

Postantibiotická pseudomembranózní enterokolitida způsobená bakterií *Clostridium difficile*

MUDr. Irena Baroňová, MUDr. Eva Šipková, MUDr. Lenka Krystová

Dětské oddělení, Uherskohradištská nemocnice, a. s.

V souvislosti s užíváním antibiotik může dojít u pacientů ke vzniku různých komplikací. Mezi nejčastější patří průjem. Jeho podkladem jsou obecně různé formy střevní dysmikrobie. Následující článek se zabývá jednou z možných příčin postantibiotického průjmu – střevní infekcí způsobenou bakterií *Clostridium difficile* (CD). Toto onemocnění může být variabilní od prostého průjmu až po život ohrožující stavy.

Klíčová slova: *Clostridium difficile*, antibiotická léčba, průjem, pseudomembranózní enterokolitida, vankomycin, metronidazol.

Postantibiotics pseudomembranous colitis caused by the *Clostridium difficile* bacteria

In the context of antibiotics usage various complications can affect patients. Among the most common there is diarrhea. It is often brought about by various forms of intestine dysmicrobia. The following article deals with one of possible causes of postantibiotic diarrhea – intestine infection caused by the *Clostridium difficile* (CD) bacteria. This illness can range from simple diarrhea to life-threatening conditions.

Key words: *Clostridium difficile*, antibiotic therapy, diarrhea, pseudomembranous colitis, vancomycin, metronidazole.

Pediatr. praxi 2011; 12(5): 344–346

Definice onemocnění

Clostridium difficile (CD) je anaerobní sporující grampozitivní tyčka, objevená v roce 1935 ve stolici zdravých novorozenců. Zpočátku nebyla považována za patogenní agens, druhové jméno získala podle pomalého růstu a obtížné kultivace. Později byla zjištěna produkce toxinu a v 70. letech 20. století bylo CD diagnostikováno jako jeden z původců AAD – Antibiotics associated diarrhea a pseudomembranózní kolitidy – *Clostridium difficile* associated disease (CDAD).

Infekce klostridiem, jedna z nejčastějších nozokomiálních infekcí u dospělých, souvisí s užíváním antibiotik. Incidence u dětí také stoupá (1). Ve většině případů se onemocnění projevuje jako lehký až středně těžký průjem, v návaznosti na léčbu antibiotiky, bez horečky a bez bolesti břicha. Může trvat až několik týdnů. V některých případech dochází k projevům pseudomembranózní kolitidy s tvorbou žlutobílých plaků na sliznici tlustého střeva, provázené alterací celkového stavu pacienta s horečkou až sepsí. V nejtěžších případech se rozvíjí toxické megakolon jako život ohrožující onemocnění, s příznaky náhlé příhody břišní, s paralytickým ileem a s nutností chirurgické léčby (1, 2, 3).

Epidemiologie a patogenese

CD je běžně zjištěno ve stolici u 2–5 % všech zdravých dospělých osob, mezi malými dětmi je asi 50 % bezpříznakových nosičů, přičemž v novorozeneckém věku je nosičství nejvyšší – až u 75 % zdravých novorozenců. K osídlení do-

chází většinou průchodem porodními cestami matky. U hospitalizovaných osob je zjištěno nosičství v 10–25 % případů (1, 2). Léčba bezpříznakových nosičů není indikována. Bacil je přenášen většinou fekálně-orální cestou. Vektorem přenosu pro pacienty jsou ruce personálu, opakovaně užívané vyšetřovací pomůcky a přístroje jako fonendoskopy, měřicí manžety tonometrů, vybavení patientských pokojů, postele, matrace, lůžkoviny, zařízení koupelen a WC atd. (2, 4). Spóry bacila jsou velmi odolné vůči působení dezinfekce a tepla a přežívají v zevním prostředí i měsíce (2). Manifestní infekce střevního traktu vzniká většinou při užívání širokospektrých antibiotik, kdy tyto potlačí přirozenou střevní flóru a umožní přerůstání klostridiem. Jako nejrizikovější se ukazují cefalosporiny II. a III. generace, potencionálně aminopeniciliny, fluorochinolony a linkosamidy. Jako relativně bezpečné se jeví makrolidy, kotrimoxazol, tetracykliny, aminoglykosidy a ostatní peniciliny. Dalšími rizikovými léky jsou cytostatika, imunosupresiva, inhibitory protonové pumpy, H₂-blokátory a léky zpomalující peristaltiku. Vyšší vnímavost vůči této infekci mají pacienti starší, imunosuprimovaní, imobilní, s obleněnou peristaltikou, invazivními vstupy, zvláště se zavedenou nazogastričskou sondou, dále těhotné ženy a šestinedělky. U dětí infekce není běžná, ale její incidence stoupá (1).

Clostridium difficile produkuje toxiny A a B, které mají přímou souvislost s patogenitou bakterie, a dále binární toxin, jehož role dosud nebyla objasněna. Působením toxinů dochází ke vzni-

ku zánětu střevní sliznice a k jejímu poškození. V poslední době byl diagnostikován virulentní typ označený jako North American Pulsed Field type 1 and PCR ribotype 027 (NAP1/027). Jeho patogenita souvisí s vyšší produkcí toxinů A a B a rezistencí k fluorochinolonom. Tento typ má také tendenci k hypersporulaci, což zvyšuje rezistenci vůči dezinfekčním prostředkům a usnadňuje přežívání v zevním prostředí. Typ NAP1/027 byl hlášen ve většině států USA a také v Evropě (5).

Diagnostika

Kolonizace střevního traktu CD vede k širokému spektru příznaků, od asymptomatického nosičství přes lehké průjemové onemocnění, pseudomembranózní kolitidu až k fulminantní kolitidě a toxickému megakolonu. U většiny postižených pacientů se rozvíjí průjem již krátce po nasazení antibiotika, ale 25–40 % pacientů může onemocnět až 10 týdnů po ukončení léčby. K příznakům patří průjem, v těžších případech s příměsí krve a hlenů, bolest břicha, teplota, nechutenství, váhový úbytek, dehydratace. V závažných případech může dojít ke vzniku břišní distenze, paralytickému ileu, perforaci tlustého střeva s peritonitidou, sepsí a multiorganovým selháním. Laboratorně bývá zjištěna zvýšená zánětlivá aktivita (CRP, prokalcitonin, FW, leukocytóza), hypokalemie, hyponatremie, hypoalbuminemie, laktátová metabolická acidóza (1, 3). Zlatým standardem v diagnostice CDAD je průkaz cytopatického efektu CD a neutrali-

začnící test (Cell cytotoxicity neutralisation assay CCNA), kdy se filtrát stolice nechává působit na tkáňovou kulturu. Toxiny CD způsobí nekrózu kultury, při použití neutralizačních protilátek nekrózy nevznikají. Test je náročný na vybavení laboratoře a trvá 1–3 dny. Kultivace bakterie na speciálních půdách s průkazem produkce toxinů a určením citlivosti bakterie k antibiotikům je senzitivní metoda, je ale náročná časově (3–5 dnů) a může zpozdit diagnostiku. Nejčastěji se ve stolici prokazují toxiny A a B imunoenzymatickými testy. Toto vyšetření je rychlé, má ale nižší citlivost. Proto se kombinuje s průkazem antigenu glutamátdehydrogenázy (GDH), enzymu, který je konstitutivně produkován všemi kmeny CD. Se střevním zánětem koreluje hladina laktoferrinu ve stolici, která je navrhována jako další diagnostický marker CDAD. Rozvíjí se také PCR diagnostika (6, 7). Na rtg snímku břicha je v těžkých případech popisován ileus v tenkých kličkách, při perforaci pneumoperitoneum. Při ultrazvukovém vyšetření bývá zjištěna zánětlivě ztlustělá stěvná stěna, volná tekutina v dutině břišní. Přínosné je v těžkých případech i CT vyšetření břicha. Při nejistotách a komplikacích může být provedena kolonoskopie s odběrem vzorků na histologické a bakteriologické vyšetření (kolonoskopie je však z důvodů zvýšeného rizika perforace kontraindikována u toxického megakolonu) anebo chirurgická intervence. Diferenciálně diagnosticky zvažujeme m. Crohn, ulcerózní kolitidu, intraabdominální sepsi, shigelózu, salmonelózu, kampilobakterií, virovou enterokolitidu, malabsorpční syndrom (1).

Terapie

U asymptomatických nosičů není léčba indikována. Pokud je to možné, mají být vysazena antibiotika, která vedla k onemocnění CDAD. Tento krok vede k restituci normální mikroflóry zažívacího traktu a snižuje riziko relapsu onemocnění. U pacientů s mírným nebo středně závažným onemocněním je doporučena antibiotická léčba metronidazolem (i. v. nebo p. o. v dávce 5–7,5 mg/kg co 8 hodin, resp. u dospělých 250–500 mg co 8 hodin) nebo vankomycinem (p. o. 10 mg/kg co 6 hodin, resp. u dospělých 125–500 mg co 6 hodin) na 10 dnů. U závažnějších případů je upřednostněn vankomycin p. o. vzhledem k rychlejšímu nástupu účinku; takto podané antibiotikum působí jen v zažívacím traktu, minimálně se vstřebává a téměř nemá systémový účinek; i. v. podaný vankomycin je u CDAD neúčinný. V těžkých případech je indikována léčba kombinací metronidazol i. v. a vankomycin p. o. Podpůrnou léčbou mů-

že být podání intravenózních imunoglobulinů. Fulminantní kolitida a toxické megakolon také vyžadují chirurgickou intervenci (3, 8).

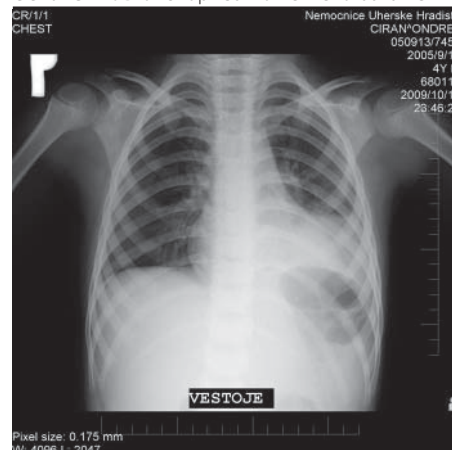
Všeobecně jsou relapsy po nedostatečné eradikaci onemocnění časté (20–30 % případů), v rozmezí 3 dnů až 3 týdnů po ukončení léčby. Je možná také reinfekce z okolí pacienta. Při volbě léčby relapsu záleží na závažnosti onemocnění, doporučuje se prodloužit podávání vankomycinu na 2–3 týdny ve snižujících se dávkách, eventuálně v kombinaci s rifampicinem nebo rifaximinem. Při podávání probiotik obsahujících bakterie jako *Lactobacillus* sp. nebylo zjištěno jednoznačné snížení rizika relapsu, navíc jsou probiotika ničena při kauzální léčbě vankomycinem; v ojedinělých případech došlo při užívání probiotik k bakteriemii. Jejich podávání jako monoterapie aktivní infekce se nedoporučuje, zdá se však, že mohou zmírňovat poškození sliznice toxinem A a B. Probiotika obsahující kvasinky *Saccharomyces boulardii* nejsou ničena vankomycinem a jsou v léčbě doporučována. Cholestyramin vyváže toxiny *C. difficile*, interferuje však s podáváním vankomycinu a jeho klinický přínos v léčbě je sporný. Jedním z nových léků pro lehčí formy onemocnění je tolevamer, což je tekutý polymer, který vyvazuje toxiny a neovlivňuje střevní mikroflóru. V úporných případech je popisováno pozitivní ovlivnění onemocnění pomocí fekální bakterioterapie klyzmatem dárcovské fyziologické střevní flóry – transplantace stolice. Efekt v prevenci recidiv CDAD byl prokázán zatím jen u malého počtu pacientů. Vzhledem k možnému riziku přenosu jiných infekčních agens a etickým aspektům není zatím tato metoda paušálně doporučována. U pacientů refrakterních na konvenční léčbu se jako adjuvantní terapie zkouší podávání lidského intravenózního imunoglobulinu, zatím je prokázán jen efekt u pacientů s hypogamaglobulinemií. Jsou zkoušeny lidské monoklonální protilátky proti toxinu A a B a toxoidová vakcína. Kontraindikováno je podávání léků zpomalujících peristaltiku (1, 3, 8).

Prevencí je kontrolované a indikované užívání antibiotik a cílená antibiotická léčba oproti užívání širokospektrých antibiotik. Z epidemiologického hlediska je důležité umisťovat na pokojích co možná nejméně pacientů, dále dostatečná vzdálenost mezi jednotlivými lůžky, včasné odhalení a izolace nemocných pacientů na jednolůžkových pokojích s vlastním sociálním zařízením, samozřejmě pečlivá dezinfekce všech pomůcek a povrchů (účinná je např. kyselina peroctová či chlornan sodný) a přísná dezinfekce rukou personálu. Vhodné je používání jednorázových pomůcek (3, 4).

Kazuistika 1

Na naše oddělení byl přijat 4letý chlapec, který dosud nebyl vážněji nemocný. V anamnéze měl týden trvající kašel, zpočátku bez teploty, postupně s febriliemi až k 40 °C, s výsevem herpes labialis. U svého ošetřujícího lékaře dostal Klacid, po 3 dnech užívání ale bez efektu, chlapec byl schvácený, zimnice, třesavky a vysoká teplota přetrvávaly. Kašel byl v atakách, dráždivý, spojený s promodráním kolem úst. Při přijetí měl pacient teplotu 39,2 °C, byl rozpálený, somnolentní, bledý, kašlal v záchvatech, vlevo na plicích byly poslechové krepitace, akcentované expirium, levostranná bronchopneumonie byla potvrzena na rentgenovém snímku (obrázek 1). Ve vstupních odběrech CRP 350 mg/l, prokalcitonin 10,9 µg/l, v krevním obraze leukocytóza 21 tis., neutrofilie 75 % s posunem doleva, 17 % neutrofilních tyčů. Byla zvolena léčba i. v. Zinacef (cefuroxim), pro dušnost a spastický poslechový nálezn na plicích také krátce kortikoidy i. v., kyslík maskou. Chlapec se klinicky zlepšil. Šestý den však došlo opět ke vzestupu teplot a zhoršení celkového stavu. V moči byl prokázán antigen *Streptococcus pneumoniae*, přišla negativní sérologie na mykoplasmata a chlamydie a negativní hemokultura, která byla odebrána na začátku onemocnění. Antibiotika byla změněna na parenterální penicilin a gentamicin. Následně se rozvíhají máloobsažné průjemové stolice bez příměsí, bolesti břicha, CRP stoupá na 242 mg/l, leukocytóza 28 tis., na UZ břicha popisovány difúzní zánětlivé změny sigmatu a aborální poloviny tračníku, srpek volné tekutiny mezi tenkými kličkami, rtg břicha beze známek ileózního stavu či perforace GIT (obrázky 2, 3). Chirurgem byla vyloučena náhlá příhoda břišní a byl doporučen konzervativní postup. Stolica vyšla kultivačně 3x negativní, metodou ELISA byl ze stolice prokázán antigen CD i toxin A a B. Byl nasazen Entizol (metronidazol) p. o., 3 × 250 mg, komplexní léč-

Obrázek 1. Bronchopneumonie vlevo bazálně



Obrázek 2. Zánětlivé změny sigmatu**Obrázek 3.** Zánětlivé změny rekta

ba, částečná parenterální výživa. Celkový stav chlapce byl postupně zlepšen, ve stolici se ale objevují vláčenka krve a hleny. Poslechový i rtg nález na plicích byl v této době již v regresi, proto byl penicilin i gentamicin vysazen. Patnáctý den po přijetí CRP klesá na 8 mg/l, leukocyty 7 tis., stolice asi 6–8x za den, již jen s hlenem, další den byl proto Entizol vysazen. Následující den večer se opět vrátila horečka, 10x za den průjemovitá stolice s hlenem a krví, zvracení s vláčenky krve, opět pozitivní toxin CD ze stolice, v krvi elevace CRP na 56 mg/l, leukocytóza 30 tis., znovu ultrazvukem popsány zánětlivé změny v tračniku. K léčbě recidivy pseudomembranózní klostridiové enterokolitidy byl zaveden Efloran (metronidazol) v dávce 150 mg á 8 hod i.v. a Edicin (vankomycin) p.o. 125 mg á 6 hod, parenterální výživa, později dieta a nutriční podpora nutridrinky, dále byla podávána probiotika Laktobacily a Enterol (*Saccharomyces boulardii*). Postupně při této léčbě došlo po 20 dnech hospitalizace k ústupu teplot, poklesu zánětlivých parametrů, stolice byla stále průjemovitá, s hlenem a krví. Po 30 dnech hospitalizace stolice začala být formovaná, podle ultrazvuku byla již pravidelná stratifikace stále ještě zesílené stěny tlustého střeva, bez volné tekutiny v dutině břišní. Toxiny CD ve stolici již nebyly detekovány, Edicin byl tedy po 14 dnech léčby vysazen, byl ponechán jen Entizol p.o. a probiotika, dále byla ordinována dieta s omezením sladkých mléčných výrobků a tuků, 4x denně Nutridrink. V odběrech pouze nízký albumin 28 g/l, pacient si váhu držel, neměl otoky. Chlapec byl po 33 dnech hospitalizace propuštěn domů, s dalším sledováním v gastroenterologické ambulanci. Entizol byl ponechán ještě 4 týdny, přičemž v této době došlo ještě jedenkrát ke vzestupu teplot a zhoršení průjmu, toxin CD ale 2x nebyl prokázán. Konečně po 6 týdnech od propuštění byl chlapec zcela bez potíží, formované stolice

bez příměsí, dieta prakticky bez omezení, v séru stoupal albumin do normálních hodnot, ultrazvukem byly popsány zánětlivé změny stěny tračniku v pokročilé regresi. Bylo doporučeno zvažovat u tohoto pacienta každé podání antibiotik, vždy v kombinaci s probiotiky.

Kazuistika 2

Tříletý chlapec, který dosud nebyl vážněji nemocný, byl přijat na naše oddělení s týden trvajícím kašlem, postupně kontinuální vysoká horečka s krátkodobým účinkem antipyretik. Při přijetí byl zjištěn kašel, zkrácené namáhavé dýchání, zastřený hlas, horečka 40,1 °C. Poslechově i rtg vyšetřením byla diagnostikována rozsáhlá pravostranná bronchopneumonie, která zasahovala celý střední a velkou část dolního plicního laloku. Ve vstupních odběrech bylo CRP 235 mg/l, prokalcitonin 14,23 µg/l, Leu 26,6 tis., neutrofilie s posunem doleva, 31 % neutrofilních tyčů, 4 % metamyelocytů a 1 % myelocytů. Zavedena léčba Zinacef i.v., přechodně kortikoidy i.v. a další symptomatická léčba. Sérologie na mykoplasmata a chlamydie byla negativní, v moči byl prokázán antigen *Streptococcus pneumoniae*. Stav pacienta se rychle zlepšoval, febrilie ustoupily. Pátý den však došlo ke zhoršení, znovu horečky, leukocytóza 15 tis., CRP 19 mg/l, prokalcitonin 0,93 ng/l; rozvoj průjmů s příměsí krve, kultivačně stolice negativní, byl ale prokázán antigen i toxin CD. Byl vysazen Zinacef a podán Prokain-Penicilin, k léčbě klostridiové enterokolitidy přidán Entizol p.o. Chlapec byl do týdne bez obtíží, afebrilní, stolice měl zahuštěné, bez patologické příměsí, sice pozitivní antigen CD ve stolici, ale toxin již nebyl prokázán. Poslechový nález na plicích i nález na rtg regredoval, byly popsány jen postinfiltrovací změny vpravo. Následně 14. den hospitalizace byl chlapec propuštěn do ambulantní péče, v medikaci ještě ponechán Entizol, Enterol, dále dieta s omezením

tuků a sladkého mléka. Při kontrole v gastroenterologické poradně za týden po propuštění pacient znovu pokašlával, měl zvýšené teploty, řídkší stolice asi 4x denně, bez příměsí, toxin CD byl negativní. Za další týden byl u něho znovu poslechový nález chrupek vpravo na plicích. Chlapec byl odeslán k přijetí na dětské oddělení. Na rtg snímku nebyla infiltrace prokázána, v krvi jen mírné známky zánětu, antibiotika nebyla zavedena a počínající bronchopneumonie byla zvládnuta symptomaticky. Entizol byl vysazen, ponechána jen probiotika. Při kontrole za 4 měsíce byl chlapec bez potíží.

Závěr

Obě kazuistiky popisují těžce probíhající pneumonii, která je po počátečním zlepšení stavu komplikována klostridiovou enterokolitidou. Pokud je léčba antibiotiky provázena průjmem, je nutno i u dětských pacientů pomyšlet na tuto etiologii. Léčba CDAD může být protrahovaná, poměrně časté jsou relapsy.

Literatura

1. Aberra F. Clostridium Difficile Colitis: Differential Diagnoses & Workup/online/. University of Pennsylvania School of Medicine: Aktualizace březen 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/186458-overview>.
2. Howard B, Keiser JF. Clinical Pathogenic Microbiology. St. Louis: Mosby 1994: 416–418.
3. Beneš J, Vacek V. Postantibiotická pseudomembranózní kolitida: Mýty a skutečnost. Praktický lékař 1995; 75(11): 504–510.
4. McCulloch J. Management of Clostridium difficile, Health Protection Agency/online/: listopad 2009. <http://www.southcentral.nhs.uk/document_store/11654214452_c-difficile_.pdf>.
5. Vojtilová L, Husa P, Svoboda R. Kolitida vyvolaná Clostridium difficile – rizikové faktory, hypervirulentní kmen a nové terapeutické možnosti. Česká a Slovenská Gastroenterologie a Hepatologie 2009; 63(4): 180–185.
6. Matějková J, Nyč O, Melter O. Zkušenosti s využitím nových testů v diagnostice Clostridium difficile. Klinická mikrobiologie a infekční lékařství 2010; 16(3): 90–93.
7. Wren M. Clostridium difficile: Toxin testing alone is not enough. Biomedical scientist. Aug 2008: 689–691.
8. Nyč O. Přístupy k léčbě střevních infekcí vyvolaných Clostridium difficile. Klinická mikrobiologie a infekční lékařství 2010; 16(3): 93–96.

Článek doručen redakci: 17. 5. 2011

Článek přijat k publikaci: 22. 9. 2011

MUDr. Irena Baroňová

Dětské oddělení

Uherskohradištská nemocnice, a.s.

J. E. Purkyně 365, 686 68 Uherské Hradiště
baronovai@seznam.cz