

Μαθήματα απαρτίωσης ΓΕΣ

Λοιμώδεις εντερίτιδες

Μάρκος Μαραγκός
Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμώξεων

ΟΡΙΣΜΟΙ

Ο όρος «διάρροια» αναφέρεται στη μεταβολή των κενώσεων του εντέρου, η οποία χαρακτηρίζεται από μη σχηματισμένες κενώσεις (>250g/24ωρο) ή από αύξηση του όγκου των κενώσεων ή/και αύξηση στη συχνότητα των κενώσεων (3 ή περισσότερες ημερησίως).

Ανάλογα με τη διάρκεια της διάρροιας ορίζεται:

- Οξεία διάρροια < από 14 ημέρες
- Εμμένουσα διάρροια > από 14 ημέρες
- Χρόνια διάρροια > από 30 ημέρες.

Ο όρος «λοιμώδης διάρροια» υποδηλώνει την εμφάνιση διάρροιας που οφείλεται σε κάποιο λοιμώδη παράγοντα.

Νοσοκομειακή ορίζεται η διάρροια ή το νέο επεισόδιο διάρροιας που εμφανίζεται 72 ώρες μετά την είσοδο στο νοσοκομείο.

Μετάδοση λοιμωδών παραγόντων που προκαλούν διαρροϊκό σύνδρομο

- Στοματο-πρωκτική οδός
 - Άμεση επαφή
 - Μολυσμένες τροφές ή νερό (με παθογόνα από κόπρανα ανθρώπου ή ζώων)
- Η χλωρίδα του εντέρου περιέχει > 500 διαφορετικά είδη μικροοργανισμών
 - Σπάνια αιτία διάρροιας
 - Προστασία έναντι της ανάπτυξης των καταποθέντων μικροβίων
- Οξεία λοίμωξη ή βλάβη συμβαίνει όταν ο λοιμώδης παράγοντας «υπερβαίνει» τους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστού
 - Ανοσολογικό σύστημα του βλεννογόνου
 - Γαστρικό υγρό, ένζυμα πέψης, έκκριση βλέννης, περισταλτισμός του εντέρου, εντερική χλωρίδα

Παράγοντες κινδύνου

- Ταξίδια
 - Εντεροτοξινογόνο *E. coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Giardia*
- Κατανάλωση μολυσμένης τροφής
 - Εντεροτοξινογόνο *E. coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, εντεροαιμορραγικό *E. coli* (O157:H7), *Bacillus cereus*, *S. aureus*, Είδη *Vibrio*
- Ανοσοανεπαρκή άτομα
 - Πρωτοπαθής (όπως IgA ανεπάρκεια, χρόνια κοκκιωματώδης νόσος, υπογαμμασφαιριναιμία) ή δευτεροπαθής ανεπάρκεια (AIDS, ανοσοκαταστολή λόγω φαρμάκων
 - Ιοί (κυτταρομεγαλοϊός, αδενοϊοί, απλούς έρπητες), παράσιτα (*Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Microsporidia*, *Blastocystis hominis*)
- Άτομα σε παιδικούς σταθμούς και τα μέλη των οικογενειών τους
 - Rota-ιοί, *shigella*, *giardia lamblia*
- Άτομα σε ιδρύματα
 - Κυρίως *C. difficile*

Λοιμώδεις παράγοντες που προκαλούν διαρροϊκό σύνδρομο

Βακτήρια τα οποία

- παράγουν εντεροτοξίνη και δεν εισδύουν στον εντερικό βλεννογόνο
 - Δράση της εντεροτοξίνης στα κύτταρα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου → έκκριση ύδατος/ηλεκτρολυτών > υπερβαίνουν την απορροφητική ικανότητα του παχέος εντέρου (εκκριτική διάρροια)
- εισδύουν στον εντερικό βλεννογόνο
 - Πολλαπλασιασμός στα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του τελικού ειλεού και παχέος εντέρου → νέκρωση → απώλεια απορροφητικής ικανότητας
- Είναι εντεροδισιδυτικά αλλά και ταυτόχρονα παράγουν και εντεροτοξίνη

Παθογένεια

Προσχηματισμένη τοξίνη

- *S. aureus*
- *Bacillus cereus*
- *Clostridium botulinum*

Διείσδυση στον εντερικό βλεννογόνο

- *Campylobacter jejuni*
- *Salmonella*
- *Shigella*
- εντεροδιεισδυτικό *E. coli*

Παραγωγή τοξίνης *in vivo*

- *C. perfringens*
- *B. cereus*
- *C botulinum* (infant botulism)
- Enterotoxigenic *E. coli*
- *Vibrio cholerae* O1 ή O139
- *V. cholerae non-O1*
- Shiga toxin producing *E coli*

Παραγωγή τοξίνης και /ή διείσδυση στους ιστούς

- *Vibrio parahaemolyticus*
- *Yersinia enterocolitica*

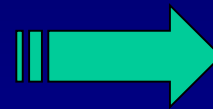
Παράγοντες κινδύνου σε ασθενείς

Υποκείμενα νοσήματα

- Κακοήθεια
- ΣΔ
- HIV/AIDS

Ιατρογενείς παράγοντες

- Φάρμακα
- Αντιόξινα
- Εγχειρήσεις ΓΕΣ



Σοβαρότερη
κλινική εικόνα ή
θάνατος

Νοσοκομειακή γαστρεντερίτιδα – ορισμός CDC

- οξεία εμφάνιση διάρροιας (υδαρή κόπρανα για παραπάνω από 12 ώρες), με ή χωρίς εμέτους και /ή πυρετό ($>38^{\circ}\text{C}$)

ή

- Δύο από τα παρακάτω συμπτώματα

ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος ή κεφαλαλγία

με αντικειμενικά ευρήματα εντερικής λοίμωξης

κ/α κοπράνων, προσδιορισμός Ag ή Ab στα κόπρανα ή το αίμα, ανεύρεση παθογόνου με κοινό ή ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, κυτταροπαθολογικές αλλοιώσεις σε ιστικές κ/ες ή ανίχνευση τοξίνης



Η εμφάνιση συμπτωμάτων σε υγιές άτομο μετά από κατάποση μολυσμένης τροφής εξαρτάται από

- Τον αριθμό των μικροοργανισμών που υπάρχουν στην τροφή
- Την λοιμογόνο δύναμη του μικροοργανισμού

Οι τροφές μπορεί να μολυνθούν σε οποιοδήποτε σημείο από την φάρμα έως τον καταναλωτή



TABLE 2. Incidence* of laboratory-confirmed bacterial and parasitic infections, by age group — Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), United States, 2009† **17,468 laboratory-confirmed cases**

Pathogen	Age group (yrs)				
	<4	4-11	12-19	20-49	≥50
Bacteria					
<i>Campylobacter</i>	28.70	11.46	8.34	12.48	13.51
<i>Listeria</i>	0.68	— [§]	0.08	0.12	0.82
<i>Salmonella</i>	72.93	19.68	10.13	10.10	12.67
<i>Shigella</i>	16.61	12.39	2.14	2.75	1.35
STEC [¶] O157	3.84	2.15	1.67	0.53	0.50
STEC non-O157	2.72	0.83	0.77	0.40	0.27
<i>Vibrio</i>	0.08	0.08	0.14	0.31	0.62
<i>Yersinia</i>	2.36	0.27	0.12	0.18	0.27
Parasites					
<i>Cryptosporidium</i>	5.36	2.71	2.01	2.92	2.74
<i>Cyclospora</i>	0.04	—	0.04	0.07	0.11

* Per 100,000 population.

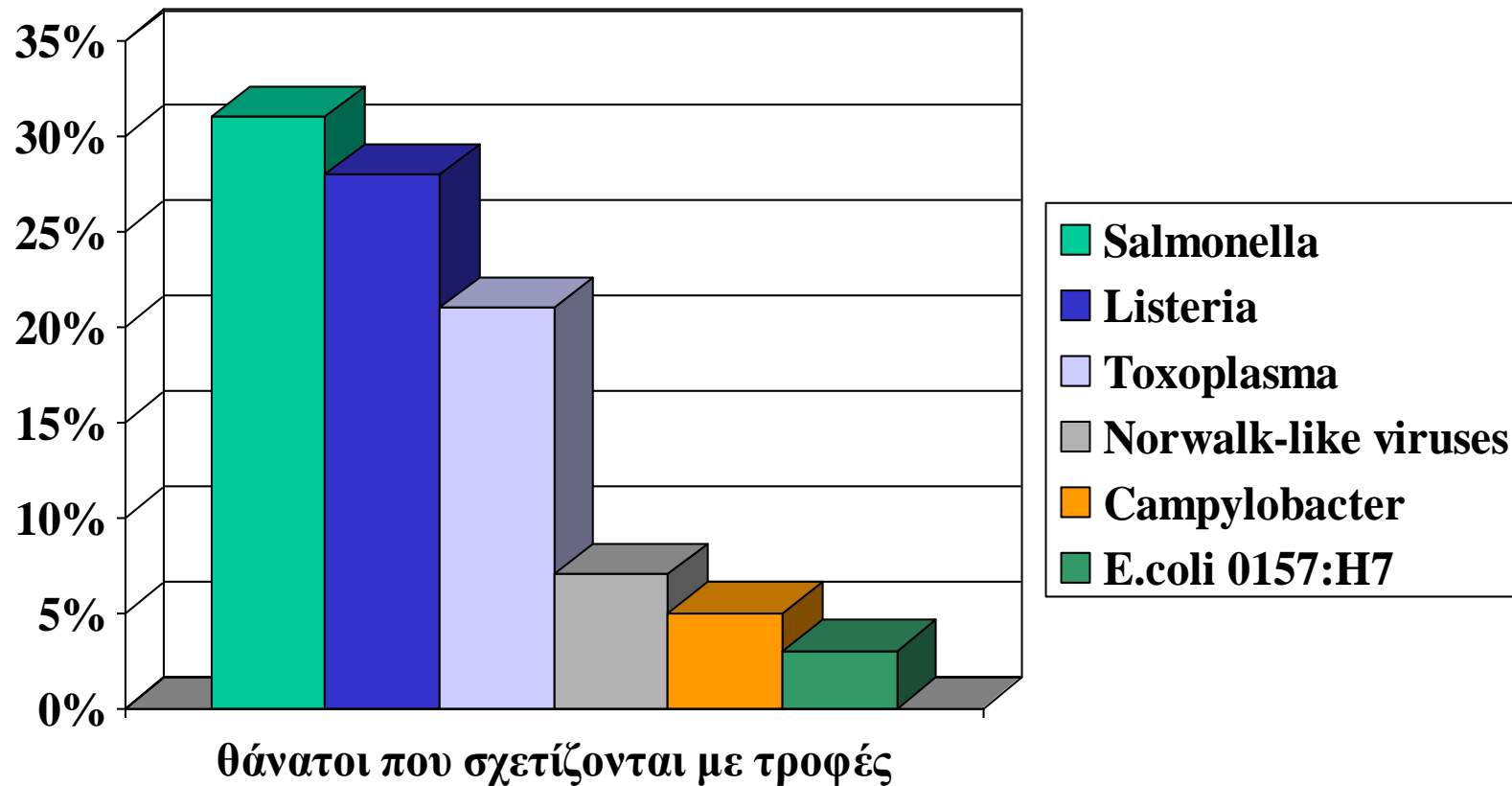
Table 1. Cases of infection and deaths associated with bacterial pathogens, FoodNet, 1996–1999.

Pathogen	No. (% of cases)	No. (% of deaths)	Case-fatality rate, % ^a
<i>Campylobacter</i>	15,181 (44)	12 (8)	0.1
<i>E. coli</i> O157:H7	1734 (5)	16 (10)	0.9
<i>Listeria</i>	372 (1)	57 (37)	15.7
<i>Salmonella</i>	11,225 (33)	58 (38)	0.6
<i>Shigella</i>	4984 (15)	4 (3)	0.1
<i>Vibrio</i>	171 (<1)	3 (2)	2.6
<i>Yersinia</i>	629 (2)	3 (2)	0.6
Total	34,296 (100)	153 (100)	0.6

NOTE. For cases and deaths, % refers to the proportion of the total for all pathogens. For the case-fatality rate, % refers to the proportion of deaths among patients infected with the pathogen indicated.

CDC: θάνατοι που σχετίζονται με τροφικές δηλητηριάσεις

5 παθογόνα = 90% του συνόλου



Πότε απαιτείται κλινική εκτίμηση

Κλινική εκτίμηση της οξείας διάρροιας ενδείκνυται στις παρακάτω καταστάσεις:

- Σοβαρή διάρροια με σημεία υπογκαιμίας
- Πολλαπλές διάρροιες με βλέννη και αίμα
- Αιματηρή διάρροια
- Πυρετός $>38,5^{\circ}\text{C}$
- Αριθμός διαρροϊκών κενώσεων >6 ανά 24 ώρες
- Διάρκεια διαρροϊκής νόσου >48 ώρες
- Έντονο κοιλιακό άλγος
- Πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών ή νοσηλεία
- Διάρροια σε ηλικιωμένους >70 ετών
- Ανοσοκαταστολή.

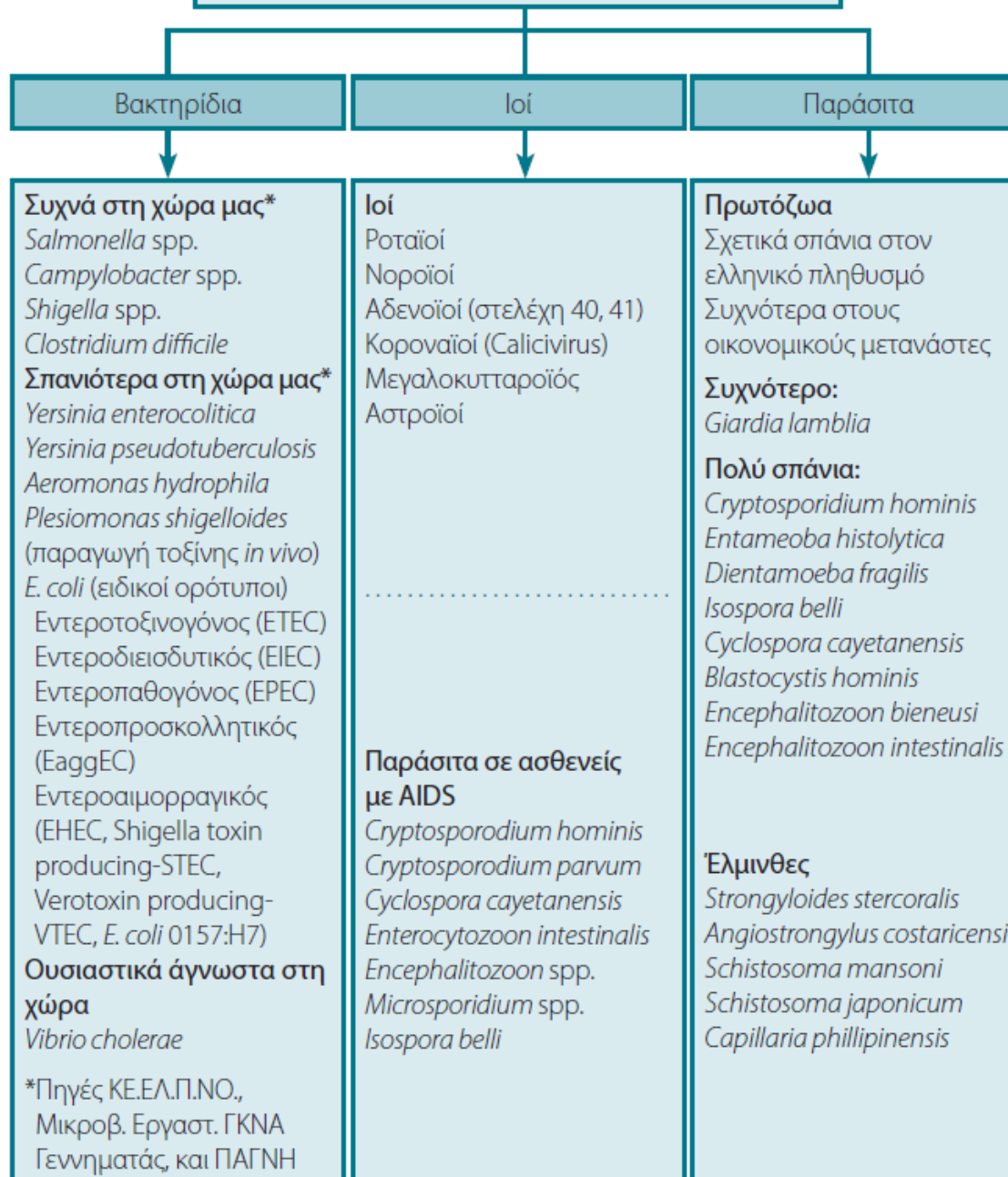
Διάγνωση

- Η παρουσία άλλων περιπτώσεων που σχετίζονται μεταξύ τους
- Ο χρόνος επώασης
- Τα συμπτώματα όπως πυρετός, έμετοι



Δυνατόν να κατευθύνουν αιτιολογικά την διάγνωση
πριν την
εργαστηριακή επιβεβαίωση

Αιτιολογικοί παράγοντες οξείας διάρροιας



Πίνακας 2. Διαγνωστική προσπέλαση λοιμώδους διάρροιας.

ΙΣΤΟΡΙΚΟ - ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Διάρκεια συμπτωμάτων (>24 ώρες)
Σοβαρότητα συμπτωμάτων
Παρουσία φλεγμονής (πυρετός,
αιματηρές κενώσεις, τεινεσμός),
συνυπάρχοντα νοσήματα, ανοσοκαταστολή



ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επιδημιολογικά: Ύποπτη τροφή, ταξίδι, συνυπάρχοντα νοσήματα, επιδημίες, εποχή του χρόνου κ.λπ.
Κλινικά: Αιματηρές κενώσεις, κοιλιακά άλγη, δυσεντερία, αφυδάτωση, συστηματική τοξικότητα

Ανάλυση δείγματος κοπράνων (μικροσκοπική εξέταση, λακτοφερρίνη κοπράνων αν είναι διαθέσιμη, καλλιέργειες κοπράνων) σε ΚΑΘΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

διαρροϊκού συνδρόμου με:

- Επιμονή άνω των 24 ωρών
- Έντονη κλινική συμπτωματολογία
 - Αιματηρές κενώσεις
- Συμπτώματα δυσεντερίας
 - Υποψία επιδημίας



Διάρροια της κοινότητας ή ταξιδιωτών	Νοσοκομειακή	Επιμένουσα	Ανοσοκαταστολή/ ΣΕΑΑ
Έλεγχος για Salmonella, Shigella, campylobacter ± E. coli 0157:H7 (αν αιματηρή διάρροια ή αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο) ± τοξίνες Clostridium difficile A και B (αν πρόσφατη αντιμικροβιακή θεραπεία, χημειοθεραπεία, παραμονή σε νοσοκομείο)	Τοξίνες Clostridium difficile A και B ± έλεγχος για Salmonella, Shigella, campylobacter (σε υποψία επιδημίας, σε ασθενείς >65 ετών με συνυπάρχοντα νοσήματα, ουδετεροπενία, ανοσοκαταστολή ή σε υποψία συστηματικής εντερικής λοίμωξης) ± E. coli 0157:H7 (αν αιματηρή διάρροια)	Έλεγχος για πρωτόζωα: Giardia, κρυπτοσπορίδιο, Cyclospora, Isospora belli ± ενδοσκοπικός έλεγχος κατώτερου πεπτικού	Περαιτέρω έλεγχος για: Μικροσπορίδιο, Mycobacterium avium (MAC), μεγαλοκυτταροΐος

Παθογόνο	Επιδημιολογία/ τρόποι μετάδοσης	Κλινική εικόνα				
		Εμπύρετο	Κοιλιακό άλγος	Αιματηρές κενώσεις	Ναυτία/ έμετοι	Στοιχεία φλεγμονής στα κόπρανα
<i>Salmonella</i>	Κοινότητα, τροφιμογενείς επιδημίες	Συχνά	Συχνά	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Συχνά
<i>Campylobacter</i>	Κοινότητα, μη καλά μαγειρεμένα πουλερικά	Συχνά	Συχνά	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Συχνά
<i>Shigella</i>	Κοινότητα, μετάδοση από άτομο σε άτομο	Συχνά	Συχνά	Μερικές φορές	Συχνά	Συχνά
<i>E. coli 0157:H7</i>	Τροφιμογενείς επιδημίες	Σπάνια	Συχνά	Συχνά	Μερικές φορές	Συνήθως όχι
<i>Clostridium difficile</i>	Νοσοκομειακή λοίμωξη, σπν. κοινότητας, χρήση αντιβιοτικών	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Πολύ σπάνια	Συχνά

Παθογόνο	Επιδημιολογία/ τρόποι μετάδοσης	Κλινική εικόνα					Στοιχεία φλεγμονής στα κόπρανα
		Εμπύρετο	Κοιλιακό άλγος	Αιματηρές κενώσεις	Ναυτία/ έμετοι		
Δονάκια	Κατανάλωση θαλασσινών	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	
<i>Yersinia</i>	Κοινότητα, τροφιμογενής μετάδοση	Μερικές φορές	Συχνά	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	
Ιστολυτική αμοιβάδα	Πρόσφατο ταξίδι ή μετανάστευση από τροπικές χώρες	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	
Κρυπτοσπορίδιο	Υδατογενής μετάδοση, πρόσφατο ταξίδι, ανοσοκαταστολή	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Πολύ σπάνια	Μερικές φορές	Καθόλου ή ήπια	
<i>Cyclospora</i>	Τροφιμογενείς επιδημίες, πρόσφατο ταξίδι	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Πολύ σπάνια	Μερικές φορές	Πολύ σπάνια	
<i>Giardia lamblia</i>	Υδατογενής μετάδοση, βρεφονηπιακοί σταθμοί, ανεπάρκεια IgA	Πολύ σπάνια	Συχνά	Πολύ σπάνια	Μερικές φορές	Πολύ σπάνια	
Νοροϊοί	Χειμερινές επιδημίες σε οικογένειες, σχολεία, γηροκομεία, κρουαζιερόπλοια, κατανάλωση θαλασσινών	Μερικές φορές	Συχνά	Πολύ σπάνια	Συχνά	Πολύ σπάνια	

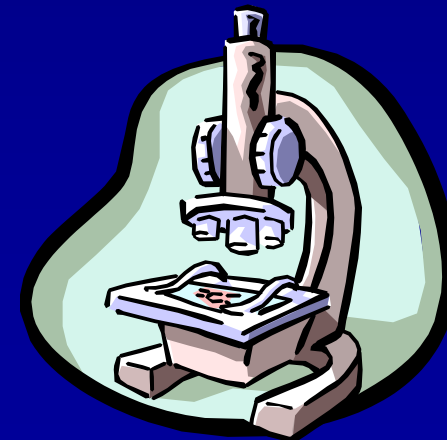


Εργαστηριακές εξετάσεις

- **Λευκοκύτταρα κοπράνων**
- **Καλλιέργεια κοπράνων για *Salmonella*, *Shigella* και *Campylobacter***

Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, ειδικές κ/ες

- Άμεση μεταφορά του δείγματος
 - Εάν πρόκειται να καθυστερήσει: εμβολιασμός σε υλικά μεταφοράς
 - Υλικά εκλεκτικά για τα εντεροβακτηριοειδή (π.χ McConkey agar)
 - Υλικά μετρίως εκλεκτικά για τα εντεροπαθογόνα εντεροβακτηριοειδή (π.χ Salmonella-Shigella άγαρ, Deoxycholate Citrate άγαρ (DC άγαρ)
 - Υλικά πολύ εκλεκτικά για την Salmonella (π.χ Bismuth Sulfite άγαρ και το Brilliant Green άγαρ)
- **Καλλιέργεια αίματος**
 - **Παρασιτολογική εξέταση**
 - **Ειδικές εξετάσεις**



Μη λοιμώδη αίτια διάρροιας σε νοσηλευόμενο ασθενή

- Φάρμακα
- Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου
- Μηχανικοί λόγοι
- Σύνδρομα δυσαπορρόφησης
- Ενδοκρινικές παθήσεις
- Κακοήθη νοσήματα

Τροφιμογενείς λοιμώξεις

Η εμφάνιση συμπτωμάτων σε υγιές άτομο μετά από κατάποση μολυσμένης τροφής εξαρτάται από

- Τον αριθμό των μικροοργανισμών που υπάρχουν στην τροφή
- Την λοιμογόνο δύναμη του μικροοργανισμού

Staphylococcus aureus

- Κατανάλωση προσχηματισμένης τοξίνης (τουλάχιστον 1 μg) που έχει μολύνει το τρόφιμο
- Κυρίως τρόφιμα με μεγάλη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη όπως γάλα, κρέας
- Εντεροτοξίνη του *S aureus*: 5 διαφορετικοί αντιγονικοί τύποι A, B, C, D και E

Δεν χάνει την τοξική της δράση μετά από θέρμανση στους 100°C για 30 min

- Μικρός χρόνος επώασης



Σαλμονέλλα

- ~ 35% των λοιμώξεων από *Salmonella* στις ΗΠΑ σε νοσοκομεία και άλλα νοσηλευτικά ιδρύματα
- 2η σε συχνότητα μετά τον *S. aureus*
 - Αιτία σε 81% των θανάτων από τροφική δηλητηρίαση σε οίκους ευγηρίας
 - Προσβάλλει κυρίως τα άκρα των ηλικιών
- **Γένος *Salmonella***
 - Είδη** *S. choleraesuis* (1 ορότυπος),
S. typhi (1 ορότυπος)
S. enteritidis (2000 ορότυποι)

Σαλμονέλλα

- Κατανάλωση πουλερικών, κρέατος, αυγών (φρέσκων ή με την μορφή σκόνης), γάλακτος (ιδιαίτερα κονιοποιημένου) και γαλακτομικών προϊόντων
- Λοιμογόνος δόση: 10^5 μικροοργανισμοί
 - Παράγοντες κινδύνου: AIDS, αιμοσφαιρινοπάθειες, κακοήθεια, προηγούμενη /ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών, λοιμογόνος δύναμη του μικροοργανισμού



Ασυμπτωματικοί φορείς σαλμονέλλας

- παράτυφοι 1%, *S. typhi* 1-3% (> 1 έτος)
- Παρουσία στα χέρια μετά την αφόδευση αλλά η μόλυνση μειώνεται με απλό πλύσιμο χεριών
ο εργαζόμενος όμως σε χώρους υγείας πρέπει να είναι ελεύθερος από Salmonella
- Διαλείπουσα αποβολή στα κόπρανα
Σε 17% των ασθενών (+) κ/α μετά από 4-9 αρνητικές κ/ες
Χρήση στυλεών ↓ ευαισθησία σε σχέση με κ/ες κοπράνων
- **Χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας**
Αμπικιλλίνη 4-5 gr/ημ για 4-6 εβδ
→ 70-80% εξάλειψη της φορίας
αλλά 23% εάν χολολιθίαση
53% ανεπιθύμητες ενέργειες
Ciprofloxacin για 4 εβδομάδες → 83% (-) κ/ες μετά 1 χρόνο

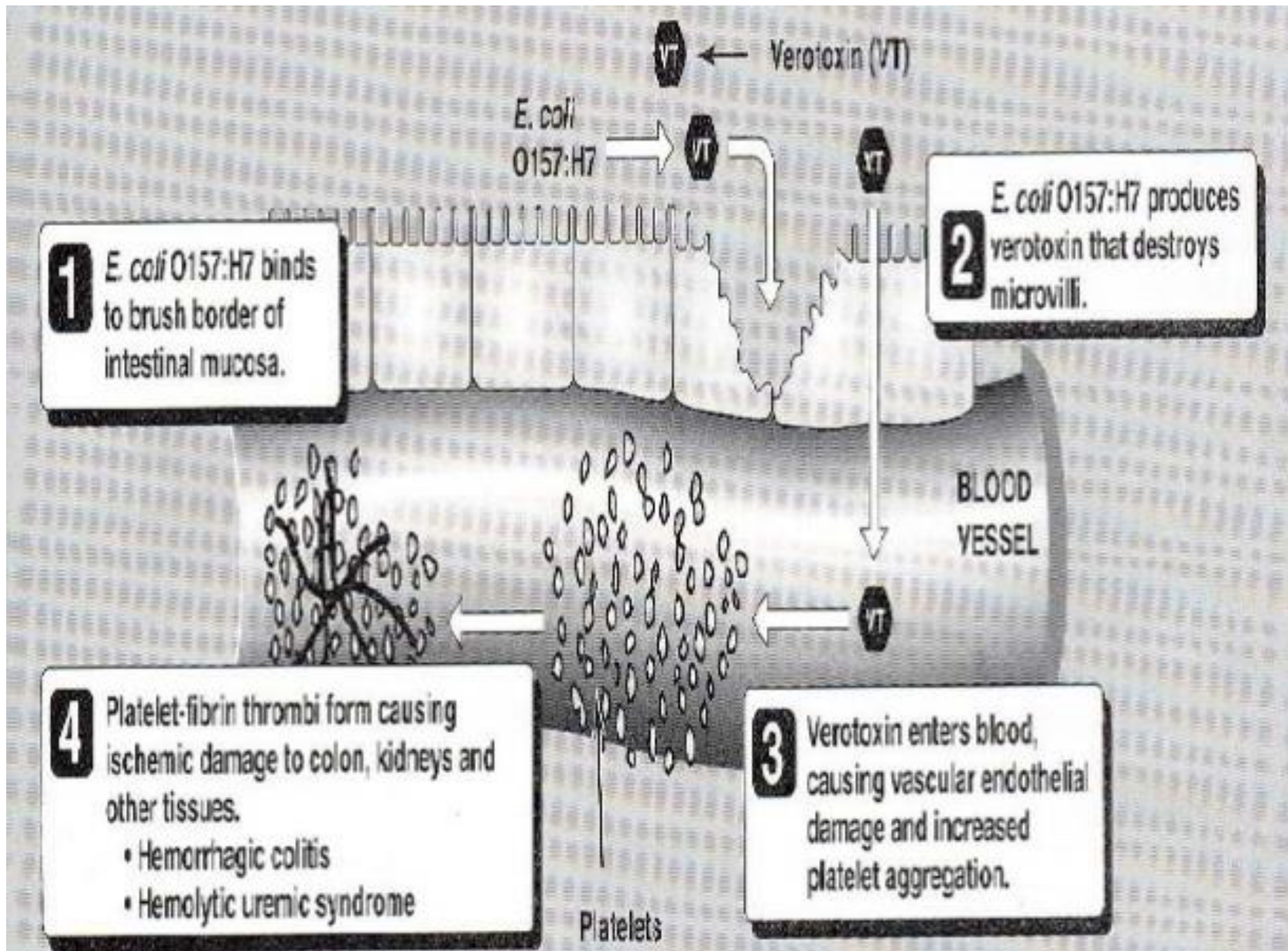
Shigella

- Αρκούν 10 μικροοργανισμοί για να προκαλέσουν την νόσο
- **Λεπτό έντερο εκτός από το τελικό τμήμα ειλεού:**
πολλαπλασιάζεται στον αυλό και παράγει εξωτοξίνη
- **Παχύ έντερο:** εισδύει στα επιθηλιακά κύτταρα και παράγει την εξωτοξίνη
- Κλινική εικόνα σε δύο φάσεις: πυρετός, κοιλιακό άλγος, υδαρείς κενώσεις → δυσεντερία
- οι ασθενείς έχουν εμφανή συμπτώματα → ταχεία απομόνωση και θεραπεία
Σπάνια ασυμπτωματικοί φορείς → όχι συχνές νοσοκομειακές επιδημίες

Escherichia coli

- **Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC)**
 - Θερμοευαίσθητη εντεροτοξίνη
 - μοιάζει με την εντεροτοξίνη του *V. Cholera*
 - Ενεργοποιεί το σύστημα αδενοκυκλάσης → ↑ της cAMP → ↑ έκκριση ύδατος και ηλεκτρολυτών στον αυλό του λεπτού εντέρου
 - Θερμοανθεκτική εντεροτοξίνη
 - Ενεργοποιεί το σύστημα γουανυλοκυκλάσης → ↑ της cGMP → ↑ έκκριση ύδατος και ηλεκτρολυτών στον αυλό του λεπτού εντέρου
 - Ταχύτερη δράση αλλά για μικρότερο χρονικό διάστημα
- Το κυριότερο αίτιο της διάρροιας των ταξιδιωτών, ΧΕ 24-72 ώρες

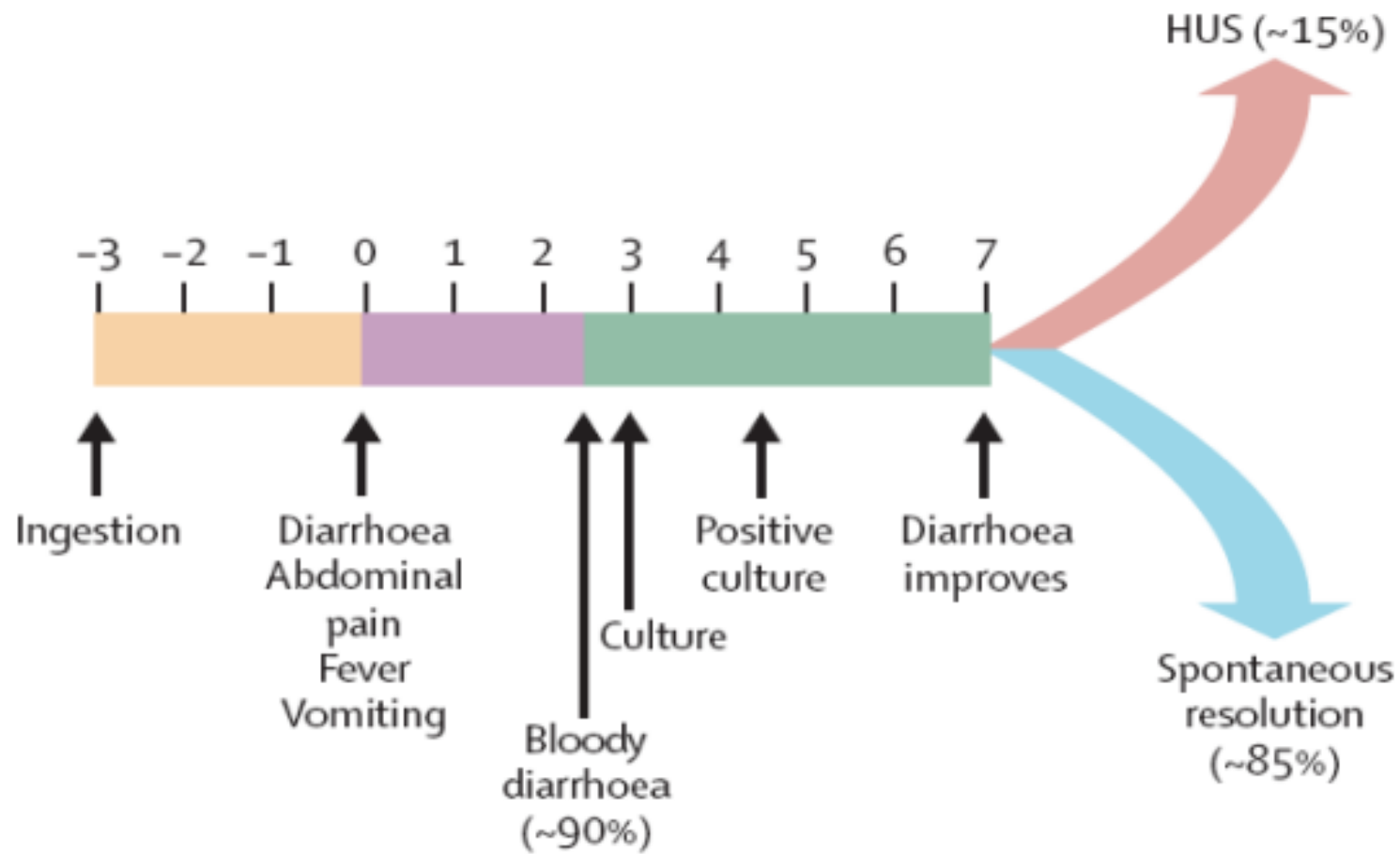
- **Εντεροπαθογόνα *E. coli* (EPEC)**
 - Υδαρής διάρροια σε βρέφη < 1 έτους
- **Εντεροπροσκολλητικά *E. coli* (EaggEC)**
 - Παρατεινόμενη διάρροια σε βρέφη < 6 μηνών σε αναπτυσσόμενες χώρες και σε ασθενείς με AIDS
- **Εντεροδιηθητικά *E. coli* (EIEC)**
 - Εισδύουν στα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του ψαχέος εντέρου, πολλαπλασιάζονται και προκαλούν νέκρωση
 - Μοιάζει με την δυσεντερία της *Shigella*
- **Εντεροαιμορραγικά *E. coli* (EHEC)**
 - EHEC ορότυπος O157:H7
 - Αιμορραγική κολίτιδα
 - αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (8-20%)



Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS)

- Η σημαντικότερη επιπλοκή
- Ιούνιος – Σεπτέμβριος, 6-9% σε παιδιά < 10 ετών
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια- μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία – θρομβοπενία
- 5-10 ημέρες μετά την έναρξη της διάρροιας
- Προσβολή ΚΝΣ (επιληπτικές κρίσεις, κώμα, ΑΕΕ), γαστρεντερικού, καρδιάς, παγκρέατος, ήπατος
- Θάνατος στο 4% περίπου των περιπτώσεων

Progression of *E coli* O157:H7 infections in children



Non-O157 STEC ingested

3 - 4 days

**non-bloody diarrhea,
abdominal cramps**
(short-lived fever)

45%

1 - 2 days

bloody diarrhea

>98%

5 - 6 days
(up to 2-3 weeks)

<2%

resolution

HUS

Επιδημία της Γερμανίας 0104:H4

- Συσχετίσθηκε με βλαστάρια από φύτρα (sprouts)
- 3816 περιπτώσεις (54 θάνατοι)
- 845 (22%) εμφάνισαν HUS
 - 88% ενήλικες (ενδιάμεση ηλικία 42 έτη)
 - 68% γυναίκες
- ΠΕ 8 ημέρες
- Η εμφάνιση HUS 5 ημέρες από την έναρξη της διάρροιας



Θεραπεία

- Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία
- Χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών
- Αντενδείκνυται η λήψη διαρροϊκών
- Δεν συστήνεται η λήψη αντιμικροβιακών

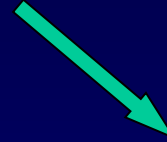
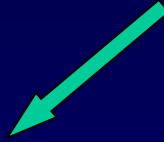
C. perfringens

- **Ύποπτα τρόφιμα:** κρέας, παράγωγα κρέατος, πουλερικά
- Κατάποση 10^8 βιώσιμων βακτηρίων
κρέατα που έχουν μαγειρευθεί σε μεγάλες ποσότητες και αφήνονται για πολλές ώρες σε θερμοκρασία δωματίου για να κρυώσουν.
Οι σπόροι εξελίσσονται στην φυτική μορφή του βακτηρίου και τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται σε μεγάλους αριθμούς
Επαναθέρμανση σε $43-47^{\circ}\text{C}$ → παραγωγή εντεροτοξίνης
- **Διάγνωση:** 10^5 οργανισμοί *C. perfringens* /gr ύποπτης τροφής
 10^6 σπόροι / gr κοπράνων του ασθενούς

C. perfringens - Πρόληψη

- Τα μαγειρευμένα φαγητά να διατηρούνται σε θερμοκρασία $> 60^{\circ}\text{C}$
- Γρήγορη ψύξη σε θερμοκρασία $< 10^{\circ}\text{C}$
- Επαναθέρμανση σε μία εσωτερική θερμοκρασία $> 75^{\circ}\text{C}$

Bacillus cereus



- **κατανάλωση**
προσχηματισμένης
θερμοανθεκτικής
εντεροτοξίνης
- **Κυρίως με ρύζι**
- **Μικρός ΧΕ (1-6 ώρες)**
- **Κυρίως έμετοι**
- **Παραγωγή**
θερμοευαίσθητης
εντεροτοξίνης in vivo
αφού πολλαπλασιασθεί ο
μικροοργανισμός
στο λεπτό έντερο
- **ΧΕ 8-14 ώρες**
- **Κυρίως διάρροια**

Campylobacter fetus subsp jejuni

- Ύποπτα τρόφιμα: κυρίως πουλερικά και μη παστεριωμένο γάλα
κατανάλωση όχι καλά μαγειρευμένου κρέατος ή άλλα τρόφιμα
που έχουν μολυνθεί από υγρά ωμού κοτόπουλου
- Εκκρίνει τοξίνες και προκαλεί διάρροια, διηθεί τα επιθηλιακά
κύτταρα του παχέος εντέρου και προκαλεί δυσεντερία,
αναπαράγεται στους μεσεντέριους λεμφαδένες
- Λοιμογόνος δόση 10^6 ζωντανά κύτταρα ΧΕ 3-5 ημέρες
- Διαρροϊκές κενώσεις υδαρείς → βλεννοαιματηρές
- Οι ασυμπτωματικοί φορείς δεν φαίνεται να μεταδίδουν την νόσο

Listeria monocytogenes

- Ύποπτα τρόφιμα: γάλα , όχι καλά μαγειρευμένα κρέατα, τυριά
- Ιδιαίτερο πρόβλημα σε άτομο με ανοσοκαταστολή κυρίως μεταμοσχευμένους, HIV/AIDS, εγκύους, ΣΔ
- Συμμετοχή σε νοσοκομειακές επιδημίες
Ho et al Arch Intern Med 1986
Schuchat et al Ped Infect Dis J 1991
- Θερμοκρασία $> 70^{\circ}\text{C}$ για να καταστραφεί ο οργανισμός

Δονάκιο της χολέρας

- ***V. cholerae***, μη διηθητικό βακτηρίδιο
- Επιδημίες –πανδημίες σοβαρής διάρροιας
- Ο ορότυπος **O139** (Bengal strain) έχει αντικαταστήσει τον ορότυπο **O1** και αποτελεί το επικρατέστερο νοβρίο στην Ν. Ασία
- Οι λοιμογόνοι παράγοντες είναι πρωτεΐνες σημαντικές στην προσκόλληση και κινητικότητα και μία τοξίνη παρόμοια σε δομή με την θερμο-μεταβαλλόμενη τοξίνη της *E. coli* που προκαλεί διάρροια των ταξιδιωτών
- Η τοξίνη ενώνεται με το GM1, γαγγλιοσίδιο των επιθηλιακών κυττάρων και ριβοζυλιώνει μέσω ADP τις G- πρωτεΐνες του κυττάρου-ξενιστή → ενεργοποίηση αδενυλικής κυκλάσης → ↑ ενδοκυττάριας cAMP → μαζική έκκριση χλωρίου νατρίου και νερού

Δονάκιο της χολέρας

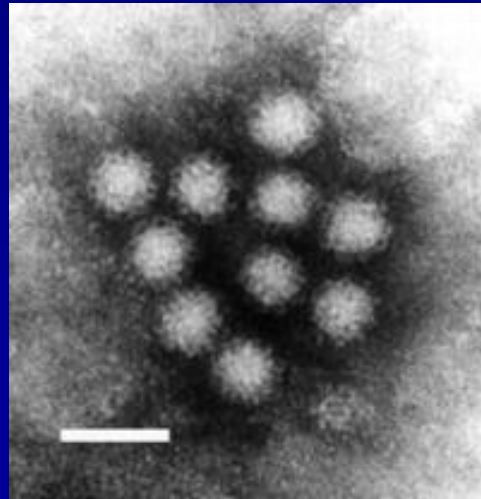
- Τα κύτταρα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου δεν εμφανίζουν παθολογοανατομικές βλάβες ανεξάρτητα από την βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου
- Λοιμογόνος δόση 10^8 ζωντανά κύτταρα
- ΧΕ 12-48 ώρες
- Πολλές διαρροϊκές κενώσεις που μοιάζουν με ριζόνερο (έως και $> 1\text{lt}/\text{ώρα}$)

Yersinia

- ***Yersinia enterocolitica***
- Σε τροφικές δηλητηριάσεις από μολυσμένο γάλα, κατανάλωση χοιρινού κρέατος κλπ
- Παραγωγή θερμοανθεκτικής εντεροτοξίνης όταν καλλιεργούνται στους 25°C (δεν παράγεται στους 37°C)
- Λοιμογόνος δόση 10^9 ζωντανά κύτταρα
- Εισδύουν στα επιθηλιακά κύτταρα του τελικού τμήματος του ειλεού και προχωρούν στον υποβλεννογόνιο χιτώνα, ενώ σπανίως προσβάλλεται και ο βλεννογόνος του ανιόντος κόλου
- ΧΕ 16-48 ώρες
- Διάρροια, πυρετός, κοιλιακά άλγη, πυρετός
- Διάρκεια 24-48 ώρες έως 1-3 εβδομάδες
- Σχετίζεται με την ανάπτυξη πολυαρθρίτιδας, συνδρόμου Reiter, και οζώδους ερυθήματος

Ιοί Norwalk

- RNA ιοί, small round-structured viruses, της οικογενείας Caliciviridae
- σε 38 (56%) από 68 επιδημίες γνωστής αιτιολογίας
FoodNet Surveillance Preliminary report 2000, USA



Ιοί Norwalk

- “Winter vomiting disease”
 - Ασυμπτωματική λοίμωξη αρκετά συχνή
 - Κριτήρια που χρησιμοποιούνται σε επιδημίες από NLVs
 - Αδυναμία εντοπισμού παθογόνου στα κόπρανα
 - Έμετος σε >50% των ασθενών
 - Μέσος χρόνος επώασης 24-48 ώρες
 - Μέση διάρκεια συμπτωμάτων 12-60 ώρες
- Kaplan et al. Ann Intern Med 1982
- **Εργαστηριακή διάγνωση**
 - Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο
 - RT-PCR σε δείγματα κοπράνων

Ιοί Norwalk

Μετάδοση

- Ανίχνευση αντιγόνων του ιού στα κόπρανα ≥ 1 εβδομ. μετά την ανάρρωση
- Επιβιώνουν σε 10ppm χλωρίνης, κατάψυξη και θέρμανση μέχρι 60°C
- Λοιμογόνος δόση $<10^2$ ιικά σωματίδια
- Κατανάλωση μολυσμένου φαγητού ή νερού ή με άμεση επαφή
δευτερογενής μετάδοση από άτομο σε άτομο
- Απομάκρυνση πιθανά μολυσμένων χειριστών τροφίμων ή ιατρονοσηλευτικού προσωπικού από τον χώρο της εργασίας

Άλλοι ιοί

- **Rotaviruses**
- **Astroviruses**
- **SLVs της οικογενείας Caliciviridae**

Παράσιτα

- **Giardia lamblia**

- Συχνά στον αναπτυσσόμενο κόσμο
- Σε άτομα που έχουν εκτεθεί σε νερό ορεινών περιοχών ή σε βρέφη από παιδικούς σταθμούς
- Δεξαμενή τα μολυνθέντα άτομα, ίσως και τα ζώα πηγές λοίμωξης

- **Cryptosporidium**

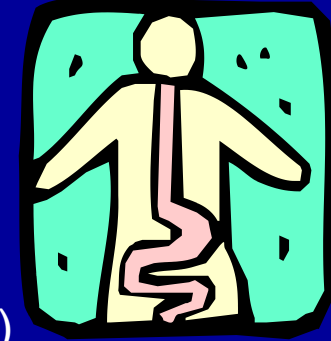
- Σε αγροτικούς πληθυσμούς σε αναπτυσσόμενα έθνη
- Βαριά διάρροια τύπου χολέρας σε ασθενείς με AIDS
- Η πιο σημαντική πηγή είναι ίσως το πόσιμο νερό

Παράσιτα

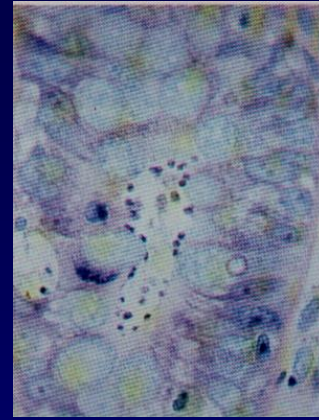
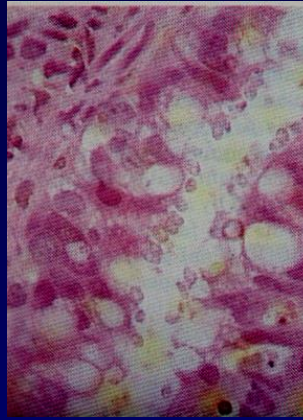
- ***Entamoeba histolytica* (αμοιβάδωση)**
 - Παγκόσμια κατανομή, σε όλα τα κλίματα
 - Λοίμωξη στους ομοφυλόφιλους άνδρες, μετανάστες, ταξιδιώτες και πρόσφυγες
 - Η λοίμωξη μεταδίδεται με την κατάποση κύστεων που υπάρχουν στα κόπρανα ή το μολυσμένο ύδωρ ή στα φρούτα και τα λαχανικά
 - Ασυμπτωματική → διάρροια, σοβαρή κολίτιδα, μάζα του κόλου, εξωεντερική νόσος, ιδιαίτερα ηπατικό απόστημα
 - Διάγνωση: ανίχνευση των τροφοζωιτών ή των κύστεων στα κόπρανα , θετικές ορολογικές δοκιμασίες

Διάρροια σε HIV/AIDS ασθενείς

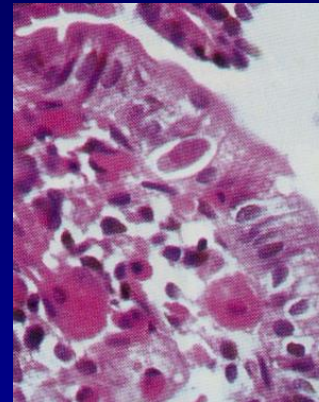
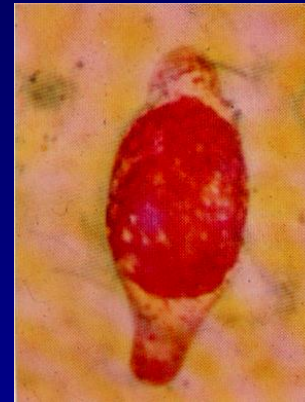
- Εξετάσεις κοπράνων
 - Κ/α για κοινά παθογόνα
 - Έλεγχος για ωά και παράσιτα (τουλάχιστον 3 δείγματα)
 - Τροποποιημένη οξεάντοχος χρώση για κρυπτοσπορίδια και κυκλόσπορα, modified trichrome για μικροσπορίδια
 - Οξεάντοχος χρώση για μυκοβακτηρίδια και καλλιέργεια
 - Αναζήτηση τοξίνης *C. difficile*
- Επεμβατικός έλεγχος με λήψη βιοψιών (κολονοσκόπηση, ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού)



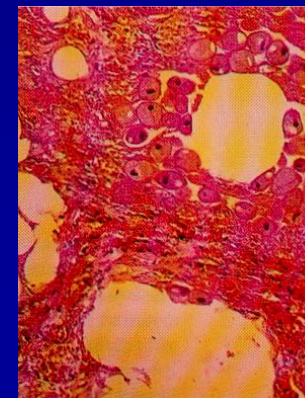
Cryptosporidiosis



Isospora belli



Balantidiasis



Πίνακας 4. Αιτιολογική αντιμετώπιση των λοιμωδών διαρροιών.

Παθογόνο	Ενδείξεις	Αιτιολογική θεραπεία
<i>Salmonella</i> non-typhi	Βρέφη <1 έτος Ηλικία >50 ετών Λεμφοϋπερπλαστική νόσος, καρκίνος, AIDS, Μεταμοσχευμένοι, Αιμοσφαιρινοπάθεια, Ασθενείς που φέρουν αγγειακά μοσχεύματα, Ασθενείς με βαλβιδοπάθεια, Εκφυλιστική αρθροπάθεια, Κορτικοειδή, Βακτηριαίμια, Νοσηλευόμενοι με πυρετό και σοβαρή διάρροια	Θεραπεία με κινολόνες (σιπροφλοξασίνη 500 mg p.o. x 2/ημ. ή λεβοφλοξασίνη 500 mg ημερησίως) για 7-10 ημέρες Εναλλακτικά, αζιθρομυκίνη 500 mg p.o. ημερησίως για 7 ημέρες Επί ανοσοκαταστολής, θεραπεία για 14 ημέρες
<i>Shigella</i> spp.	Συνιστάται σε όλους για τον έλεγχο της μετάδοσης	Κινολόνες p.o. (σιπροφλοξασίνη 750 mg p.o. x 2/ημ. για 3 ημέρες) Εναλλακτικά, αζιθρομυκίνη 500 mg p.o. ημερησίως για 3 ημέρες Αν υπάρχει ανοσοκαταστολή, θεραπεία για 7-10 ημέρες

Παθογόνο	Ενδείξεις	Αιτιολογική θεραπεία
<i>Campylobacter</i> spp.	Η θεραπεία έχει ένδειξη όταν αρχίζει εντός 4 ημερών από την έναρξη της νόσου	Αζιθρομυκίνη 500 mg p.o. ημερησίως για 3 ημέρες Εναλλακτικά, ερυθρομυκίνη στεατική 500 mg p.o. 4/ημ. για 5 ημέρες ή σιπροφλοξασίνη 500 mg p.o. x 2/ημ. Αν <i>C. fetus</i> γενταμικίνη ή αμπικιλλίνη
<i>E. coli</i> spp.	ΟΧΙ σε ασθενείς με διάρροια από <i>E. coli</i> O157:H7. Σε EHEC δεν απαιτείται θεραπεία	Σε ETEC και EIEC φθοριοκινολόνες (σιπροφλοξασίνη 500 mg p.o. x 2/ημ. ή λεβοφλοξασίνη 500 mg p.o. ημερησίως) για 3-5 ημέρες
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις	Δοξυκυκλίνη 100 mg IV 2/ημ. + γενταμικίνη ή τομπραμυκίνη 5 mg/kg ημερησίως Δεύτερη επιλογή TMP-SMX ή κινολόνες
<i>V. parahemolyticus</i>	Μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις	Κινολόνες p.o., δοξυκυκλίνη , IV κεφαλοσπορίνη 3γ

<i>E. histolytica</i>	Σε ήπια-μέτρια εντερική νόσο	Μετρονιδαζόλη 500-750 mg p.o. x 3/ημ. για 7-10 ημέρες ή τινιδαζόλη 2 g p.o. ημερησίως για 3 ημέρες. Απαιτείται θεραπεία και με αμοιβαδοκτόνο του αυλού του εντέρου (ιωδοκινόλη ή παραμομυκίνη)
	Σε σοβαρή ή εξωεντερική νόσο	Μετρονιδαζόλη 750 mg x 3/ημ. IV ακολουθούμενη από p.o. για 10 ημέρες ή τινιδαζόλη 2 g ημερησίως για 5 ημέρες. Απαιτείται θεραπεία και με αμοιβαδοκτόνο του αυλού του εντέρου με ιωδοκινόλη ή παραμομυκίνη
Μικροσπορίδια	Χρόνια διάρροια - Ανοσοκαταστολή	Αλβενδαζόλη 400 mg p.o. x 2/ημ. για 3 εβδομάδες. Εναλλακτικά, fumagillin 20 mg p.o. 3/ημ. (για <i>E. bienensis</i>)
<i>Cyclospora</i>	Χρόνια διάρροια - Ανοσοκαταστολή	TMP-SMX-DS 1 δισκίο x 2/ημ. για 7-10 ημέρες Αν AIDS: TMP-SMX-DS x 4/ημ. για 3-4 εβδ.
<i>Isospora belli</i>	Χρόνια διάρροια - Ανοσοκαταστολή	TMP-SMX-DS 1 δισκίο x 2/ημ. για 7-10 ημέρες Αν AIDS: TMP-SMX-DS x 4/ημ. για 4 εβδ. Εναλλακτικά, σιπροφλοξασίνη 500 mg p.o. x 2/ημ. για 7 ημέρες

Συνεχία από πίνακα 4

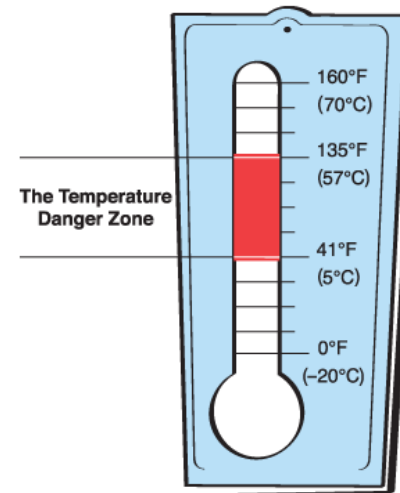
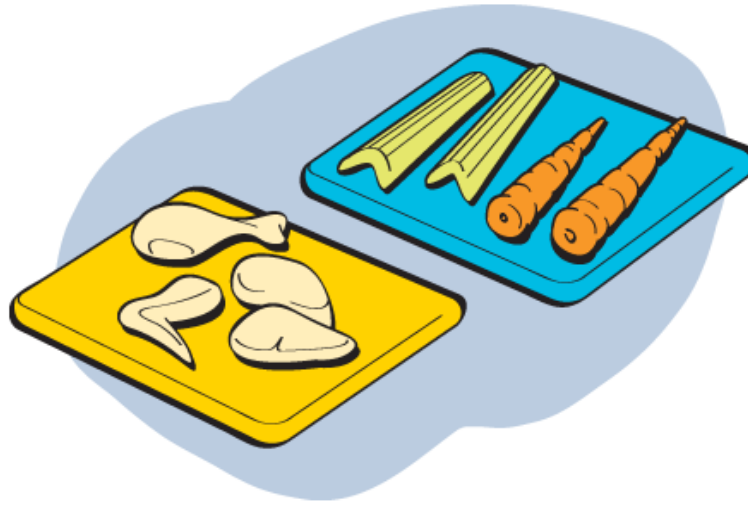
Παθογόνο	Ενδείξεις	Αιτιολογική θεραπεία
<i>G. lamblia</i>	Χρόνια διάρροια - Ανοσοκαταστολή	Τινιδαζόλη 2 g εφάπαξ ή νιταζοξαμίδη 500 mg p.o. x 2/ημ. για 3 ημέρες. Εναλλακτικά, μετρονιδαζόλη 250 mg p.o. x 3/ημ. για 5 ημέρες
Κρυπτοσπορίδια	Χρόνια διάρροια - Ανοσοκαταστολή	Νιταζοξαμίδη 500 mg p.o. x 2/ημ. για 3 ημέρες. Αν AIDS αντιρετροϊκή αγωγή

Πρόγραμμα επιτήρησης

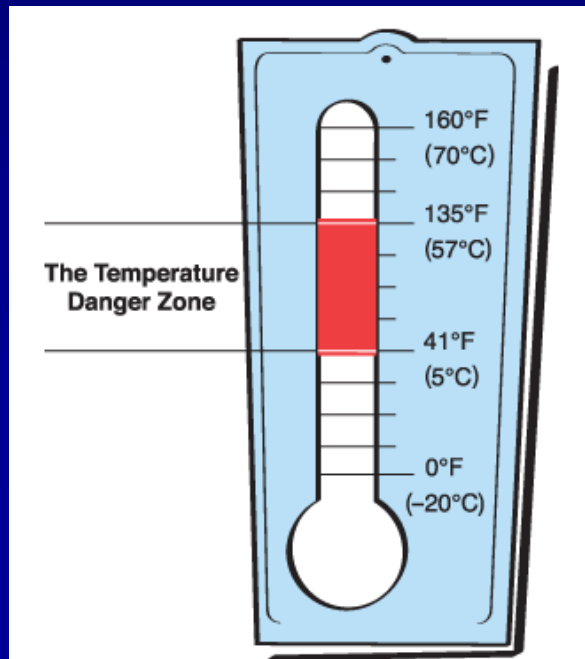
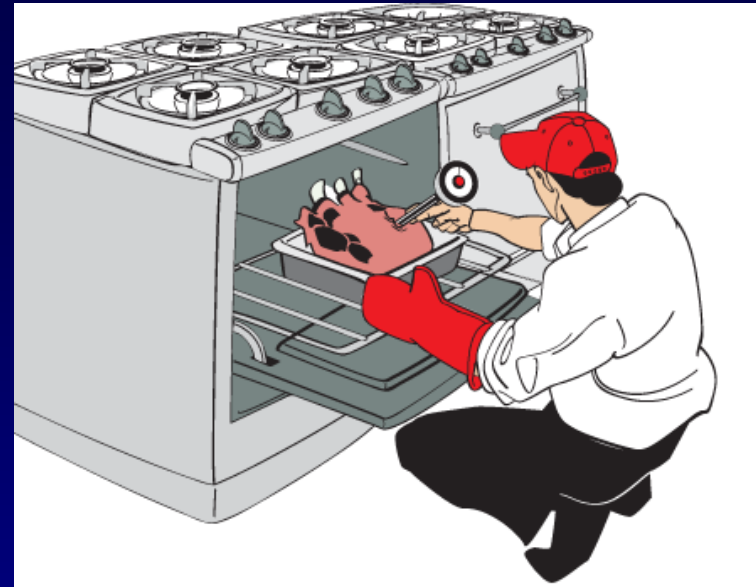
Η ταυτόχρονη εμφάνιση πολλαπλών κρουσμάτων πρέπει να κινητοποιεί την ομάδα ελέγχου των λοιμώξεων για την πιθανότητα έναρξης επιδημίας



Κατάλληλος χειρισμός τροφίμων



Μέτρα προστασίας έναντι τροφιμογενών λοιμώξεων





Clostridium difficile

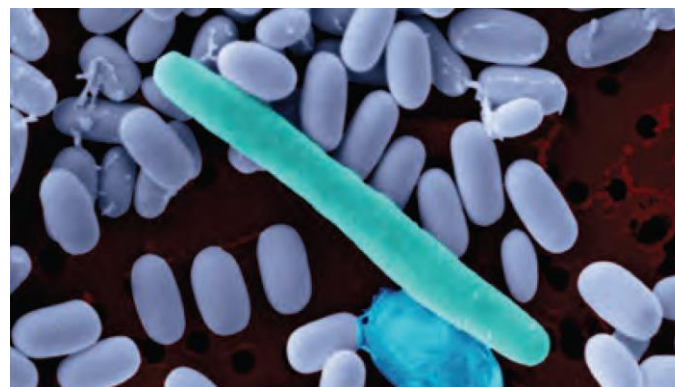
Clostridium difficile

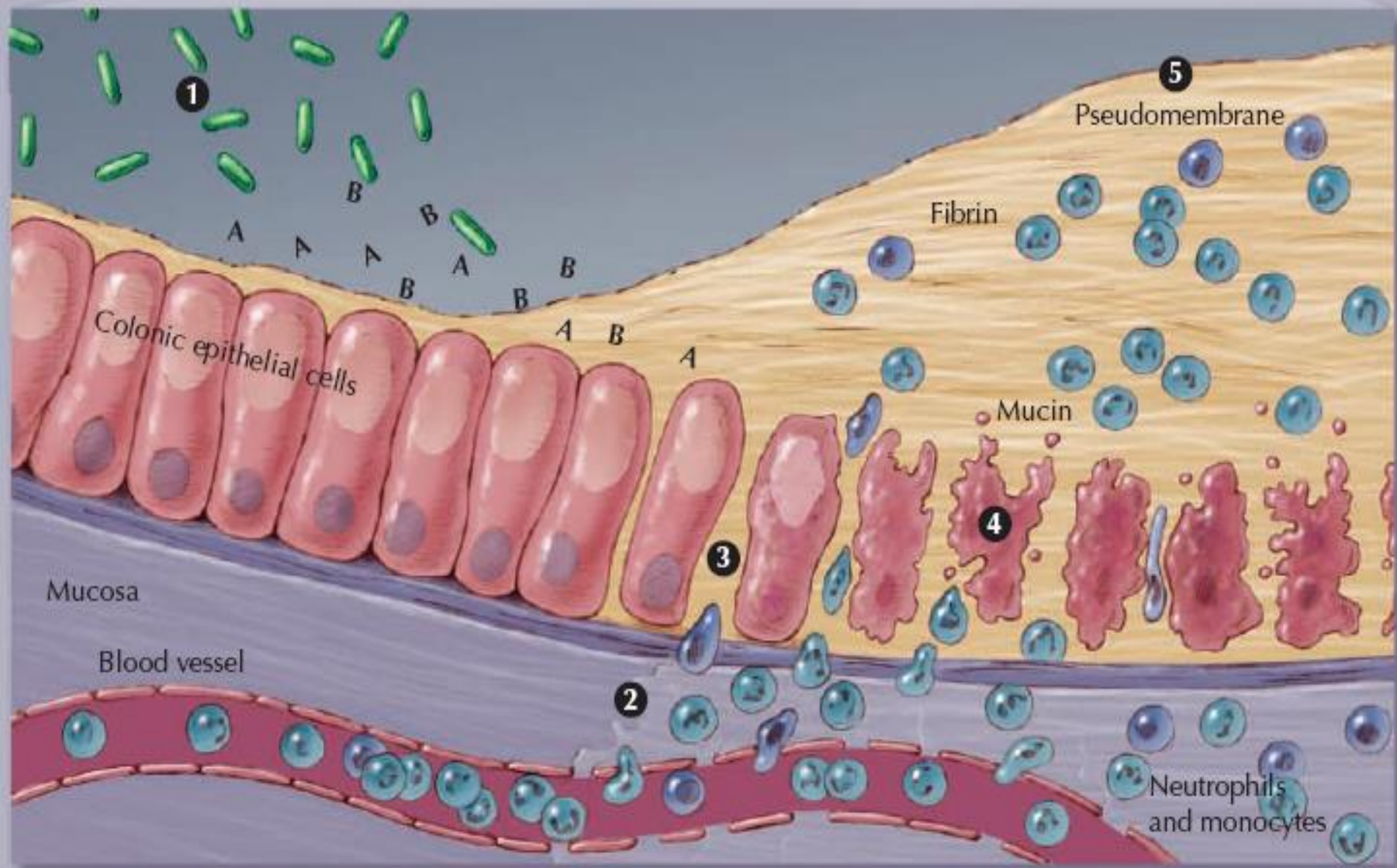
- *C. difficile* θετικός κατά Gram αναερόβιος βάκιλος με ικανότητα σχηματισμού σπόρων, ο οποίος ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1935
- Αποτελεί την κύρια αιτία λοιμώδους νοσοκομειακής διάρροιας
- Μορφές: βλαστικά κύτταρα και σπόροι

Βλαστική μορφή



Σπόροι που περιβάλλουν ένα βλαστικό κύτταρο

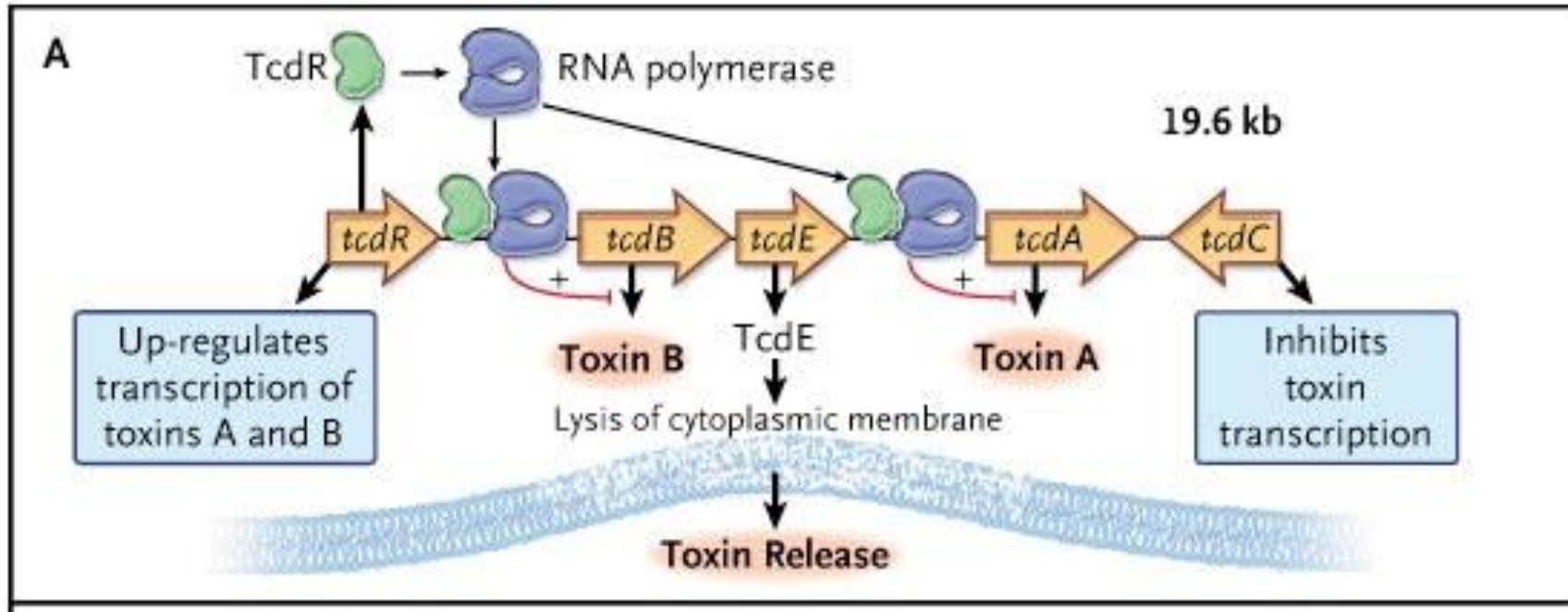




C. difficile vegetative cells produce toxins A and B and hydrolytic enzymes (1). Local production of toxins A and B leads to production of tumour necrosis factor-alpha and proinflammatory interleukins, increased vascular permeability, neutrophil and monocyte recruitment (2),

opening of epithelial cell junctions (3) and epithelial cell apoptosis (4). Local production of hydrolytic enzymes leads to connective tissue degradation, leading to colitis, pseudomembrane formation (5) and watery diarrhea.

The Pathogenicity Locus of *C. difficile*



Kelly CP, LaMont JT. N Engl J Med 2008

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2005

VOL. 353 NO. 23

An Epidemic, Toxin Gene–Variant Strain of *Clostridium difficile*

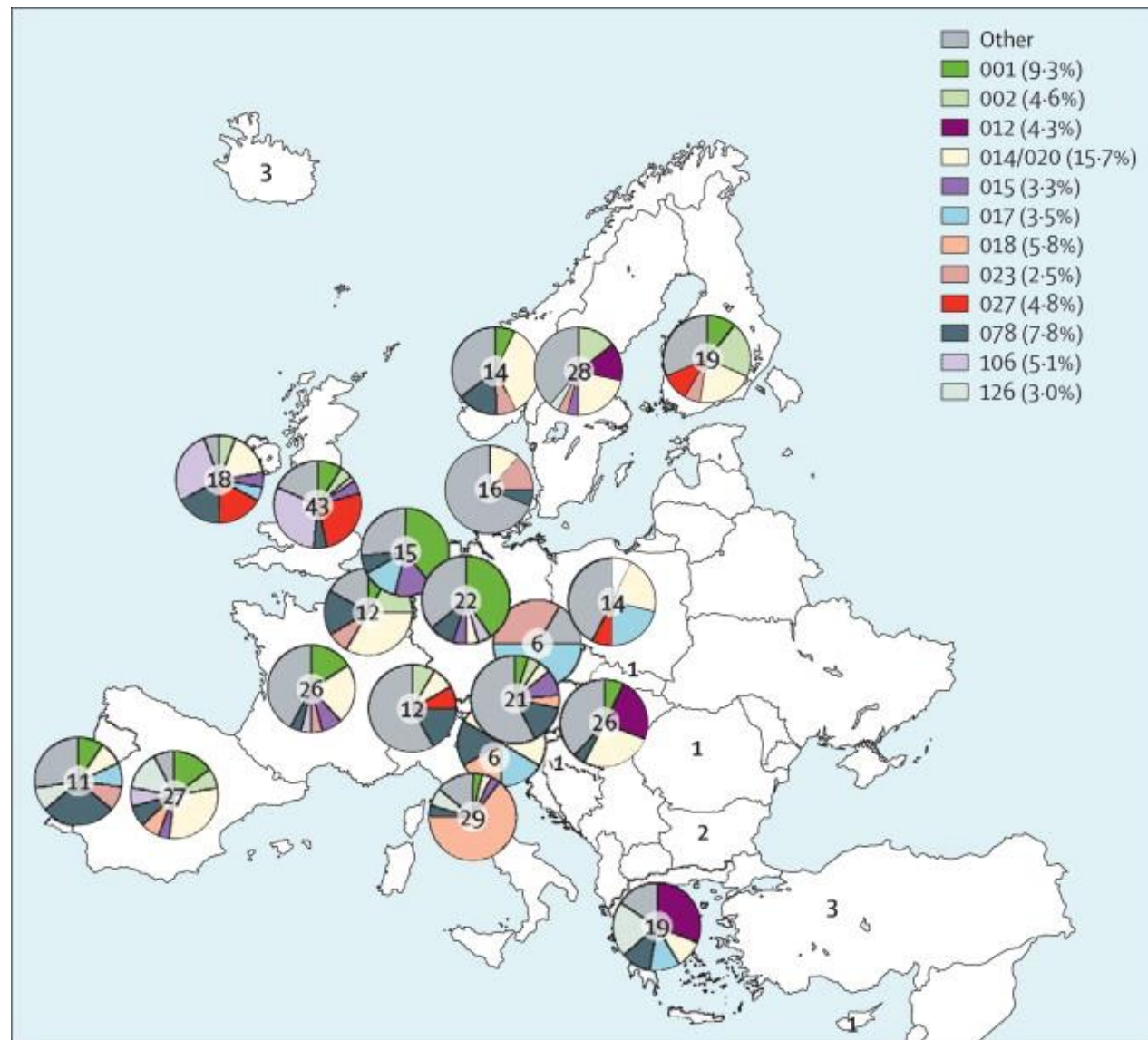
L. Clifford McDonald, M.D., George E. Killgore, Dr.P.H., Angela Thompson, M.M.Sc.,
Robert C. Owens, Jr., Pharm.D., Sophia V. Kazakova, M.D., M.P.H., Ph.D., Susan P. Sambol, M.T.,
Stuart Johnson, M.D., and Dale N. Gerding, M.D.

Στελέχη από 8 επιδημίες σε νοσοκομεία των ΗΠΑ 2000-2003

B1/NAP1 of toxinotype III

Binary toxin CDT (+), 18bp tcd deletion

16-23 φορές αύξηση της παραγωγής τοξινών A και B in vitro



Geographical distribution of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in European countries with more than five typable isolates, November, 2008. Pie charts show proportion of most common PCR-ribotypes per country. The number in the centre of pie chart...

Clostridium Difficile

- Αποικισμός ~ 3 -8 % των υγιών ενηλίκων
- 16 -35% των ασθενών σε νοσηλευτικά ιδρύματα
Σε ηλικιωμένους : 2-8 % σε οίκους ευγηρίας 7-14% σε νοσηλευόμενους
- Τα παιδιά και κυρίως τα νεογνά 2%-65%
 - Ανώριμα κύτταρα του εντέρου δεν έχουν υποδοχείς της τοξίνης A
 - Από την χλωρίδα του κόλπου της μητέρας, το περιβάλλον του νοσοκομείου, παιδικούς σταθμούς
- ***C difficile*** έχει βρεθεί σε άλλα μέρη εκτός νοσοκομείου, χώμα, πισίνες, παραλίες, κατοικίδια ζώα κλπ

Αντιμικροβιακά που σχετίζονται με CDI

Σχετίζονται πολύ συχνά	Σχετίζονται λιγότερο συχνά	Σχετίζονται σπάνια
Clindamycin Ampicillin Amoxicillin Cephalosporins Fluoroquinolones	Macrolides Carbapenems Other penicillins	Aminoglycosides Rifampin Tetracycline Chloramphenicol

Μεταξύ των **συμπτωματικών** ασθενών με **CDI**:

96% χρήση αντιβιοτικών μέσα σε **14 μέρες** πριν την έναρξη

100% χρήση αντιβιοτικών μέσα στους **3 προηγούμενους μήνες**

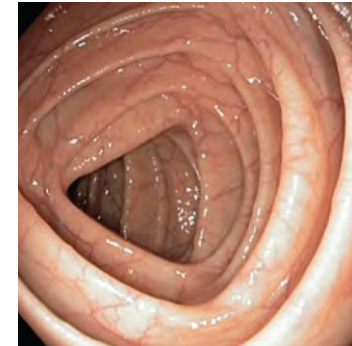
20% των ενδονοσοκομειακών ασθενών αποικίζονται με ***C. difficile***

*Monaghan et al. Gut 2008, 57:850-60,
Bartlett. Clin Infect Dis 2008, 46:S4-11.*

Λοίμωξη με *C. difficile*

- Ασυμπτωματικός αποικισμός
- Διάρροια χωρίς κολίτιδα
 - Υδαρής
 - Βλέννα αλλά όχι αίμα
- Κολίτιδα χωρίς σχηματισμό ψευδομεμβράνης
- Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα
- Κεραυνοβόλος κολίτιδα

Φυσιολογικό, υγιές παχύ έντερο



Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα



Clinical pictures compatible with *Clostridium difficile* infection

Diarrhoea

Loose stools, i.e. taking the shape of the receptacle or corresponding to Bristol stool chart types 5–7, plus a stool frequency of three stools in 24 or fewer consecutive hours or more frequently than is normal for the individual

Ileus

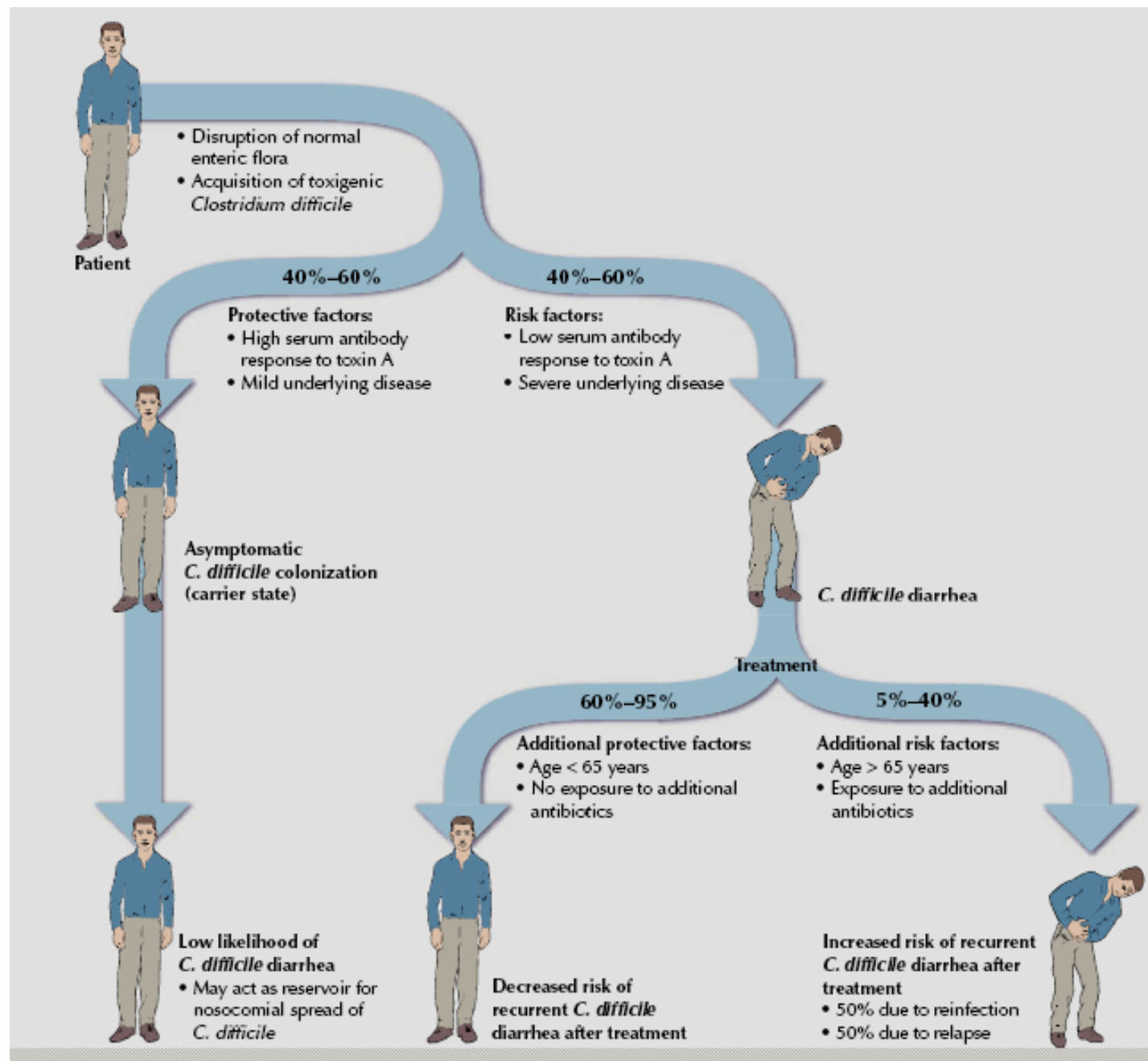
Signs of severely disturbed bowel function such as vomiting and absence of stool with radiological signs of bowel distension.

Toxic megacolon

Radiological signs of distension of the colon (>6 cm in transverse width of colon) and signs of a severe systemic inflammatory response.

Classifying Disease Severity

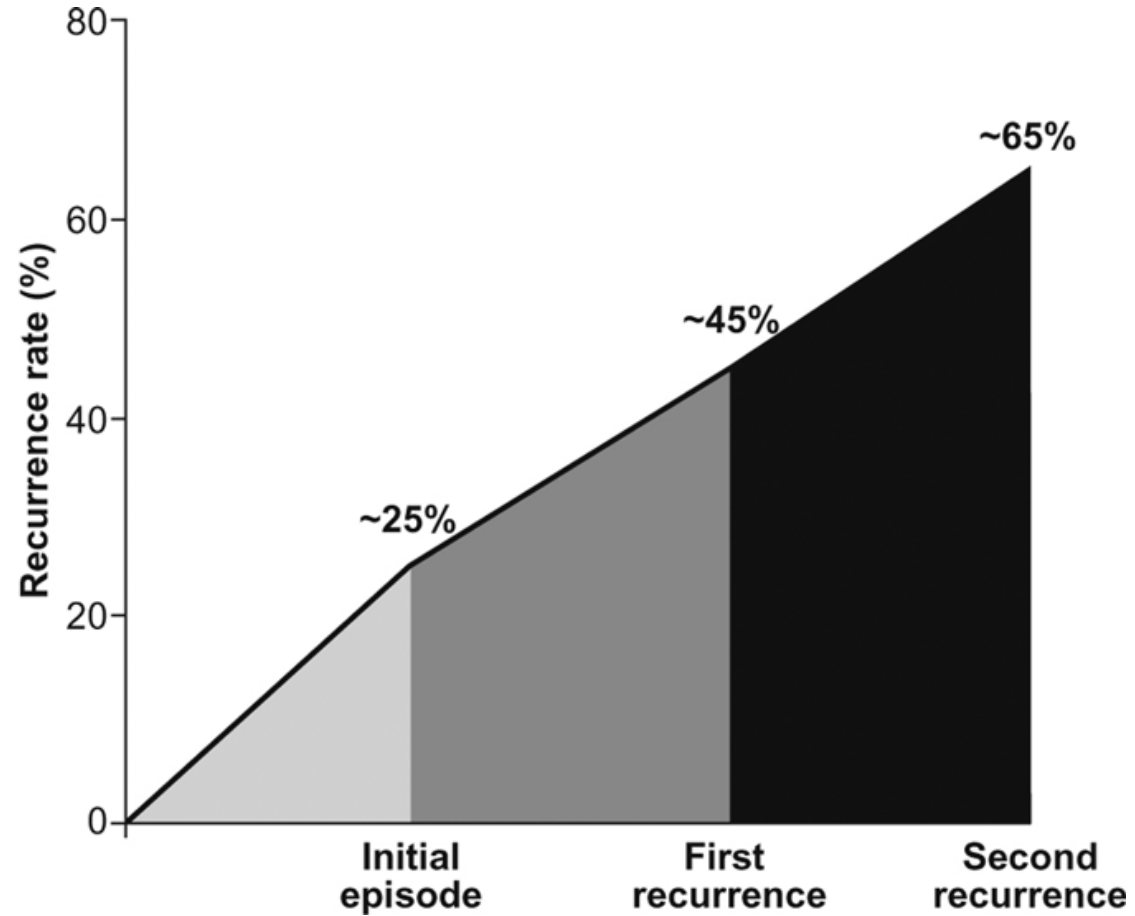
Clinical Definition	Supportive Clinical Data
Initial episode, mild or moderate	WBC \leq 15,000 cells/mcL <u>OR</u> Scr \leq 1.5 x above baseline
Initial episode, severe	WBC \geq 15,000 cells/mcL <u>OR</u> Scr $>$ 1.5 x above baseline
Initial episode, severe, complicated	Hypotension or shock, ileus, megacolon



Παράγοντες κινδύνου αρχικού επεισοδίου της CDI

- Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς
 - Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα
 - Λοίμωξη HIV
 - Αντινεοπλασματικοί παράγοντες
- Αντιμικροβιακή θεραπεία
 - Θεραπεία κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 3 μηνών
 - Πολλαπλοί αντιμικροβιακοί παράγοντες
- Ηλικία ≥ 65 ετών
- Σοβαρή υποκείμενη νόσος
- Σωλήνας σίτισης και χειρουργική επέμβαση ΓΕΣ
- Η2 ανταγωνιστές, αναστολείς αντλίας πρωτονίων
- Παραμονή στη ΜΕΘ
- Παρατεταμένη νοσηλεία (διάμεσες περίοδοι 20 ημερών)

Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection?










Εμφάνιση υποτροπών

- 12-24% νέο επεισόδιο σε 2 μήνες από την αρχική διάγνωση
- Μηχανισμός
 - Σπάνια αντοχή σε βανκομυκίνη ή μετρονιδαζόλη
 - Επαναλοίμωξη από το περιβάλλον vs. υποτροπή (από το έντερο)
 - Πρόβλημα στην ανοσολογική απάντηση
- Εάν συμπτώματα σε διάστημα
 - < 2 μηνών: υποτροπή **αλλά σε 48-56% διαφορετικό στέλεχος**
 - > 2 μηνών: νέο στέλεχος
- Πολλαπλά επεισόδια
 - 65% εάν > 2 προηγούμενα επεισόδια

ΔΙΑΓΝΩΣΗ: Το κλειδί : Κατάλληλο δείγμα

Appendix 1: The Bristol Stool Form Scale

Type 1		Separate hard lumps, like nuts (hard to pass)
Type 2		Sausage-shaped but lumpy
Type 3		Like a sausage but with cracks on its surface
Type 4		Like a sausage or snake, smooth and soft
Type 5		Soft blobs with clear-cut edges (passed easily)
Type 6		Fluffy pieces, a mushy stool
Type 7		Watery, no solid pieces ENTIRELY LIQUID

Μόνο διαρροϊκά κόπρανα

Stick test for stool consistency

“If it ain’t loose, it’s of no use”

“If the stick stands, the test is banned

If the stick falls, test them all”

Το κλειδί : Κατάλληλο δείγμα

- Όχι ασυμπτωματικοί ασθενείς (≥ 3 /ημερησίως)
- Μόνο ένα δείγμα
- Ο έλεγχος γίνεται για διάγνωση και όχι για “test-of-cure”
- Ένα δείγμα ανά 7 ημέρες
- Όχι σε παιδιά < 1 έτους

Διαγνωστικές στρατηγικές για τη CDI

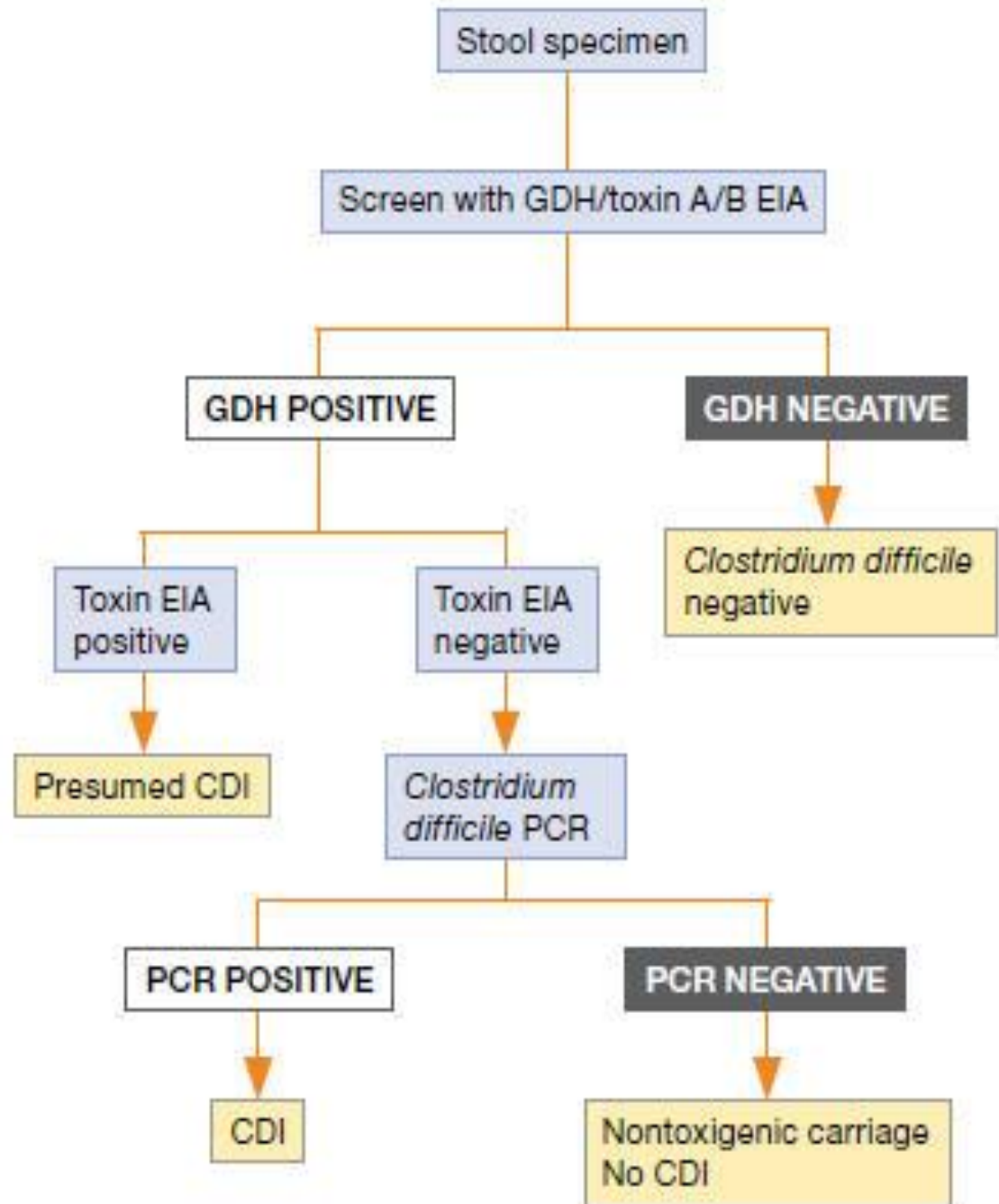
- Ανίχνευση μορφολογικών αλλαγών
 - Απεικόνιση του παχέος εντέρου
- Ανίχνευση της κυτταροτοξικότητας της τοξίνης (-ων) του *C. difficile*
 - Δοκιμασία κυτταροτοξικότητας σε κυτταροκαλλιέργεια (CCA)
- Ανίχνευση του μικροοργανισμού
 - Μέσω της αναερόβιας καλλιέργειας
 - Μέσω της εξέτασης EIA-GDH (κοινό αντιγόνο)
- Ανίχνευση τοξίνης(-ων)
 - Μέσω της EIA-τοξίνη A
 - Μέσω της EIA-τοξίνες A και B
- Ανίχνευση των γονιδίων των τοξινών
 - Μέσω PCR

Γλουταμινική δεϋδρογονάση

- Η **GDH** είναι ένα μεταβολικό ένζυμο το οποίο ανευρίσκεται **σε όλα τα στελέχη *C. difficile***
 - Τοξινογόνα
 - Μη τοξινογόνα
 - Πρέπει να συνδυάζεται με άλλη μέθοδο η οποία **ανιχνεύει την τοξίνη**
- Η **GDH EIA** έχει
 - Υψηλή ευαισθησία (**NPV** πολύ υψηλή)
 - Χαμηλή ειδικότητα (**PPV** χαμηλή)

ESCMID-SHEA/IDSA

C. difficile : Testing algorithm

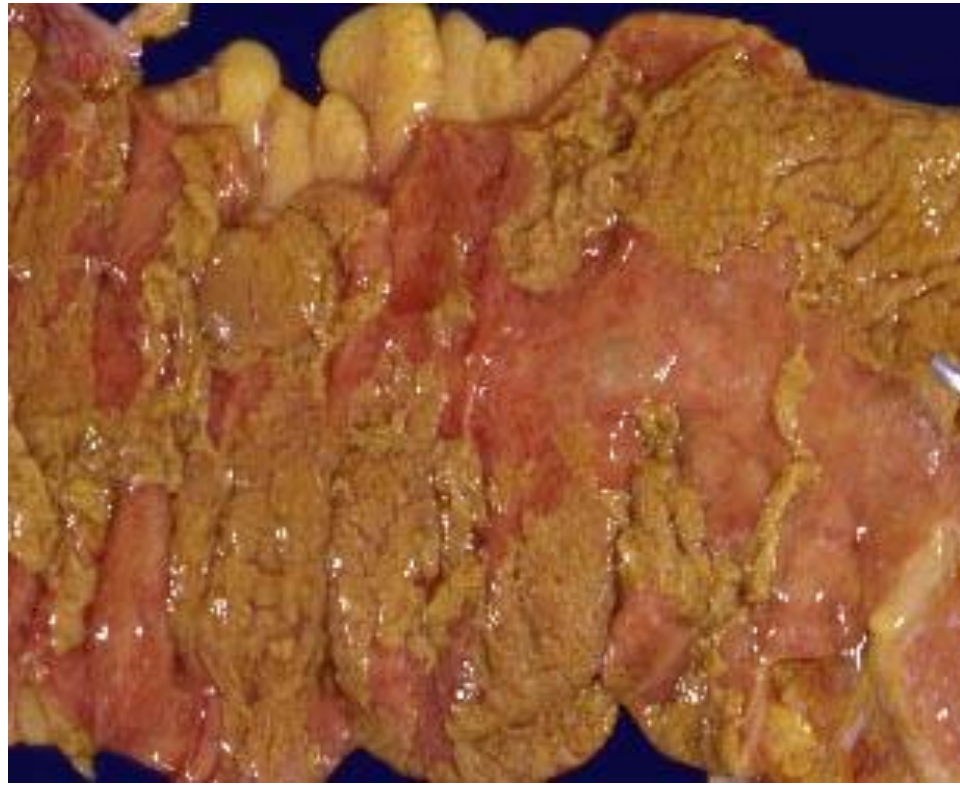


INFECTIOUS DISEASE

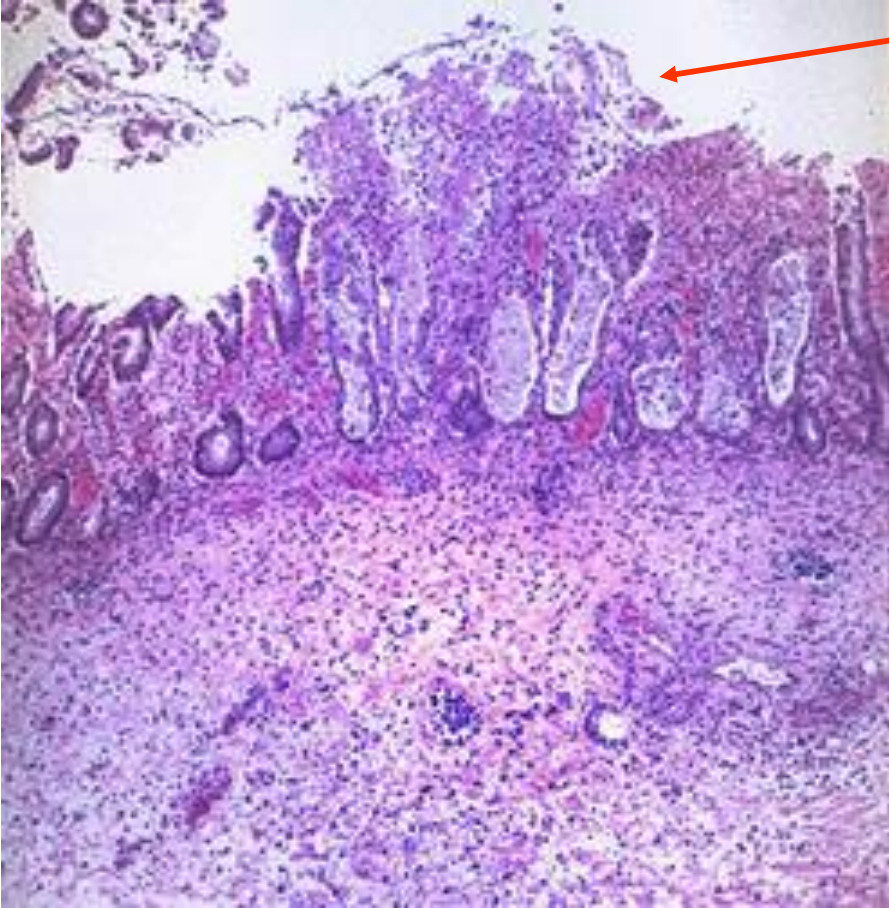
Dog trained to sniff out deadly *C. difficile* superbug



Of 30 patients with the bacteria, Cliff was able to identify 25 of them – equating to 83 percent sensitivity. Conversely, he was able to identify 265 out 270 negative controls – equating to 98 percent specificity.

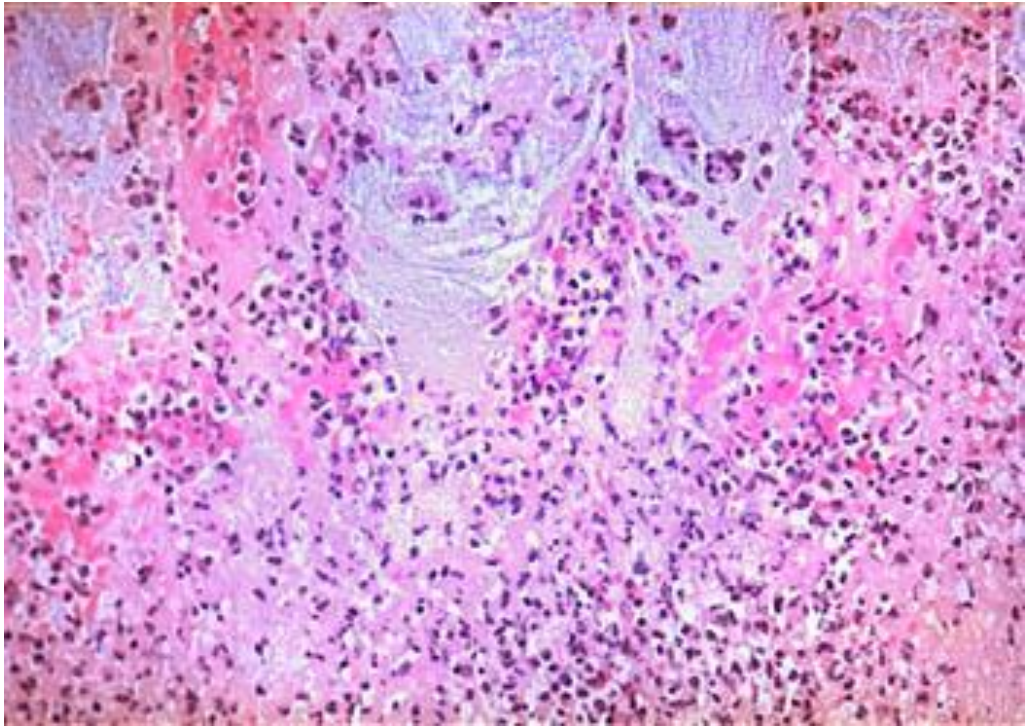


- Σχηματισμός ψευδομεμβρανών:επληρμένες λευκοκίτρινες πλάκες (5-10mm), φλεγμονώδη κύτταρα, βλέννη, ινική και επιθηλιακά κύτταρα):
- μεμονωμένες βλάβες → εσχάρες με απογυμνωμένες περιοχές



Ψευδομεμβράνη (“mushroom lesion”)

Από βλέννη, ινική και συγκρίματα
κατεστραμμένων επιθηλιακών και
φλεγμονωδών κυττάρων



Evaluating the CT Diagnosis of *Clostridium difficile* Colitis: Should CT Guide Therapy?

Kirkpatrick et al. AJR 2001

OBJECTIVE. The purpose of this study was to further characterize the CT findings of *Clostridium difficile* colitis and to provide for the first time a diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value to help clinicians decide whether antibiotic treatment is warranted on the basis of CT findings while awaiting stool test results (which may take as long as 48 hr).

MATERIALS AND METHODS. A retrospective review covering a 4-year period was performed of the charts and CT scans of 54 symptomatic patients with stool test results positive for *C. difficile* and of a control group of 56 patients with antibiotic-associated diarrhea with stool test results negative for *C. difficile*.

RESULTS. At our institution, *C. difficile* colitis was explicitly diagnosed at CT in these patients with a sensitivity of 52%, specificity of 93%, positive predictive value of 88%, and negative predictive value of 67%. The sensitivity can be raised to 70% with no change in specificity with more rigid adherence to diagnostic criteria of colon wall thickening of greater than 4 mm combined with any one or more findings of pericolonic stranding, colon wall nodularity, the “accordion” sign, or otherwise unexplained ascites.

CONCLUSION. Although routine CT screening of antibiotic-associated diarrhea is not advocated, the 88% positive predictive value of a diagnosis of *C. difficile* colitis in those who are scanned may merit consideration of treatment by clinicians on the basis of the CT results alone.

CT Diagnosis of *Clostridium difficile* Colitis

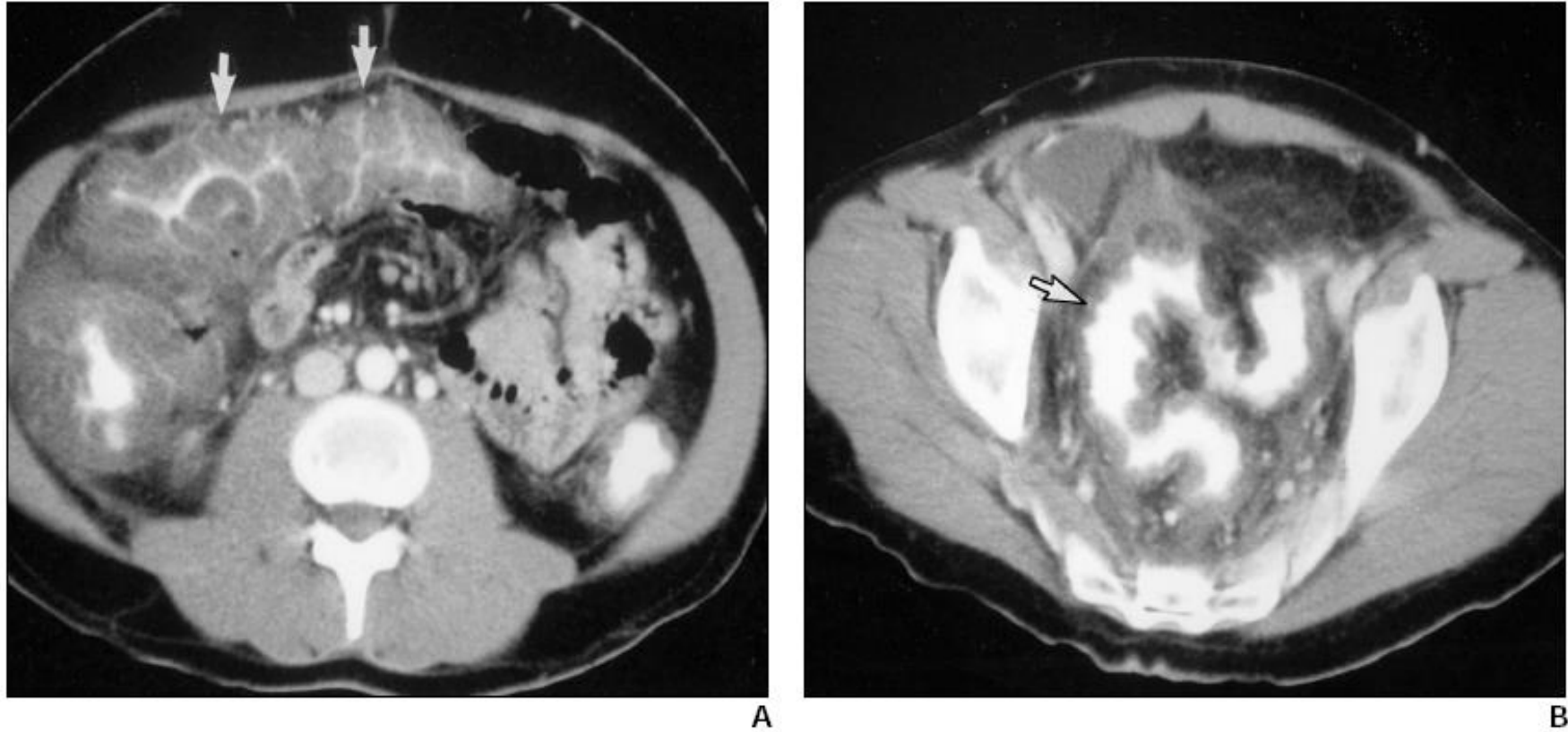
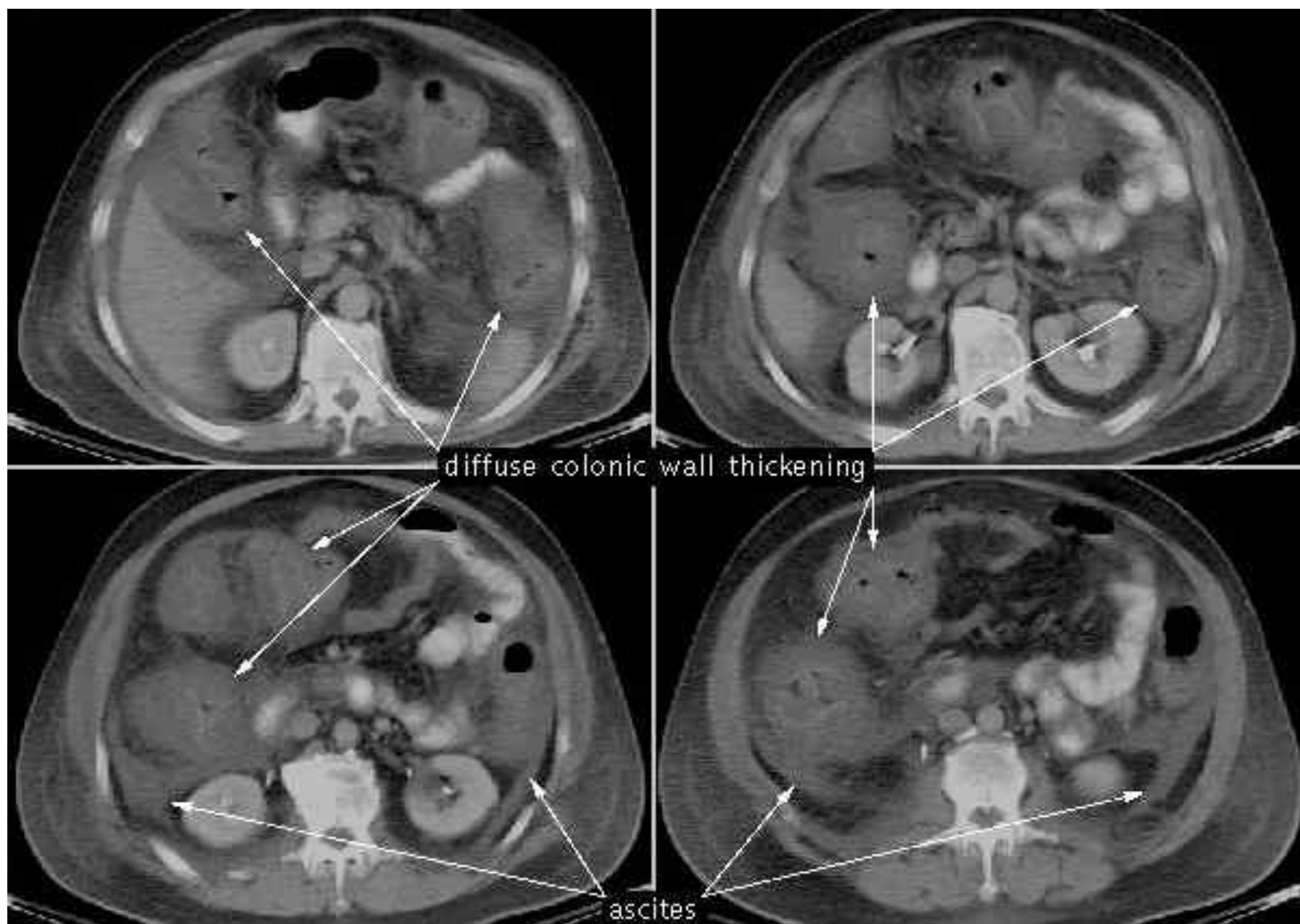
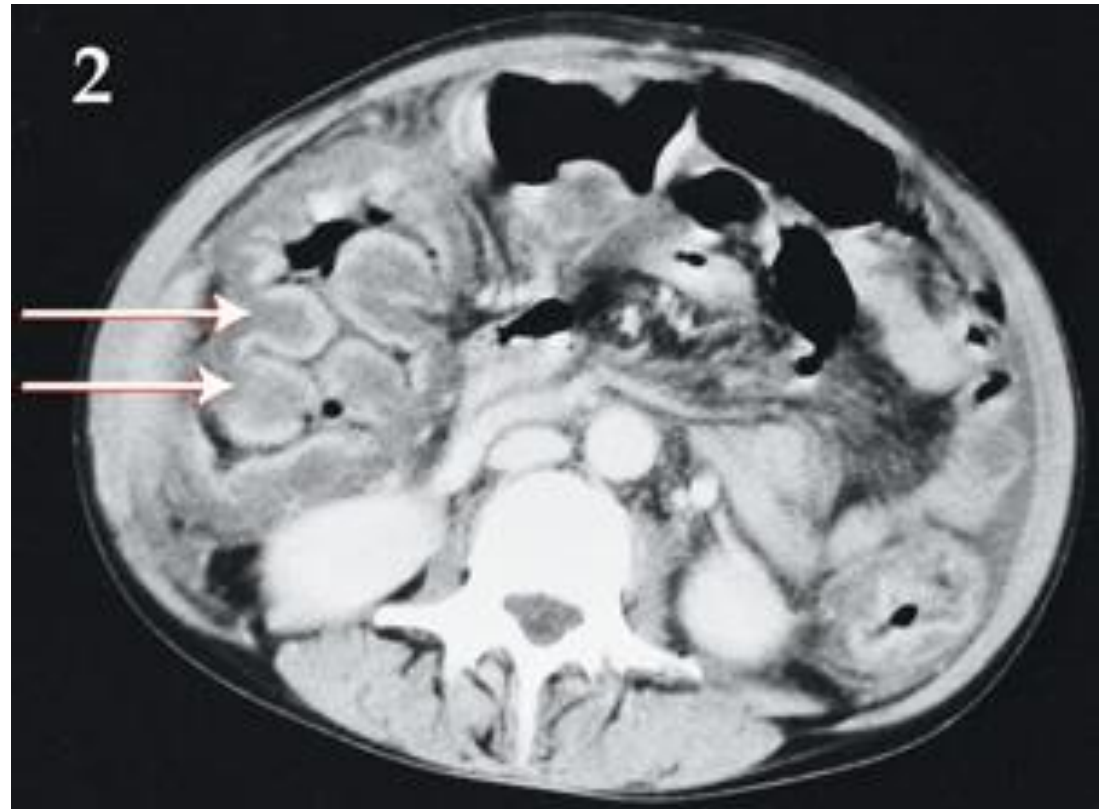
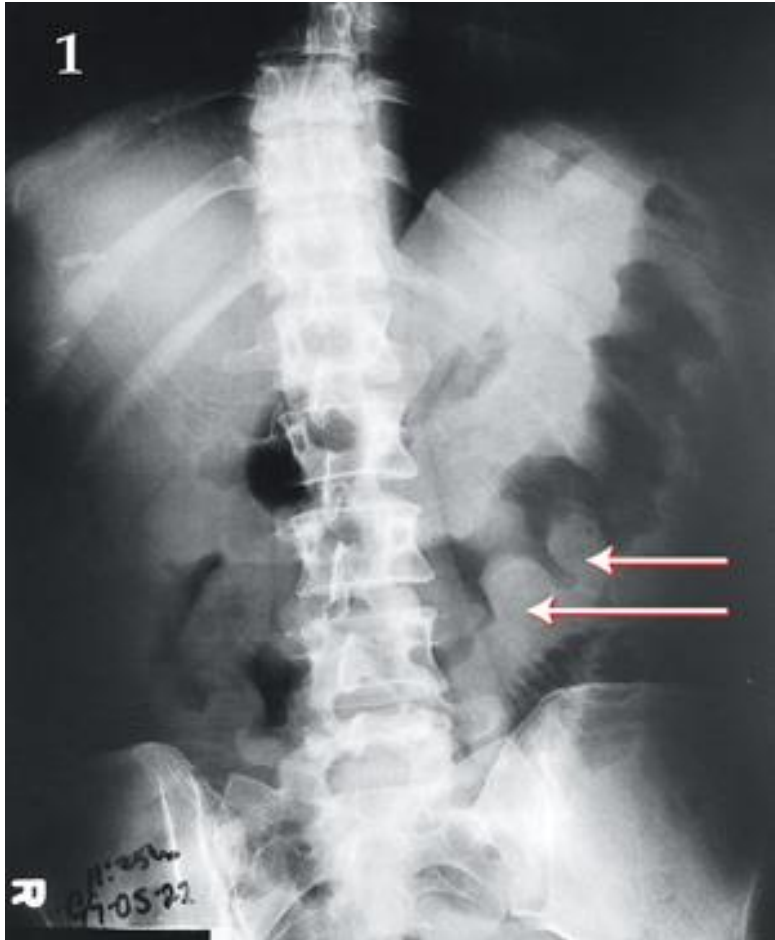


Fig. 2.—32-year-old man with abdominal pain, fever, elevated WBC count, and diarrhea. Stool assay was positive for *Clostridium difficile* toxin.
A, Axial CT scan shows extensive nodular wall thickening (*arrows*) throughout transverse colon. Lines of high attenuation are from oral contrast material trapped between nodular bowel wall folds that produce "accordion" sign.
B, Axial CT scan through pelvis reveals nodular thickening (*arrow*) within sigmoid colon.



“Thumbprinting”



Βανκομυκίνη

- *In vitro* MIC 90 του *C. difficile* 0.75 – 2.0 µg/ml
- Δεν απορροφάται
- Συγκεντρώσεις στα κόπρανα έως και 3100 µg/g
- ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών (VRE)

Μετρονιδαζόλη

- σε υγιείς απορροφάται πλήρως και δεν ανιχνεύεται στα κόπρανα

- Συγκεντρώσεις της μετρονιδαζόλης εάν

Διάρροια 9.3 µg/g, εύρος 0.8 – 24

Ημισχηματισμένα 3.3 µg/g, εύρος 0.5 – 10.4

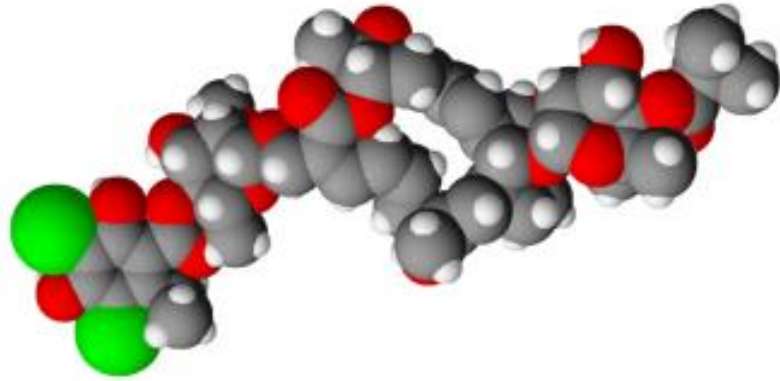
κόπρανα

Σε ανάρρωση 1.2 µg/g, εύρος 0 – 10.2

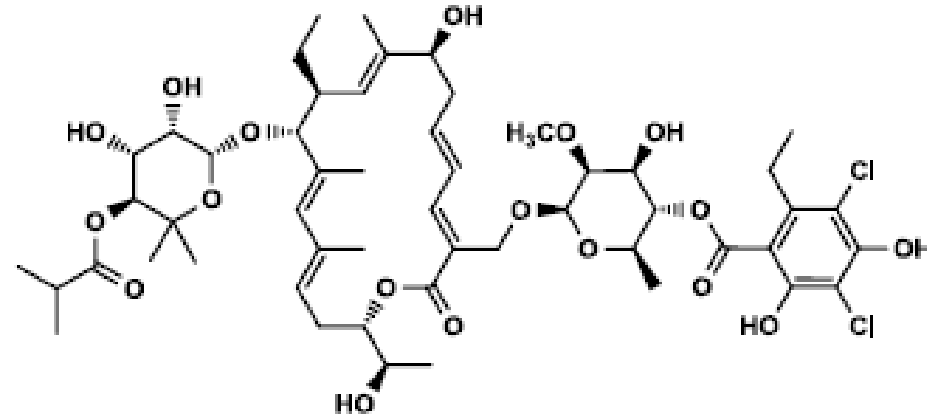
IV σε οξεία φάση εύρος 6.3 – 24

Ανθεκτικά στελέχη MIC90 8 – 32 µg/ml

Fidaxomicin (DIFICLIR™)



Fidaxomicin (C₅₂H₇₄Cl₂O₁₈)



- Πρώτη σε μια νέα κατηγορία αντιβακτηριακών, γνωστών ως μακροκυκλικών
- Ακόρεστος 18-μελής πυρήνας μακροκυκλικών που διαθέτει δύο υψηλά λειτουργικά σάκχαρα ως πλευρικές αλυσίδες^a
- κύριος μεταβολίτης της fidaxomicin είναι το προϊόν υδρόλυσης, OP-1118
- Αναστέλλει τη βακτηριακή DNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση
 - Αποτέλεσμα η αναστολή της έναρξης της σύνθεσης του βακτηριακού RNA
 - Προκαλεί το θάνατο των κυττάρων

Fidaxomicin

- Το πρώτο μακροκυκλικό αντιβιοτικό με στοχευμένη βακτηριοκτόνο δράση έναντι του C.difficile.
- Αναστέλλει τον σχηματισμό των σπόρων του και την παραγωγή των τοξινών, ενώ διαταράσσει ελάχιστα την φυσιολογική μικροχλωρίδα.
- Μειώνει σημαντικά τα ποσοστά υποτροπών, ενώ αυξάνει τα ποσοστά της παρατεταμένης κλινικής ίασης, συγκριτικά με τη βανκομυκίνη.
- Γενικά καλά ανεκτό.
- δισκία των 200mg, χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα για 10 ημέρες.

CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION

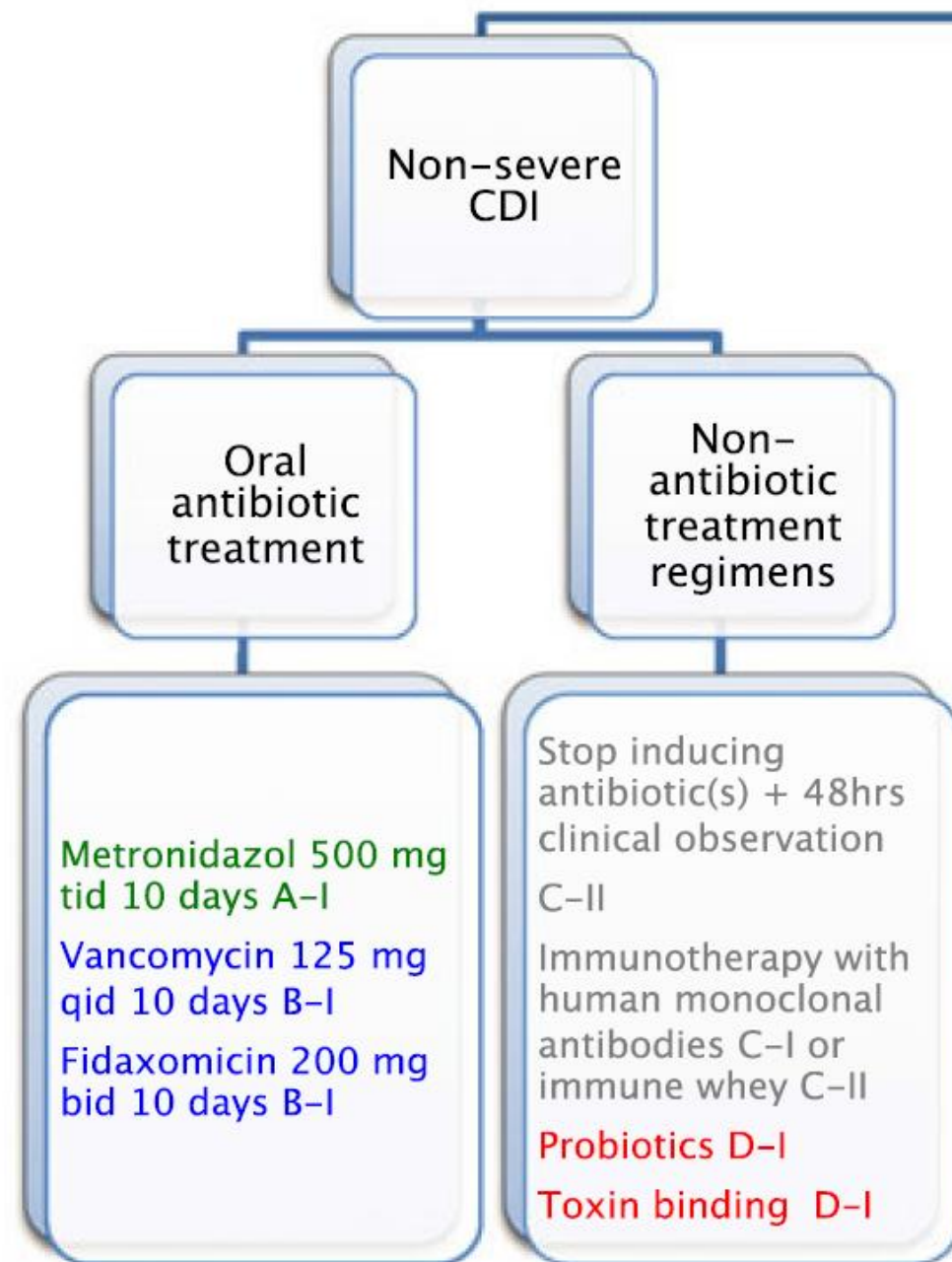
VOLUME 20, SUPPLEMENT 2, MARCH 2014

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection

TABLE I. Definition of the Strength of Recommendation Grade (SoR) ESCMID (adapted from ref. [8])

Strength	Definition
A	Strongly supports a recommendation for use
B	Moderately supports a recommendation for use
C	Marginally supports a recommendation for use
D	Supports a recommendation AGAINST use

Quality of evidence	Definition
2a: Level I	Evidence from at least one properly designed randomized, controlled trial.
II	Evidence from at least one well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-control analytic studies (preferably from more than one centre); from multiple time series; or from dramatic results of uncontrolled experiments.
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies, or reports of expert committees.
2b: Index r	Meta-analysis or systematic review of randomized controlled trials.
t	Transferred evidence, i.e. results from different patient cohorts, or similar immune-status situation.
h	Comparator group is a historical control.
u	Uncontrolled trial.
a	Abstract or poster of a study published at an international meeting.



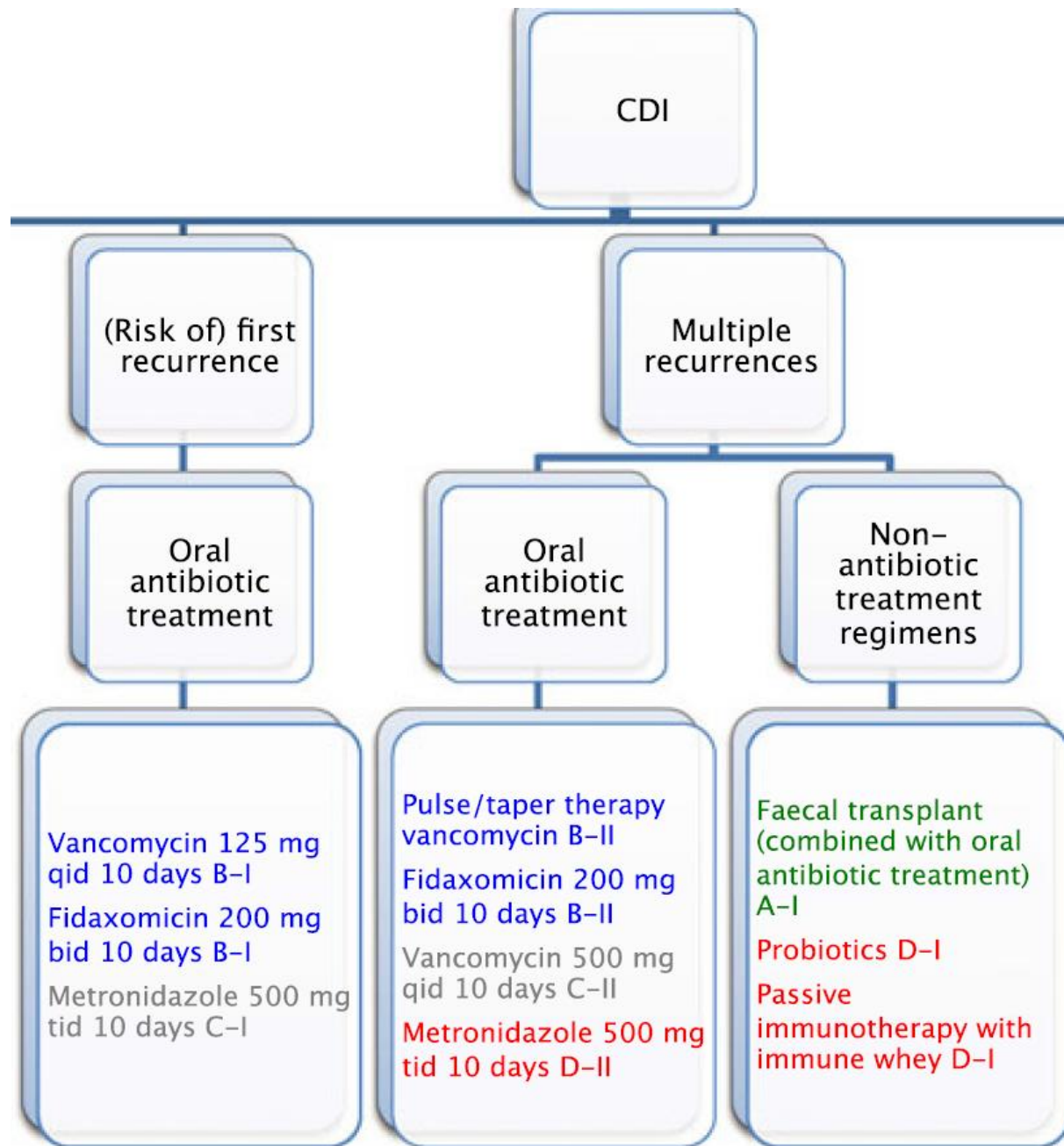
SoR

A- green (strongly supports a recommendation)

B- blue (moderately supports a recommendation for use)

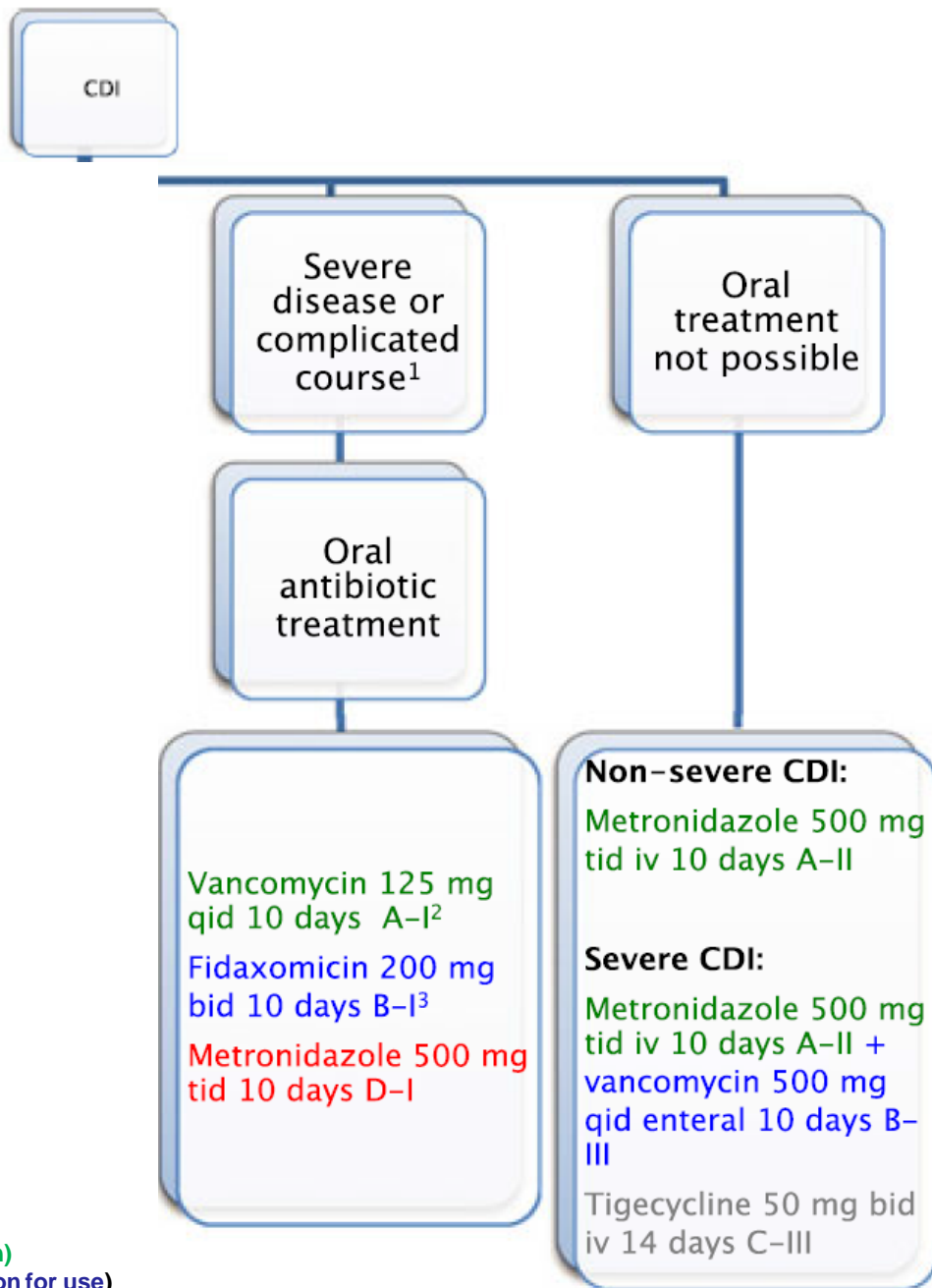
C- grey (marginally supports a recommendation)

D- red (recommendation against use)



SoR

- A- green (strongly supports a recommendation)
- B- blue (moderately supports a recommendation for use)
- C- grey (marginally supports a recommendation)
- D- red (recommendation against use)



Surgical treatment

Total abdominal colectomy with ileostomy should be performed in case of:

- Perforation of the colon
- Systemic inflammation and deteriorating clinical condition not responding to antibiotic therapy; including toxic megacolon, an acute abdomen and severe ileus.

Surgical treatment should preferably be performed before colitis becomes very severe. Serum lactate may, *inter alia*, serve as a marker for severity (operate before lactate exceeds 5.0 mM).

A future alternative to colectomy may be diverting loop ileostomy and colonic lavage, combined with *antibiotic treatment* (intracolonic antegrade vancomycin and intravenous metronidazole).

SoR

- A- green (strongly supports a recommendation)
- B- blue (moderately supports a recommendation for use)
- C- grey (marginally supports a recommendation)
- D- red (recommendation against use)

CASE REPORTS

Treatment of Recurrent *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea by Administration of Donated Stool Directly Through a Colonoscope

Seth E. Persky, M.D., and Lawrence J. Brandt, M.D.

Division of Gastroenterology, Montefiore Medical Center, The Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

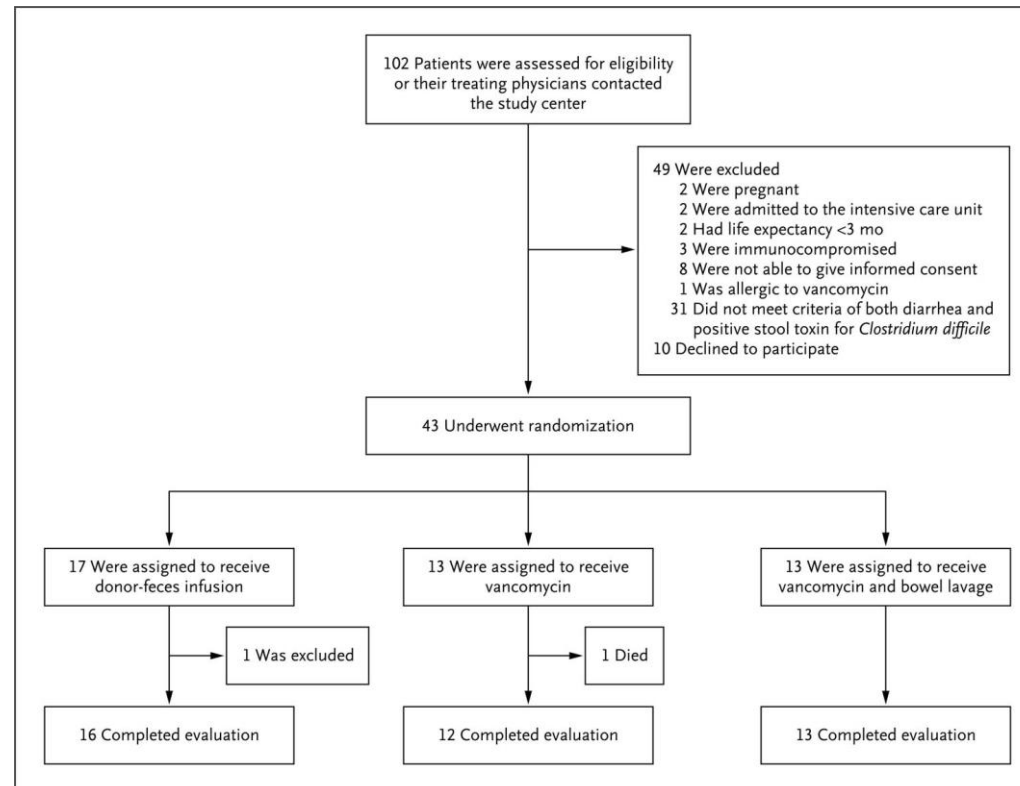
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 31, 2013

VOL. 368 NO. 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*



Els van Nood et al. 2013

Effectiveness of fecal bacteriotherapy

Treatment	Cure Rates	Recurrence Rates	Cost for 10 day tx (cost per tablet)
Metronidazole	73-94%	5-25%	\$21 (\$0.67)
Vancomycin	84-94%	7-25%	\$1,280 (\$32)
Fidaxomylin	80-90%	15%	\$2700 (\$135)
Stool transplant	88-92%	4%	~\$1500

- Nearly all (92%) experienced resolution, most (88%) after only 1 treatment.
- Related donors better than unrelated, enema better than upper GI tract, and larger volumes of stool were better than lower volumes.
- Side effects of stool transplantation were rare and relapse of *C. difficile* after treatment was rare.

C. difficile

Ήπιας ή μέτριας βαρύτητας (λευκά <15.000, όχι αύξηση κρεατινίνης ορού)

Μετρονιδαζόλη 500 mg p.o. x 3/ημ. για 10-14 ημέρες
Εναλλακτικά, **βανκομυκίνη** 125 mg p.o. x 4/ημ. για 10-14 ημέρες ή **τεϊκοπλανίνη** 400 mg p.o. x 2/ημ. για 10 ημέρες

Μεγάλης βαρύτητας (λευκά >15.000 και αύξηση κρεατινίνης ορού >50% της αρχικής τιμής)

Βανκομυκίνη 250 mg p.o. x 4/ημ. για 10-14 ημέρες ή **φινταξομικίνη** 200 mg p.o. x 2/ημ. για 10 ημέρες
Πρώτη υποτροπή: **Μετρονιδαζόλη** 500 mg p.o. x 3/ημ. σε συνδυασμό με **Βανκομυκίνη** 125 mg p.o. x 4/ημ. για 10-14 ημέρες και μετά σε σταδιακά μειούμενη δόση ή χορήγηση κατά ώσεις ή **φινταξομικίνη**

Μεγάλης βαρύτητας (λευκά ≥50.000, αιμορραγική κένωση, τοξικό megacolon, εικόνα ειλεού)

Μετρονιδαζόλη IV 500 mg x 4/ημ. + **βανκομυκίνη** 500 mg x 4/ημ. μέσω ρινογαστρικού σωλήνα +/- ανάστροφο καθετήρα τυφλού ή **Βανκομυκίνη** 500 mg σε 1.000 mL NS το 24h σε υποκλυσμούς
Επί αποτυχίας ένδειξη κολεκτομής ή μεταμόσχευση κοπράνων

By direct
contact



Airborne
transmission ?



Potential for aerosolization of *Clostridium difficile* after flushing toilets: the role of toilet lids in reducing environmental contamination risk

E.L. Best^a, J.A.T. Sandoe^a, M.H. Wilcox^{a, b, *}

^aMicrobiology Department, Old Medical School, Leeds General Infirmary, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK

^bUniversity of Leeds, Leeds, UK

S U M M A R Y

Background: Toilet facilities in healthcare settings vary widely, but patient toilets are commonly shared and do not have lids. When a toilet is flushed without the lid closed, aerosol production may lead to surface contamination within the toilet environment.

Aim: To substantiate the risks of airborne dissemination of *C. difficile* following flushing a toilet, in particular when lids are not fitted.

Methods: We performed *in-situ* testing, using faecal suspensions of *C. difficile* to simulate the bacterial burden found during disease, to measure *C. difficile* aerosolization. We also measured the extent of splashing occurring during flushing of two different toilet types commonly used in hospitals.

Findings: *C. difficile* was recoverable from air sampled at heights up to 25 cm above the toilet seat. The highest numbers of *C. difficile* were recovered from air sampled immediately following flushing, and then declined 8-fold after 60 min and a further 3-fold after 90 min. Surface contamination with *C. difficile* occurred within 90 min after flushing, demonstrating that relatively large droplets are released which then contaminate the immediate environment. The mean numbers of droplets emitted upon flushing by the lidless toilets in clinical areas were 15–47, depending on design. *C. difficile* aerosolization and surrounding environmental contamination occur when a lidless toilet is flushed.

Conclusion: Lidless conventional toilets increase the risk of *C. difficile* environmental contamination, and we suggest that their use is discouraged, particularly in settings where CDI is common.



