

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Θεώνη Κανελλοπούλου
Ειδικευόμενη παθολογίας

Αθήνα , 26 Μάρτη 2008

Clostridium difficile

- **Gram+ spore αναερόβιος βάκιλλος**
- Υπεύθυνο για **λοιμώδη κολίτιδα**
 - ❖ 1/200 ασθενείς που νοσηλεύονται για λοιμώδη κολίτιδα
 - ❖ Αλλά και σε μη νοσηλευόμενους
- Παράγοντας κινδύνου : **λήψη αντιβιοτικών !!!**
- Φάσμα νόσου /συνώνυμοι όροι
 - ❖ Cl.difficile-associated diarrhea (CDAD)
 - ❖ Antibiotic-associated colitis
 - ❖ Cl.difficile colitis
 - ❖ Pseudomembranodous colitis (PMC)
- PMC : μεμβρανώδες εξίδρωμα κόλου
 - ❖ 50% περιπτώσεων CDAD
 - ❖ Στα τέλη του 1970 συσχετίστηκε για πρώτη φορά



Παθοφυσιολογία

- Τοξίνη A
 - ✓ Εντεροτοξίνη
- Τοξίνη B
 - ✓ Κυτταροτοξίνη
 - ✓ Δεν έχει βρεθεί ειδικός υποδοχέας
- Binary toxin -- NAP1/027
 - ✓ 5% των στελεχών
 - ✓ Σχετίζεται με αυξημένη σοβαρότητα νόσου

Απελευθέρωση κυτοκινών IL8

- ➡ ενεργοποίηση των πολυμορφοπυρήνων
 - ➡ απόπτωση των κυττάρων του εντέρου

Παράγοντες κινδύνου

- Οι σπόροι του *Cl.difficile* επιβιώνουν για μήνες σε **επιφάνειες νοσοκομειακού περιβάλλοντος**
 - ❖ οι ασθενείς μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικοί φορείς
 - ❖ εισπνοή οξεοάντοχων σπόρων ή εξ επαφής
- Ο κίνδυνος αποικισμού αυξάνει με το **χρόνο νοσηλείας**
 - ❖ 20% νοσηλευομένων έχουν ασυμπτωματικό αποικισμό
 - ❖ 1-3% στον υγιή πληθυσμό

**Αντιβιοτικά /αντινεοπλασματικά / οπιοειδή
Υποκλυσμοί /υπακτικά /PPIs /εντερική διατροφή**

- Ενδοκοιλιακό **χειρουργείο**
- Επηρεασμένη **χυμική ανοσία**
- **Πολυμορφισμός** SNP της IL-8

Αντιβιοτικά που σχετίζονται με PMC

Υψηλού κινδύνου	Μέτριου κινδύνου	Χαμηλού κινδύνου
Κεφαλοσπορίνες 2ης και 3ης γενιάς	Αμοξικιλίνη κλαβουλανικό	Αμινογλυκοσίδες
Κλινδαμυκίνη	Μακρολίδες	Βανκομυκίνη
Φλουοροκινολόνες	Αμοξικιλίνη	Τριμεθοπρίμη
	Αμπικιλίνη	Τετρακυκλίνες
		Πιπταζομπακτάμες
		Βενζυλπενικιλίνη

Διάγνωση

- Διάρροια : συνήθως ήπια (2-6 κενώσεις) ... έως 20/ημέρα !!!
- Λευκοκυττάρωση : 50-60% , συνήθως 12000- 20000 ...30000
- Πυρετός : 30-50%
- Κοιλιακό άλγος : 20-33% στοιχεία περιτοναϊκού ερεθισμού
 - ❖ υποψία **τοξικού μεγακόλου** και κεραυνοβόλος κολίτιδα
- **Δυσκοιλιότητα +/- δυσπεψία**
- **Εξωεντερικές εκδηλώσεις**
 - ❖ βακτηραιμία, σπληνικό απόστημα, οστεομυελίτιδα, αντιδραστική αρθρίτιδα
- Ναυτία, κακουχία, ανορεξία, υποαλβουμιναιμία, ανα-σάρκα οίδημα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, εντερροραγία, ορθόσταση

Εργαστηριακά

- **Glutamate dehydrogenase antigen στα κόπρανα**
- **Ανέυρεση των τοξινών στα κόπρανα**
 - 24 – 48 ώρες
 - Υψηλά ποσοστά false negative
 - Αρνητική σε επαναλαμβανόμενα δείγματα
 - Εξέταση 3 δειγμάτων αυξάνει την Se
- **Cytotoxic assays** (Se 67-100%, Sp 85-100%)
αυξημένο κόστος, 48h !!!
- **ELISA** (toxin A-B) (Se 63-99%, Sp 75-100%)
Έπειτα από 4h δεν ανιχνεύεται τοξίνη !!!
- **Άμεση κ/α Cl.difficile**
- **Latex agglutination**
- **PCR**
- **Λευκοκύτταρα και λακτοφερρίνη κοπράνων**

Απεικονιστικός έλεγχος

Δε βοηθούν στην τεκμηρίωση της διάγνωσης σε ήπια νόσο κ πρώιμα στάδια !!!

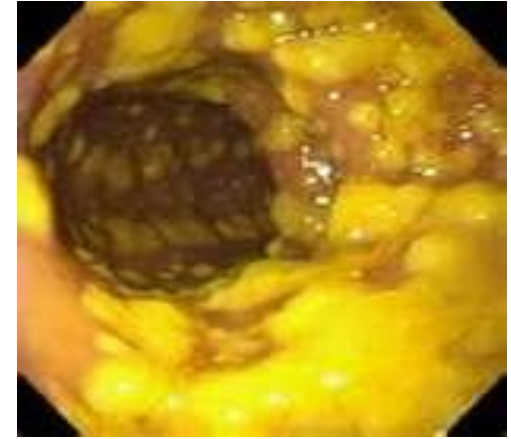
- Ανίχνευση επιπλοκών
 - ✓ τοξικό megacolon (> 6cm διάταση)
 - ✓ Διάτρηση
- CT κοιλίας
- Υποκλυσμός με Βάριο



Ενδοσκοπικός έλεγχος

- **Σιγμοειδοσκόπηση**

- ❖ Ψευδομεμβράνες στο 50%
- ❖ Με flexible : 90%



Οι ψευδομεμβράνες μπορούν να απομακρυνθούν με την ενδοσκόπηση → αποκαλύπτεται ερυθηματώδης φλεγμένων βλεννογόνοσ !!!



2-10mm υπεργεργμένα κίτρινα οζίδια είναι παθολογνωμονικό στοιχείο !!!



PMC

Αίτια

- Cl.difficile
- Staphylococcus spp.
- Cl.perfringens
(εντεροτοξινογενές)
- Campylobacter spp.
- Listeria spp.
- Salmonella spp.

Διαφορική Διάγνωση

- Αμοιβαδίαση
- Λοιμώξεις από Campylobacter
- Νόσος Crohn
- Φλεγμονώδης νόσος εντέρου
- Σαλμονέλλωση
- Σιγκέλλωση
- Ελκώδης κολίτιδα
- Αμοιβαδοϊδής δυσεντερία
- Βακτηριακή δυσεντερία
- Ισχαιμική κολίτιδα
- Ανεπιθύμητη επίδραση αντιβιοτικών
- Ενδοκοιλιακή σήψη
- τυφλίτιδα

Θεραπεία

- **Stop αντιβιοτικής αγωγής**
- Αναπλήρωση υγρών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών
- Χειρουργική αντιμετώπιση
 - ❖ Τοξικό megacolon
 - ❖ Διάτρηση
 - ❖ Μη ανταπόκριση σε άλλες θεραπείες
 - ❖ 30-35% θνητότητα

Θεραπεία

- *Metronidazole*
 - ❖ 500mg tid p.o. ή 250mg qid για 10d
 - ❖ 500mg qid IV
- *Vancomycin*
 - ❖ 125-250mg qid p.o.
 - ❖ 3-4d μη ανταπόκρισης στην μετρονιδαζόλη
 - ❖ Εγκυμοσύνη
 - ❖ <10 ετών
 - ❖ Έως 500mg σε σοβαρή νόσο
 - ❖ p.r. ???

Θεραπεία

- Cholestyramine
- Teicoplanin
- Fusidic acid
- Tolevamer
 - ❖ 3-9g/d για 14d
- Nitazoxanide
 - ❖ 500mg bid για 10d
- Rifaximin
 - ❖ 200mg tid για 10d
- Tinidazole
 - ❖ 500mg bid για 10d
- Probiotics
- Rifampin, linezolid, fluoroquinolones

Clinical trials

- Ramoplanin
 - ❖ Παρόμοια δομή με vancomycin
- PAR 101
- Hyperimmune bovine gammaglobulin
- Ανοσοποίηση με *Cl.difficile* (τοξίνες A , B)
- Μονοκλωνικά Abs

Μέτρα Προστασίας

- Απομόνωση του ασθενούς
- Καλή υγιεινή του δωματίου
- Προστασία του προσωπικού με χρήση γαντιών και κατάλληλου ρουχισμού
- Πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και νερό όχι με αλκοολούχα αποστειρωτικά!!!

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

- Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ κατά την προσέλευσή τους στο νοσοκομείο έχουν συμπτώματα παρόμοια της λοίμωξης με Cl. Difficile
- Μέχρι 20% των εξάρσεων της ΙΦΝΕ οφείλεται σε λοίμωξη από Cl. Difficile !!!
- Η λοίμωξη παρουσιάζεται συνήθως το πρώτο 24ωρο της νοσηλείας και στις περισσότερες περιπτώσεις θεωρείται εξωνοσοκομειακής προέλευσης.
- Τα τελευταία 10 χρόνια έχει διπλασιαστεί η συχνότητα εμφάνισης διάρροιας λόγω Cl. Difficile

Η ελκώδης κολίτιδα προσβάλλεται σε μεγαλύτερο ποσοστό από την N. Crohn !!!

Cl.difficile & ΙΦΝΕ

- ✓ 4πλάσιο ποσοστό θνητότητας
- ✓ Αυξημένη πιθανότητα για ενδοσκόπηση και χειρουργική παρέμβαση
- ✓ Μεγαλύτερος χρόνος νοσηλείας (~ 5 ημέρες)
- ✓ Ανάγκη για TPN

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

	Ελκώδης κολίτιδα	Νόσος Crohn
Μέρες νοσηλείας	7 ημέρες	5 ημέρες
Θάνατος	5%	3%
Ενδοσκόπηση	56%	46%
Χειρουργείο	11%	8%

Cl.difficile & ΙΦΝΕ

Προδιαθεσικοί παράγοντες
Λοίωξης από Cl.difficile

- Η προσβολή του παχέος εντέρου
- Η λήψη ανοσοτροποποιητικών παραγόντων

Πρόγνωση

- ηλικία > 65 έτη
- συνοσηρότητα από άλλες παθήσεις
 - ✓ ΣΚΑ
 - ✓ ΧΑΠ
 - ✓ ΧΝΑ
 - ✓ Ηπατοπάθειες
 - ✓ Νεοπλάσματα
 - ✓ Αιματολογικά νοσήματα

Cl.difficile & ΙΦΝΕ

- Σπάνια το Cl.Difficile ταυτοποιείται σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.
(Rolny P et al. *Scand J Gastroenterol* 1983)
- Cl.Difficile ως αιτιολογικός παράγοντας έξαρσης της νόσου σε ποσοστά που κυμαίνονται ανά μελέτη 5 – 19%. (Meyer AM et al. *J Clin Gastroenterol* 2004)
- Η επίπτωση της CDAD έχει αυξηθεί και είναι υψηλότερη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.
- Λοίμωξη από Cl.difficile διαγιγνώσκεται συνήθως σε 48h από την εισαγωγή που υποδηλώνει εξωνοσοκομειακή προέλευση.(Rodemann J et al. *J Clin Gastroenterol and Hepatol* 2007)

Ελκώδης κολίτιδα – Νόσος Crohn

- Ελκώδης κολίτιδα
 - ❖ Υψηλότερη θνητότητα
 - ❖ Υψηλότερη πιθανότητα ενδοσκόπησης
 - ❖ Χειρουργείο
- Μη σημαντική διαφορά στο χρόνο της θεραπείας !!!

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

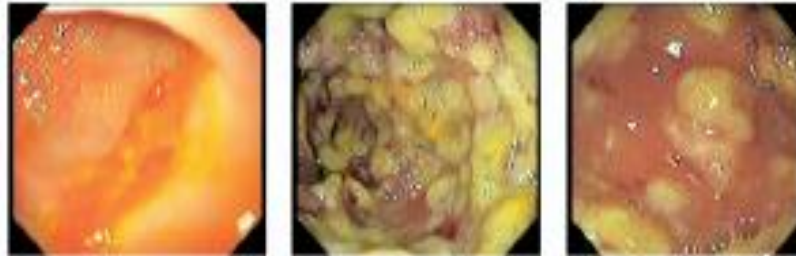
- **Ενδοσκόπηση**

δεν παρατηρείται πάντα η κλασική εικόνα των ψευδομεμβρανών, αλλά μη ειδικά mucopus στοιχεία.

- **Ιστολογικά**

δεν παρατηρούνται τα γνωστά στοιχεία των ψευδομεμβρανών και των διαβρώσεων του ινώδους

Endoscopic appearance of *C. difficile* in control patients



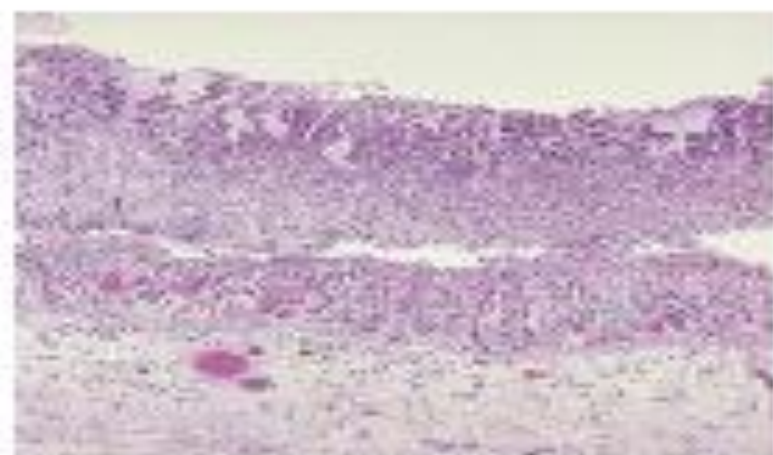
Endoscopic appearance of *C. difficile* in patients with IBD



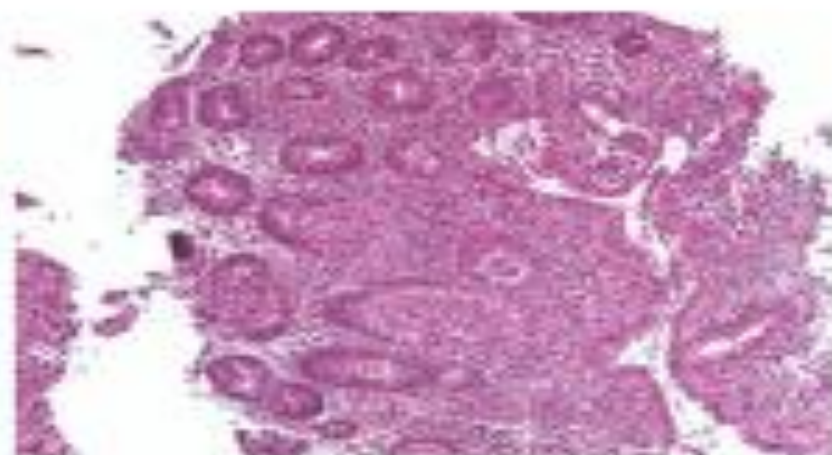
Ulcerative Colitis

Crohn's Disease

Figure 4. *C. difficile* infection in IBD patients does not demonstrate classic endoscopic features of pseudomembranous colitis. The upper endoscopic photographs demonstrate the colonoscopic appearance of *C. difficile* in patients with no history of IBD, demonstrating classic pseudomembranes that coalesce in the center picture. The endoscopic finding of pseudomembranous colitis in a patient with antibiotic-associated diarrhea is virtually pathognomonic for *C. difficile* infection. Other endoscopic features associated with *C. difficile* infection include erythema, edema, friability, and erosions. The lower panel of endoscopic photographs demonstrates the appearance of *C. difficile* infection in patients with ulcerative colitis (left 2 pictures) and Crohn's colitis (right 2 pictures). No classic pseudomembranes were identified in any of the IBD patients evaluated with endoscopy at our center during the study period. Nonspecific findings including mucopus, edema, erythema, and friability in the setting of active colitis were most commonly encountered.



Control patient



Crohn's Disease

Figure 5. Histologic features of *C difficile* infection in patients with IBD fail to demonstrate exudation of fibrinopurulent pseudomembrane. Classic "volcano" eruption of inflammatory cells, fibrin, mucin, and necrotic debris is seen in the histologic appearance of a non-IBD patient with *C difficile* colitis on the *left photomicrograph*. In contrast, the histologic appearance of *C difficile* in a patient with Crohn's colitis on the *right* fails to demonstrate classic fibrinopurulent exudate and instead shows active colitis with extensive cryptitis, crypt abscesses, leukocytic infiltration, and erosions. No inflammatory pseudomembranes are seen on histology. Hematoxylin-eosin staining in both slides.

Συμπεράσματα

- **Cl.difficile**

- ✓ σημαντικό παθογόνο σε νοσηλευόμενους ασθενείς χρήζει άμεσης αντιμετώπισης

- **Φλεγμονώδης νόσος**

- ✓ παράγοντας κινδύνου και δείκτης χειρότερης πρόγνωσης της λοίμωξης από Cl.difficile

- **Λοίμωξη από Cl.difficile σε ασθενείς με Ι.Φ.Ν.Ε.**

- ✓ υψηλότερος δείκτης θνητότητας

- **Ε.Κ.**

- ✓ πιο σοβαρή η λοίμωξη από Cl.difficile σε σχέση με v.Crohn

- **Σε ασθενείς με Ι.Φ.Ν.Ε**

- ✓ (+) ανίχνευση τοξίνης σε <48h → πρϋπάρχουσα λοίμωξη από Cl.difficile