

گزارش یک مورد بیمار مسن مبتلا به اسهال: کولیت سودوممبرانوس

احمد حرمتی^۱، محمدرضا قدیر^۱، سیدسعید سرکشیکیان^۱، مهدی پزشکی مدرس^۲، فائزه عالمی^{۳*}، مهدیه قدوسی^۲

چکیده

زمینه و هدف: کولیت سودوممبرانوس، فرم پیشرفته‌ای از عفونت باکتریایی دیفیسیل است که پس از کلونیزاسیون در روده با تولید دو نوع توکسین A و B موجب تخریب سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود. اسهال، شایع‌ترین تظاهر بالینی ایجادشده باکتریایی دیفیسیل بوده که در این موارد تقریباً هرگز مدفوع به صورت ماکروسکوپی خون دیده نمی‌شود. مواجهه با آنتی‌بیوتیک‌ها، ریسک فاکتور اصلی ایجاد این عفونت است و به‌طور ویژه با داروهایی نظیر آمپی‌سیلین، کلیندامایسین و سفالوسپورین‌های نسل ۲ و ۳ نظیر سفتریاکسون، سفوروکسیم و سفتازیدیم ارتباط دارد. جهت تأیید تشخیص عفونت، از سنجش توکسین‌های ارگانیزم در مدفوع به روش جداسازی ارگانیزم توسط PCR، همچنین مشاهده غشاهای کاذب در کولونوسکوپی کمک گرفته می‌شود. در این مقاله به بررسی گزارش یک مورد بیمار مسن مبتلا به اسهال (کولیت سودوممبرانوس) پرداخته شده است.

معرفی مورد: بیمار آقای ۸۵ ساله‌ای است که با علائم ضعف و بی‌حالی، تب و لرز و سرفه‌های غیرپروداکتیو با تشخیص پنومونی تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار گرفت و در سیر درمان دچار اسهال حجیم آبکی شد. یافته‌های کولونوسکوپی، همچنین آزمایشگاهی، نشان‌دهنده عفونت باکتریایی دیفیسیل بود.

کلیدواژه‌ها: کولیت سودوممبرانوس؛ اسهال؛ انتروکولیت با غشای کاذب.

^۱مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

^۲دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

^۳دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

فائزه عالمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

faezeh.alemi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۵/۲۱

تاریخ پذیرش: ۹۴/۷/۲۰

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Hormati A, Ghadir MR, Sarkeshikian SS, Pezeshki Modarres M, Alemi F, Ghoddoosi M. A report of a patient with diarrhea: Pseudomembranous colitis. Qom Univ Med Sci J 2016;10(1):86-91.

مقدمه

عفونت با کلوستریدیوم دیفیسیل (*C. difficile*) یکی از مشکلات عمده سلامت عمومی است. اگرچه طی سالهای اخیر، تغییرات چشمگیری در تشخیص و درمان این عفونت پدید آمده و بروز آن نه تنها در مراکز ارائه دهنده خدمات بهداشتی؛ بلکه در سطح جامعه افزایش داشته است (۱). کلوستریدیوم دیفیسیل یک باسیل گرم مثبت بی‌هوازی اجباری است که اسپورهای آن به‌وفور در طبیعت یافت می‌شوند. اسپورهای کلوستریدیوم دیفیسیل خورده شده و در قسمت‌های انتهایی روده، کلونیزه و تکثیر می‌شوند. این ارگانیسم با تولید دو نوع توکسین A و B، آغازگر پروسه تخریب سد سلول‌های اپی‌تلیال، اسهال و ایجاد غشای کاذب می‌باشد (۲).

کولیت سودوممبرانوس، فرم پیشرفته‌ای از عفونت با کلوستریدیوم دیفیسیل بوده که تنها در کولونوسکوپي ۵۰٪ بیماران مبتلا به اسهال که کشت و یا توکسین مثبت کلوستریدیوم دیفیسیل داشته‌اند مشاهده می‌شود (۲). غشاهای کاذب در کولیت سودوممبرانوس، به‌صورت پلاک‌های زرد - سفید و به ابعاد ۲-۱ میلی‌متر ظاهر می‌شوند. معمولاً درگیری در تمام کولون مشاهده می‌گردد، ولی در ۱۰٪ بیماران ممکن است رکتوم درگیر نباشد (۲). اسهال، شایع‌ترین تظاهر بالینی ایجادشده توسط کلوستریدیوم دیفیسیل بوده و در این موارد تقریباً هرگز مدفوع به‌صورت ماکروسکوپی خونی دیده نمی‌شود. مواجهه با آنتی‌بیوتیک‌ها، ریسک فاکتور اصلی برای عفونت با کلوستریدیوم دیفیسیل است (۳). عفونت با این ارگانیسم در موارد زیادی نادیده گرفته می‌شود که ناشی از عدم وجود تست‌های حساس برای تشخیص این عفونت و از آن مهم‌تر عدم وجود شک بالینی است و مورد اخیر در موارد اکتسابی از جامعه بیشتر دیده شده است (۴).

شرح مورد

بیمار آقای ۸۵ ساله‌ای است که با ضعف، بی‌حالی و تب و لرز از یک‌هفته قبل از مراجعه، با سرفه‌های پروداکتیو به بیمارستان مراجعه کرده بود. بیمار از یک‌ماه قبل از بستری اخیر؛ علائم تب و لرز، سرفه، خلط و دیس‌پنه را داشت و پیش از این نیز ۲ مرتبه بستری شده بود که تحت درمان آنتی‌بیوتیکی با سفتریاکسون و

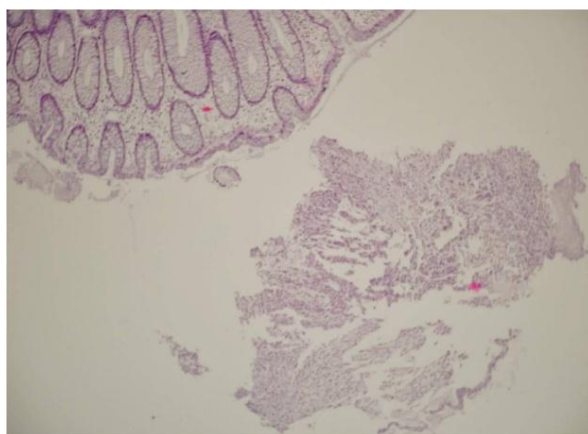
سپس ایمی‌پنم قرار گرفته، ولی بهبودی کامل حاصل نشده بود. بیمار در تاریخ ۹۴/۱/۲۲ با توصیه به مصرف آموکسی‌سیلین ترخیص و در تاریخ ۹۴/۲/۱ به دلیل عدم بهبودی و تشدید علائم، مجدداً بستری شده بود.

در معاینات بالینی بیمار، درجه حرارت زیربانی، ۳۹/۱ درجه سانتیگراد؛ ضربان نبض، ۱۲۴ در دقیقه و فشار خون، ۱۴۸/۹۰ میلی‌متر جیوه را نشان داد. در معاینه حلق، اریتم مشاهده نشد و لنفادنوپاتی سرویکال نیز تشخیص داده نشد. صداهای قلبی بیمار نرمال بود و در سمع ریه‌ها، کراکل خشن در قاعده ریه راست، سمع می‌شد. شکم بیمار نرم و در لمس حساسیت وجود نداشت. ارگانومگالی نیز دیده نشد. مطالعات اولیه آزمایشگاهی در هنگام پذیرش بیمار، لکوسیتوز ۲۰۴۰۰ عدد در میکرولیتر را نشان داد. ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) در ساعت اول برابر با ۵۶ و در سایر بررسی‌های آزمایشگاهی بیمار، طبیعی بود. در گرافی قفسه سینه بیمار، یافته‌ای به‌نفع پنومونی لوپار مشاهده نشد. بیمار با تشخیص پنومونی باکتریال و با توجه به تب بالا، تاکی‌کاردی و لکوسیتوز، بستری و تحت درمان آنتی‌بیوتیک با سفتریاکسون قرار گرفت. در سیر درمان پنومونی، بیمار دچار اسهال حجیم آبکی و غیرخونی با دفعات دفع ۶-۵ مرتبه در ۲۴ ساعت شد. اسهال بیمار به درمان با لوپرامید پاسخ نداد و جهت بررسی بیشتر پس از مشاوره با گاستروانترولوژیست، بیمار تحت کولونوسکوپي قرار گرفت و در کولونوسکوپي بیمار، درگیری وسیع کولون با غشاهای کاذب زردرنگ مشاهده گردید (شکل شماره ۱-۳)، لذا نمونه‌برداری از قسمت‌های درگیر صورت گرفت. در آزمایش مدفوع بیمار، گلبول سفید فراوان و گلبول قرمز بین ۱-۰ عدد در هر فیلد میکروسکوپی با قدرت بالا گزارش شد. ضمن ارسال نمونه مدفوع بیمار جهت سنجش توکسین A و B کلوستریدیوم دیفیسیل، بیمار تحت درمان با آمپول مترونیدازول (دوز ۵۰۰ میلی‌گرم) هر ۸ ساعت به‌صورت وریدی و با توجه به لکوسیتوز بالای ۲۰۰۰۰ عدد در هر میکرولیتر، آمپول ونکومايسين (دوز ۱۲۵ میلی‌گرم) هر ۶ ساعت به‌صورت خوراکی قرار گرفت. با شروع درمان، علائم بیمار به‌طور چشمگیری بهبود یافت. در نهایت، نتایج بررسی‌های آزمایشگاهی، درگیری با کلوستریدیوم دیفیسیل را اثبات کرد.

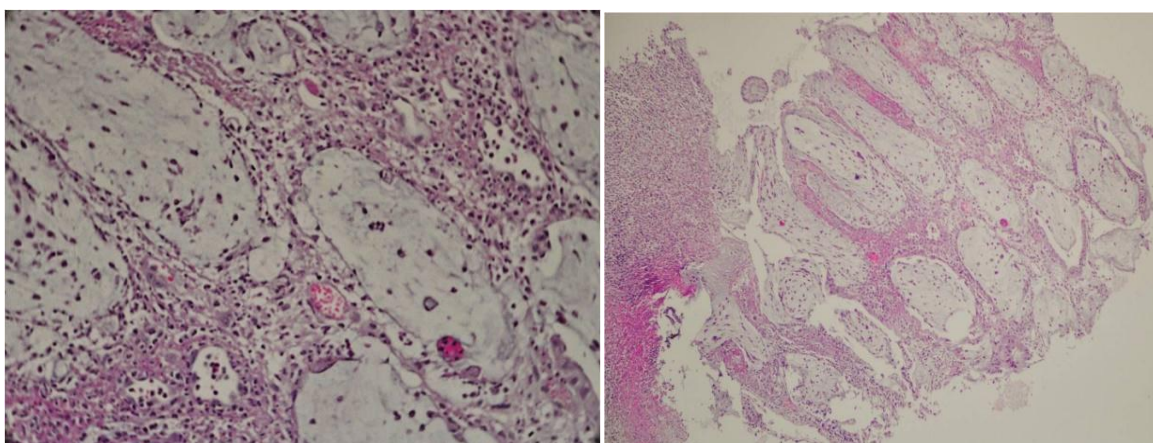
آزمایش مدفوع پس از بهبود علائم، نرمال شد.



شکل شماره ۱: تصویر کولونوسکوپی بیمار



شکل شماره ۲: مخاط کولون که با اگزودای موکوپروولانت (غشای کاذب) پوشیده شده است.



شکل شماره ۳: اگزوداهای موکوپروولانت (غشای کاذب).

بحث

عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل، علت اصلی اسهال اکتسابی از بیمارستان در کشورهای توسعه یافته است. با این وجود، موارد زیادی از عفونت با این ارگانیسم قابل تشخیص نیست که از علل مهم آن، عدم وجود شک بالینی می باشد (۵،۴).

از جمله عوامل خطر اصلی برای ایجاد این عفونت، مواجهه با آنتی بیوتیک است. کلیندامایسین، آمپی سیلین و سفالوسپورین ها، اولین آنتی بیوتیک هایی هستند که با ایجاد عفونت کلستریدیوم دیفیسیل ارتباط دارند. سفالوسپورین های نسل ۲ و ۳، به ویژه سفوتاکسیم، سفتریاکسون، سفوروکسیم و سفنازیدیم نیز به طور شایعی باعث ایجاد چنین شرایطی می شوند (۲). همچنین درمان طولانی مدت با مهارکننده های پمپ پروتون می تواند به عنوان عامل ایجادکننده عفونت های روده ای از جمله عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل مطرح باشد و بیماران تحت درمان با این گروه دارویی، به طور طولانی مدت در صورت ایجاد اسهال باید از نظر ابتلا به عفونت کلستریدیوم دیفیسیل مورد بررسی قرار گیرند (۶). عواملی بجز مواجهه آنتی بیوتیکی مانند سن بالای ۶۵ سال، بستری اخیر در بیمارستان، سابقه عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل، بدخیمی ها، CRF، استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و بستری در ICU با عفونت کلستریدیوم دیفیسیل ارتباط دارند (۷). تشخیص عفونت کلستریدیوم دیفیسیل براساس ترکیب نشانگرهای بالینی اسهال (بیش از ۳ بار دفع مدفوع آبکی در ۲۴ ساعت و برای مدت بیش از ۲ روز) بدون توجه دیگر، همچنین یافته های پاراکلینیک شامل شناسایی توکسین A و B در مدفوع و یا شناسایی کلستریدیوم دیفیسیل توکسیکوژنیک توسط PCR و یا مشاهده سودوممبران ها در کولونوسکوپی انجام می گیرد (۲). عفونت کلستریدیوم دیفیسیل از نظر شدت، از خفیف تا برق آسا طبقه بندی می شود که این طبقه بندی براساس سیستم نمره دهی زیر می باشد:

۱- امتیاز برای هر کدام از موارد: سن بالاتر از ۶۰ سال، درجه حرارت بیش از ۳۸/۳ درجه سانتیگراد، آلبومین سرم کمتر از ۲/۵ میلی گرم در دسی لیتر و شمارش گلبول های سفید بیشتر از ۱۵۰۰۰ عدد در میلی متر مکعب؛

۲- امتیاز برای شواهد کولیت سودوممبرانوس در

کولونوسکوپی یا بیماران تحت درمان در ICU:

بیمارانی که در این سیستم، ۲ و یا بیشتر امتیاز می گیرند به عنوان عفونت شدید در نظر گرفته می شوند. در موارد عفونت شدید، همچون مورد معرفی شده در این مقاله، رژیم درمانی استاندارد، ونکومایسین به تنهایی و یا در ترکیب با مترونیدازول است (۸).

از آنجا که واکنش های مثری علیه کلستریدیوم دیفیسیل وجود ندارد، لذا برای پیشگیری از گسترش عفونت، بر استفاده محدود از آنتی بیوتیک ها، پیشگیری از آلودگی وسایل و امکانات بهداشتی، همچنین پروبیوتیک ها تأکید شده است (۹). به حداقل رساندن استفاده از آنتی بیوتیک ها در بیماران بستری، به طور مثری میزان ابتلا به عفونت کلستریدیوم دیفیسیل را کاهش می دهد. محدود کردن استفاده از سفتریاکسون و سیپروفلوکساسین در کنار آموزش، میزان عفونت در یک بیمارستان ۴۵۰ تختخوابی در اسکاتلند را تا ۷۷٪ کاهش داد (۹). ارگانیسم های شناخته شده تحت عنوان پروبیوتیک، دارای ویژگی هایی هستند که ممکن است باعث جایگزینی فلور طبیعی دستگاه گوارش و در نتیجه پیشگیری از اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل شوند. با این وجود، علی رغم مطالعات بالینی متعدد، شواهدی که نشان دهند پروبیوتیک ها در پیشگیری از اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل مؤثر هستند، ضعیف می باشد (۱۰). در یک مطالعه گسترده که به بررسی تأثیر پروبیوتیک ها با دوز بالا بر پیشگیری از اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل پرداخته بود، شواهد واضحی از تأثیر این داروها به دست نیامد. بنابراین، هنوز نقش مؤثر این عوامل مشخص نشده است (۱۰).

مترونیدازول و ونکومایسین از سال ۱۹۷۰، دو داروی اصلی در درمان عفونت کلستریدیوم دیفیسیل بوده اند و با وجود استفاده آنها در میلیون ها بیمار، مقاومت قابل توجه بالینی نسبت به هیچ کدام مشاهده نشده است (۹). در درمان عفونت های شدید، مصرف ونکومایسین ترجیح داده می شود، ولی در عفونت های خفیف تا متوسط، تفاوتی بین این دو دارو وجود ندارد (۹). در سال ۲۰۱۱، داروی Fidaxomicin برای درمان عفونت کلستریدیوم دیفیسیل توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تأیید شد.

با توجه به اینکه گروهی از بیماران بستری و در معرض خطر ممکن است با کلستریدیوم دیفیسیل کلونیزه شوند، لذا آزمایش از نظر ابتلا به کلستریدیوم دیفیسیل و درمان در بیمارانی که اسهال ندارند، توصیه نمی‌شود (۹). همچنین آزمایش مجدد پس از درمان، نقشی در تأیید ریشه‌کنی ندارد؛ زیرا در بسیاری از بیمارانی که به‌طور موفق درمان شده‌اند، تا هفته‌ها و یا ماه‌ها پس از بهبود علائم، تست‌ها مثبت باقی می‌مانند که در این گروه، درمان بیشتر نه مورد نیاز و نه مؤثر است (۸). در نهایت، در کنار شک بالینی، آزمایش از نظر عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل باید محدود به بیمارانی شود که علامت بالینی اسهال در آنها وجود دارد (۹).

در مطالعات بالینی انجام‌شده میزان بهبودی عفونت حاد، با دو داروی Fidaxomicin و ونکومایسین تقریباً برابر بود. به‌علاوه، ریسک عود در بیماران تحت درمان با Fidaxomicin، کمتر گزارش شده است (۹).
 اخیراً پیوند میکروبیال مدفوع (Fecal Microbial Transplant, FMT) که به‌صورت Enema در بیماران با عود CDI بیش از ۳ مرتبه انجام می‌گیرد، به‌عنوان جدیدترین راهکار درمانی معرفی شده است (۸).

References:

- Marra F, Ng K. Controversies around epidemiology, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Drugs* 2015;75(10):1095-118.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, 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):431-55.
- Brown K, Valenta K, Fisman D, Simor A, Daneman N. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med* 2015;175(4):626-33.
- Alcalá L, Reigadas E, Marín M, Martín A, Catalán P, Bouza E; et al. Impact of clinical awareness and diagnostic tests on the underdiagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(8):1515-25.
- Reigadas E, Alcalá L, Marín M, Burillo A, Muñoz P, Bouza E. Missed diagnosis of *Clostridium difficile* infection; a prospective evaluation of unselected stool samples. *J Infect* 2015;70(3):264-72.
- Parikh N, Howden CW. The safety of drugs used in acid-related disorders and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39(3):529-42.
- vanWerkhoven CH, van der Tempel J, Jajou R, Thijsen SF, Diepersloot RJ, et al. Identification of patients at high risk for *Clostridium difficile* infection: Development and validation of a risk prediction model in hospitalized patients treated with antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(8):786.e1-8.
- Jang MO, An JH, Jung SI, Park KH. Refractory *Clostridium difficile* infection cured with fecal microbiota transplantation in vancomycin-resistant enterococcus colonized patient. *Intest Res* 2015;13(1):80-4.
- Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015;327(16):1539-4.
- Allen SJ. The potential of probiotics to prevent *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29(1):135-44.

A Report of a patient with Diarrhea: Pseudomembranous Colitis

**Ahmad Hormati¹, Mohammad Reza Ghadir¹, Seyed Saeed Sarkeshikian¹, Mahdi Pezeshki Modarres²,
Faezeh Alemi^{3*}, Mahdieh Ghoddoosi²**

¹Gastroenterology & Hepatology Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

²Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

³Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

***Corresponding Author:**
Faezeh Alemi, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

Email:
faezeh.alemi@gmail.com

Received: 12 Aug, 2015

Accepted: 12 Oct, 2015

Abstract

Background and Objectives: Pseudomembranous colitis is an advanced form of infection with clostridium difficile, which damage epithelial cells following colonization in the intestine and production of toxins A and B. Diarrhea is the most common clinical manifestation caused by *C. difficile*, which in these cases, blood is never observed macroscopically in the stool. Antibiotic exposure is the main risk factor for this infection and is especially associated with ampicillin, clindamycine, and 2nd and 3rd generation cephalosporins, such as ceftriaxone, cefotaxime, and ceftazidime. To confirm the diagnosis of infection, assessment of the microorganism toxins in the stool by PCR as well as observation of pseudomembrane in colonoscopy, was performed. In this article, a case of an old patient with diarrhea (pseudomembranous colitis) was presented in this article.

Case Report: The patient is an 85-year-old man with signs of weakness, fatigue, fever and chills, and non-productive cough and diagnosis of pneumonia underwent antibiotic therapy, and in the course of treatment, he demonstrated massive watery diarrhea. Laboratory colonoscopy findings was indicative of infection with *C. difficile*.

Keywords: Clostridium difficile; Enterocolitis; Pseudomembranous; Diarrhea; Enterocolitis, Pseudomembranous.