

Úloha endoskopie v diagnostice clostridiové kolitidy

MUDr. Jiří Drábek, doc. MUDr. Radan Keil, MUDr. Otakar Nyč, MUDr. Jindra Lochmannová, MUDr. Jan Šťovíček

Interní klinika FN Motol

Ústav lékařské mikrobiologie FN Motol

Kolitida způsobená *Clostridium difficile* je komplikací antimikrobní léčby. *C. difficile* bylo popsáno již v roce 1935, nicméně většího významu nabylo toto onemocnění až s rozšířením širokospektrých antimikrobních léčiv. V etiopatogenezi onemocnění hraje zásadní roli rozvrat střevní mikroflóry, který vytváří vhodné podmínky pro přerůstání toxigenního kmene *C. difficile*, kdy toxiny A a B produkované tímto mikroorganizmem jsou pak zodpovědné za vznik onemocnění.

Diagnóza onemocnění bývá založena na detekci toxinů A a B, eventuálně kultivaci *C. difficile* a průkazu toxigenity konkrétního kmene. Úloha endoskopie v diagnostice tohoto onemocnění bývá diskutována.

V našem souboru jsme u 29 % nemocných, pomocí endoskopie diagnostikovali pseudomembranózní kolitidu, která je prakticky vždy vyvolána *C. difficile*. U zbylých nemocných jsme diagnostikovali lehkou kolitidu ve 27 %, těžkou kolitidu bez pseudomembrán u 20 % nemocných. U 22 % nemocných šlo o koincidenci ulcerózní kolitidy a kolitidy vyvolané *C. difficile*. Fulminantní kolitida byla přítomna u 1 nemocného (2 %).

Dle našich zkušeností se souborem 49 nemocných, u kterých jsme diagnostikovali a léčili kolitidu způsobenou *Clostridium difficile*, je endoskopie dobrou pomocnou metodou sloužící k rychlé orientaci. Jedná se samozřejmě o šetrně provedenou sigmoideoskopii, bez přípravy nemocného, při které je zpravidla též odebrán materiál k průkazu toxinu a ke kultivaci.

Klíčová slova: endoskopie, *Clostridium difficile*, kolitida.

Role of endoscopy in diagnostic of *Clostridium colitis*

Colitis caused by *Clostridium difficile* is a possible complication of antimicrobial therapy. *Clostridium difficile* was described in literature in 1935, but its importance is connected with the widespread of newer broad-spectrum antibiotics. Changes of intestine microflora and subsequent production of toxins A and B by *Clostridium difficile* play the main role in ethiopathogenesis of the disease.

The diagnosis is based on the detection of toxins A and B, eventually on cultivation of *Clostridium difficile* and the proof of toxigenity of particular tribe.

The role of endoscopy in diagnostic of this disease has been discussed.

In our work we proved in 29 % of patient's pseudomembranous colitis, which is nearly always caused by *Clostridium difficile*. In 27 % of patients we have diagnosed mild colitis, in 20 % of patients we diagnosed severe colitis without pseudomembranes. In 22 % of patients there was a coincidence of ulcerative colitis and colitis caused by *Clostridium difficile*. Fulminant colitis has been diagnosed in one patient.

In our group of 49 patients with the diagnoses of *Clostridium difficile* related colitis, endoscopy was a good diagnostic method – that was certainly carefully provided sigmoideoscopy without bowel preparation, when the material for toxin proof and cultivation was taken.

Key words: endoscopy, *Clostridium difficile*, colitis.

Endoskopie, 2008; 17(3–4): 68–70

Úvod

Kolitida způsobená *Clostridium difficile* je komplikací antimikrobní léčby, která může být velmi závažná a mnohdy i život ohrožující. Problematika tohoto onemocnění nabývá v současné době ještě větší důležitosti v souvislosti s výskytem nových vysoce virulentních kmenů, které se vyznačují epidemickým výskytem a zvýšenou schopností tvořit velké množství toxinů (1).

Clostridium difficile je sporulující anaerobní grampozitivní mikrob, který byl poprvé popsán roku 1935 ve stolici zdravých novorozenců (2).

Souvislost infekce *Clostridium difficile* a postantibiotickou kolitidou byla prokázána mnohem později roku 1978 Barlettem, který zároveň

ve stolici nemocných popsal toxin, způsobující kolitidu. Do tohoto objevu byla postantibiotická kolitida a zvláště pak její jasně definovaná forma – pseudomembranózní kolitida, spojována se stafylokokovou infekcí (3).

Clostridium difficile kolonizuje cca 3 % zdravé populace bez jakýchkoli klinických projevů. U hospitalizovaných nemocných se vyskytuje častěji – ve 20 % (1, 4). U novorozenců obecně dosahuje kolonizace střeva až 70 % s minimálním výskytem infekční symptomatologie. Jeho význam narůstá v případě porušení rovnováhy střevní mikroflóry, nejčastěji po léčbě antibiotiky. Dysmikrobie navozená antibiotickou léčbou umožňuje přerůstání *Clostridium difficile*, které je přirozeně rezistentní k řadě antibakteriálních

přípravků a množí se na úkor suprimované přirozené mikroflóry. Méně často dochází ke vzniku klostridiové kolitidy po podání imunosupresiv či cytostatik bez podání antimikrobní léčby.

Jako rizikové antibiotikum byl v sedmdesátých letech 20. století označován klindamycin, v osmdesátých a devadesátých letech to byly převážně cefalosporinová antibiotika. V současnosti jsou za nejrizikovější skupinou antimikrobních léků považovány fluorochinolony (1).

Klostridiová kolitida však byla popsána v souvislosti prakticky s veškerými antimikrobními léky, včetně metronidazolu, který je 1. lékem volby tohoto onemocnění (5).

Kolitida vzniká tehdy, je-li přemnožen kmen *C. difficile*, tvořící toxiny. Jedná se konkrétně

Obrázek 1. Minimální změny u pacienta s lehkou clostridiovou kolitidou



Obrázek 2. Pseudomembranózní kolitida



o toxiny A a B. Ty jsou zodpovědné za vznik kolitidy. Jejich působení spočívá hlavně ve zvýšení propustnosti epitelu s poškozením těsných buněčných spojení (6). Hlavním faktorem virulence je toxin A (1). Dalším toxinem, který některé toxigenní kmeny *C. difficile* produkují je tzv. binární toxin, jehož role je zatím nejasná, nicméně se předpokládá, že zhoršuje průběh onemocnění (7).

Zdrojem infekce je zpravidla kontakt s kolonizovaným jedincem nebo sporami kontaminované prostředí. Nedostatečný sporicidní účinek většiny desinfekčních prostředků omezuje možnosti účinné prevence (8). Problematika onemocnění *C. difficile* nabývá v poslední době na významu díky výskytu a rychlého šíření vysoce virulentního kmene BI/NAP1/027 (8).

Klinický obraz onemocnění vyvolaného *C. difficile* je různorodý, od mírného průjmu, bez makroskopického postižení sliznice, přes lehkou kolitidu, těžkou kolitidu bez pseudomembrán, pseudomembranózní kolitidu až po fulminantní život ohrožující kolitidu (1). Nemocní zpravidla trpí průjmy, většinou vodnatými či s příměsí hlenu, vzácněji je ve stolici přítomna i krev (9).

K dalším příznakům patří bolest břicha, zvýšená teplota a leukocytóza (10). Komplikací onemocnění může být rozvoj toxického megakolonu, perforace střeva, dehydratace, hypoalbuminemie, minerálový rozvrat a vzácně i polyartritida (11). Dále bylo prokázáno, že klostridiový toxin zhoršuje průběh nespecifických střevních zánětů či může být příčinou jejich exacerbace (12). Rizikovými faktory pro vznik onemocnění je vyšší věk nemocných (nad 65 let), imunodeficit, nasogastrická sonda, antisekrecční léčba, dlouhodobá léčba antibiotiky a zejména, jednalo se o kombinaci více antibiotik (1, 13). Bylo prokázáno, že vnímavost k vzniku a rozvoji klinicky manifestní infekce vyvolané *Clostridium difficile*, souvisí s s výškou titrů protilátek IgG vůči toxinu A a protilátek IgM proti povrchovému proteinu *C. difficile* (14, 15).

Diagnóza bývá založena zpravidla na klinickém vyšetření, anamnéze antimikrobní léčby a dále průkazu příslušných toxinů (1). Průkaz toxinů je poměrně rychlý, je možný několika způsoby (EIA, imunochromatografie, ELISA, případně PCR). Kultivační vyšetření má hlavní význam pro molekulární typizaci jednotlivých kmenů *C. difficile* a zejména ke klinicky a epidemiologicky významnému zachytu vysoce virulentních kmenů s vysokou tvorbou toxinů (např. ribotypy 027 a 078).

Často bývá diskutována role endoskopického vyšetření v diagnóze klostridiové kolitidy (1).

Metodika

V letech 1997–2007 jsme diagnostikovali a léčili na našem pracovišti celkem 49 nemocných s klostridiovou kolitidou. V anamnéze všech nemocných byla antimikrobní léčba, konkrétně cefoxitin, aminopeniciliny s inhibitorem beta laktamázy, oxacilin, chloramphenicol, fluorochinolony a klindamycin. Diagnóza onemocnění byla založena na průkazu toxinů A a B ve stolici dílem imunochromatografickou metodou, dílem metodou ELISA. Infekce *C. difficile* byla potvrzena průkazem patogena anaerobní kultivací. U všech nemocných zahrnutých do souboru jsme provedli ihned po podezření na klostridiovou etiologii endoskopické vyšetření, při kterém jsme zároveň odebrali standardním způsobem materiál pro průkaz toxinu a na kultivaci. Endoskopii jsme prováděli bez přípravy, nativně. Byla provedena pouze šetrná flexibilní sigmoideoskopie s minimální insuflací, s hloubkou zavedení maximálně do 30–40 cm od anu. Vyšetření bylo prováděno buď na endoskopickém sálku našeho pracoviště, nebo u nemocných v těžším klinickém stavu přímo u lůžka. Nemocní výkon tolerovali zpravidla

dobře a nebylo třeba premedikace. Materiál k průkazu toxinu jsme odebírali následujícím způsobem – pracovním kanálem endoskopu byl duřmen instilován kanylou sterilní fyziologický roztok v množství 10 ml a vzápětí bylo maximum tekutiny opět kanylou odsáto zpět do sterilní injekční stříkačky, která byla uzavřena krytkou a ihned odeslána na mikrobiologické oddělení.

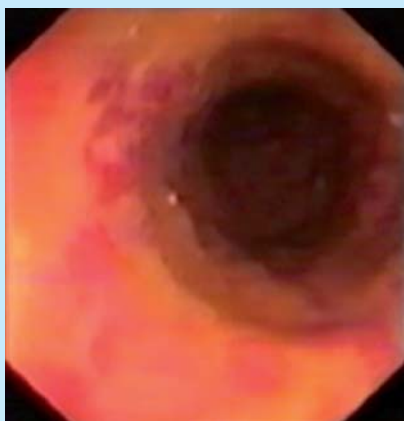
Výsledky

U všech 49 nemocných uvedených v souboru byla potvrzena diagnóza klostridiového onemocnění průkazem toxinu A event. průkazem toxinů A a B a následně bylo *Clostridium difficile* potvrzeno i kultivačně. Podle endoskopického nálezu a klinického obrazu onemocnění bylo v našem souboru 13 nemocných s lehkou kolitidou, 10 nemocných s těžkou kolitidou bez pseudomembrán, 14 nemocných s klasickým obrazem pseudomembranózní kolitidy, 11 nemocných s kombinací ulcerózní kolitidy a klostridiové kolitidy a 1 nemocný s fulminantní kolitidou. Všichni nemocní byli léčeni perorálně podáváním metronidazolem v dávce 1–2 g denně ve 4 dávkách, u 30 nemocných byla léčba kombinována s perorálním podáním vankomycinu v dávce 1 g denně ve 4 dávkách. U 11 nemocných s protrahovaným průběhem či recidivou onemocnění jsme použili probiotika, konkrétně preparáty obsahující *Sacharomyces boulardii* a u 3 nemocných jsme léčbu kombinovali s podáním cholestyraminu.

46 nemocných bylo vyléčeno konzervativně, 1 byl operován pro toxický zvrát kolitidy a byla mu provedena subtotální kolektomie s ileostomií a následnou ileorektální anastomózou po zlepšení stavu v duhé fázi. Dva nemocní zemřeli bez souvislosti s kolitidou.

Diskuze

Endoskopické vyšetření nemůže v žádném případě suplovat v diagnóze kolitidy způsobené *Clostridium difficile* průkazem toxinu ve stolici či kultivační vyšetření stolice. Je však velmi vhodnou pomocnou diagnostickou metodou. V našem souboru jsme prokázali u 29% nemocných pseudomembranózní kolitidu, která má zcela nezměnitelný endoskopický obraz a tedy u těchto nemocných vedlo endoskopické vyšetření přímo k diagnóze. Při endoskopickém vyšetření byla u těchto nemocných v rektu a sigmatu patrná zarudlá sliznice bez cévní kresby s pevně adhezujícími pablánami velikosti 1–10 mm. U zbylých nemocných byl endoskopický obraz necharakteristický, nicméně poskytl informaci o jak těžké postižení střevní sliznice se u nich jednalo. Dále byl u všech nemocných při endoskopii ihned

Obrázek 3. Pseudomembranózní kolitida**Obrázek 4.** Pacient s ulcerózní kolitidou se současnou infekcí *Clostridium difficile*

odebrán materiál pro vyšetření toxinu a pro kultivaci. Zcela zásadní význam mělo toto vyšetření u nemocných s ulcerózní kolitidou, kde poskytlo informaci o závažnosti zánětu. Nemocnými bylo vyšetření dobře tolerováno.

Velkou výhodou endoskopického vyšetření u klostridiové kolitidy je rychlost, neboť výsledek je znám ihned po vyšetření a u zhruba 30% nemocných je diagnóza prakticky již stanovena. Samozřejmě je nutno, aby byla možnost endoskopického vyšetření na pracovišti dobře dostupná. V našem případě je možno provést sigmoideo-

skopii bez přípravy prakticky neprodleně. V indikovaných případech je k dispozici 24hodinová endoskopická služba. Částečné vyšetření kolon bez přípravy je zcela postačující. Provedení totální koloskopie po přípravě je u nemocných s klostridiovou kolitidou nevhodné, neboť zvyšuje riziko perforace a toxického zvratu kolitidy či vzniku toxického megakolon. Navíc při takovémto postupu vzniká časová prodleva v souvislosti s přípravou.

Závěr

Vyšetření sigmoideoskopii bez přípravy je u nemocných s podezřením na kolitidu vyvolanou *Clostridium difficile* velmi dobrou pomocnou diagnostickou metodou. Je nutné, aby vyšetření bylo provedeno šetrně s minimální insuflací a zkušeným endoskopistou. U zhruba 30% vede u nemocných s klostridiovou kolitidou přímo ke stanovení diagnózy pseudomembranózní kolitidy a tedy k možnosti nasazení léčby mnohem dříve než při jiných diagnostických postupech. Při endoskopii je vhodné odebrat standardním způsobem materiál k průkazu toxinu a ke kultivaci. U nemocných, u kterých lze dle klinického stavu předpokládat fulminantní kolitidu, toxické megakolon či perforaci, je třeba před provedením endoskopického vyšetření realizovat nativní rentgenový snímek břicha ve stoje.

Při endoskopii nemocných s podezřením na infekci *C. difficile* je třeba striktně zachovávat hygienická opatření. Je-li zachováván standardní postup desinfekce endoskopů, doporučený ČGS, je nebezpečí iatrogenního přenosu přístrojem zcela minimální.

Práce věnována

doc. MUDr. Otto Lochmannovi, CSC.

Literatura

1. Elliot B, Chang BJ, Colledge CL, et al. Clostridium difficile-associated diarrhoea. Int. Med. J. 2007; 37: 561–568.

2. Kelly CP, Poutholakis C, LaMont JT. Clostridium difficile Colitis. N. Engl. J. Med. 1994; 330(27): 257–262.
3. Morris AM, Blair AJ, Stoney M, et al. Clostridium difficile Colitis. Arch. of Surg. 2002; 137: 1096–1100.
4. Rupnik M. Is Clostridium difficile-associated infection a potentially zoonotic and, foodborne disease? Clin. Microbiol. Infect. 2002; 13: 457–459.
5. Barlett JG. Clostridium difficile: clinical considerations. Rev. Infect. Dis. 1990; 12: 243–251.
6. Voth DE, Ballard JD. Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. Clin. Microbiol. Rev. 2005; 18: 247–263.
7. Barbut F, Decre D, Lalande V, et al. Clinical features of Clostridium difficile-associated diarrhoea due to binary toxin. J. Med. Microbiol. 2005; 54: 181–185.
8. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. Clostridium difficile associated diarrhoea in region of Quebec from 1991 to 2003, a changing pattern of disease severity. Can. Med. Assoc. J. 2004; 171: 466–472.
9. Gerding DN, Johnson S. Clostridium difficile. In: Laser MJ, et al. Infections of the Gastrointestinal Tract, 2nd ed. Philadelphia 2002: 763–784.
10. Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, et al. Clostridium difficile associated diarrhoea and colitis in adults: a prospective case-controlled epidemiologic study. Arch. Intern. Med. 1986; 146: 95–100.
11. Siegel DL, Edelstein PH, Nachamkin I. Inappropriate testing for diarrheal diseases in the hospital. JAMA 1990; 263(7): 979–982.
12. LaMont JT, Trnka YM. Therapeutic implications of Clostridium difficile toxin during relapse of chronic inflammatory bowel disease. Lancet. 1980; 23(1): 381–383.
13. Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection, J. Hosp. Infect. 1998; 40: 1–15.
14. Kyne LM, Waryn A, et al. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea. Lancet 2001; 357: 189–193.
15. Kyne LM, Waryn M, et al. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and Serum Levels of IgG Antibody against toxin A. N. Engl. J. Med 2000; 342: 390–397.

MUDr. Jiří Drábek

Interní klinika FN Motol
V Úvalu 84, 150 00 Praha
janasdrab@seznam.cz

