

## ТОКСИЧНИ МЕГАКОЛОН ПОВЕЗАН СА CLOSTRIDIUM DIFFICILE ИНФЕКЦИЈОМ – ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Ивана Раковић<sup>1,3</sup>, Андриана Букоњић<sup>2</sup>, Сара Петровић<sup>1,3</sup>, Софија Секулић<sup>1</sup>, Александра Илић<sup>4</sup>, Биљана Поповска Јовичић<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Универзитет у Крагујевцу, Србија, Факултет медицинских наука, Катедра за инфективне болести

<sup>2</sup>Универзитет у Крагујевцу, Србија, Факултет медицинских наука, Катедра за фармацију

<sup>3</sup>Клиника за инфективне болести, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац

<sup>4</sup>Висока медицинска школа струковних студија Ћуприја, Ћуприја

## TOXIC MEGACOLON ASSOCIATED WITH CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION – A CASE STUDY

Ivana Rakovic<sup>1,3</sup>, Andriana Bukonjic<sup>2</sup>, Sara Petrovic<sup>1,3</sup>, Sofija Sekulic<sup>1</sup>, Aleksandra Ilic<sup>4</sup>, Biljana Popovska Jovicic<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Department of Infectious diseases

<sup>2</sup>University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Department of Pharmacy

<sup>3</sup>Infectious Disease Clinic, Clinical Centre Kragujevac, Kragujevac, Serbia

<sup>4</sup>College of Nursing Cuprija, Cuprija, Serbia

### САЖЕТАК

Појава хиперваријабилних сојева бактерија и нерационална примена антибиотика једни су од главних узрока пораста учесталости *Clostridium difficile* инфекције. Најтежа компликација клостридијалне инфекције јесте токсични мегаколон који бележи инциденцу од 0,4% до 3% случајева.

У раду смо приказали пацијенткињу од 56 година која је хоспитализована у Инфективној клиници у Крагујевцу, четвртог дана болести, због бола у стомаку, мучнине, повраћања и ретких столица. Пацијенткиња је претходно била хоспитализована 22 дана у Клиници за пулмологију, где је због обостране упале плућа третирана комбинованом антибиотском терапијом. У лабораторијским анализама забележене су повишене вредности леукоцита (WBC 50,4 x 10<sup>9</sup>/L), азотних материја (уреа: 15,4 mmol/l, креатинин: 328 mmol/l) и Ц реактивног протеина (CRP: 221,2 mg/L), док су вредности албумина биле снижене (16 g/l). Столица је била позитивна на *Clostridium difficile*. Компјутеризованом томографијом је визуализовано дифузно задебљање зида колоне, нарочито асцендентног, уз повећање дензитета перитонеума и присуство слободне течности. Упркос примени ерадикационе антибиотске (amp. Vankomycin 125 mg / 6 h per os, amp. Orvagyl 500 mg / 8 h iv), супституционе и симптоматске терапије, као и мултидисциплинарном приступу, пацијенткиња је преминула трећег дана од дана хоспитализације.

Препознавање фактора ризика за настанак клостридијалне инфекције, праћење клиничког тока болести, примена адекватне медикаментозне терапије и рана хируршка интервенција у случају развоја компликација могу смањити стопу морбидитета и морталитета од ове инфекције.

**КЉУЧНЕ РЕЧИ:** дијареја, *Clostridium difficile*, токсични мегаколон

### УВОД

Појава хиперваријабилних сојева бактерија и нерационална примена антибиотика једни су од главних узрока пораста учесталости *Clostridium difficile* инфекције широм света (1). Препознавање симптома инфекције и рана дијагностика веома су значајни за спречавање могућих компликација (2).

### ABSTRACT

Hyper virulent bacterial strain and irrational antibiotics use are among main causes of incidence increase in *Clostridium difficile* infection. The most difficult complication of clostridia infection is toxic megacolon with the incidence of 0.4 – 3 % of cases.

The study shows a female 56-year-old patient hospitalized at Infectious Disease Clinic in Kragujevac, on the fourth day of the disease, with stomach ache, nausea, vomiting and diarrhea. The patient was previously hospitalized at Pulmonary Clinic for twenty-two days where she had been treated for pneumonia with combined antibiotic therapy. Laboratory analyses showed increased levels of leucocytes (WBC 50.4x10<sup>9</sup>/L), nitrates (urea: 15.4 mmol/l, creatinine: 328 mmol/L) and C-reactive proteins (CRP: 221.2 mg/L), while albumin levels were decreased (16 g/L). Stool was positive on *Clostridium difficile*. Computerized tomography (CT) was used to visualize diffuse thickening of colon's wall, especially ascendant, with peritoneum density increase and the presence of free liquid. Despite eradication antibiotic (amp. Vankomycin 125mg/6h per os, amp. Orvagyl 500mg/8h iv), substitution and symptomatic therapy, as well as multidisciplinary approach, the patient passed away on the third day of hospitalization.

Recognizing risk factors for clostridia infection onset, monitoring clinical course of the disease, adequate medicament therapy, and early surgical intervention due to complications can lead to lower morbidity and mortality infection rates.

**KEY WORDS:** diarrhea, *Clostridium difficile*, toxic megacolon

Једна од најтежих компликација клостридијалне инфекције јесте токсични мегаколон, акутно запаљење код ког тешка трансмурална упала може да изазове дилатацију колоне, па чак и његову перфорацију. Овај коморбидитет се јавља код 0,4–3% случајева, а терапијски приступ се заснива на примени медикаментозне терапије и/или на хируршкој интервенцији (2,3). Резултати досадашњих истраживања показали су да смртност пацијената са токсичним мегаколоном износи од 38% до чак 80% (4, 5).

## ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Пацијенткиња старости 56 година због болова у стомаку, мучнине, повраћања и ретких столица хоспитализована је у Клиници за инфективне болести, четвртог дана од појаве наведених симптома. У анамнези и медицинској документацији наводи се да је претходно била хоспитализована 22 дана у Клиници за пулмологију, где је због обостране упале плућа третирана комбинованом антибиотском терапијом (табела 1). Алергична је на пеницилин.

Табела 1. Антибиотска терапија на Клиници за пулмологију

| Антибиотик        | Доза          | Дужина примене терапије |
|-------------------|---------------|-------------------------|
| Nemomycin (amp.)  | 500 mg / 12 h | 5 дана                  |
| Vankomycin (amp.) | 1 g / 12 h    | 9 дана                  |
| Meronom (amp.)    | 1 g / 8 h     | 9 дана                  |
| Levomax (amp.)    | 500 mg / 24 h | 8 дана                  |
| Amikacin (amp.)   | 500 mg / 24 h | 8 дана                  |

На пријему је пацијенткиња била у тешком општем стању, бледа, дехидрирана, хемодинамски нестабилна, афебрилна, немерљиве тензије, тахикардична (123/мин.), са сатурацијом 96%. Физикални преглед показао је да је абдомен изнад равни грудног коша, палпаторно дифузно болно осетљив, али без знакова перитонеалне иритације. Гасне анализе које су урађене на пријему указивале су на метаболичку ацидозу уз повишене вредности лактата (8 mmol/L). У лабораторијским анализама забележене су повишене вредности леукоцита (WBC 50,4x10<sup>9</sup>/L), азотних материја (уреа: 15,4 mmol/L, креатинин: 328 mmol/L) и Ц реактивног протеина (CRP: 221,2 mg/L), док су вредности албумина биле снижене (16 g/L). Преглед столице на токсине А и Б Clostridium difficile био је позитиван.

Ултразвучни преглед абдомена указао је на едематозни зид колона, уз присуство слободне течности. Дифузно задебљање усходног колона, измерено компјутеризованом томографијом (eng. Computed Tomography-CT), износило је 62,7 mm (слика 1).



Слика 1. СТ абдомена

Пацијенткиња је током хоспитализације третирана ерадикационом антибиотском терапијом (amp. Vankomycin 125 mg / 6 h per os, amp. Orvagyl 500 mg / 8 h iv) уз осталу супституциону и симптоматску терапију, али без клиничког побољшања.

Здравствено стање пацијенткиње се погоршало и трећег дана хоспитализације је интубирана и стављена на програм механичке вентилације. Регистровано је погоршање локалног налаза абдомена (изнад равни грудног коша, дистендиран, напет), а садржај евакуисан назогастричном сондом био је паретичан.

Лабораторијске анализе, које су понављане више пута у току дана, указивале су на пораст вредности биохуморалних маркера инфламације и развој мултиорганске дисфункције. Дошло је и до погоршања метаболичке ацидозе и пораста вредности лактата (15 mmol/L).

Упркос ординираној терапији и мултидисциплинарном приступу пацијенткиња је преминула трећег дана од дана хоспитализације.

## ДИСКУСИЈА

Код наше пацијенткиње први симптоми кластридијалне инфекције јавили су се након хоспитализације и примене комбиноване антибиотске терапије. Истраживања потврђују да су коморбидитетна стања и дуготрајна примена антибиотика, посебно оних широког спектра дејства, најзначајнији фактори ризика за развој инфекције (6). Пораст учесталости инфекције повезује се и с појавом вирулентих сојева (најчешће сој 027) (7, 8). Међутим, у нашем случају није било могуће одредити сој (риботип) Clostridium difficile PCR методом из техничких разлога (ниједна референтна установа у Србији није у могућности да детектује риботипове).

Дијагноза токсичног мегаколона постављена је на основу клиничке слике, радиографског и СТ налаза. Када је у питању радиографски налаз, подаци из клиничких студија су контрадикторни, неки користе > 5cm као граничну вредност (9), док друге студије наводе дистензију попречне осе дебелог црева преко 6 cm (10). У нашем случају била су задовољена оба критеријума. Осим повећања пречника колона, код пацијентата са токсичним мегаколоном на СТ налазу се уочава и периколична масна инфилтрација, задебљање зида дебелог црева, одсуство или поремећај хаустралних набора, присуство слободне течности (асцита) (9, 10).

Поједине клиничке студије су описале критеријуме који могу да укажу на развој компликација Clostridium difficile инфекције. Међу симптомима и знацима болести наводе се: пријем на одељење интензивне неге, нагли и одрживи пад артеријског крвног притиска са потребом примене вазопресорних лекова

или без ње, фебрилност, илеус или значајна абдоминална дистензија, промене менталног статуса, леукоцитоза ( $WBC \geq 35 \times 10^9/L$ ) или леукопенија ( $WBC < 2 \times 10^9/L$ ), серумска концентрација лактата  $> 2,2$  mmol/L и знаци инсуфицијенције више органа (11). Код наше пацијенткиње постојали су готово сви показатељи развоја компликација, осим фебрилности.

Пацијенткиња је током хоспитализације третирана протоколарном ерадикационом терапијом (12). Примена медикаментозне терапије може да превенира хируршку интервенцију у до 50% случајева (13). У случају неадекватног терапијског одговора саветује се колектомија, која, спроведена у раној фази, може да смањи стопу морталитета код пацијената са токсичним мегаколоном (14). Појава једног од следећих фактора: хипотензија која захтева вазопресорну терапију, клинички знаци сепсе и органске дисфункције, промене менталног статуса, повећање леукоцита изнад  $50 \times 10^9/L$ , концентрација лактата изнад 5 mmol/L, указује на неопходност хируршке интервенције (13, 15).

Иако су наведени критеријуми били испуњени, код наше пацијенткиње је одбачена могућност хируршке интервенције због изузетно лошег општег стања и неизвесног исхода.

Независни предиктори морталитета од токсичног мегаколоне јесу: старост пацијената (70 година и старији), леукоцитоза (вредности веће од  $35 \times 10^9/L$ ) или леукопенија (вредности мање од  $2 \times 10^9/L$ ), хипоалбуминемија (15 g/L), септички шок који захтева примену вазопресорних медикамената и респираторна инсуфицијенција (5, 14). Код наше пацијенткиње постојали су сви наведени предиктори сем старости.

## ЗАКЉУЧАК

Препознавање фактора ризика за настанак клостридијалне инфекције, нарочито међу хоспитализованим пацијентима, рана микробиолошка потврда инфекције, праћење клиничког тока болести, примена адекватне медикаментозне терапије и рана хируршка интервенција у случају развоја компликација (илеус, токсични мегаколон) могу смањити стопу морбидитета и морталитета од ове инфекције.

## СКРАЋЕНИЦЕ

СТ – компјутеризована томографија  
и.в. – интравенски

## ЛИТЕРАТУРА

1. Yu S, Abdelkarim A, Nawras A, et al. Fecal transplant for treatment of toxic megacolon associated with clostridium difficile colitis in a patient with duchenne muscular dystrophy. *Am J Ther* 2016; 23: e609–13.
2. Berman L, Carling T, Fitzgerald TN, et al. Defining surgical therapy for pseudomembranous colitis with toxic megacolon. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 476–80.
3. Earhart MM. The identification and treatment of toxic megacolon secondary to pseudomembranous colitis. *Dimens Crit Care Nurs* 2008; 27: 249–54.
4. Lamontagne F, Labbé AC, Haeck O, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant Clostridium difficile colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007; 245: 267–72.
5. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, et al. Fulminant Clostridium difficile colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg* 2009; 144: 433–9.
6. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ: Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 742–8.
7. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL et al. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 89–95.
8. Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1554–80.
9. Sayedy L, Kothari D, Richards R. Clostridium difficile associated toxic megacolon. *World J Gastroenterol* 2010; 2: 293–7.
10. Leifeld L, Kruis W. [Current management of toxic megacolon]. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 316–22.
11. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478–98.
12. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guide-lines 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: 431–55.
13. Carchman EH, Peitzman AB, Simmons RL, Zuckerbraun BS. The role of acute care surgery in the treatment of severe, complicated Clostridium difficile-associated disease. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 789–800.
14. Markelov A, Livert D, Kohli H. Predictors of fatal outcome after colectomy for fulminant Clostridium difficile Colitis: a 10-year experience. *Am Surg* 2011; 77: 977–80.
15. Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. Clostridium difficile: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities – a systematic review. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 223–32.