



"2 Iter formativo in Coloproctologia"

Vercelli, Dicembre 2008

LA COLITE PSEUDOMEMBRANOSA

Dr. Alessandro Spizzirri



*Università degli Studi di Perugia-sede di Terni
Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale*

*Clinica Chirurgica Generale e d'Urgenza
Az. Ospedaliera "S.Maria"-Terni*

Introduzione

- La colite pseudomembranosa (CP) o “Clostridium Difficile associated disease” (CDAD) è un’entità clinica caratterizzata da un’importante forma di colite su base infettiva, specie nei pazienti ospedalizzati.
- L’agente eziologico responsabile è il **Clostridium difficile (CD)**, un bacillo Gram positivo anaerobio, la cui colonizzazione e proliferazione è favorita dall’esposizione della flora batterica intestinale anaerobia agli antibiotici.
- Tale esposizione comporta la comparsa di **placche rilevate bianco-giallastre** sulla mucosa colica mentre le zone di mucosa interposte fra le placche appaiono relativamente normali.
- Colpisce elettivamente il **retto ed il colon sinistro** (77-80% dei casi), mentre il trasverso, il colon destro ed il ceco sono interessati nel 5-19% dei casi
- Esposizione a diversi tipi di antibiotici, più frequentemente a **penicilline (ampicillina e amoxicillina), cefalosporine, clindamicina e lincomicina.**

Koss et al., Colorectal Dis. 2005

Tedesco. Am J Dig Dis. 1976

Introduzione

- La CP si manifesta spesso come complicanza post-chirurgica della chirurgia colo-rettale.
- I quadri clinici possono essere **assai eterogenei** partendo da forme del tutto asintomatiche, forme intermedie con febbre e dolori addominali fino a forme estremamente gravi di colite come quelle conosciute con il termine di “*Colite fulminante da Clostridium difficile*” (FCDC).
- Il trattamento medico viene riservato alle forme lievi e moderate e si avvale di *vancomicina* e *metronidazolo*; nelle forme più gravi e nelle forme complicate il trattamento chirurgico si rende ovviamente inevitabile e consisterà in una *colectomia totale o subtotale con ileostomia terminale*.

Kelly CP et al. N Engl J Med. 1994

Etiopatogenesi

- La causa è da ricondursi alla proliferazione e alla colonizzazione da parte del CD della flora batterica intestinale.
 - Il Cl. Difficile fu individuato per la prima volta nel 1935 ed identificato con il nome “Bacillus difficile” per il suo difficoltoso isolamento anaerobio dalle feci umane.
 - Il Cl. difficile è un batterio anaerobio, Gram positivo, sporigeno. Le sue spore sono estremamente resistenti e difficili da eradicare ; massimo della virulenza in condizioni di alterazione della flora batterica intestinale e compromissione della risposta immunitaria.
 - Il CD è produttore di tossine, sostanze antigeniche, solubili ed extracellulari; *una citotossina (o tossina B) ed un’enterotossina (o tossina A).*
1. La *citotossina fecale*, una tossina termolabile ed inattivata dall’azione di enzimi proteolitici, con peso molecolare variabile da 240000 a 600000 Δ, è stata coltivata su cellule embrionali umane, sulle quali ha comportato un effetto citolitico (5,6).
 2. L’*enterotossina*, studiata su anse intestinali di coniglio, esprime la sua tossicità inducendo dilatazione emorragica e determinando la colite senza effetto sulle colture tissutali (4,7).

Kuipers E et al. The Lancet. 2008
Flegel W et al. Infect Immun 1991

Etiopatogenesi

- Esistono **vari ceppi** A+, B+, A e B +, ed anche ceppi A e B negativi non inducenti malattia.
- Tutte le tossine sono prodotte da un cluster di geni, geni di regolazione come “**tcdC**”, le cui mutazioni sono responsabili della produzione delle tossine stesse.
- La condizione predisponente: la **terapia antibiotica** (lincomicina e la clindamicina; frequenti sono anche l’ampicillina/amoxicillina, le cefalosporine, il cotrimossazolo, le tetracicline e gli aminoglicosidi); solo in una ristrettissima minoranza di casi gli antibiotici non possono essere incriminati.
- Il **meccanismo** non è ancora ben noto. Si suppone che la crescita del Cl.difficile (così come la sintesi delle sue tossine) sia impedita da alcune componenti normali della flora batterica intestinale. La persistenza nel lume intestinale di un antibiotico a largo spettro eliminando la flora normale, permetterebbe al Cl.difficile di proliferare e produrre la sua tossina.
- Tale meccanismo può persistere per periodi più o meno lunghi, visto che la colite può insorgere anche a distanza di **diverse settimane (3-5)** dopo la sospensione degli antibiotici, sebbene la maggior parte delle infezioni avvenga in genere entro i **5-7 giorni**.
- E’ stato comunque dimostrato che anche una somministrazione antibiotica **per breve periodo** può essere complicata dalla colite da Cl.difficile.

Kuipers EJ. Curr Opin Infect Dis. 2007
Hurley BW Arch Int Med 2002
Clausen MR Gastroenterol 1991

CONTAGIO, RELAZIONI CON ALTRE PATOLOGIE, INCIDENZA

Contagio

- 1) **Isolamento nel neonato:** nelle feci di neonati; normale componente della flora batterica colica.
- 2) **Isolamento nell'adulto:** è estremamente più raro, nella flora intestinale molto poco rappresentativo.
- 3) **Infezione?** : CP sia una vera infezione e che i nuovi casi derivino esclusivamente da infezioni per contagio.

L'accordo tra queste due opinioni, apparentemente contrastanti, è stato identificato nella presunzione che il Cl. difficile non produttore di tossine è componente della normale flora batterica intestinale; pertanto solo quei ceppi in grado di produrre la tossina sono responsabili della colite.

E' possibile l'isolamento del Cl.difficile in pazienti sottoposti a terapia antibiotica, ma che non presentavano né colite né diarrea, proprio perché alcuni ceppi mancherebbero del potenziale patogeno

CONTAGIO, RELAZIONI CON ALTRE PATOLOGIE, INCIDENZA

Contagio

- **CONTAGIO** protratta escrezione fecale di questo microrganismo che spesso si continua anche per alcune settimane, dopo la sospensione della terapia antibiotica o dopo la regressione dei sintomi della CP.
- Al fine di tenere sotto controllo il contagio intra-ospedaliero è **sempre opportuno identificare** quei pazienti che hanno precedentemente sofferto di un episodio di CP o pazienti a rischio, o portatori asintomatici del Cl. difficile e procedere ad un loro opportuno isolamento, particolarmente quando la contaminazione può avvenire rapidamente, come nel caso di pazienti che soffrono di incontinenza fecale o sono portatori di una stomia.
- **NORME Igienico-Sanitarie:** vanno dal lavaggio delle mani, uso e cambio frequente dei guanti, evitare l'uso di termometri rettali, la sterilizzazione di padelle, sigmoidoscopi, fino a porre la massima attenzione ai pazienti in terapia con farmaci inibitori di pompa.

Hurley BW Arch Int Med 2002

Metz DC Gastroenterol 2008

CONTAGIO, RELAZIONI CON ALTRE PATOLOGIE, INCIDENZA

Relazioni con altre patologie

La CP non presenta delle chiare e specifiche correlazioni con malattie concomitanti.

- Più frequente dopo interventi di **chirurgia colo-rettale** per carcinoma del colon, per malattia diverticolare e per altre malattie coliche meno per occlusione acuta ileale, morbo di Crohn, interventi sullo stomaco e sulle vie biliari.
- La CP si presenta anche nei pazienti immunocompromessi affetti da patologie immunoematologiche come leucemie e linfomi, nei pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica, insufficienza renale, o da malattie del collagene, nei pazienti sottoposti a regimi chemioterapici ed infine più frequentemente fra gli alcoolisti ed i tossicodipendenti.

Kelly CP. N Engl J Med. 1994
Surawicz CM. Digestion 1999

CONTAGIO, RELAZIONI CON ALTRE PATOLOGIE, INCIDENZA

Relazioni con altre patologie

Malattie infiammatorie croniche intestinali(IBD).

- E' stato supposto che la enterotossina del Cl. difficile potrebbe essere implicata nelle recidive delle IBD.
- Se è vero che i pazienti affetti da IBD vanno incontro più frequentemente all'insorgenza di una CP, risulta ormai smentito il ruolo che il Cl. difficile avrebbe nelle recidive di IBD: il microrganismo non è associato all'attività di malattia e gioca un ruolo per nulla significativo nelle esacerbazioni.
- E' sempre opportuno dunque indagare la presenza di Cl. difficile nelle feci di pazienti con IBD che sviluppano una diarrea incoercibile durante o dopo una terapia antibiotica in quanto esso può essere responsabile del fallimento della terapia per la IBD di un maggior numero di ricoveri ospedalieri e di terapie antibiotiche.

Garcia-Osogobio S. Inflamm Bowel Dis 2000

Vilalta Castel E. Ann Med Interna 2002

Greenfield C. Gut 1983;

CONTAGIO, RELAZIONI CON ALTRE PATOLOGIE, INCIDENZA

Incidenza

- E' difficile fornire una stima reale: l'incidenza infatti è un fattore che dipende dall'accuratezza nella ricerca della malattia e dalla frequenza con cui vengono eseguiti esami endoscopici e colturali delle feci in casi di diarrea.

- 1) La CP è la quarta malattia nosocomiale colica su base infettiva più frequente ed il Cl. difficile è uno tra gli enterobatteri patogeni più frequentemente isolato, secondo solo al *Campylobacter jejuni*.

- 2) In letteratura l'incidenza di CP varia dal 4% all'39% ed è spesso messa in correlazione con il tipo di antibiotico usato.

- 3) 10% delle diarree associate ad antibiotici. Il Cl. difficile può essere rinvenuto nelle feci del 15-25% dei pazienti adulti asintomatici, ospedalizzati e sottoposti a terapia antibiotica.

- I **gruppi** a più alto rischio di infezione sono gli anziani, i pazienti ricoverati nelle terapie intensive, quelli con insufficienza renale ed iperazotemia, gli ustionati, quelli operati per interventi di chirurgia addominale, quelli neoplastici e le donne sottoposte a taglio cesareo; rara nei lattanti e nei bambini portatori asintomatici

—> pazienti a maggior rischio nei confronti delle infezioni nosocomiali in genere.

- Il numero dei ricoveri per CP è andato costantemente crescendo negli ultimi 10 anni, passando, in tempi addirittura più brevi di una decade, dallo 0,27% del 2000 allo 0,51% nel 2003 con un'incidenza negli anziani pari a 228 casi su 100.000/anno.

Mc Donald LC. Emerg Infect Dis. 2006

Hurley BW. Arch Int Med 2002

QUADRO CLINICO

Il quadro clinico di una CP può essere estremamente eterogeneo nelle modalità di insorgenza e di presentazione va dalle forme di colonizzazione asintomatiche fino alle forme fulminanti e variando in base alle alterazioni indotte della flora batterica intestinale e alla validità della risposta immunitaria del paziente.

- **Casi lievi-moderati:** febbricola, diarrea e talvolta dolori addominali

- **Casi più gravi:** progressivo peggioramento del quadro clinico; febbre, dolore addominale, ileo paralitico, importante distensione colica fino alla perforazione.

- I pazienti molto anziani o che presentano immunodepressioni severe da patologie immunematologiche e da trapianti possono incorrere nella **forma più grave** di CP rappresentata dalla **“Fulminant Clostridium Difficile Colitis” (FCDC)**.

Sebbene la maggior parte dei pazienti affetti da CDAD siano spesso asintomatici o presentino diarrea associata ad antibiotici senza colite, dall'1% al 3% di essi progredisce verso una FCDC

Kuipers E. The Lancet. 2008
Yassin SF. Mayo Clin Proc 2001
Kelly CP. N Engl J Med. 1994
Rubin MS. Dis Colon Rectum. 1995

QUADRO CLINICO

Non esiste allo stato attuale una definizione specifica di **FCDC**, sebbene la maggior parte dei pazienti possono presentare in modo severo uno o una combinazione di sintomi come diarrea profusa, dolore addominale severo, distensione colica, marcata disidratazione con oliguria, ipotensione, iperazotemia, febbre alta ed una leucocitosi elevata anche con un numero di globuli bianchi superiore a 40000/mm³.

- **Diarrea**: definita come più di tre evacuazioni giornaliere o come debito colostomico superiore ad un litro/die, inizia alcuni giorni dopo la sospensione di un trattamento con antibiotici.
- **Dolore addominale**: può essere presente, ma raramente assume un'intensità elevata; quando ciò accade è presumibile l'ipotesi di una perforazione.
- **Febbre**: generalmente non elevata, è presente nel 60% dei pazienti .
- Molto rare sono l'evenienza di **sangue nelle feci** diarroiche e di **artropatie** e **iridocicliti** .

La durata dei sintomi nei pazienti non trattati varia da 48 ore a 50 giorni (l'inizio da 1 g a 6 sett).
La completa scomparsa avviene normalmente in 10-14 giorni dalla sospensione della terapia antibiotica.

L'evoluzione sintomatologica è strettamente connessa con il ritardo diagnostico tipico di questa affezione.

La mortalità è spesso correlata al mancato inquadramento nosologico di una diarrea o di una leucocitosi persistente, al mancato riconoscimento della malattia, e alla sua progressione verso la FCDC persistente con megacolon, perforazione e morte.

Rubin MS. Dis Colon Rectum. 1995
Greenstein A et al. Surgery 2008
Hurley BW. Arch Int Med 2002

DIAGNOSI

Non esiste un unico esame in grado di stabilire con certezza assoluta la diagnosi di colite pseudomembranosa.

Una diagnosi di certezza può essere raggiunta solo associando all'accurata valutazione del quadro clinico, i dati laboratoristici ed i reperti istologici.

La diagnosi di CP si basa in effetti sulla correlazione dei risultati ottenuti con:

- 1) **Esami di laboratorio;**
- 2) **Studi di imaging;**
- 3) **Endoscopia + istologia.**

Lewis R. J Hosp Infect 1987

DIAGNOSI

1) Esami di laboratorio

- leucocitosi** che nei casi più gravi può arrivare anche a 40-50000 WBC/ml.
- ipoalbuminemia** <3 gr/dl e **iperazotemia**: spesso presenti nelle forme più gravi o in progressione verso FCDC.
- leucocitosi fecale**: se i test risultano positivi (>3-5 leucociti per campo) si esclude l'ipotesi di una diarrea benigna, un test negativo tuttavia non esclude una colite.
- coltura batterica fecale diretta**: nonostante sia altamente sensibile, è un test che non tutti i laboratori praticano, a causa del fatto che è piuttosto costoso e non distingue i ceppi patogeni (produttori di tossina) da quelli non patogeni.
- test di identificazione delle tossine fecali**: specie per la tossina B. Questo è il test più sensibile per la ricerca di Cl. difficile nelle feci. Il filtrato fecale è mixato con linee cellulari di mammifero ed è considerato positivo quando le cellule sottoposte a coltura vanno incontro ad un effetto citopatico se messe a contatto con le feci. Questo test richiede due giorni per la sua esecuzione ed il risultato è confermato dalla neutralizzazione delle tossine con le specifiche antitossine. La sensibilità alta(95%); tuttavia i risultati sono negativi nel 5-10% dei pazienti con evidenza endoscopica di pseudomembrane.
- test immunoenzimatici**: ne esistono almeno due: il “rapid enzyme immunoassay” (REI) e l’ “enzyme-linked immunoabsorbent assay” (ELISA).

Il **REI** è un metodo molto rapido utilizzato per la ricerca delle tossine A e B. Sebbene il tempo di esecuzione sia molto rapido (poche ore) e la specificità sia alta (95-100%), bastano quantità talmente minime (da 100 a 1000 pg di tossina A o B) per dare un risultato positivo e abbassare la sensibilità dal 65 all'85%.

L'**ELISA** è un test rapido che si basa sull'utilizzo di due reagenti: uno per la ricerca della tossina A o B e l'altro per la sola tossina A. L'utilizzo dei reagenti per la sola tossina A può dare qualche problema, visto che l'1-2% di tutti i ceppi di Cl. difficile produce solo la tossina B, che pertanto non può essere titolata utilizzando i reagenti specifici per la tossina A.

-**Latex test**: è un test di agglutinazione con bassa sensibilità (58-68%) anche se con specificità del 90-96%. Individua la glutammato-deidrogenasi, un enzima costituzionalmente espresso da tutti i ceppi di Cl. difficile costituendone l'antigene maggiore.

-**PCR**: la “polymerase chain reaction” è una metodica piuttosto costosa ma molto sensibile. E' usata per la ricerca in laboratorio del gene tcd A e B che codifica per le tossine di Cl. difficile su campioni fecali

DIAGNOSI

2) Studi di immagine:

La diagnostica per immagini può non essere d'aiuto nella diagnosi di colite **precoce o lieve**. Viceversa può dare un valido contributo nelle **forme più avanzate** per la ricerca di complicanze quali la perforazione o il megacolon tossico.

-**Rx diretta addome**: può mostrare un anomalo pattern delle haustrature coliche ed, seppure in misura minore, anche un edema della mucosa, quadri di ileo paralitico con **livelli idroaerei**, ma soprattutto ha un ruolo importante nel rivelare precocemente i **segni di una perforazione o di un megacolon tossico**.

-**Clisma opaco a doppio contrasto**: scarso ruolo nella diagnosi di colite in fase iniziale e potenziale pericolosità nelle forme più avanzate da aumentato rischio di perforazione.

-**TC**: può essere utile nel rilevare la presenza di edema murale diffuso (con spessore di parete >4 mm) o localizzato, con segni di infiammazione pericolica; tuttavia sono reperti aspecifici.

-**PET**: studi nucleari condotti mediante utilizzo di leucociti marcati con Indio hanno dimostrato un'infiammazione colica aspecifica.

Curry J. The medscape J 2007
Yassin SF. The Medscape J. 2007

DIAGNOSI

3) Endoscopia + istologia

L'esame endoscopico consente di visualizzare le pseudomembrane in più del 50% dei pazienti. La *sigmoidoscopia flessibile* è diagnostica nel 90% dei casi vista la prevalente localizzazione nel colon sinistro; sono pochi i casi (10%) in cui è necessario effettuare una *colonscopia completa* e questo quando la malattia è localizzata nel ceco o nel trasverso e/o risparmia il retto.

Nei casi lievi, le pseudomembrane possono non essere presenti e la diagnosi dovrà essere confermata dalla *biopsia*.

Da segnalare:

Alcuni Autori sostengono che la sigmoidoscopia non debba essere utilizzata routinariamente ma, secondo le linee guida dell'American College of Gastroenterology, è raccomandato il suo utilizzo solo nei casi in cui si necessita di una diagnosi rapida, nella diagnosi differenziale con altre malattie coliche e nei pazienti con ileo.

Yassin SF. The Medscape J. 2007

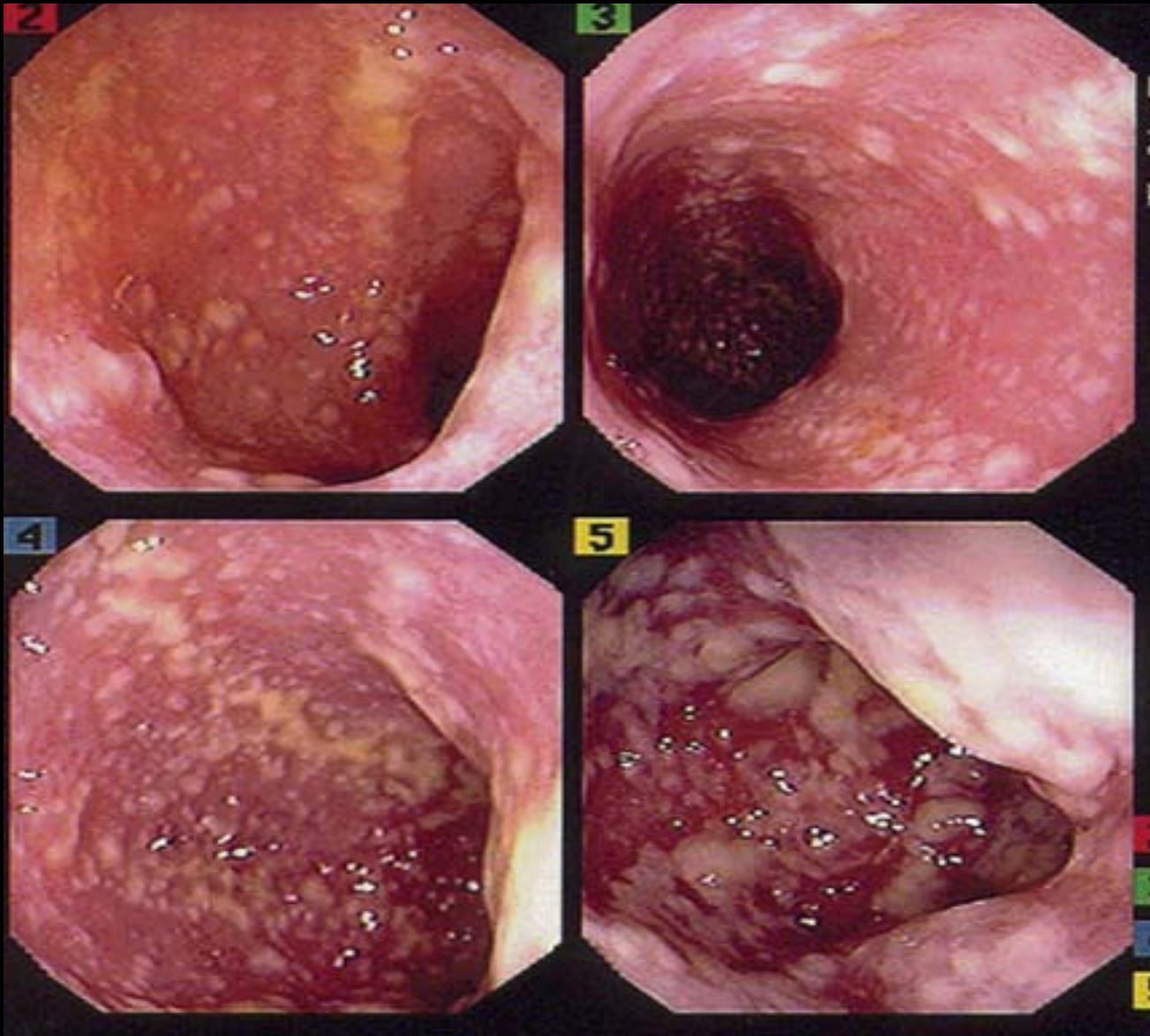
QUADRO ANATOMOPATOLOGICO

Aspetto macroscopico

L'aspetto macroscopico tipico della CP è rappresentato dalla presenza di pseudomembrane che appaiono come noduli e placche biancastre o giallastre (in genere patognomoniche) talvolta più scure, multiple, rilevate, delle dimensioni variabili da 2 a 10 mm, scarsamente aderenti alla mucosa sottostante che appare a tratti normale e a tratti sede di erosioni superficiali, o con eritemi puntiformi, e con tendenza a confluire nei casi più avanzati.

Sono costituite da una zona superficiale, facilmente allontanabile, formata da fibrina e da globuli bianchi, e da zone più profonde in cui prevale la necrosi. Il loro distacco può provocare sanguinamento perchè la pseudomembrana è costituita non solo dalla fibrina, ma anche da lembi necrotici della mucosa che contiene vasi. Le pseudomembrane possono essere rimosse facilmente durante l'endoscopia, rivelando una sottostante mucosa infiammata ed eritematosa.

ASPETTO MACROSCOPICO



Piccole placche biancastre (in genere patognomoniche) aderenti alla mucosa che, nella zona fra le placche, appare relativamente normale.

La mucosa sottostante appare a tratti normale e a tratti sede di erosioni superficiali, o con eritemi puntiformi, e con tendenza a confluire nei casi più avanzati.

QUADRO ANATOMOPATOLOGICO

Aspetto microscopico

La biopsia dovrebbe essere praticata preferibilmente alla giunzione tra la mucosa ed una placca.

Microscopicamente il segno più precoce è dato da una necrosi delle cellule dell'epitelio superficiale delle cripte ghiandolari, con infiltrazione neutrofila, accumulo di fibrina nei capillari della lamina propria e ipersecrezione mucosa delle cripte adiacenti; ciò porta alla formazione di ascessi criptici. Con la progressione della malattia, la necrosi e la denudazione mucosa comportano trombosi delle venule della sottomucosa: l'infiammazione della parete colica tende a rimanere superficiale; tuttavia l'esposizione della sottomucosa non protetta al passaggio fecale può comportare una disfunzione della muscolatura colica e sua conseguente dilatazione.

Yassin SF. The Medscape J. 2007

Price AB. J Clin Pathol. 1977

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'assenza di pseudomembrane non esclude una CDAD.

Le patologie con cui la CP deve essere tenuta distinta più frequentemente sono rappresentate da:

-enterocoliti stafilococciche: sono patologie la cui insorgenza risultava più diffusa prima dell'avvento dei nuovi antibiotici i quali hanno favorito la selezione ed il contagio da parte del Cl. difficile.

Attualmente sono estremamente rare, ma possono comparire in pazienti in trattamento chemioterapico e presentare una clinica del tutto assimilabile ad una CDAD. La diagnosi può essere confermata dall'identificazione di cocci Gram positivi nelle feci, con risultati negativi ai test di isolamento del Cl. difficile ed in presenza di un coinvolgimento dell'ileo terminale.

-HIV: il virus dell'HIV può provocare un processo infiammatorio colico con caratteristiche simili, che porta ad una atrofia dei villi con sindrome da malassorbimento o ad una sindrome colitica che ricorda la colite ulcerosa .

-Morbo di Crohn e RCU: una CP può complicare la storia clinica di pazienti con IBD. Nei casi che presentano una sintomatologia acuta resistente alla terapia, l'isolamento e la terapia per il Cl difficile dovrebbero essere presi in considerazione specie quando vi è un'anamnesi patologica prossima positiva per assunzione di terapia antibiotica.

-coliti da farmaci: da chemioterapici.

-coliti ischemiche: spesso risulta difficile distinguere una CP da una colite ischemica. Il reperto istologico diagnostico è costituito dalla presenza di polimorfonucleati che infiltrano la lamina propria e formano una membrana.

-altre coliti batteriche e virali: come quelle da *Campylobacter*, *Cl. perfringens*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. Coli* e *Yersinia*.

-altre malattie infiammatorie intestinali: come alcune parassitosi ed infezioni da protozoi che determinano quadri dissenterici acuti come quelli da *Entamoeba histolytica* e da *Giardia lamblia*.

TRATTAMENTO

Trattamento medico I

Le linee guida per il trattamento della CDAD sono state sviluppate e diffuse dalla Society of Healthcare Epidemiology of America, dall'American College of Gastroenterologists(ACG) e dall'American Society of Health-System Pharmacists.

- **Casi lievi o moderati:** terapia di supporto; sospensione dell'antibiotico eventualmente considerato responsabile; (evitando gli agenti anti-diarroici e gli oppioidi); ripristino dell'equilibrio idro-elettrolitico ed isolamento del paziente per evitare il contagio. Se possibile isolamento del germe per identificare l'antibiotico più adeguato.
- **Casi severi:** come sopra trattamento empirico con **METRONIDAZOLO** o con **VANCOMICINA** fino a che la diagnosi di CDAD non venga definitivamente confermata.

American Society of Health System Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 1998

Fekety R. Am J Gastroenterol 1997;

TRATTAMENTO

Trattamento medico II

- **METRONIDAZOLO** per os al dosaggio di 500 mg per 3 volte al giorno o 250 mg per 4 volte al dì per 10 giorni.
E' un farmaco poco costoso ma molto efficace, risposta variabile dall'86% al 92% nella somministrazione orale negli adulti; è comunque sconsigliabile il suo utilizzo nei bambini e nelle donne in gravidanza.
- **VANCOMICINA**. 2a scelta per os alla dose di 125 mg per 4 volte al giorno per 10 giorni.
E' il farmaco più affidabile nel trattamento della CDAD, risposta al trattamento variabile dal 90 al 100%, più alta probabilità di recidiva di malattia e sviluppo resistenza . Si calcola che la recidiva possa interessare il 10-25% dei pazienti, pazienti con uno o più episodi di recidiva hanno una probabilità di svilupparne un'altra del 65%.

Indicazioni all'uso della Vancomicina (ACG):

- casi particolarmente severi o complicati da megacolon tossico o perforazione colica
- scarsa risposta al trattamento con metronidazolo dopo 3-4 giorni
- resistenza del microorganismo al metronidazolo e/o intolleranza al metronidazolo
- nei pazienti con età inferiore ai 10 anni o in donne in gravidanza

I

TRATTAMENTO

Trattamento medico III

Una review della Cochrane sul trattamento della CDAD ha stabilito:

- *bacitracina* (500 mg per os per 4 volte/die per 7-19 giorni)
- *teicoplanina* (100 mg per 2 volte/die)
- *acido fusidico*
- *rifaximina* (200 mg per 3 volte/die per 10 giorni)

sono ugualmente efficaci metronidazolo, la vancomicina nel **trattamento iniziale** di un'infezione da Cl.difficile.

N.B.

1. Se possibile, l'uso degli antibiotici dovrebbe essere evitato per almeno due mesi dopo la risoluzione della CDAD.
2. Le prime recidive dovrebbero essere trattate con gli stessi farmaci utilizzati durante il primo trattamento.

TRATTAMENTO

I regimi terapeutici dovranno prevedere, inoltre, l'utilizzo di:

-**Probiotici**: specie nei pazienti con recidive multiple. Essi inoltre possono ridurre al minimo il rischio di CDAD dopo trattamento antibiotico. Fra questi due in particolare: il *Saccaromyces boulardii* (alla dose di 2 cp da 500 mg/die per 4 settimane), che ha la capacità di colonizzare rapidamente il colon senza alterare la flora batterica preesistente. Sembra inoltre capace di produrre alcune proteasi in grado di distruggere i siti recettoriali delle tossine A e B del Cl. difficile; il *Lactobacillus*, molte specie del quale costituiscono la quasi totalità della normale flora batterica colica. Alcuni studi hanno dimostrato un'efficacia superiore al 50% nella riduzione dell'incidenza della CDAD quando usato in profilassi all'inizio della terapia antibiotica.

Due ceppi di lactobacilli, in particolare, il *Lactobacillus paracasei* ed il *L. plantarum* avrebbero addirittura mostrato una efficacia in vitro contro alcuni ceppi patogeni di Cl. difficile.

-**Resine a scambio anionico**: la *colestiramina* ed il *colestipol* usate nel trattamento dell'ipercolesterolemia hanno dimostrato efficacia nel legare le tossine (soprattutto la B) del Cl. difficile nel lume colico, favorendone l'eliminazione. La dose raccomandata è di 4 gr per 4 volte /die. Dovrebbero essere utilizzate nelle forme lievi o nelle recidive, anche se danno una risposta variabile e spesso bassa a causa della loro significativa interazione con altri farmaci, incluso il legume e la possibile inattivazione della vancomicina.

Altri trattamenti alternativi sono considerati:

-**Corticosteroidi**: utili in qualche caso, ma non raccomandati;

-**Nitazoxamide**: 500 mg 2 volte/die per 10 giorni. E' efficace contro parassiti e patogeni enterici, ma ancora oggetto di studi di fase III. Minime interazioni con il warfarin.

-**Intravenous Immunoglobulin (IVIG)**: si basa sull'ipotesi di una associazione fra una risposta sistemica alla presenza di tossina A e sviluppo di CDAD. Fra i pazienti infetti da Cl. difficile, i pazienti asintomatici pare abbiano incrementati i livelli sierici di IgG anti-tossina A molto di più dei pazienti che sviluppano CDAD. Il meccanismo è sconosciuto, ma la somministrazione di Ig non ha ancora avuto l'approvazione della FDA.

-**Vancomicina intra-colon**: sono stati trattati con successo pazienti con CDAD di grado severo tramite somministrazione intra-colica di vancomicina, spesso associata al metronidazolo per os o ev o alla vancomicina per os.

TRATTAMENTO

Trattamento chirurgico I

- Il trattamento chirurgico è generalmente indicato in tutti i pazienti le cui condizioni sono complicate da un megacolon tossico con possibile evoluzione verso la perforazione o nei casi di perforazione colica già in atto.
- L'esperienza nella gestione chirurgica della colite da Cl. difficile è ancora limitata. I risultati degli interventi di colectomia sono spesso discordanti fra loro, tuttavia il tipo di intervento sembra condizionare l'outcome del paziente.
- La frequenza di intervento chirurgico è bassa, attestandosi sullo 0.39-3.6% di tutti i casi di CDAD
- La mortalità dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico si attesta tra il 35% e l'80%.

OPZIONI:

-Resezione colica segmentaria con ileostomia: rappresentava il trattamento di scelta in passato prima che vi fosse la possibilità di un opportuno trattamento antibiotico.

-Confezionamento di colostomia o ileostomia: questo trattamento viene usato raramente. Se da un lato esso consente l'istillazione diretta intra-luminale dell'antibiotico in pazienti che presentano ileo paralitico, dall'altro è stato riportato comunque che la stessa CP può essere causa di disfunzione precoce della colostomia, e in caso di coinvolgimento ileale, può rappresentare una complicanza dell'ileostomia.

TRATTAMENTO

Trattamento chirurgico II

-Colectomia subtotale precoce: trattamento di scelta in emergenza nei casi di colite tossica fulminante, che non hanno risposto ad un trattamento medico di almeno una settimana e come trattamento salvavita nei casi di megacolon tossico o perforazione del ceco. Molti studi recenti hanno enfatizzato l'importanza di un intervento precoce quando indicato, cioè prima di un coinvolgimento tossico multiorgano (MOF) ed in presenza di acidosi importante

-Colectomia totale: ha la più bassa incidenza di mortalità nel trattamento della FCDC confrontata a quella di resezioni più limitate, come l'emicolectomia sinistra, l'emicolectomia destra, l'emicolectomia destra e sinistra con risparmio del sigma-retto.

•La mortalità post-operatoria di questi pazienti sopraggiunge in genere per MOF: pertanto una **precoce valutazione chirurgica, una gestione congiunta medico-chirurgica del paziente ed un tempestivo timing chirurgico**, prima dell'insorgenza di un'insufficienza multiorgano, può migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti dalla FCDC.

•Nel momento in cui viene posta indicazione al trattamento chirurgico, **la colectomia totale con confezionamento di ileostomia** può rappresentare la procedura salvavita di scelta, sebbene la mortalità associata debba essere sempre considerata.

PROSPETTIVE FUTURE

Fra le prospettive future sono da annoverare alcuni trattamenti ancora oggetto di studio:

-*ramoplanina*: un glicolipodepsipeptide che presenta efficacia paragonabile alla vancomicina. Essendo poco assorbito è dunque disponibile nel lume intestinale; è stata dimostrata un'efficacia del 90% (rispetto allo 0% dei pazienti a cui era stato somministrato il placebo) nell'eradicazione degli enterococchi resistenti alla vancomicina .

-*PAR 101 (OPT-80, tacumicinB)*: un nuovo macrocycle, non assorbibile, con attività mirata contro Cl. difficile rispetto ad altri enterococchi.

-*gammaglobuline bovine iperimmuni*.

-immunizzazione ottenuta attraverso *tossoidi* ricavati dalla tossina A e B del Cl. difficile.

-*anticorpi monoclonali* diretti contro le tossine A e B.

Oltre a ciò merita un cenno il tentativo di sviluppo di un vaccino diretto verso alcune proteine bersaglio del Clostridium difficile. Queste proteine sono costituzionalmente espresse dal microorganismo e sono in grado di determinare una risposta immunitaria se iniettati nell'ospite, stimolando probabilmente la produzione di antitossine A e B di tipo IgG.

Sebbene i meccanismi siano ancora sconosciuti, lo sviluppo di un vaccino contro il Cl. difficile potrebbe fornire una soluzione permanente della probabilità di infezione attraverso un potenziamento della risposta immunitaria .

Pulmann J. ICAAC American Society for Microbiology 2004
Credito KL. Antimicrob Agents Chemother. 2004
Kotloff KL, Wassermann SS et al. Infect Immun 2001

GRAZIE!!!

