteri della diarrea: acquosa, con molte scariche trasmissione: interumana, mediata da cibi non cotti o parzialmente cotti (creme, gelati, insalate)
- l'alimento deve costituire un pabulum idoneo per lo sviluppo del microrganismo (carni con elevata concentrazione di sale)
- l'alimento deve essere conservato a temperatura ambiente per consentire lo sviluppo del microrganismo e la liberazione della tossina
- la tossina è termoresistente (30 minuti a 100° C)
- colpisce la maggior parte dei commensali

Tossinfezione da *Clostridium botulinum*

Incubazione: 12-36 h

Insaccati, scatolame

Sintomatologia: paralisi flaccida discendente simmetrica (midriasi, oftalmoplegia con strabismo divergente, disfagia e disartria, deficit arti superiori, tronco e arti inferiori)

Caratteristiche: compromissione mm. respiratori (50%)

ipotensione, ipotermia, aritmie, vescica
neurologica

- non compromissione sensibilità
- non compromissione coscienza
- no febbre
- diarrea presente all'esordio

Diagnosi: - coltura fuci (b. infantile) e cibi per anaerobi

- ricerca tossina

Evoluzione: 1-2 settimane → stazionarietà per 2 –3 sett

Terapia: Ig ev

ESISTONO VARIE FORME DI BOTULISMO!

- **botulismo infantile**: quando bambini di età inferiore a un anno abbiano accidentalmente ingerito le spore dei batteri che si moltiplicano nell'intestino;
- **botulismo negli adulti**, con gli stessi meccanismi del botulismo infantile;
- **botulismo da ferita**, quando il batterio penetra in una ferita, si moltiplica e rilascia tossine (ciò può avvenire anche tramite l'uso di siringhe sporche);
- **botulismo iatrogeno**, dovuto all'uso errato della tossina botulinica per scopi terapeutici o cosmetici;
- **botulismo alimentare, la più nota e comune forma di botulismo, quando la contaminazione interessa conserve sott'olio, carne o pesce in scatola, salumi. Si tratta di un'intossicazione con conseguenze che possono essere mortali.**

Ricordarsi le 3D:

- diplopia
- disfagia
- Disfonia

Paralisi flaccida discendente!!!



Diarrea in paziente di 71 anni: che cosa c'è dietro l'angolo?



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Tiziana Tieghi, MD

*Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive
Sapienza University of Rome*

71 anni M Italiano

- **Da 4 giorni, insorgenza di dolori addominali diffusi e diarrea acquosa (circa 15 evacuazioni al giorno)**

- **Nega recenti viaggi all'estero o consumo di prodotti contaminati, non contatti con persone malate**

- **Intervento di PROSTECTOMIA RADICALE per adenocarcinoma della prostata 15 giorni prima**

- **Nessun altro precedente patologico degno di nota**





ESAME OBIETTIVO

-TC: 38° C, disidratato

- PA: 100/70 mmHg, FC 90 bpm, eupnoico, SpO₂ 97% in aria ambiente

- Dolore addominale, non tensione della parete addominale, né segno di Blumberg, non masse palpabili, normali rumori peristaltici

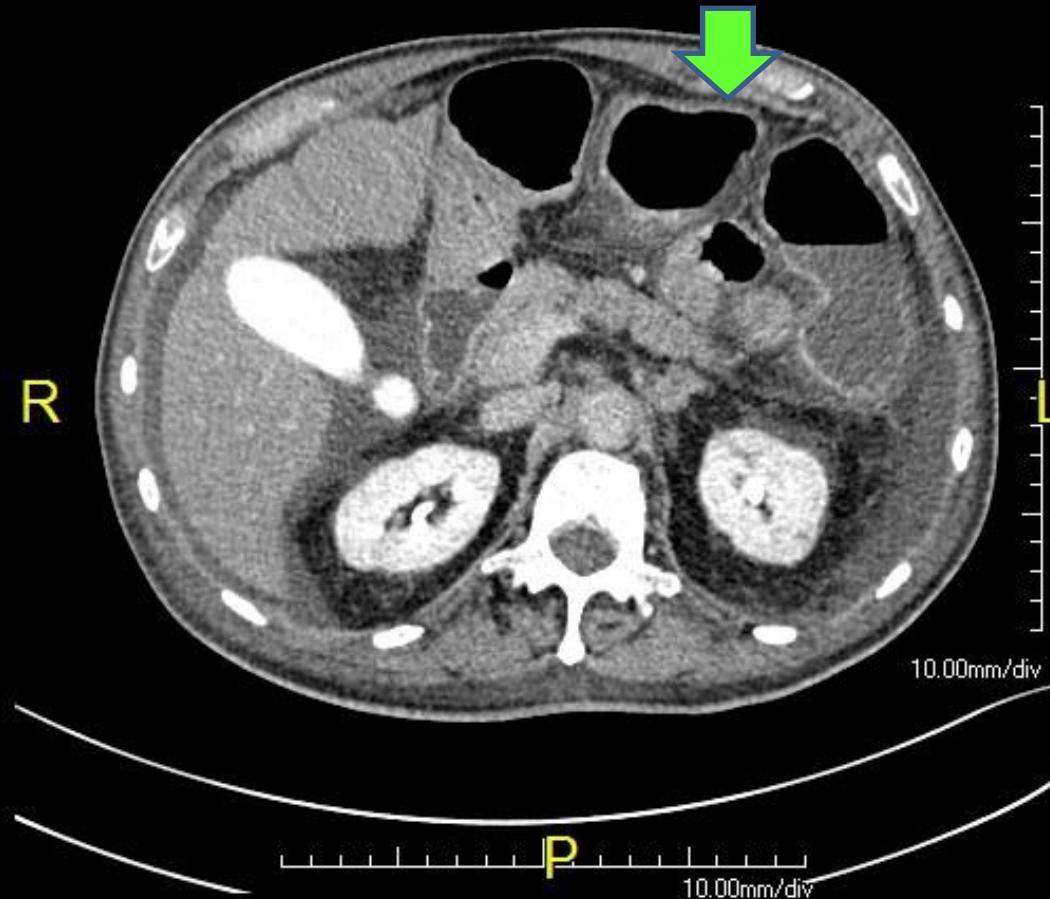
- Nessuna altra alterazione all'esame obiettivo



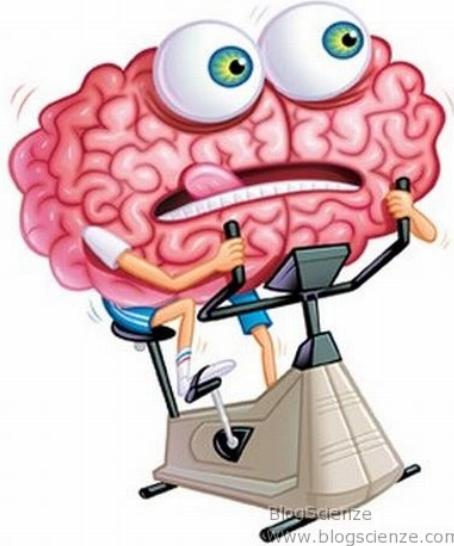
ESAMI EMATICI	VALORI DI RIFERIMENTO, ADULTI	ALL'INGRESSO IN PRONTO SOCCORSO	
GLOBULI BIANCHI (cell/mm³)	4.0-9.6 x 10 ³	22.11 x 10 ³	Alto
NEUTROFILI (%)	50-70	83	Alti
LINFOCITI (%)	22-40	3	Bassi
GLOBULI ROSSI (x 10⁶/µL)	3.9-5.6 x 10 ⁶	3.95 x 10 ⁶	
EMOGLOBINA (g/dL)	11.5-16.4	11.3	
EMATOCRITO (%)	36-50	33	
PIASTRINE (x 10³ / µL)	150-450 x 10 ³	511 x 10 ³	Alti
CREATININA (mg/dl)	0.7-1.3	1.33	Alta
AZOTEMIA (mg/dl)	17-50	46	
eGFR CKD-EPI (ml/min/ 1.73m²)		53	Basso
PCR (mg/dl)	0-0.5	21.11	Alta
SODIO (mmol/l)	136-145	134	

TC
ALL'INGRESSO

A



DIAGNOSI DIFFERENZIALE



CAUSE COMUNI DI DIARREA IN AMBIENTE OSPEDALIERO

INFETTIVE

Clostridium
difficile

Norovirus

Rotavirus,
Adenovirus
Salmonella

Campylobact
er

Shigella

Escherichia
coli

NON INFETTIVE

IBD
Sindrome del colon
irritabile
Celiachia

Ansia
Allergia ad
alimenti
Intolleranza
al lattosio

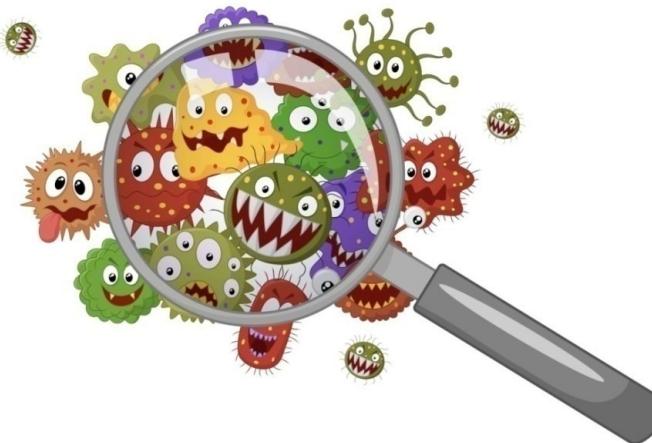
IATROGENE

Uso di lassativi
Sondino naso-gastrico
Chirurgia del tratto
digerente

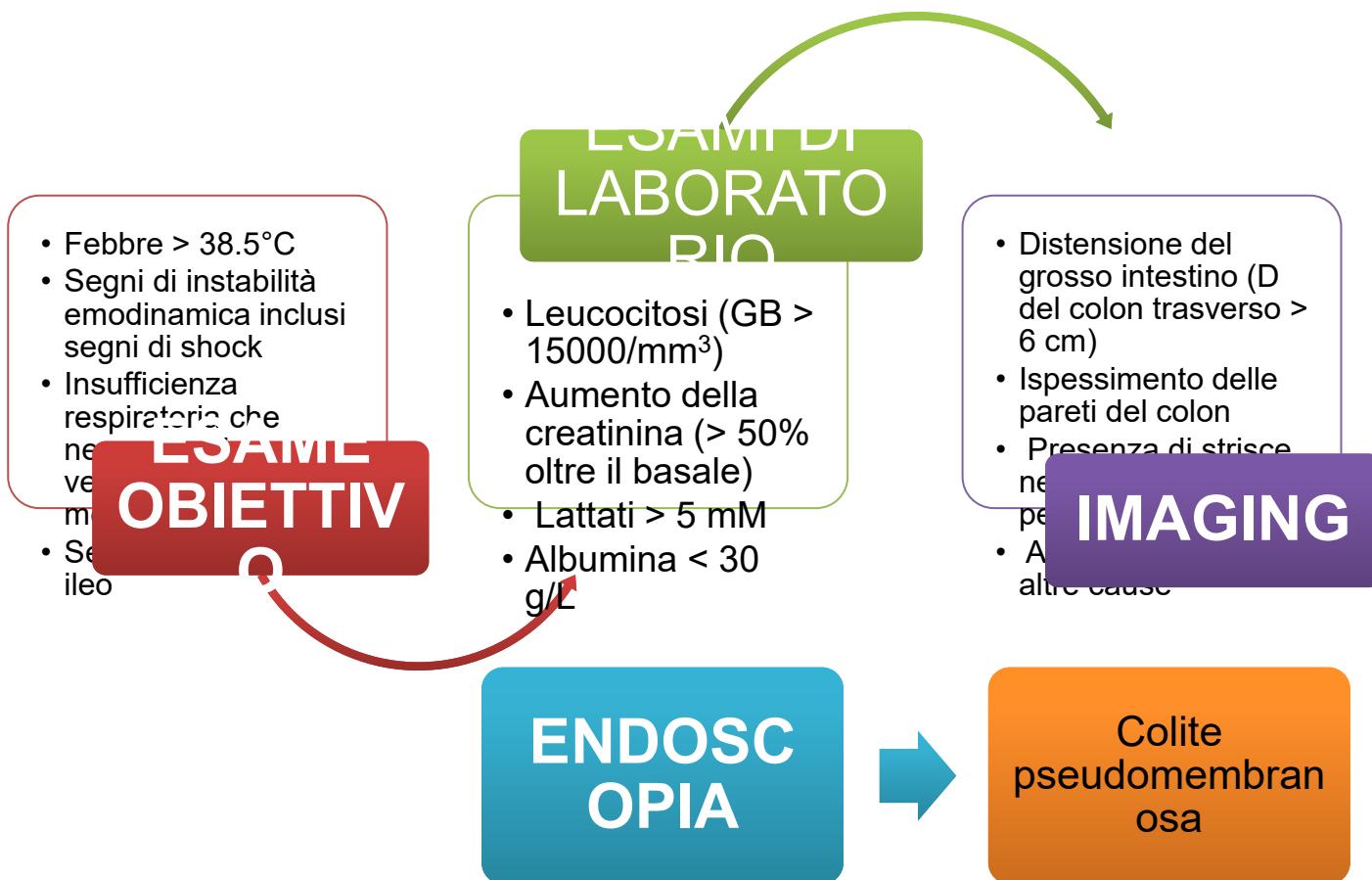
Radioterapia
Diarrea associata agli
antibiotici (non
infettiva)
SSRI, FANS, statine

Ricerca antigene e tossine A e B di Clostridium difficile **POSITIVA**

COSA
FARE?



INDICATORI DI GRAVITA' DI CDI



MALATTIA NON SEVERA

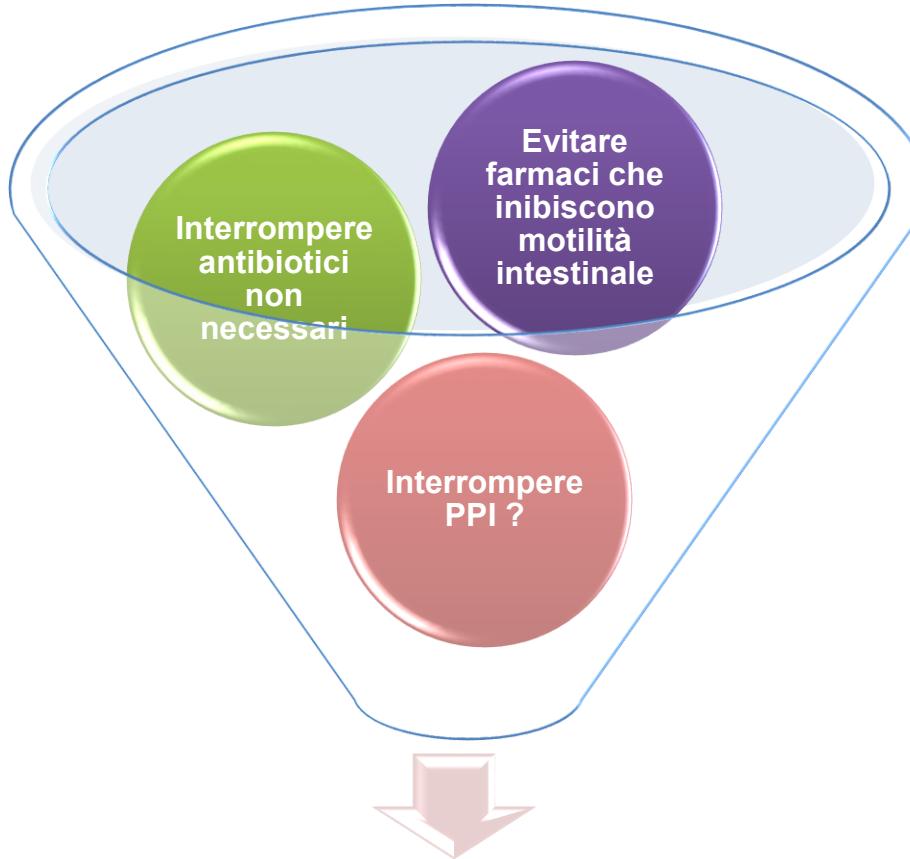
- In situazioni non epidemiche, interrompere antibiotici ed attendere per 48 h (C-II)
- Metronidazolo 500 mg ogni 8 h p.o. per 10 gg (A-I)
- Vancomicina 125 mg p.o. ogni 6 h (B-I)
- Fidaxomicina 200 mg ogni 12 h (B-I)

MALATTIA SEVERA

- Vancomicina 125 mg p.o. ogni 6 h per 10 gg (A-I), ma possibile aumentare dosaggio fino a 500 mg ogni 6 h (B-III)
- Non ci sono evidenze che supportino uso di fidaxomicina nella malattia grave
- Utilizzo del metronidazolo per os nella malattia grave deve essere evitato
- Metronidazolo 500 mg ogni 8 h ev (A-II) + vancomicina 500 mg p.o. o per sondino nasogastrico (B-III), oppure con clisteri con vancomicina 500 mg in 100 ml di sol.
Fisiologica ogni 6 ore

PRIMA RECIDIVA (O RISCHIO DI RECIDIVA)

- Fidaxomicina 200 mg p.o. ogni 12 h per 10 gg (B-I)
- Vancomicina 125 mg p.o. ogni 6 h per 10 gg (B-I)
- Metronidazolo 500 mg p.o. ogni 8 h per 10 gg (C-I)
- La fidaxomicina non riduce il tasso di recidive in caso di ribotipo 027, rispetto ai ribotipi non 027



MISURE ADDIZIONALI

**REINTEGRO
IDROELETTROLITICO**

**VANCOMICINA per os
500 mg qid**

**METRONIDAZOLO ev
500 mg tid**

**TIGECICLINA 50 mg
ev bid**

**RICOVERO PRESSO
UOC DI MALATTIE
INFETTIVE**

DOPO 24 H

Condizioni cliniche peggiorate

Ipotensione

Diarrea persistente

Oliguria

Ridotto eGFR

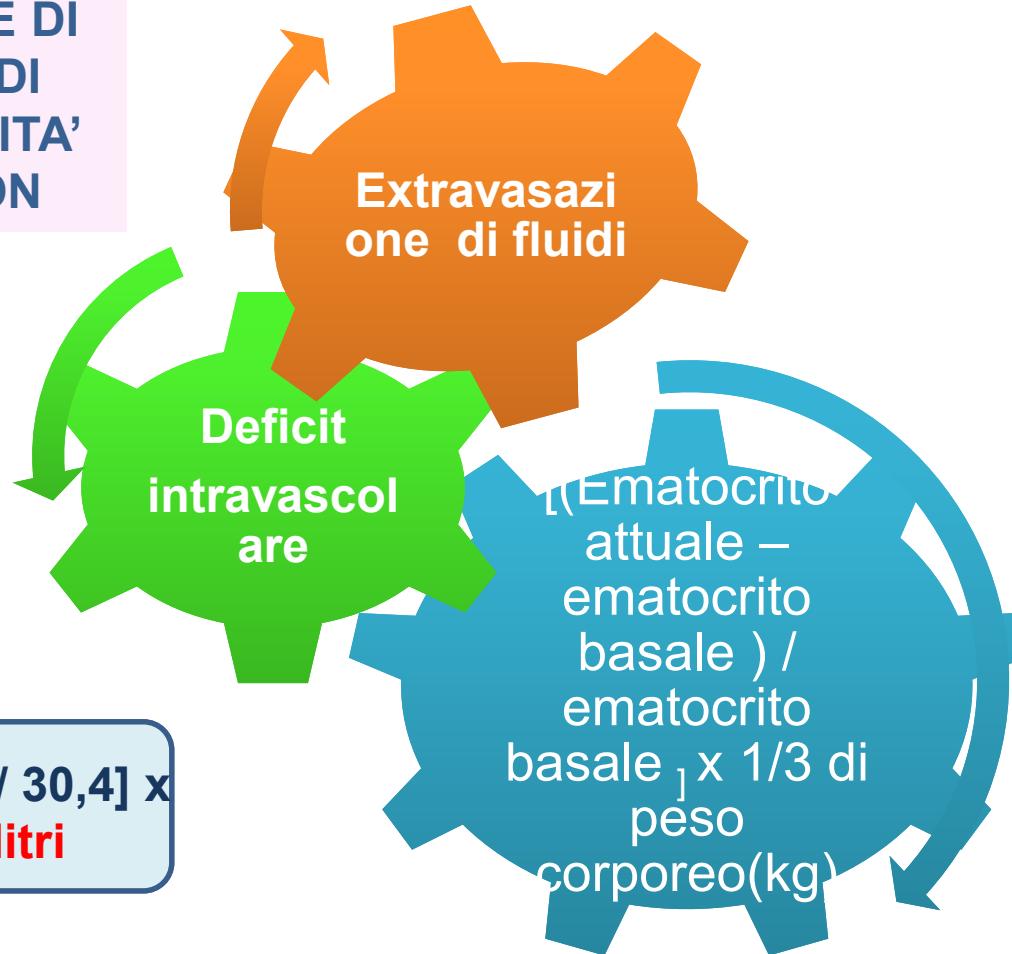
Aumento lattati (8,4 mmol/l)



Considerabile aumento ematocrito: da 30.4 a 41.1

ESAMI EMATICI	VALORI DI RIFERIMENTO, ADULTI	ALL'INGRESSO	24 H DOPO
GLOBULI BIANCHI (cell/mm ³)	$4.0-9.6 \times 10^3$	22.11×10^3	36.74×10^3
NEUTROFILI (%)	50-70	83	82
LINFICITI (%)	22- 40	3	5
GLOBULI ROSSI (cell/mm ⁶)	$3.9-5.6 \times 10^6$	3.95×10^6	4.87×10^6
EMOGLOBINA (g/dL)	11.5-16.4	11.3	13.7
EMATOCRITO (%)	36-50	33	41
PIASTRINE (cell/mm ³)	$150-450 \times 10^3$	511×10^3	393×10^3
CREATININA (mg/dL)	0.7-1.3	1.33	2.54
AZOTEMIA (mg/dL)	17-50	46	200
eGFR CKD-EPI (ml/min/ 1.73 m ²)		53	24.4
PCR (mg/dl)	0-0.5	20.10	9.96
SODIO (mmol/l)	136-145	134	134

INDICATORE DI PERDITA DI FUNZIONALITA' DEL COLON



$$[(41,1 - 30,4) / 30,4] \times 23,33 = 8,2 \text{ litri}$$

TC, 24 H
DOPO

A

R



P

10.00mm/div

**TC, 24 H
DOPO**

A

R

L

P

10.00mm/div



0.00mm/div

CHE FARE A QUESTO PUNTO ?



INDICAZIONI PER CHIRURGIA

GUIDELINES

10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x

**European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
(ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile*
infection (CDI)**

M. P. Bauer¹, E. J. Kuijper² and J. T. van Dissel¹

Departments of 1) Infectious Diseases and 2) Medical Microbiology, Centre for Infectious Disease, Leiden University Medical Centre, Leiden,
The Netherlands

**Colectomy should be performed to treat CDI in any of the
following situations:**

- Perforation of the colon
- Systemic inflammatory and deteriorating clinical condition not responding to antibiotic therapy; this includes the clinical diagnosis of toxic megacolon and severe ileus.

TIMING OF SURGERY

Understanding the risk factors for mortality following colectomy for complicated CDI can help identify which patients may benefit from early surgical intervention.

Vasopressor requirement

Altered mental status

Lactate > 5 mmol/l

Hemodynamic instability

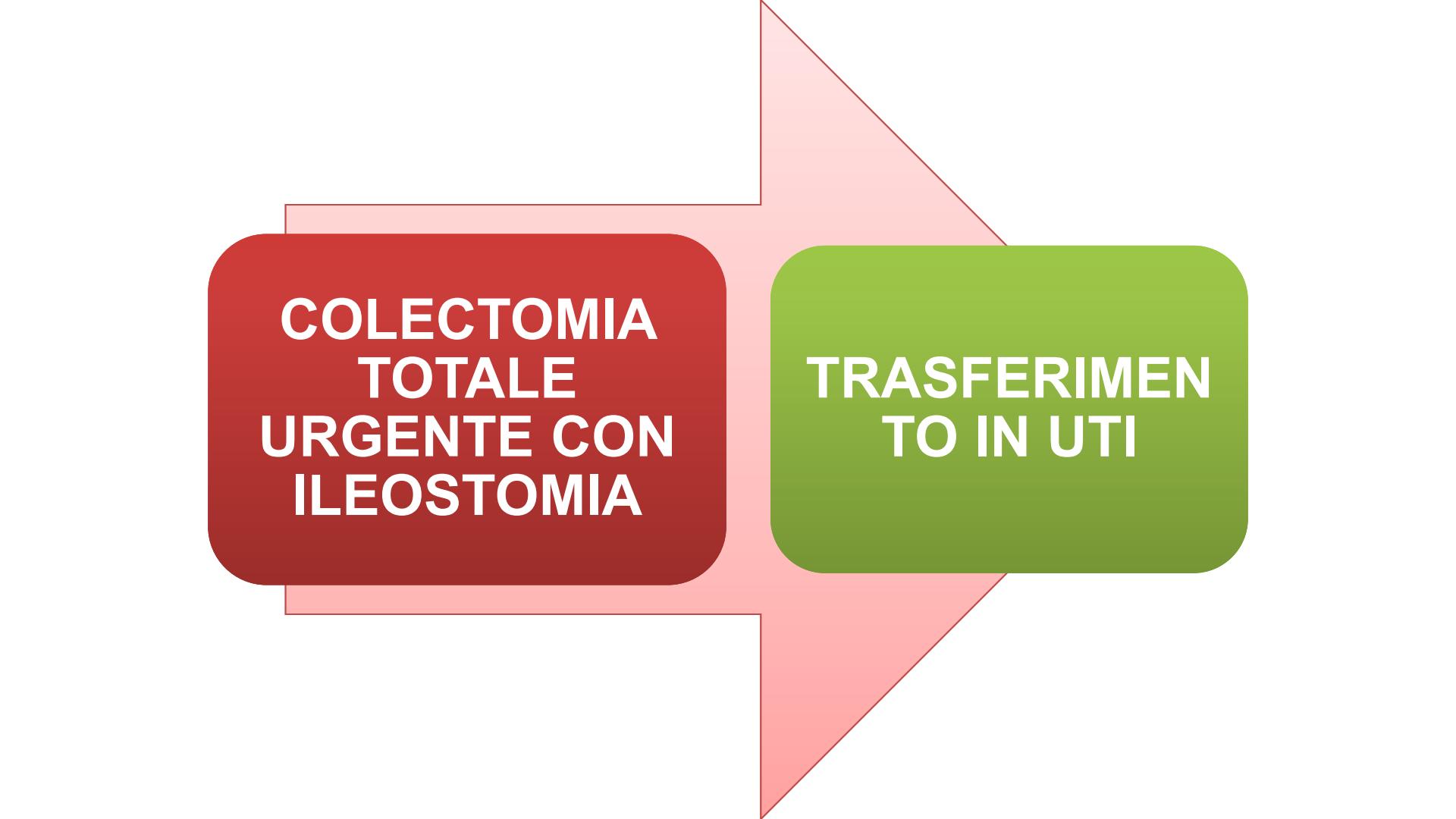
Renal failure

Need for mechanical ventilation

Hypoalbuminemia

Leukocytosis
> 50000/mmc

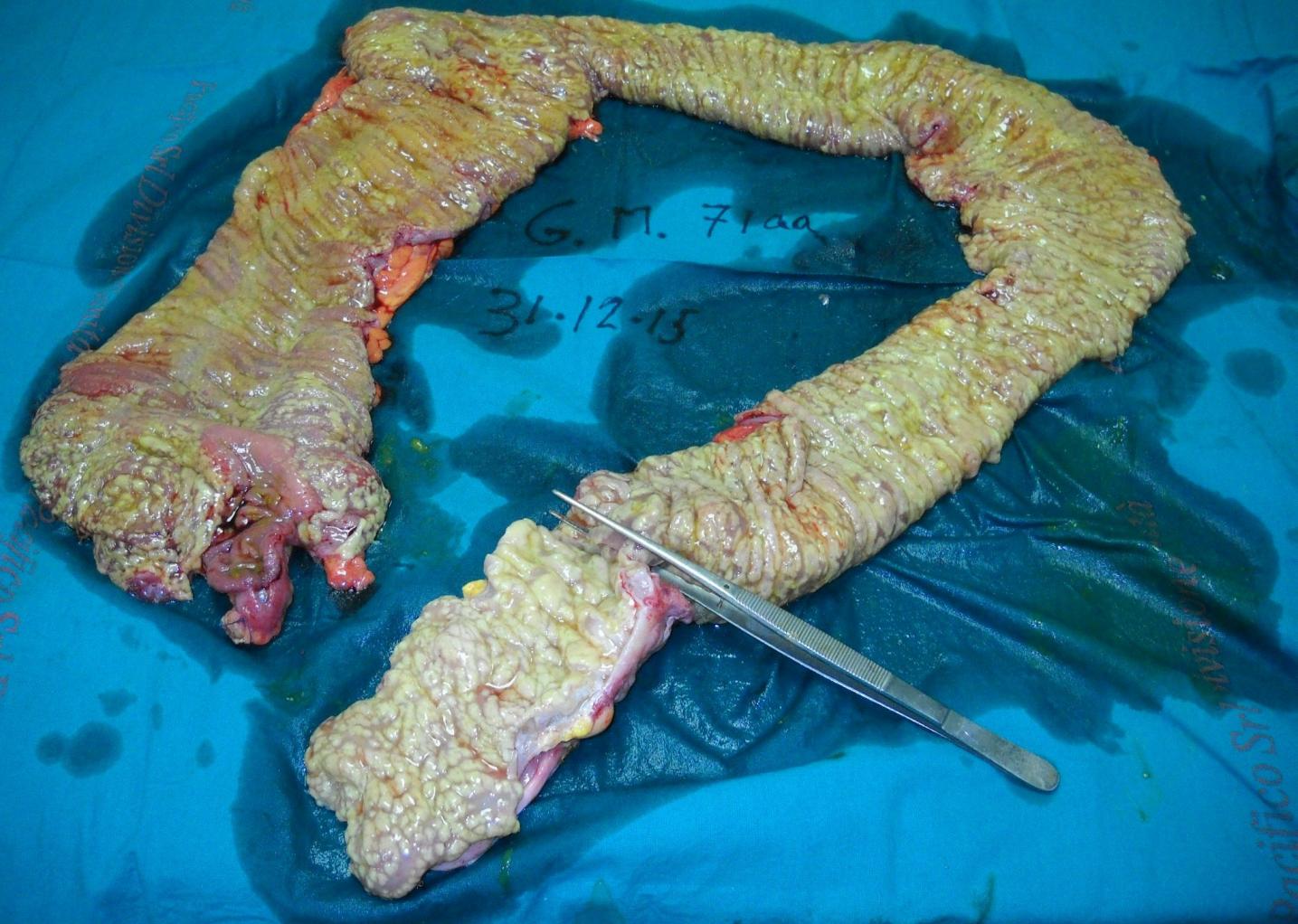
SURGICAL INTERVENTION



**COLECTOMIA
TOTALE
URGENTE CON
ILEOSTOMIA**

TRASFERIMENTO IN UTI

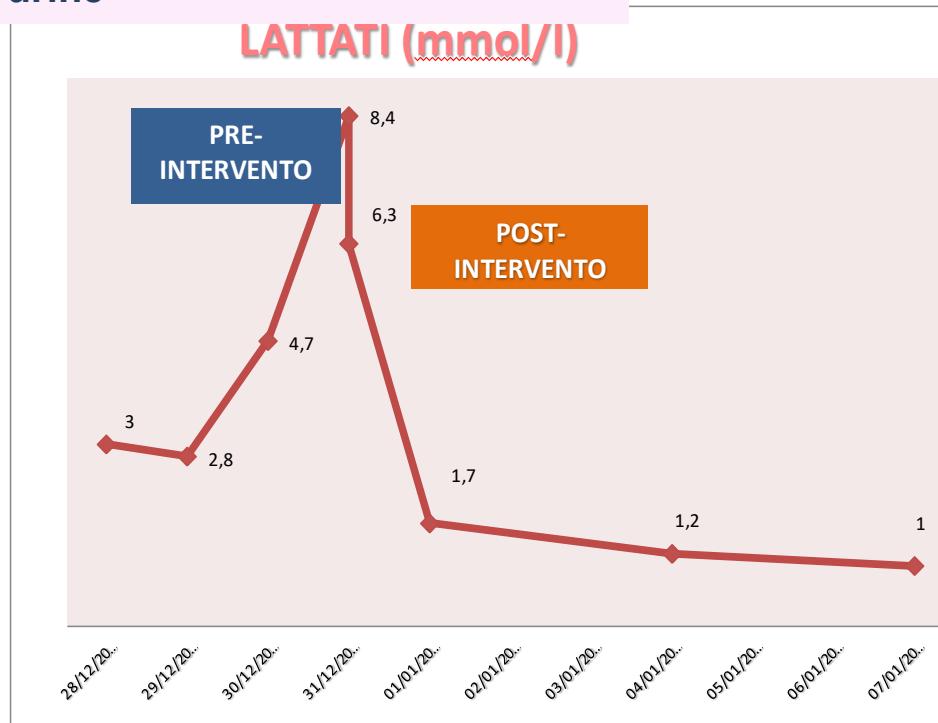






24 h dopo:

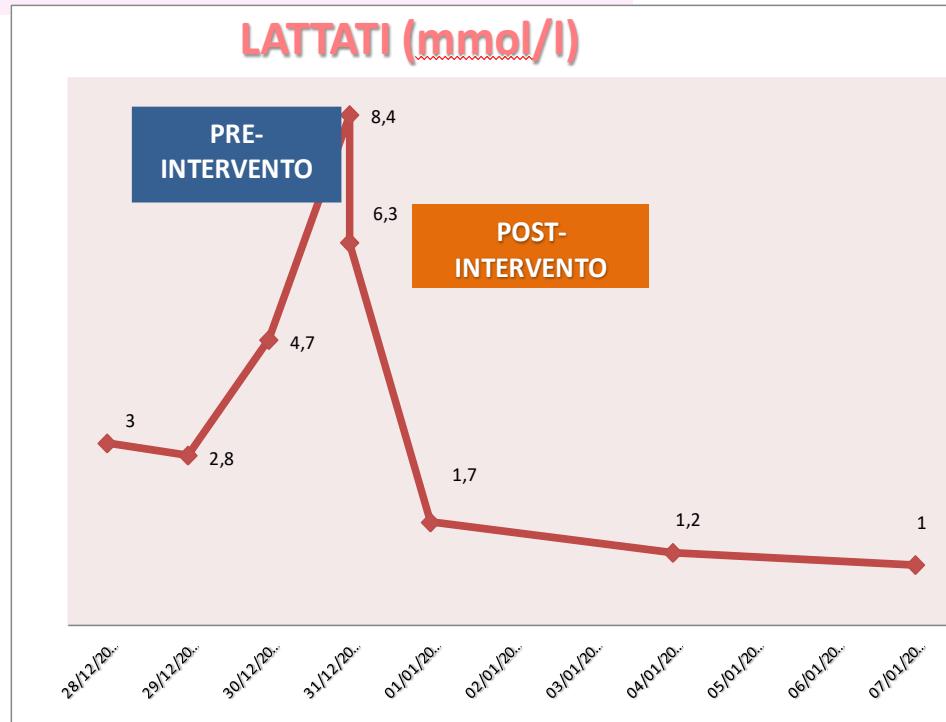
- Miglioramento clinico
- Riduzione leucocitosi neutrofila
- Aumentata escrezione di urine



24 h dopo:

- Miglioramento clinico
- Riduzione leucocitosi neutrofila
- Aumentata escrezione di urine

LATTATI (mmol/l)

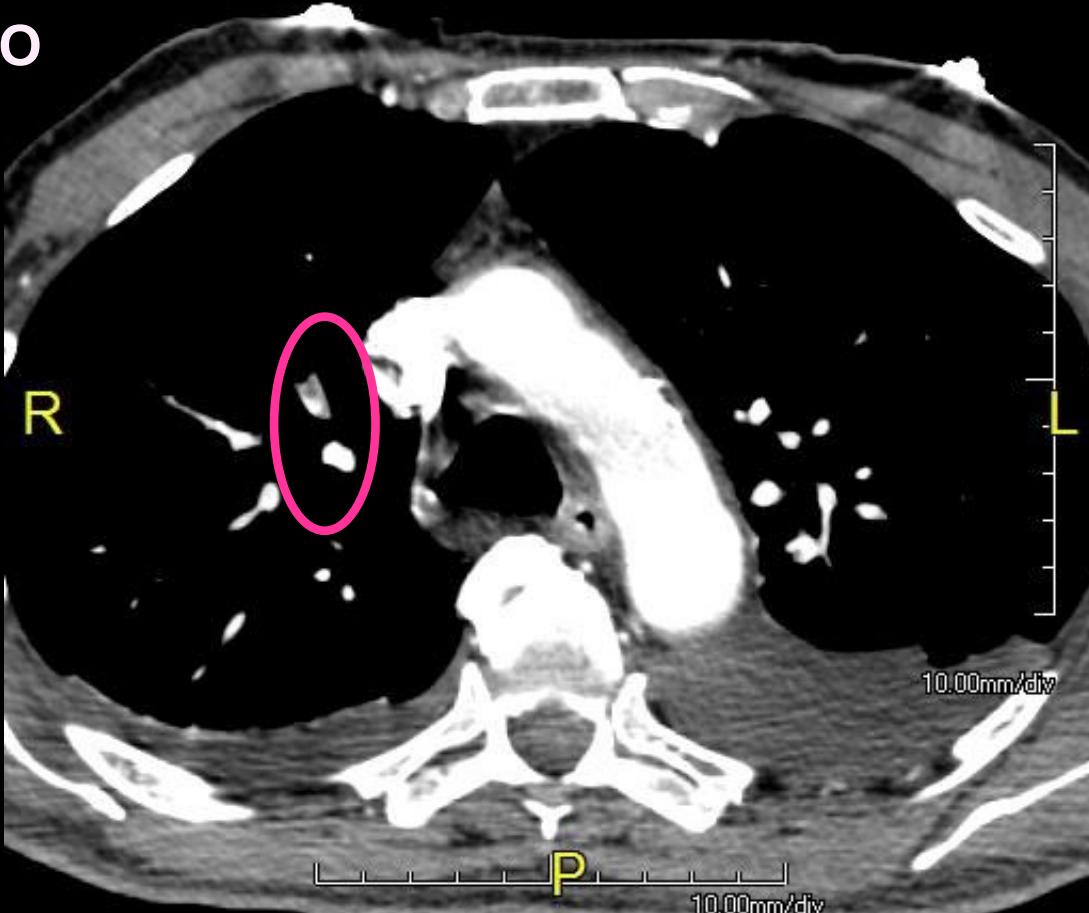


5 giorni dopo:

- Malessere
- Ipotensione
- Acidosi lattica
- Bradicardia sinusale
- Aumentati indici infiammatori e rialzo degli enzimi pancreatici

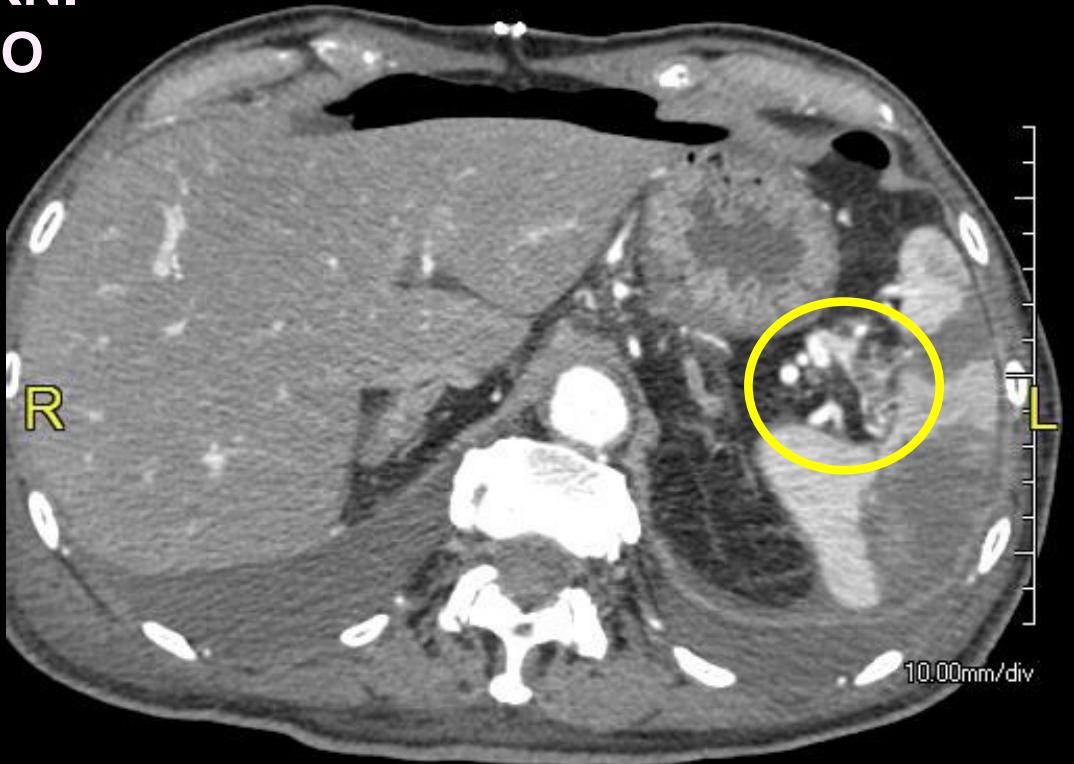
**CT-SCAN, 5
GIORNI
DOPO**

A



**CT-SCAN, 5
GIORNI
DOPO**

A



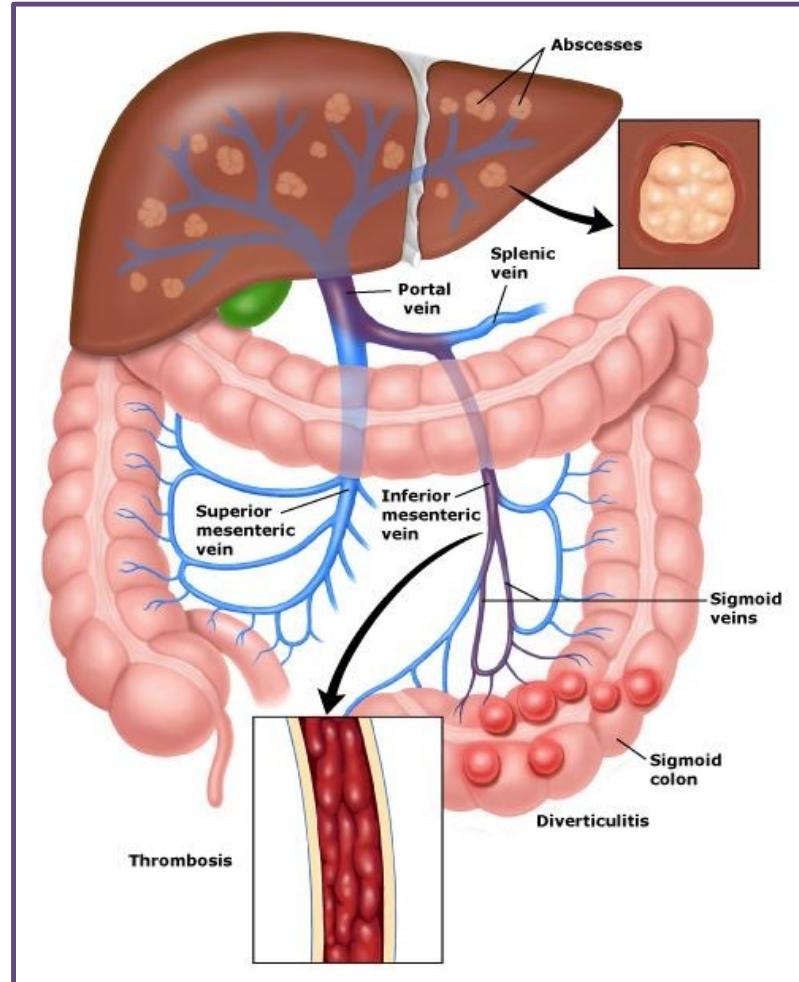
P

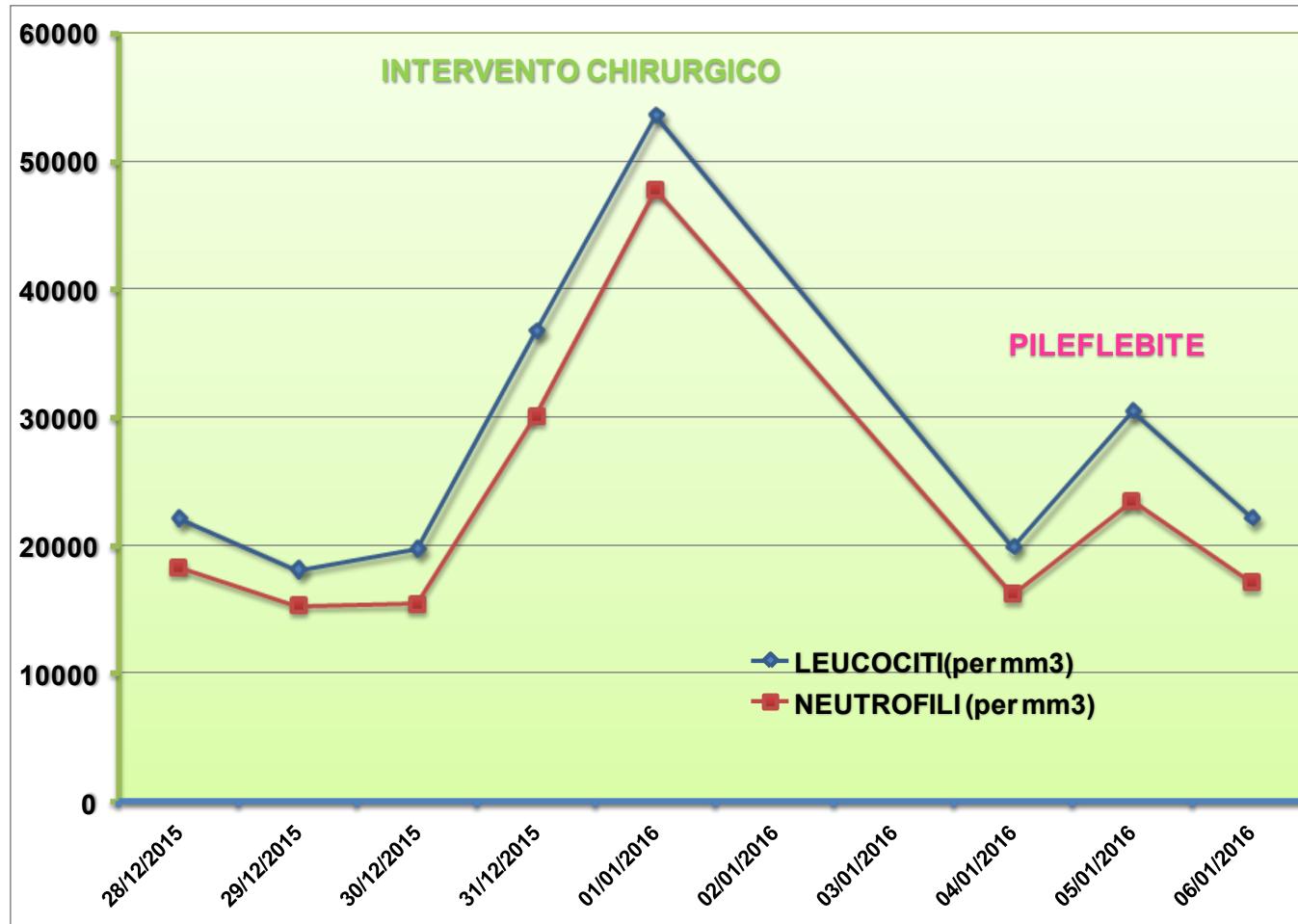
10.00mm/div

**CHE COSA E'
SUCCESSO?**

PILEFLEBITE

- ✓ Tromboflebite suppurativa del sistema venoso portale
- ✓ Associata con sepsi a partenza addominale
- ✓ Rara
- ✓ Alta mortalità
- ✓ *Bacteroides spp., E.coli, Klebsiella spp.*





Trattamento con meropenem e caspofungina è stato aggiunto a tigeciclina e metronidazolo ed è stata impostata terapia anticoagulante con eparine a basso peso molecolare.

• **Terapia antibiotica è stata proseguita**

Il paziente è stato dimesso dopo 4 settimane di ricovero

Settembre 2016:

Ricanalizzazione del colon dopo procedura di Hartmann

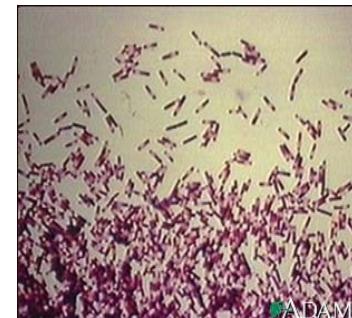
EMERGENZE IN OSPEDALE: *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

I 10 punti del *C. difficile*

1. Agente della colite da antibiotici (tutti gli antibiotici possono esserne causa)
2. Principale causa di colite nosocomiale
3. Le spore sono estremamente diffusibili
4. Il clone ipervirulento 027 è attualmente endemico in alcune zone d'Italia e gli animali rappresentano un nuovo reservoir
5. Principale causa di leucocitosi neutrofila di ndd insorgente in ospedale (LUO)
6. Talvolta autolimitantesi, altre volte evolve vs megacolon tossico
7. Diagnosi ricerca della tossina A, B oppure tossina binaria
8. Terapia: metronidazolo o vancomicina per os per 10 gg; fidaxomicina; trapianto feci!
9. Problema delle recidive (Le spore sono antibiotico resistenti): fidaxomicina o tx feci!
10. L'infezione da *C. difficile* è associata a maggiori complicanze nell'età avanzata

Clostridium difficile

- Gram-positive, anaerobic, spore-forming bacillus
- Vegetative cells die quickly in an aerobic environment
- **Spores are a survival form and live for a very long time in the environment**



Importance of Spores

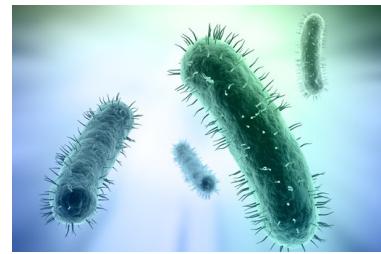
- Resistant to heat, drying, pressure, and many disinfectants
- Resistant to all antibiotics because antibiotics only kill or inhibit actively growing bacteria
- Spores survive well in hospital environment
- Spores are not a reproductive form, they represent a survival strategy

C. difficile: epidemiologia



Epidemiology of *C. difficile*

- ▶ Normal fecal flora of newborns (<2 years)
- ▶ 2% of healthy adults
- ▶ 10–20% of elderly individuals colonized
- ▶ 20–40% of hospitalized patients colonized



Changing Epidemiology of CDI

- ▶ Increasing incidence and severity
 - Based on NNIS, national hospital discharge data, reports from healthcare systems, death certificate data
- ▶ Recent outbreaks of severe disease caused by epidemic strain of *C. difficile* with increased virulence, antibiotic resistance
- ▶ Although elderly are still most greatly affected, more disease reported in “low-risk” persons
 - Healthy persons in community, peripartum women

The new epidemic

- aumento incidenza
- maggiore gravità
- più probabile la recidiva
- anziani

Ceppo con caratteristiche di > virulenza

- PFGE typing (North American PFGE) → NAP1
- REA typing → BI
- Ribotyping → O27

Presente anche in Italia

Risk Factors for Infection

Age >65 y

Previous hospitalization and prolonged length of hospital stay

Nursing home or long-term care facility residence

Contact with active carriers

Antibiotic exposure

Increased risk with prolonged use or multiple antibiotics

Consumption of processed meat

Previous gastrointestinal surgery or endoscopic procedure

Presence of comorbid conditions

Malignancy and chemotherapy

Cystic fibrosis

Diabetes mellitus

Liver cirrhosis

Chronic kidney disease

Inflammatory bowel disease

Immunosuppression, immunodeficiency, or human immunodeficiency virus

Malnutrition

Hypoalbuminemia

Use of proton pump inhibitors

Solid organ or hematopoietic stem cell transplantation

Presence of gastrostomy or jejunostomy tube

“Classical” risk factors

- Hospitalization (or residence in long-term care facility)
- Antibiotic exposure
- Advanced age
- Immune deficiency is a possible risk factor

Source of Infections in the health-care system

- **Spores in hospital, nursing home, or long-term care environment associated with ill patients**
 - Large numbers of spores on beds, bed-rails, chairs, curtains, medical instruments, ceiling
- **Asymptomatic carriers in hospital, nursing home, or long-term care environment**
 - Low risk compared to patients with active disease

Role of Antibiotics

- **All antibiotics (including metronidazole and vancomycin) are associated with CDI**
- **Alteration of normal colonic flora thought to favor growth of *C. difficile***
 - Antibiotics do not know they are suppose to kill/inhibit only the “bad guys”

Antibiotic-related risk of *C. difficile* Infection

High Risk	Medium Risk	Low Risk
Cephalosporins	Macrolides	Aminoglycosides
Clindamycin	Co-trimoxazole	Metronidazole
Amipicillin/ amoxycillin	Tetracyclines	Anti-pseudomonal penicillins
Fluoroquinolones		Rifampicin
		Vancomycin

Role of Aging

- ▶ Increased exposure to healthcare facilities
- ▶ Increased use of antimicrobials
- ▶ Use of histamine-2 receptor blockers or proton-pump inhibitors
- ▶ Decreased host defenses
 - Achlorhydria
 - Decreased immune responsiveness

TABLE 2. Risk Factors for and Predictors of Severe *Clostridium difficile* Infection

Age >65 y
Antiperistaltic or narcotic medication use
Underlying comorbid conditions
Immunosuppressive medication use
Acute kidney injury or chronic kidney disease
Chronic obstructive pulmonary disease
Altered mental status
Fever
Hypotension
Severe abdominal pain and/or distention
Ten or more bowel movements per day
Leukocytosis
Hypoalbuminemia
Ascites
Ileus
Presence of pseudomembranes

TABLE 3. Risk Factors for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Age >65 y

Previous episodes of *C difficile* infection

History of severe *C difficile* infection

Increasing peripheral leukocyte count

Hypoalbuminemia

Fever

Presence of comorbid conditions

Inflammatory bowel disease

Ongoing or recurrent antibiotic exposure

Decreased serum anti-toxin A IgG

Use of acid suppression medications (controversial)

Incidence increasing in populations not previously considered at risk

- **Young, healthy adults and children**
- **Peripartum women**
- **Community setting**
- **No prior antibiotic exposure**

Survey for Pregnancy-Associated CDI Emerging Infections Network of the Infectious Diseases Society of America

- **419 ID clinician respondents, 2006**
 - 18 reported “seeing” 28 cases
 - 19 reporting “being aware of” 27 cases
- **55 cases of pregnancy-associated CDI**
 - 24 (43%) occurred prior to delivery
 - 16 (29%) occurred ≥1 week post delivery
 - 10 (18%) relapsed

PROBLEMI LEGATI ALL'INFEZIONE DA C. DIFFICILE: I

RECIDIVA (comparsa di sintomi/segni di infezione dopo risoluzione del primo episodio nelle 8 settimane dal primo episodio)

CHI E' A RISCHIO?

Età avanzata

Forma severa

Immunodepressione

Infezione da 027

Pregressa infezione da *C. difficile*

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 26, 2017

VOL. 376 NO. 4

Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Bezlotoxumab: anticorpo monoclonale diretto nei confronti della Tossina B>>>
riduce le recidive nei pazienti ad elevato rischio di recidive

Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Trial

Trapianto fecale: efficacia superiore al 90% rispetto alle altre terapie!

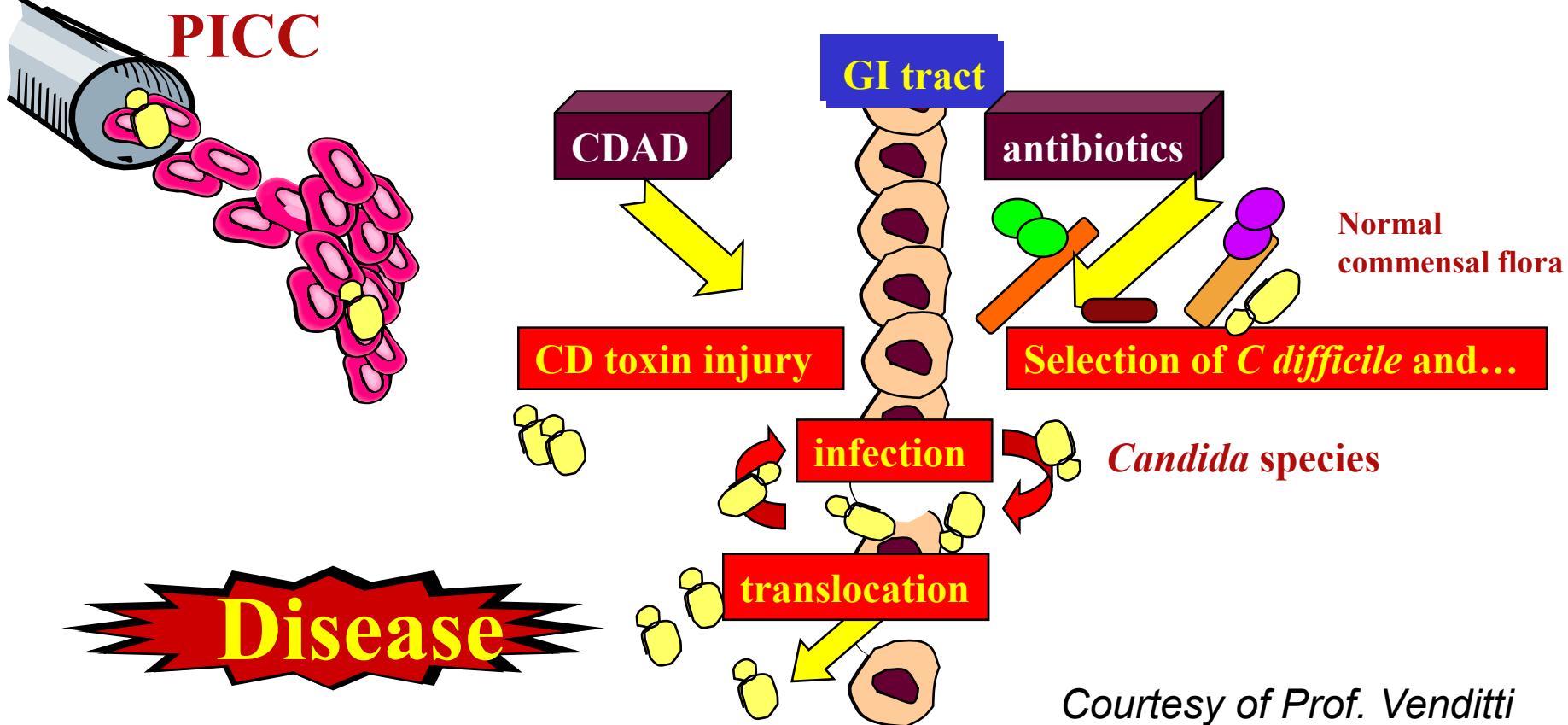
PROBLEMI LEGATI ALL'INFEZIONE DA C. DIFFICILE: II

Sviluppo di batteriemia e/o candidemia dopo l'infezione da *C. difficile*

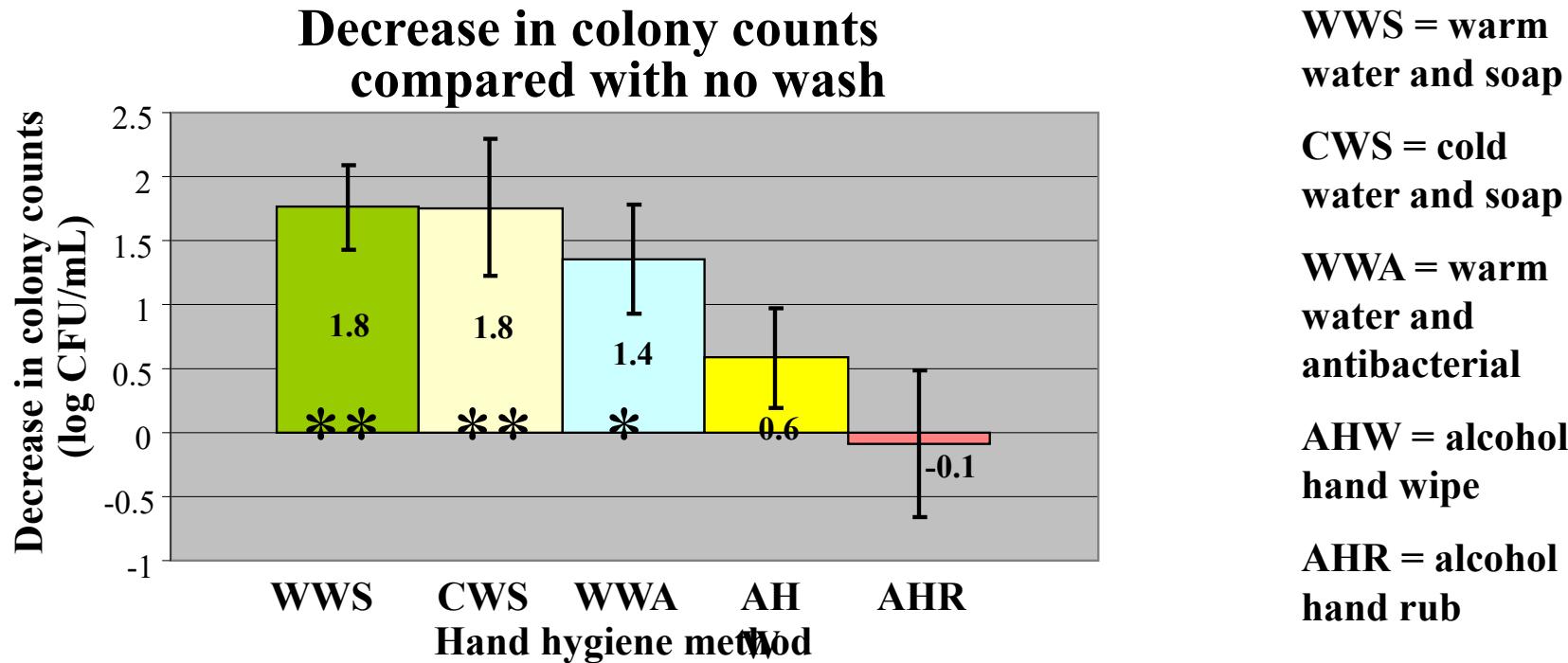
CHI E' A RISCHIO?

Variable	P value	OR
Ribotype 027	<0.001	6.5
CDI recurrence	<0.001	5.5
Severe CDI infection	<0.001	8.3
Oral vancomycin, >500 mg/day	<0.001	3.1

MODEL FOR INVASIVE CANDIDIASIS OR BSI FOLLOWING CDAD



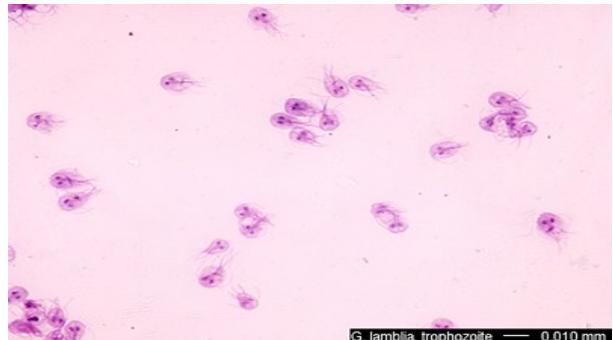
Efficacy of Hand Hygiene Methods for Removal of *C. difficile* Contamination from Hands



DIARREE DA PROTOZOI

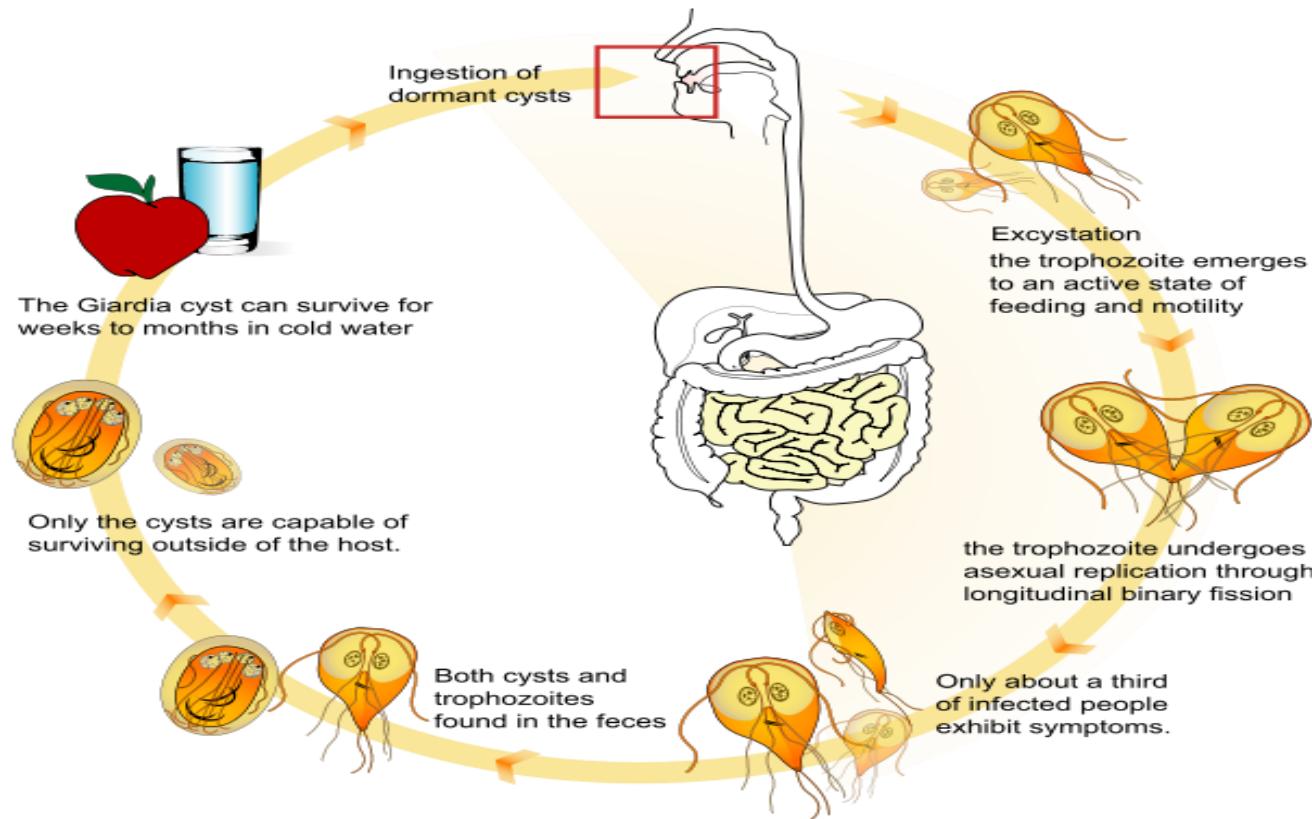
GIARDIASI

- PROTOZOO FLAGELLATO
 - worldwide, all ages affected, 200 million cases/yr
 - fecal-oral transmission, cysts in water and food (10-25 cysts=all that are required for infection; cysts = resistant to chlorination)
 - day care centers, mountain streams, gay males, travelers
 - Pathogenesis: trophozoites attach to upper small intestine causing secretory diarrhea



G. lamblia, trophozoite — 0.010 mm

GIARDIASI



Secretory diarrhea

protozoa: Giardia Lamblia

- Clinical manifestations
 - diarrhea and bloating = typical
 - sxs range from asx to malabsorption (unusual)
- Diagnosis
 - stool O&P = up to 50% negative
 - stool EIA improves yield to 88-98%
 - duodenal aspirate and biopsy are ideal
- Treatment
 - metronidazole or quinacrine

Secretory diarrhea

protozoa: Cryptosporidium

- Epidemiology
 - water associated outbreaks
 - common cause of travelers diarrhea
- Pathogenesis
 - found just under epithelial cell membrane in small intestine, but actual mechanism of diarrhea not known
- Clinical manifestations
 - normal host - self limited watery diarrhea
 - Immunosuppressed host - severe, protracted diarrhea +/- wasting

Secretory diarrhea

protozoa: Cryptosporidium

- Diagnosis
 - stool microscopy with acid fast stain
 - small bowel biopsy
- Treatment
 - none needed unless immunocompromised
 - o/w azithromycin or paromomycin

Diarrea: infezione da HIV

CAUSES OF DIARRHEAL DISEASE IN RELATION TO THE ABSOLUTE CD4 ⁺ LYMPHOCYTE COUNT			
Absolute CD4 ⁺ lymphocyte count cells/ml	Pathogen	Small bowel pathogens	Large bowel pathogens
≥200	Protozoa Viruses Bacteria Fungi	<i>Giardia lamblia</i> <i>Rotavirus</i> <i>HIV</i> <i>Salmonella</i> spp. Enteroadherent <i>E. coli</i> EPEC <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Entamoeba histolytica</i> Herpes simplex virus Adenovirus <i>Shigella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Yersinia</i> spp. <i>Clostridium difficile</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>
≤100	Protozoa Virus Bacteria Fungi	<i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Isospora belli</i> <i>Cyclospora cayetanensis</i> <i>Enterocytozoon bieneusi</i> <i>Septata intestinalis</i> Microsporidia	Cytomegalovirus

Caso clinico

- Donna di 35 anni, operatrice turistica (frequenti viaggi all'estero)

Giunge al Dipartimento d'emergenza

per:

- febbre 39° C (da circa 4 giorni)
- vomito
- astenia ingravescente

Emocromo:

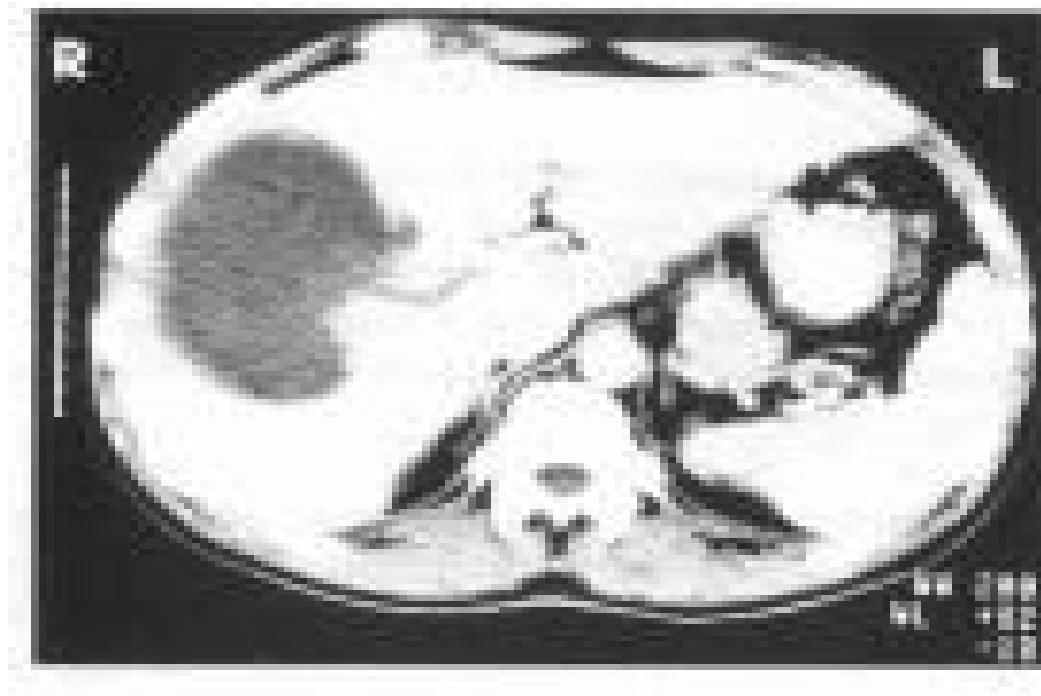
- leucocitosi neutrofila
- ipereosinofilia

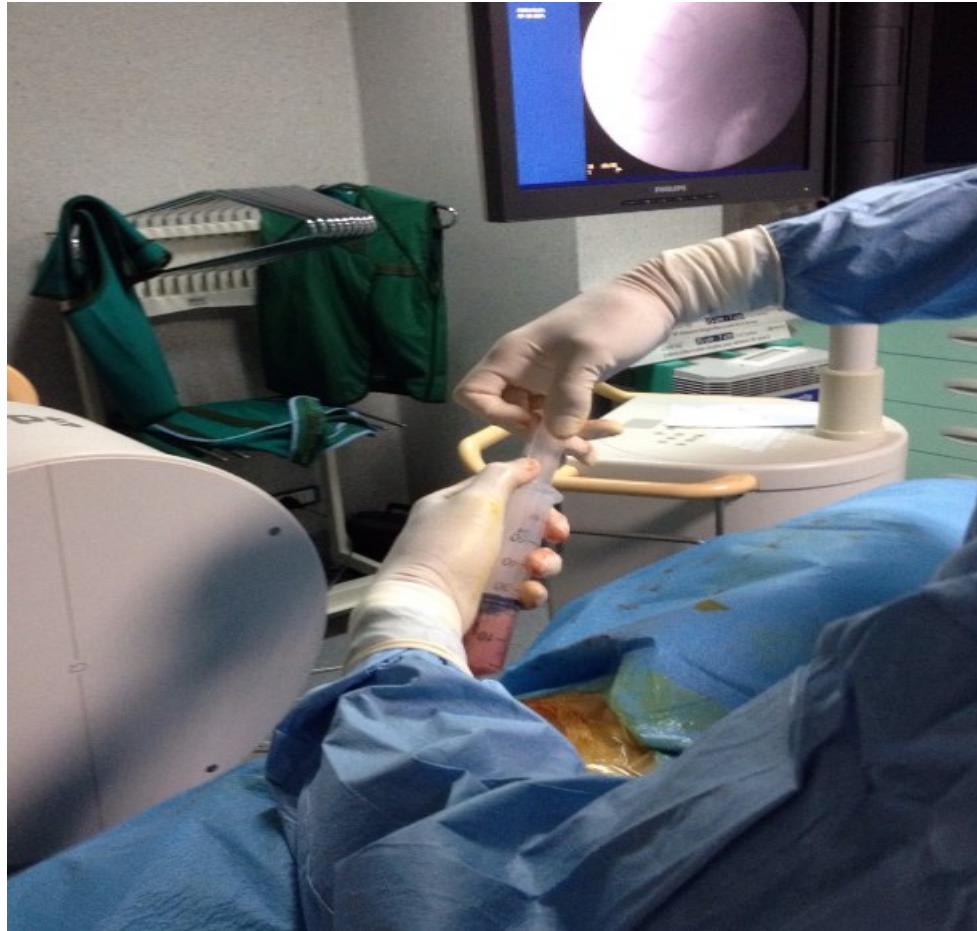
Caso clinico

- **Esame obiettivo:**
 - Epatosplenomegalia
 - Addome poco trattabile dolente e dolorabile alla palpazione sup. e profonda in ipocondrio ds

- **Esami strumentali:**
 - “ecografia addome: ...raccolta fluida del diametro di 10 cm in corrispondenza del lobo epatico sn..”

TC addome: ascesso epatico







Diagnosi

- **Ascesso epatico**



AMEBIASI

Presenza nell'organismo umano del protozoo *Entamoeba histolytica*, indipendentemente dalla comparsa di manifestazioni cliniche

- **Infezione amebica**
 - presenza del parassita nel lume intestinale con emissione di cisti, senza lesioni dei tessuti (molto diffusa)
- **Malattia amebica**
 - Invasione da parte del parassita della parete intestinale ed eventualmente di altri organi
- **Rapporto 1:30 tra malattia e infezione**

EZIOLOGIA

Amebe patogene

- Entamoeba histolytica***
- (eritrocitofagia, citotossicità,
istoinvasività)**

- Naegleria fowleri* (meningoencefalite)**
- Acanthamoeba (cheratite)***

Amebe non patogene

- Entamoeba dispar* (commensale)**
- Entamoeba Coli***
- Iodamoeba butschlii***
- Endolimax nana***
- Dientamoeba fragilis***
- Entamoeba gingivals***
- Entamoeba polecki***
- Entamoeba hartmanni***

E. Hystolitica/E. dispar: caratteristiche

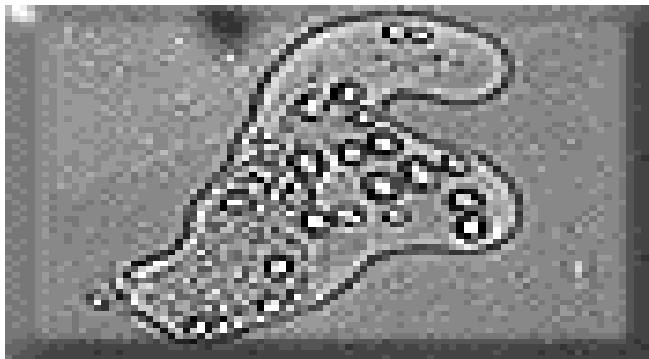
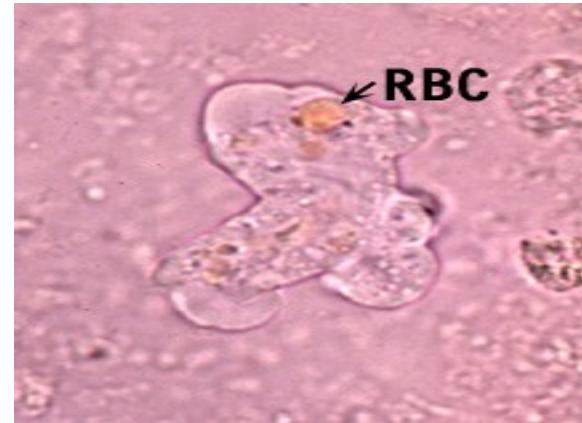
- Due fasi biologiche
 - Cisti (fase di resistenza)
 - Trofozoiti (fase vegetativa)
 - forma vegetativa commensale (lume intestino crasso)
 - forma vegetativa ematofaga (attività istolesiva)
- Cisti
 - 9-16 µm, non mobili, fino a 4 nuclei, corpi cromatoidi, vacuoli di glicogeno
- Trofozoiti
 - Forma vegetativa ematofaga, 10-60 µm, mobili, presenza di pseudopodi, nucleo unico, citoplasma granulare, presenza di eritrociti intracitoplasmatici

Le cisti possono sopravvivere a lungo nell'ambiente esterno:

- nelle FECI a temperature attorno ai 15° C per almeno 12 giorni
- nelle ACQUE a temperature attorno ai 15° C per molte settimane ed ai 4-8° C per diversi giorni



TROFOZOITI



EPIDEMIOLOGIA

Infezione estremamente diffusa

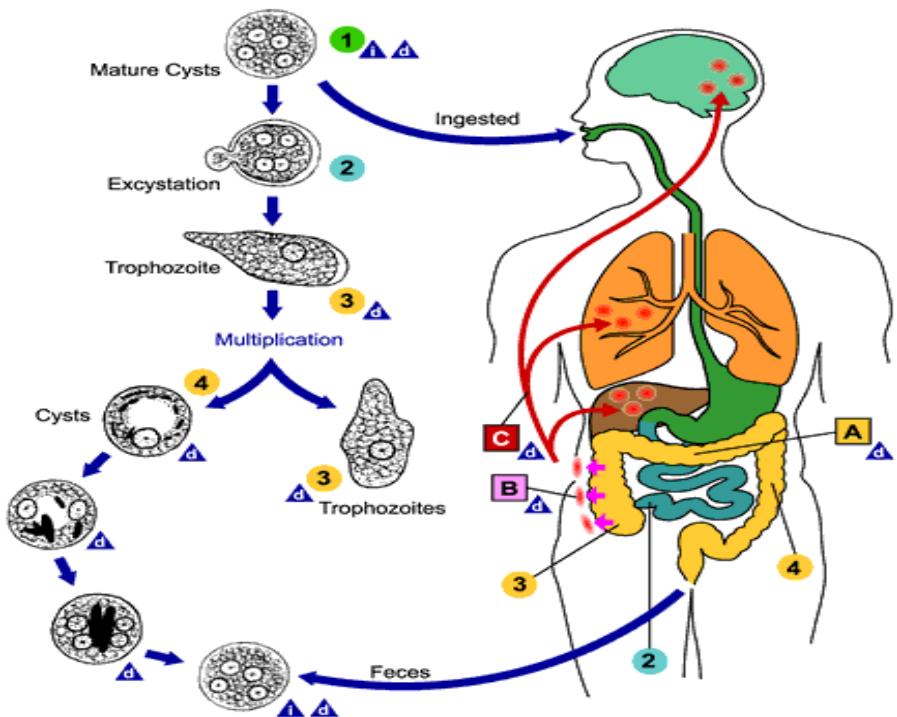
- Si stima che il 10% della popolazione mondiale sia infetta da *E. dispar* o *E. histolytica*
- *E. dispar* è assai più frequente (circa 10 volte) rispetto a *E. histolytica*
- *E. histolytica* si manifesta con una forma invasiva nel 10% dei casi circa

La prevalenza della “malattia amebica” è maggiore ai tropici e nelle aree subtropicali (fino al 20%) rispetto alle regioni a clima temperato o freddo (5%)

TRASMISSIONE

- **Sorgente d'infezione**
 - **Uomo malato o portatore**
- **Trasmissione indiretta (alimenti o acque contaminate da cisti) per via oro-fecale**
 - **Le cisti sopravvivono per ore sulla cute e sotto le unghie di persone infette
(importanza lavaggio delle mani)**
 - **Verdure crude**
 - **Creme**
 - **Salse**
 - **Gelati**
 - **Dolci**
 - **Ghiaccio**
- **Contagio diretto interumano (omosessuali)**
 - **Via sessuale (pratiche oro-genitali, oro-rettali)**

CICLO BIOLOGICO



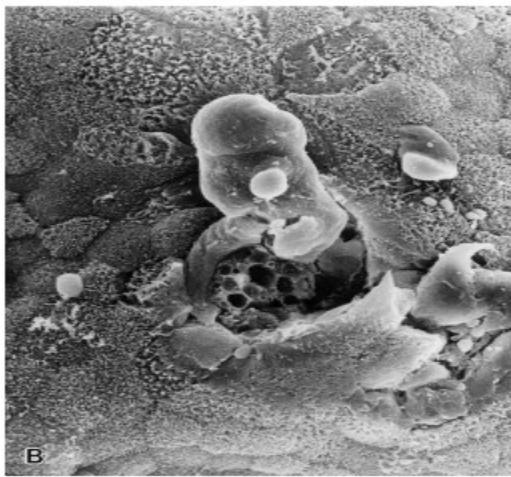
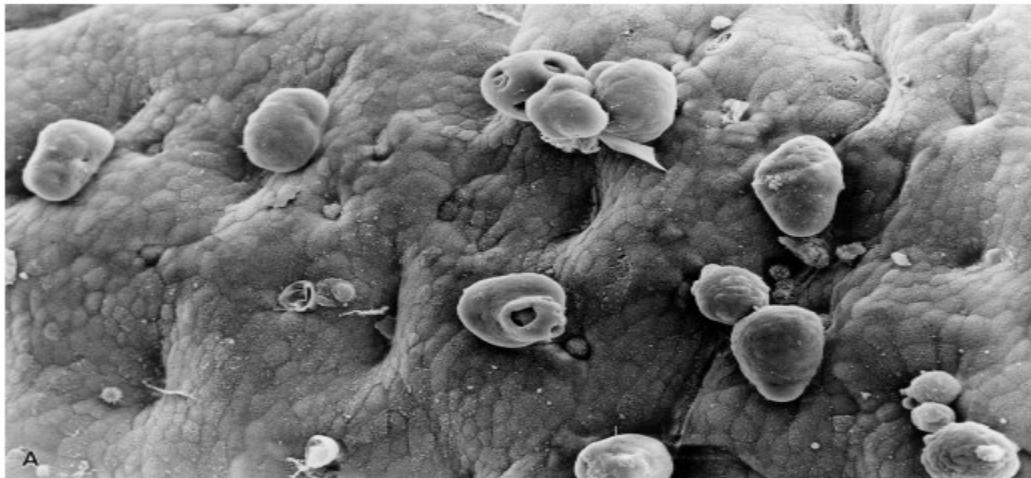
A = Non Invasive Colonization
B = Intestinal Disease
C = Extra-Intestinal Disease

Patogenesi e anatomia patologica (1)

- **Adesività ai tessuti**
 - Lectina o adesina (proteina di 260 kD)
- **Poteri citolitici e proteolitici del parassita**
 - Cisteina-proteinasi, enzimi capaci di degradare collagene, laminina e molecole della matrice ed IgA secretorie
 - Fofolipasi A2, emolisine e microfilamenti parassita (fenomeni di citotossicità epitelio intestinale)
- **Capacità di evadere le difese immunitarie dell' ospite**

Patogenesi e anatomia patologica (2)

- Penetrazione epitelio interghiandolare
- Erosione lamina propria
- Diffusione laterale nella sottomucosa (movimenti ameboidi) e estesi fenomeni necrotici
- Ulcere “a bottone di camicia” (intestino crasso)
- Perforazione e peritonite nei casi gravi
- Scarsa reazione infiammatoria
- Forma cronica: stenosi intestinale e pseudotumori (ameboma)



Patogenesi e anatomia patologica (3)

Localizzazione extraintestinale

- **Fegato:**
 - Diffusione per via portale
 - Necrosi e colliquazione parenchima epatico
 - Raccolta di materiale color bruno-rossastro (“cioccolata”)
 - Ascesso unico o multiplo: lobo destro
- Polmone
- Cervello
- Cute
- Pericardio

Quadro clinico

- Amebiasi Intestinale
 - Infezione asintomatica
 - Sintomatica non invasiva
 - Amebiasi intestinale acuta
 - Colite fulminante
 - Colite cronica non dissenterica
 - Ameboma
- Amebiasi Extraintestinale
 - Ascesso epatico non complicato
 - Ascesso epatico complicato
 - Peritonite
 - Empiema
 - Pericardite
 - Ascesso polmonare, cerebrale, splenico
 - Amebiasi cutanea
 - Amebiasi urogenitale

AMEBIASI INTESTINALE

“Infezione asintomatica”

- **Assenza di sintomi**
- **Assenza di trofozoiti ematogeni**
- **Negatività della ricerca del sangue occulto nelle feci**
- **Presenza di una mucosa normale all'esame endoscopico**
- **Presenza di cisti amebiche nelle feci**

AMEBIASI INTESTINALE

“Infezione sintomatica non invasiva”

- Sintomi aspecifici del tratto gastroenterico
 - Incremento dei movimenti peristaltici
 - Dolorabilità diffusa dell'addome
 - Diarrea intermittente ad andamento cronico
- Presenza di cisti amebiche nelle feci
- Assenza di trofozoiti ematofagi
- Negatività della ricerca del sangue occulto nelle feci
- Presenza di una mucosa del colon normale all'esame endoscopico

AMEBIASI INTESTINALE

“Amebiasi intestinale acuta”

- **Periodo di incubazione:** 2-3 giorni fino ad alcuni mesi
- **Esordio:** subdolo, insidioso con sintomi aspecifici
- **Sintomatologia:** diarrea (10-20 scariche al dì) mista a sangue e muco (dissenteria), dolori addominali, tenesmo
- **Esame Obiettivo:** dolorabilità diffusa all'addome, corda colica, epatomegalia
- **Presenza di trofozoiti e cisti nelle feci**
- **Tendenza ad episodi di riacutizzazione**
- **Complicanze:** megacolon tossico, forme extraintestinali

AMEBIASI INTESTINALE

“Colite fulminante”

- **Rara**
- **Elevata letalità**
- **Si manifesta soprattutto nei soggetti immunocompromessi**
- **E' caratterizzata da:**
 - **Febbre**
 - **Leucocitosi**
 - **Diarrea muco-ematica profusa**
 - **Disturbi dell'equilibrio idro-salino**
 - **Ipotensione**
 - **Dolori addominali con segni di peritonismo secondari a necrosi segmentaria o totale del colon**

AMEBIASI INTESTINALE

“Colite cronica non dissenterica”

- **Decorso subdolo**

- **Sintomi riferibile a malattia infiammatoria cronica: meteorismo, diarrea cronica, perdita di peso e dolorabilità addominale**

- **Quadro simil proctite, appendicopatia cronica, sigmoidite**

- **Forme non trattate adeguatamente**

- **Positività di anticorpi anti-*E. histolytica* nel siero**

AMEBIASI INTESTINALE

“Ameboma”

Lesione segmentaria aspecifica (isolata o multipla) localizzata più frequentemente nel cieco o nel colon ascendente. Il processo consiste in un ispessimento della parete intestinale, con formazione di una massa (delle dimensioni fino a 30 cm) che viene a sporgere nel lume, potendo rendersi responsabile di invaginazione e (più raramente) di stenosi.

AMEBIASI EXTRAINTESTINALE

“Ascesso epatico amebico”

- Compare a distanza di settimane o mesi dall'infezione amebica
- E' caratterizzato da:
 - Febbre di tipo settico
 - Dimagrimento
 - Dolorabilità alla palpazione in ipocondrio destro con irradiazione alla spalla
 - Tosse produttiva
 - Epatomegalia (50% dei casi)
 - Ipomobilità percussoria della base polmonare destra con reperto auscultatorio di rantoli
 - Ittero (raro)
 - Aumento della VES
 - Leucocitosi neutrofila (80% dei casi)
 - Aumento della fosfatasi alcalina
 - Discreto incremento delle transaminasi sieriche
- Complicanze:
 - Peritonite da rottura intraperitoneale (2-7% dei casi)
 - Empiema da rottura nella cavità pleurica
 - Amebiasi pericardica, a volte con perforazione e tamponamento cardiaco

DIAGNOSI

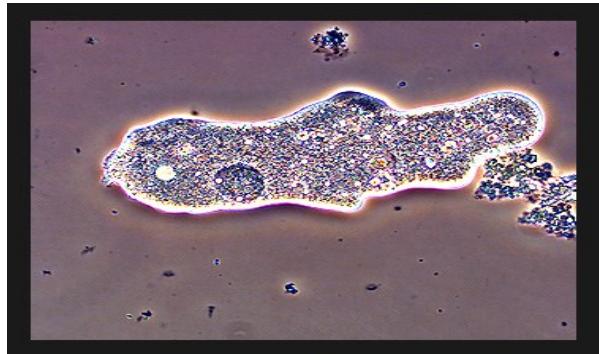
- **Dati epidemiologici**
- **Dati clinici**
- **Esame parassitologico**
- **Tecniche sierologiche**
- **Endoscopia**
- **Diagnosi differenziale**
 - **Amebiasi intestinale: colite ulcerosa, parassitosi intestinali, diarree infiammatorie batteriche**
 - **Ascesso epatico amebico: cisti idatidea, accessi da piogeni, epatocarcinoma**

DIAGNOSI

Esame parassitologico:

Dimostrazione microscopica diretta dei trofozoiti di *E. histolytica* nelle feci appena emesse.

Il materiale va mantenuto a 37° C , per poter meglio osservare al microscopio la tipica motilità dei protozoi e deve essere osservato a fresco entro 30 minuti



DIAGNOSI

Prove sierologiche:

- Utili nell'amebiasi extraintestinale
- Identificazione di anticorpi “anti-ameba” attraverso:
 - Immunofluorescenza indiretta
 - Metodiche immunoenzimatiche
 - Test al lattice
 - Emoagglutinazione

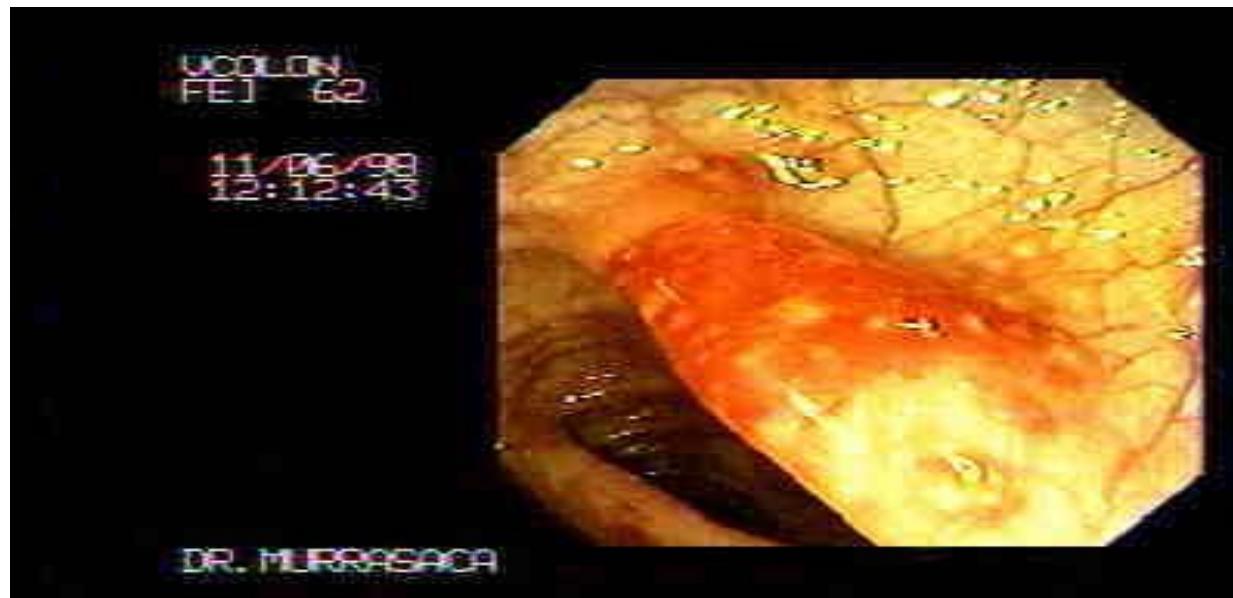
Metodiche molecolari su liquido di ascesso: PCR per E. histolytica

DIAGNOSI

Endoscopia:

- **Rettosigmoidoscopia: evidenzia piccole ulcerazioni di 3-5 mm ricoperte da essudato giallastro contenente numerosi trofozoiti, mentre la mucosa delle zone non ulcerate appare normale o modicamente iperemica.**

Colonscopia



TERAPIA

Amebicidi tissutali

- Metronidazolo**
- Tinidazolo**
- Ornidazolo**
- Emetina**
- Deidroemetina**
- Clorochina**
- Tetraciclina**
- Eritromicina**

Amebicidi di contatto

- Paromomicina**
- Diloxanide furoato**
- Diodoidrossichinolina**

Profilassi

- Risanamento delle condizioni igienico-sanitarie delle regioni di endemia
- Stretta osservanza delle norme di igiene alimentare (disinfezione delle acque, consumo solo di verdura cotta e di latte bollito....)
- Identificazione degli escretori di cisti
- Le cisti vengono distrutte a temperature superiori a 50° C e inferiori a –5° C; sono rese non vitali soltanto dalla superclorazione (oltre 2-3 ppm di cloro residuo)

Per eliminare le cisti, la verdura cruda va lavata con un sapone detergente e poi immersa in aceto o in una soluzione di acido acetico per 15 minuti

Profilassi

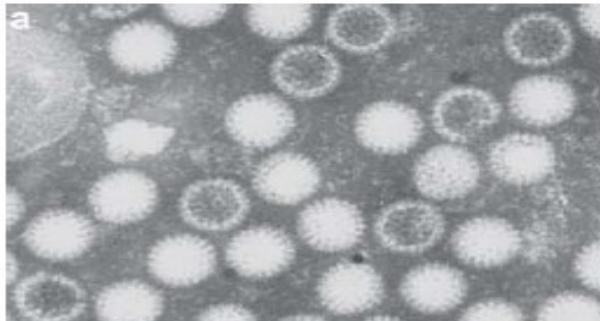
- Raccomandazioni per coloro che si recano nei paesi in via di sviluppo
 - accurata scelta di alimenti e bevande
 - evitare cibi crudi o poco cotti o anche quelli cotti ma conservati a temperatura ambiente per alcune ore
 - evitare acqua raccolta da rubinetti e fontane o non imbottigliata
 - evitare ghiaccio, gelati, latte non trattato

INFEZIONI INTESTINALI DA VIRUS

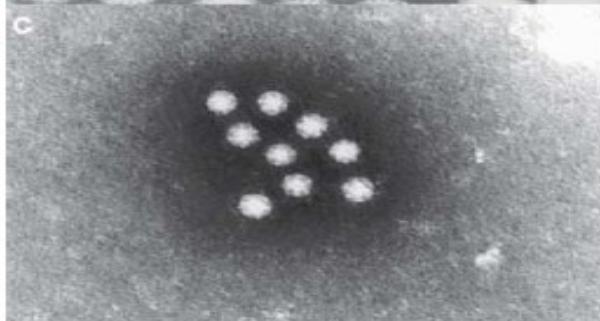
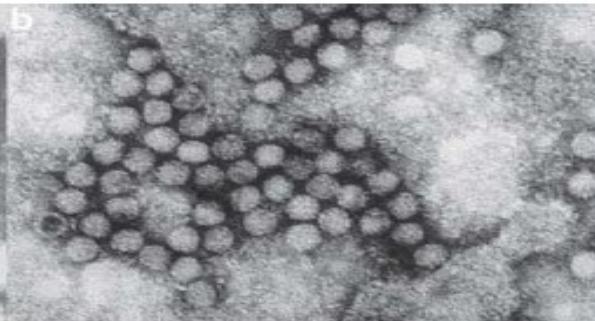
EZIOLOGIA

- ***Rotavirus***
- ***Calicivirus (Norovirus)***
- ***Adenovirus***
- ***Astrovirus***

Rotavirus



Norovirus



Astrovirus

Adenovirus

EPIDEMIOLOGIA

- **diffusione per via oro-fecale**
- **ipotizzata (Norovirus) trasmissione per via aerea**
- **nelle epidemie possibilità di contaminazione di veicoli vari (compresi frutti di mare) e consumo di acque contaminate**

EPIDEMIOLOGIA

Due quadri clinici distinti sotto il profilo epidemiologico

Rotavirus

- andamento sporadico**
- stagione invernale**
- bambini 2-24 mesi**
- adulti in epidemie
(ospedali, caserme,
diarrea del viaggiatore)**

Virus Norwalk (norovirus)

- andamento epidemico**
- non stagionale**
- tutte le età**
- gruppi di soggetti che hanno
consumato lo stesso alimento**

VIRUS NORWALK

- Epidemie tra gruppi
- Bambini & adulti
- Stagione invernale: comunità scolastiche
- Stagione estiva: campeggi, navi da crociera, villaggi turistici

ROTAVIRUS

- ° Infezioni endemiche
- Bambini (6 - 24 mesi)
- Stagione invernale

PATOGENESI

Trasmissione per via oro-fecale (bassa carica infettante)

↓ assorbimento sali e acqua per compromissione selettiva delle cellule deputate

CLINICA

- esordio improvviso
- vomito e diarrea (feci di colore giallastro senza muco né sangue)
- febbre moderata

Norovirus

- The most common cause of acute nonbacterial gastroenteritis in adults
- At least 50% of all foodborne outbreaks of GE
- Incubation Period: 12-48 hours (median in outbreaks 33 to 36 hours)
- Infectious period: 48-72 hours after recovery
- Duration of illness: 12-60 hours

Mode of Transmission

- Fecal-oral spread- primary transmission
- Direct person to person
- Also airborne and fomite transmission in droplets contaminating surfaces or entering the oral mucosa and being swallowed (no evidence through respiratory system)
- Highly contagious
- Low infectious dose: <100 viral particles (as few as 10 viral particles)

- Outbreaks of Norovirus
 - Occur in multiple settings
 - Several mode of transmission
 - E.g. initial foodborne transmission in a restaurant, followed by secondary person-to-person transmission to household contacts
 - 232 Norovirus illness outbreaks reported to CDC during July 1997- June 2000

ROTAVIRUS

- Endemici sia nei PVS che in quelli industrializzati
- Casi isolati e casi epidemici in comunità chiuse (asili nido) e popolazione
- M > F (20%)
- Adulti: asintomatica, subclinica
- Occasionalmente causa diarrea del viaggiatore o in immunocompromessi
- Incidenza stagionale: nei paesi tropicali tutto l' anno; nei paesi a clima temperato > nei mesi invernali
- Mortalità: molto bassa in Italia e nei paesi sviluppati, nei PVS 500.000/600.000 l' anno

ROTAVIRUS

SERBATOIO:

Uomo malato o infetti asintomatici. I virus che infettano gli animali non producono malattia nell'uomo

TRASMISSIONE

Oro-fecale con possibile diffusione per contatto o attraverso veicoli vari o per via respiratoria (moltiplicazione difficile ma sono stati isolati nelle secrezioni respiratorie)

PERIODO DI CONTAGIOSITÀ

Durante lo stato acuto e successivamente fin quando il virus viene escreto (di solito non dopo l'ottava giornata di infezione, ma in alcuni pazienti immunocompromessi l'eliminazione continua fino al 30° giorno).

SUSCETTIBILITÀ

Massima tra 6 - 24 mesi di vita. Entro 3 anni la maggior parte degli individui ha già acquisito gli Ab

PERIODO DI INCUBAZIONE

24 - 72 ore

DURATA SINTOMATOLOGIA

4 - 6 giorni (vomito, diarrea acquosa, febbre)

DIAGNOSI

Importante ai fini epidemiologici e non terapeutici

ROTAVIRUS-PREVENZIONE

1998



Autorizzata la messa in commercio negli USA di un vaccino orale per i neonati, molto efficace nella prevenzione del virus. Il vaccino però fu ritirato quasi subito per l'insorgenza di alcune complicanze a livello intestinale

2000



L'OMS ha lanciato un programma di ricerca per lo sviluppo di nuovi vaccini per riuscire a ridurre il carico della malattia soprattutto nei Paesi poveri

2006



Un nuovo vaccino orale è stato reso disponibile e approvato sia negli USA che in Europa. Il vaccino permette di immunizzare i bambini a partire dalla sesta settimana di vita. Vaccino vivo, attenuato si somministra per os con efficacia dall'85% al 98%.

DIARREA DEL VIAGGIATORE



- La diarrea del viaggiatore è un evento molto comune: circa il 20-50% dei viaggiatori verso paesi caldi manifestano un episodio diarreico, di solito breve (meno di 48-72 ore) e di gravità limitata.
- La malattia viene definita come 3/4 evacuazioni di fæci non formate nell'arco di 24 ore con > 1 sintomo di malattia enterica (nausea, vomito, crampi addominali, febbre, tenesmo, fæci ematiche).
- I fattori di rischio comprendono il paese di origine (sono più suscettibili coloro che provengono da paesi industrializzati), la destinazione, la suscettibilità individuale, l'esposizione ad alimenti o acqua contaminati.

Diarrea del Viaggiatore

- Le cause possono essere molteplici: batteri, virus, parassiti, ma talora anche lo stress del viaggio, il cambio dell'alimentazione, il clima, l'altitudine possono scatenare una diarrea.
- E' una sindrome caratterizzata da diarrea di variabile intensità (da poche scariche a diarrea liquida, raramente con sangue e muco), che può essere associata a dolori addominali, nausea, meteorismo, malessere generale e talora febbre.
- I sintomi si manifestano in genere nei primi giorni (2 settimane) dall'arrivo nell'area a rischio, ma possono insorgere in qualunque momento del viaggio e talora ripresentarsi nel corso dello stesso soggiorno. L'evoluzione è favorevole; i casi non trattati guariscono in 1-5 giorni, ma talvolta la malattia può avere un decorso più prolungato protraendosi fino a 10 giorni.
- Tra i microrganismi responsabili *Escherichia coli* enterotossigeno ed enteroaggregativo sono di gran lunga gli agenti patogeni più comuni.