

4. Ασκήτης υπο Τάση σε Ασθενή με Λοίμωξη από *Clostridium Difficile*

Παρουσίαση Περιστατικού και Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας.

Γ. Τσουρούς, Κ. Τζιρογιάννης, Ε. Μανωλέρης, Σ. Φάτσιος, Β. Κατσικερού,
Ε. Ερωτοκρίτου, Χ. Γκίνος, Σ. Πίνης

Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου Mediterraneo, Γλυφάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίπτωση λοιμώξεων από *Clostridium difficile* φαίνεται πως αυξάνει παγκοσμίως. Μεγάλη ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων έχουν περιγραφεί, που μπορεί να κυμαίνονται από την πλήρως ασυμπτωματική φορεία μέχρι και την θανατηφόρο νόσο. Παρουσιάζεται ένα άτυπο περιστατικό λοίμωξης από *Clostridium difficile* με κυρίαρχο κλινικό χαρακτηριστικό τον ασκήτη υπο τάση, με σκοπό να απεικονισθεί το συνεχώς μεταβαλλόμενο κλινικό φάσμα των επιπλοκών από τη χρήση αντιβιοτικών.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ

Clostridium difficile, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, ασκήτης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τη διάρκεια της περασμένης δεκαετίας, παρατηρήθηκε εντυπωσιακή αύξηση της επίπτωσης λοιμώξεων από *Clostridium difficile* καθώς και της θνησιμότητας αυτών, τόσο στην Ευρώπη, όσο και στις ΗΠΑ. Η ολοένα και αυξανόμενη χρήση των αντιβιοτικών ευρέως φάσματος παγκοσμίως έχει αλλάξει τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των λοιμώξεων αυτών, που χαρακτηρίζονται πλέον από την κυριαρχία στελεχών με αυξημένη λοιμογόνο δύναμη, (στέλεχος B1/NAP1/027), καθώς και από αυξημένες πιθανότητες αποτυχίας στη θεραπεία ή υποτροπών[1].

Η λοίμωξη από *Clostridium difficile*, που στην τυπική της έκφραση προκαλεί την ψευδομεμβρανώδη Κολίτιδα (ΨΚ), εκδηλώνεται συνήθως με κοιλιακό άλγος, πυρετό και υδαρείς διαροίες[2]. Περιγράφεται ένα σοβαρό περιστατικό ΨΚ και γίνεται ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας με στόχο να περιγραφούν οι λιγότερο συνήθεις μορφές της νόσου.

Περιγραφή περιστατικού

Ανδρας 60 ετών εισήχθη στο νοσοκομείο λόγω υδαρών διαροϊκών κενώσεων, εμέτων, κοιλιακού

άλγους, δεκατικής πυρετικής κίνησης και ασκήτη. Ο ασθενής είχε ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, από 20ετίας, υπό αγωγή με ινσουλίνη και περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας κάτω άκρων, με τραυματική εξέλκωση της αριστερής κνήμης, για την οποία ελάμβανε διαλειπόντως αντιβιοτική αγωγή.

Τρεις μήνες πριν, εισήχθη σε άλλο νοσοκομείο, λόγω πυρετού. Κατά τη διάρκεια της τότε νοσηλείας του απομονώθηκε στέλεχος *Staphylococcus aureus* σε καλλιέργεια αίματος και έλαβε ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή για 15 ημέρες. Δύο μήνες πριν, εμφάνισε πυρετό και οίδημα, ερυθρότητα της περιοχής γύρω από την εξέλκωση της αριστερής του κνήμης. Επισκέφθηκε τον οικογενειακό του ιατρό και έλαβε αμοξικιλίνη και κλινταμυκίνη per os, λόγω πιθανής λοίμωξης μαλακών μορίων.

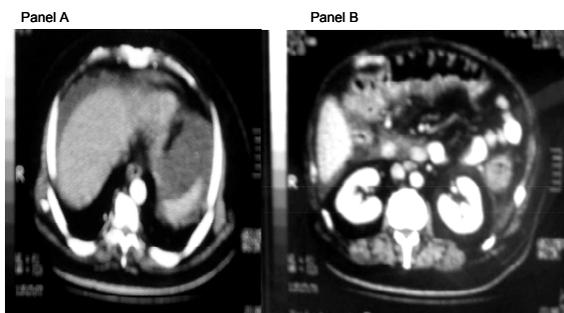
Δώδεκα ημέρες προ της εισαγωγής του και ενώ ο ασθενής συνέχιζε να λαμβάνει αντιβιοτική αγωγή, εμφάνισε πολλαπλές υδαρείς διαροϊκές κενώσεις (4-5 ημερησίως) και 5 ημέρες πριν, πυρετό (38°C), εμέτους, κοιλιακό άλγος και προοδευτική διάταση κοιλίας.

Κατά την εισαγωγή ο ασθενής είχε φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης, άλλα όψη πάσχοντος. Η θερμοκρασία του ήταν 38°C, η Α.Π. 130/80 mm Hg,

οι σφύξεις 104/λεπτό και οι αναπνοές 30/λεπτό. Δεν υπήρχαν εξανθήματα, ψηλαφητοί λεμφαδένες ή ίκτερος. Απο την ακρόαση των πνευμόνων διαπιστώθηκαν τελοεισπνευστικοί μή μουσικοί ρόγχοι σε αμφοτερές τις πνευμονικές βάσεις και απο την ακρόαση της καρδιάς, συστολικό φύσημα (2/6) κορυφής. Κοιλία διατεταμένη, με διάχυτη ευαισθησία στην επιπολής ψηλάφηση και επικρουστική αμβλύτητα. Απουσία εντερικών ήχων. Απο την εξέταση των κάτω άκρων διαπιστώθηκε εξέλκωση στη ραχιαία επιφάνεια του αριστερού άκρου ποδός με ερυθρότητα και οίδημα της πέριξ περιοχής. Οι περιφερικές σφύξεις ήταν αψηλάφητες. Η νευρολογική εξέταση δεν αποκάλυψε σαφή παθολογικά ευρήματα.

Απο τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε λευχαιμοειδής αντίδραση περιφερικού αίματος (λευκά αιμοσφαίρια: 39,000/mm³ με 90% πολυμορφοπύρρηνα), αυξημένη ΤΚΕ (75 mm την 1η ώρα), υπονατρίαμια (130 mmol/l) και βαρεία υπολευκωματιναιμία (2.2 g/dl). Η ηπατική και νεφρική λειτουργία, καθώς και ο αιματοκρίτης και τα αιμοπετάλια ήταν φυσιολογικά. Τα αέρια αίματος ήταν συμβατά με ήπια υποξαιμία (PO₂: 54 mmHg, PCO₂: 31mmHg, pH: 7.45, SO₂: 90%, HCO₃: 21 mEq/L, στον αέρα)). Η ακτινογραφία θώρακος και το ΗΚΓ ήταν φυσιολογικά.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος κοιλίας ανέδειξε ασκιτική συλλογή υγρού χωρίς στοιχεία οργανομεγαλίας ή θρόμβωσης ηπατικής ή πυλαίας φλέβας. Η αξονική τομογραφία επιβεβαίωσε τα υπερηχογραφικά ευρήματα και επιπλέον απεικόνισε διάταση του παχέος εντέρου με διάχυτη πάχυνση του τοιχώματος αυτού, ιδίως κατα μήκος του εγκαρσίου κόλου. (Εικ. 1).



Εικόνα 1. Ασκιτική συλλογή (Panel A) με διάταση και διάχυτη τοιχωματική πάχυνση του εγκαρσίου κόλου (Panel B).

Ακολούθησε παρακέντηση της ασκιτικής συλλογής. Το υγρό ήταν θολό και περιείχε 5600 λευκα/μl,

στην πλειοψηφία τους πολυμορφοπύρρηνα. Η διαφορά στην συγκέντρωση αλβουμίνης μεταξύ ορού-ασκιτικού υγρού (serum-ascites albumin gradient, SAAG) ήταν χαμηλή (0.8 g/dl).

Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με άναλο υδρική διαίτα, ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και ανθρωπίνης λευκωματίνης και διουρητικά (φουροσεμίδη 40 mg και σπιρονολακτόνη 25 mg, ημερησίως). Χορηγήθηκε επίσης, συνδυασμένη παρεντερική αντιβιοτική αγωγή (κεφοταξίμη, τεϊκοπλανίνη, αμικασίνη και μετρονιδαζόλη).

Κατά τις επόμενες τρεις ημέρες ο πυρετός υποχώρησε, αλλά ο ασθενής συνέχισε να παρουσιάζει διαροϊκές κενώσεις. Οι Gram και Ziehl-Nielsen χρώσεις του ασκιτικού υγρού, καθώς και οι καλλιέργειες και κυτταρολογικές εξετάσεις, ήταν αρνητικές. Η μικροσκοπική εξέταση κοπράνων ανέδειξε άφθονα πυοσφαίρια, αλλά η καλλιέργεια κοπράνων ήταν στείρα.

Κατά τη διάρκεια των επόμενων δύο ημερών, ο ασθενής παρέμεινε απύρετος. Επανάληψη του υπερηχογραφήματος κοιλίας έδειξε ελάττωση της ποσότητας του ασκιτικού υγρού. Λόγω εμμονής των διαροϊκών κενώσεων, υποβλήθηκε σε κολονοσκόπηση, που ανέδειξε διάχυτο οίδημα του εντερικού βλενογόνου. Η εξέταση κοπράνων για A-τοξίνη του *Clostridium difficile* ήταν θετική.

Έγινε διακοπή των αντιβιοτικών και χορηγήθηκε βανκομυκίνη peros (500 mg κάθε 6 ώρες). Δύο ημέρες αργότερα, οι διάρροιες υποχώρησαν. Ο ασθενής εξήλθε μετά εβδομάδα. Σε επανεκτίμηση 2 εβδομάδες από της εξόδου, δεν ανέφερε πυρετό ή διαταραχές των κενώσεων. Έναν μήνα αργότερα, δεν ανιχνεύθηκε ασκιτικό υγρό στον υπερηχογραφικό έλεγχο.

Συζήτηση

Το *Clostridium difficile* είναι ένας σπορογόνος Gram (+) αναερόβιος βάκιλος, που έχει την ικανότητα να αποικίζει τον εντερικό βλενογόνο. Είναι υπεύθυνο για την κολίτιδα που προσβάλλει 1 στους 200 νοσηλευόμενους ασθενείς, καθώς και για το 25% των περιπτώσεων νοσοκομειακής διάρροιας που σχετίζεται με την χρήση αντιβιοτικών. Η διαταραχή της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας που παρατηρείται ως συνέπεια της χρήσης αντιβιοτικών, οδηγεί στον αποικισμό του εντέρου απο τον μικροοργανισμό και παραγωγή των τοξινών του, A και B [3]. Αυτές οι τοξίνες ασκούν τόσο κυτταροτοξική, όσο και εντεροτοξική δράση και οδηγούν στην εμφάνιση ποικιλίας κλινικών εκδηλώσεων. Η διάγνωση της λοίμωξης απο

Clostridium difficile προϋποθέτει την παρουσία των χαρακτηριστικών κλινικών εκδηλώσεων της νόσου και τίθεται είτε μέσω της ανίχνευσης στα κόπρανα των τοξινών του ή/και των τοξινογόνων στελεχών του, είτε μέσω της ανεύρεσης των τυπικών ενδοσκοπικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων της ΨΚ. Οι χαρακτηριστικές ψευδομεμβράνες, αποτελούμενες από ινική, φλεγμονώδη κύτταρα και κυτταρικά υπολείματα, που ανιχνεύονται κατά την ενδοσκόπηση στις μισές περίπου περιπτώσεις, έχουν δώσει στην πάθηση την ονομασία της[4].

Ο κυριότερος προδιαθεσικός παράγοντας για λοίμωξη από *Clostridium difficile* είναι η προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών. Όλα τα αντιβιοτικά έχουν ενοχοποιηθεί, ακόμη και αυτά που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της. Στις τυπικές περιπτώσεις, η νόσος εμφανίζεται 5-10 ημέρες από την λήψη των αντιβιοτικών, αν και αναφέρονται περιπτώσεις έως και 10 εβδομάδες μετά. Κρίσιμο ρόλο διαδραματίζει επίσης, ο αριθμός των χρησιμοποιούμενων σκευασμάτων και η διάρκεια της θεραπείας. Άλλοι σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες, είναι η ηλικία, η διάρκεια της νοσηλείας, η χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων ή φαρμάκων που καταστέλλουν τη γαστρική έκκριση HCl, τα χειρουργεία του γαστρεντερικού και η παρουσία ρινογαστρικού σωλήνα[4].

Οι κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από *Clostridium difficile* μπορεί να κυμαίνονται από την ασυμπτωματική φορεία, μέχρι την βαρεία και θανατηφόρο ΨΚ. Μεγάλος αριθμός μελετών έδειξαν, ότι το 50% ή και περισσότερο των νοσηλεύομενων ασθενών, αν και ασυμπτωματικοί, είναι αποικισμένοι από στελέχη του *Clostridium difficile*. Η διάρροια, που οφείλεται στον αποικισμό από τοξινογόνα στελέχη, μπορεί να έχει πρόσμειξη βλέννης ή αίματος, αλλά είναι σπάνια μέλαινα ή αιματοχεσία. Άλλες συνήθεις εκδηλώσεις της νόσου, περιλαμβάνουν τον πυρετό, το κοιλιακό άλγος, και την περιφερική λευκοκυττάρωση[5]. Σπανιότατα έχουν αναφερθεί και εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως αρθρίτιδα, οστεομυελίτιδα, λοιμώξεις προσθετικών αρθρώσεων, αποστήματα ή μικροβιαίμια[6]. Οι ασθενείς με βαρεία νόσο μπορεί να εμφανίσουν εικόνα ειλεού και τοξικής διάτασης του εντέρου, με ελάχιστες ή/και καθόλου διαροϊκές κενώσεις. Επιπλοκές της βαρείας νόσου μπορεί να είναι η αφυδάτωση, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, το τοξικό megacolon, η εντερική διάτρηση, η νεφρική ανεπάρκεια, το σηπτικό σύνδρομο και τελικά ο θάνατος. Μία ομάδα

ασθενών με υπολανθάνουσα ή υποξεία λοίμωξη μπορεί να εμφανίσει υπολευκωματιναιμία, περιφερικά οιδήματα ή ακόμη και ασκίτη. Η υπολευκωματιναιμία οφείλεται στην πανκολίτιδα, η οποία οδηγεί σε απώλεια σημαντικών ποσοτήτων λευκωμάτων από τον κατεστραμένο εντερικό βλενογόνο [7].

Αν και ο ασκίτης δεν είναι σπάνια κλινική εκδήλωση της ΨΚ, η παρουσία του δεν αποτελεί χαρακτηριστικό κλινικό σημείο των λοιμώξεων από *Clostridium difficile* [8]. Οι Letourneau και συνεργάτες διαπίστωσαν την παρουσία ασκίτικων συλλογών στο 50% των ασθενών τους με ΨΚ που υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία κοιλίας [9]. Οι περισσότεροι από αυτούς είχαν θανατηφόρο νόσο, ενώ αρκετοί είχαν σοβαρή υπολευκωματιναιμία και υπεζωκοτικές συλλογές.

Η προαναφερθείσα κλινική περίπτωση αναφέρεται σε ασθενή που νοσηλεύθηκε για μαζικό ουδετεροφιλικό ασκίτη με χαμηλή τιμή SAAG. Η διαφορική διάγνωση της ασκίτικης συλλογής με χαμηλή τιμή SAAG συμπεριλαμβάνει κακοήθη νεοπλασμάτα, χρόνια κοκκιωματώδη ή λοιμώδη περιτονίτιδα, ορογονίτιδα που συνοδεύει νοσήματα του συνδετικού ιστού, παγκρεατικό, χολώδη ή νεφρογενή ασκίτη και καταστάσεις που συνοδεύονται από υπολευκωματιναιμία.

Τρεις πιθανοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την παθογένεση του ασκίτη στην ΨΚ: Η υπολευκωματιναιμία, η διατοίχωματική εντερική φλεγμονή με δημιουργία μικροδιατρήσεων και λοιμώδους περιτονίτιδας και η δημιουργία κυτοκινών (μεσολαβούμενη από τις τοξίνες του μικροβίου) που αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα. Στον συγκεκριμένο ασθενή, η απουσία στοιχείων συνηγορητικών νεοπλασματικής, φλεγμονώδους ή λοιμώδους περιτοναϊκής νόσου, καθιστά την υπολευκωματιναιμία ως την πιο πιθανή εξήγηση για την δημιουργία του ασκίτη[8].

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, η επίπτωση λοιμώξεων από *Clostridium difficile* έχει αυξηθεί, με παράλληλη αύξηση της θνησιμότητας και των χειρουργικών τους επιπλοκών. Το αρχικό θεραπευτικό μέτρο που απαιτείται άμεσα με τη διάγνωση της νόσου, είναι η διακοπή του ενοχοποιούμενου αντιβιοτικού. Ακολούθως, χορηγούνται αντιβιοτικά όπως η μετρονιδαζόλη (500mg, *per os*, τρεις φορές ημερησίως, για 10-14 ημέρες) ή/και η βανκομυκίνη (125-500 mg, *per os*, τέσσερις φορές ημερησίως, για 10-14 ημέρες) [4]. Το σημαντικότερο πρόβλημα που προκύπτει ,

ωστόσο, είναι τα αυξημένα ποσοστά υποτροπών, καθώς 20-30% των ασθενών θα υποτροπιάσουν εντός 60 ημερών. Η μετρονιδαζόλη σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα υποτροπών σε σύγκριση με την βανκομυκίνη και για αυτό το λόγο δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιείται[10]. Στις περιπτώσεις υποτροπών ενθαρυντικά αποτελέσματα έχουν προκύψει από την χρήση της ριφαξυμίνης (400 mg, per os, δύο φορές ημερησίως, για 14 ημέρες) [11]. Πρόσφατη αποτελέσματα από μελέτη φάσης 2, έδειξαν ελάττωση της πιθανότητας υποτροπών με τη συνχορήγηση σε βανκομυκίνη ή μετρονιδαζόλη, δύο αδρανοποιητικών μονοκλωνικών

αντισωμάτων έναντι της τοξίνης A (CDA1) και της τοξίνης B (CDB1) [10]. Επιπρόσθετα, πρόσφατη μελέτη φάσης 3 έδειξε συγκρίσιμα αποτελέσματα όσον αφορά στη θεραπεία, αλλά υπεροχή όσον αφορά στις υποτροπές, του νεότερου αντιβιοτικού φινταζομυκίνη έναντι της βανκομυκίνης[12]. Παρά το ολοένα αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον και τα θετικά αποτελέσματα που προκύπτουν, η εκλογικευμένη χρήση των αντιβιοτικών, τόσο σε νοσοκομειακή, όσο και σε εξωνοσοκομειακή βάση, αποτελεί το κύριο μέσο για την πρόληψη των λοιμώξεων από *Clostridium difficile*.

SUMMARY

Clostridium difficile-associated disease seems to be increasing worldwide. A wide spectrum of clinical manifestations, ranging from asymptomatic carriage to life-threatening disease, has been described. A case of *Clostridium difficile* infection with massive ascites as the main presenting manifestation is described in order to illustrate the changing clinical pattern of antibiotic-associated colitis.

Key words: *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis, ascites.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clifford LM, Killgore GE, Thompson MA, et al. An epidemic, toxin gene variant strain of *clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-41
2. Yassin S. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:725
3. Bartlett JG. Clinical practice: antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9
4. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31 (5): 431-455
5. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994;330: 257-262
6. Lee NY, Huang YT, Hsueh PR, et al. *Clostridium difficile* bacteremia, Taiwan. *Emerg. Infectious Dis.* 2010; 16: 1204-1210
7. Rybolt AH, Bennet RG, Laughon BE et al. Protein losing enteropathy associated with *Clostridium difficile* colitis. *Lancet* 1989; 1:1353
8. Zuckerman E, Kanel G, Ha C, et al. Low albumin gradient ascites complicating severe pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1997;112(3):991-4
9. Letourneau JG, Day DL, Steely JW, et al. CT appearance of antibiotic induced colitis. *Gastrointest Radiol* 1987;12:257-261
10. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal Antibodies against *Clostridium difficile* Toxins. *N Engl J med* 2010; 362: 197-205
11. Johnson S, Schriever C, Galang M, et al. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 846-848
12. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 364; 5: 422-431