



## Clostridium difficile enfeksiyonuna eşlik eden protein kaybettiren enteropati olgusu

Protein-losing enteropathy associated with Clostridium difficile infection: A case report

● Gizem ADAN<sup>1</sup>, ● Nafiye URGANCI<sup>2</sup>, ● Ayşe Ayşim ÖZAĞARI<sup>3</sup>, ● Merve USTA<sup>1</sup>

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, <sup>2</sup>Çocuk Gastroenterohepatoloji Kliniği, <sup>3</sup>Patoloji Kliniği, İstanbul

**ÖZET** • Protein kaybettiren enteropati, plazma proteinlerinin lenfatik obstrüksiyon, sağ kalp basıncının arttığı kalp hastalıkları ve gastrointestinal sistemden kaybı ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Primer intestinal lenfanjiyektazi protein kaybettiren enteropatinin en sık nedeni olmakla birlikte Giardia intestinalis, Clostridium difficile gibi pek çok parazitik enfeksiyonlar, inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak, malignite, kardiyak hastalıklar ve kollajen doku hastalıklarının protein kaybettiren enteropatiye neden olduğu bilinmektedir. Clostridium difficile antibiyotik ilişkili kolitinin en önemli enfeksiyonlarından biri olup semptomatik ya da asemptomatik olabilir. Sulu ishal, karın ağrısı sık klinik bulgu iken bazı olgularda barsak duvarının enflamasyonu ve kolon lümeninin içerisine albümin sızması ile ilişkili olarak hipoalbuminemi ve ödem diğer klinik bulguları oluşturmaktadır. Bize antibiyotik kullanımı sonrası ishal, ödem kliniği ile başvuran, laboratuvar ve histopatolojik olarak lenfanjiyektazi ile uyumlu saptanan olgu, protein kaybettiren enteropati olarak değerlendirildi. Az sayıda literatürde Clostridium difficile enfeksiyonuna bağlı protein kaybettiren enteropati geliştiği bildirildiğinden bu olgu sunulmak istendi.

**Anahtar Kelimeler:** Protein kaybettiren enteropati, Clostridium difficile, alfa1 antitripsin, lenfanjiyektazi

**ABSTRACT** • Protein-losing enteropathy is a rare disease characterized by lymphatic obstruction, heart disease with increased right heart pressure, and loss of proteins through the gastrointestinal tract. Although primary intestinal lymphangiectasia is the most common cause of protein-losing enteropathy, many parasitic infections such as Giardia intestinalis, Clostridium difficile, inflammatory bowel diseases, celiac diseases, malignancies, cardiac diseases, and collagen tissue diseases cause protein-losing enteropathy. Clostridium difficile is one of the most important causes of antibiotic-associated colitis, and it can be either symptomatic or asymptomatic. Although watery diarrhea and abdominal pain are common clinical findings, in some cases, hypoalbuminemia and edema are other clinical findings associated with inflammation of the intestinal wall and albumin leakage into the lumen of the colon. The patient who presented to us with diarrhea and edema after using antibiotics, their case was found to be laboratory and histopathologically compatible with lymphangiectasia, and it was evaluated as protein-losing enteropathy. Here, we present this case because of the scant reports of protein-losing enteropathy caused by Clostridium difficile infection.

**Key Words:** Protein-losing enteropathy, Clostridium difficile, alpha1 antitrypsin, lymphangiectasia

### GİRİŞ

Protein kaybettiren enteropati (PKE), plazma proteinlerinin lenfatik obstrüksiyon, sağ kalp basıncının arttığı kalp hastalıkları ve gastrointestinal sistemden kaybı ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır (1). Sıklığı bilinmemektedir. Primer intestinal lenfanjiyektazi PKE'nin en sık nedeni ol-

makla birlikte Giardia intestinalis, Clostridium difficile (C. difficile) gibi pek çok parazitik enfeksiyonlar, inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak, malignite, kardiyak hastalıklar ve kollajen doku hastalıklarının PKE'ye neden olduğu bilinmektedir (2-5).

Tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olan antibiyotik ile ilişkili ishal olgularının %15 - 30'undan *C. difficile* sorumlu tutulmaktadır (6). *C. difficile* antibiyotik ilişkili kolitin en önemli enfeksiyonlarından biri olup semptomatik ya da asemptomatik olabilir. Sulu ishal, karın ağrısı sık klinik bulgu iken bazı olgularda barsak duvarının enflamasyonu ve kolon lümeninin içerisine albümin sızması ile ilişkili olarak hipoalbüminemi ve ödem diğer klinik bulguları oluşturmaktadır (7).

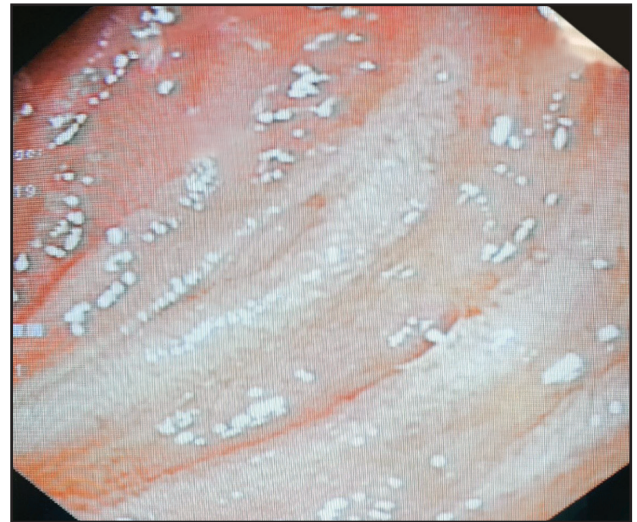
Az sayıda literatürde *C. difficile* enfeksiyonuna bağlı PKE geliştiği bildirildiğinden (4,5) bu olgu sunulmak istendi.

### OLGU SUNUMU

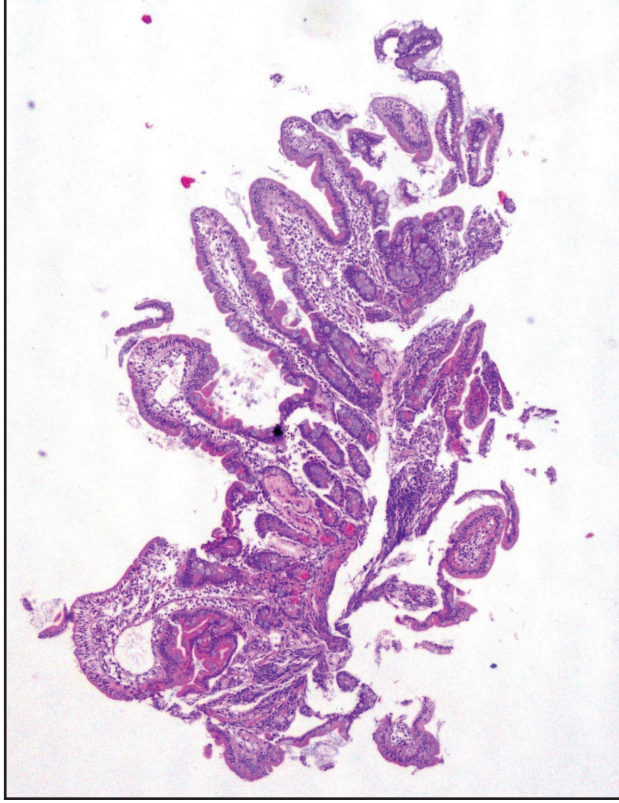
Dokuz aylık erkek çocuk (AÖ), ishal, ateş, burun akıntısı, göz çevresinde ve bacaklarda şişme yakınması ile getirildi. Öyküsünde üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile bir hafta önce ampisilin-sulbaktam tedavisi aldığı ve günde 7 - 8 kez bol sulu ishalden iki gün sonra göz kapaklarında ve bacaklarında şişmesinin olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde özellik olmayan çocuğun anne babası arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde boy 73 cm (50 - 75 persentil), kilosu 9.8 kg (50 - 75 persentil) genel durumu orta, ateş 37° C, kalp tepe atımı (KTA) 102 dk /ritmik, orofarenks hafif hiperemik, gözlerde periorbital, ayak bileklerinde ve bacaklarında basmakla gode bırakan ödem saptandı. Kardiyovasküler sistem, S1 - S2 doğal/ritmik, ek ses-üfürüm saptanmadı. Solunum sistemi tabii idi. Batın muayanesinde organomegali yok idi. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin: 10.1 g/dl, hematokrit %31, lökosit: 5080/mm<sup>3</sup>, lenfosit: 880 µl (1000 - 3000 µl), total protein: 2.9 g/dL, albümin: 1.5 g/dL, immünglobulin (Ig) G: 484 mg/L (2200 - 9000 mg/L), Ig A: 110 mg/L (80 - 800 mg/L), Ig M: 346 mg/L (350 - 1250 mg/L), kalsiyum: 8 mg/dl, ferritin: 9 ug/L, B12: 422 mg/dl, folik asit: 4.5 mg/dl bulundu. Serum elektrolit, üre, kreatinin, total lipid, kolesterol, karaciğer fonksiyon testleri, C3 komplemanı normal idi. Tam idrar incelemelerinin-

de proteinüri saptanmadı. Gaita mikroskopisinde bol lökosit, eritrosit tespit edildi. Giardia antijeni negatif saptanırken *C. difficile* toksin B pozitif bulundu. Dışkıda immüno-diffüzyon band yöntemi ile (Nor partigen, Behring Diagnostica, German) çalışılan alfa-1 antitripsin > 1800 g/gün (0 - 100) saptandı. Üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisinde bulbus ve duodenumda refle veren beyaz renkli atılmış pamuk görünümü saptandı (Resim 1). Histopatolojik incelemede "duodenum villöz yapılarının düzenli olduğu ancak epitel altında lenfatik damar yapılarında ektazi" gözlemlendi. Bu bulguların lenfanjektazi ile uyumlu olduğu görüldü (Resim 2 - 3). Olgu klinik ve histopatolojik olarak protein kaybettiren enteropati olarak değerlendirildi.

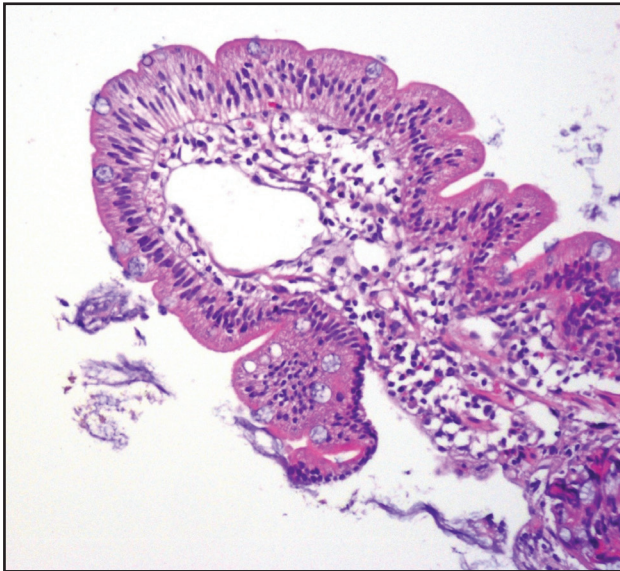
Hastaya IV sıvı, multivitamin desteği, metronidazol tedavisi (20 mg/kg/gün) verildi ve orta zincirli formula ile beslenmeye başlandı. İki kez albümin transfüzyonu yapıldı. Tedavinin onuncu gününde genel durumu iyileşip şikayetleri gerileyen hastanın lenfosit 1500, Ig G, A, M, E protein düzeyleri normal aralıkta, serum albümin düzeyi de 3 mg/dL ve *C. difficile* toksin B negatif saptandı. Halen sorunsuz olarak izlemimizdedir. Olgu sunumuyla ilgili olarak aileden yazılı onam alınmıştır.



**Resim 1** Üst GİS endoskopisinde duodenumda refle veren beyaz renkli atılmış pamuk görünümü.



**Resim 2** Duodenum biyopsisinde villuslar nispeten düzenli yapıda olup bazı villuslarda yüzey epitelin hemen altında ektazik lenfatik damarlar görülmektedir (Hematoksilen & Eozin x10).



**Resim 3** Lamina propriada genişlemiş lenfatik damar yapısı (H&E x20).

## TARTIŞMA

Protein kaybettiren enteropati, sindirim sisteminde mukozal erozyon, enflamasyon primer veya sekonder lenfanjiyektazi nedeniyle oluşan aşırı protein kaybıdır (1). Gelişmekte olan ülkelerde gastrointestinal sistemin parazitik infeksiyonlarına sık rastlanmaktadır. Parazitik enfeksiyonlardan biri olan *C. difficile* sağlıklı kişilerin %2 - 3'ünde, hastanede doğan çocukların kolon florasında %40 - 60 inaktif spor şeklinde bulunabilmektedir. İki yaş üstündeki çocukların ve erişkinlerin normal kolon florası *C. difficile* kolonizasyonunun engellenmesinde oldukça etkindir (8). *C. difficile* bakteri veya sporları ya asemptomatik kişilerden ya da özellikle el teması gibi çevresel etkenler ile bulaşabilmektedir. Oysa antibiyotik aracılıklı ishallerin %20'sinden, antibiyotik ilişkili kolitlerin %60 - 75'inden ve psödomembranöz kolitlerin %95'inden *C. difficile*'nin sorumlu olduğu bildirilmektedir (9). *C. difficile* enfeksiyonu özellikle ampicilin, amoksisilin, klindamisin, geniş spektrumlu sefalosporin veya florokinolon grubu antibiyotik ile ilişkili ishal gelişiminde önemli risk faktörlerinden birini oluşturmaktadır (6).

*C. difficile* ilişkili kolit patogenezinde ana neden, antibiyotiklerle kolonun normal bakteriyel florasının bozulması ve *C. difficile*'nin kolonize olmasıdır (8). *C. difficile* patojenik suşları, toksin A enterotoksin ve toksin B sitotoksin olmak üzere iki potent toksin oluşturur. Her iki toksin de insan kolon epitel hücrelerine bağlanır ve hasar verir. Kolon mukozasında inflamasyon ve psödomembranlar oluşur. Ancak duodenum mukozasına olan etkisi hakkında net bir bilgi olmamakla birlikte; bağırsak mukozasında gelişen enflamasyonun hücre bütünlüğünü değiştirerek mukoza geçirgenliğini artırması ve yüzeyel epitel kaybının bağırsak lümeninde protein kaçığına neden olması ve mukozal hasarın derecesi ile doğru orantılı olarak proteinden zengin sıvının epitelden kaçması olarak açıklanabilir. Etkene bağlı ishal genellikle antibiyotik



tedavisi başladıktan 4 - 9 gün sonra oluşmaktadır. Hastaların üçte birinde antibiyotik kesildikten sonra diyare başlar (8). Bizim olgumuzda da üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile verilen ampicilin - sulbaktam kullanımından bir hafta sonra antibiyotik ilişkili ishal (*C. difficile* enfeksiyonu) ve ardından da bacaklarında şişlik gelişmişti. Literatürde belirtildiği gibi *C. difficile* enfeksiyonunun kolon barsak duvarında enflamasyona yol açması sonucu kolon mukozası içerisine albümin sızarak hipoalbüminemi ve ödem ortaya çıkmaktadır. Nadiren bazı olgular plevral efüzyon veya asit ile de başvurabilirler (4,5,7).

Protein kaybeden gastroenteropati tanısı, alfa-1 antitripsin klerensindeki artışla konur. Alfa-1 antitripsin, karaciğerde sentezlenen bir glikoprotein olup albümininden daha yüksek bir moleküler ağırlığa sahiptir. Bağırsak lümenindeki proteoliz ve bozulmaya karşı dirençli olduğu için dışkıda bozulmadan atılır. Yüksek alfa-1 antitripsin klirensi, enteral protein kaybının arttığını gösterir (10).

Bizim olgumuzda da perorbital ve pretibial ödemin nedeni; gerek hipoalbüminemi, hipokalsemi, hipo-ferritinemi ve gaitada alfa-1 antitripsinin yüksek saptanması, gerek endoskopik incelemede duodenumda refle veren beyaz renkli atılmış pamuk görünümü ve histopatolojik lenfatik damar yapılarında ektazi gözlenmesi, *C. difficile* enfeksiyonu sonrası oluşan protein kaybettiren enteropati idi.

*C. difficile* enfeksiyonu tedavisinde ilk seçenek metronidazol olmakla birlikte antibiyotik kullanımı sorumlu etken ise antibiyotiğin kullanımına son verilmelidir. Ancak antibiyotik kullanılması gerekli ise klindamisin, sefalosporinler veya geniş spektrumlu penisilin dışı antibiyotikler tercih edilmelidir. Normal kolon florasının yeniden oluşumu *C. difficile* kolonizasyonunu engeller ve klinik iyileşmeye yardımcı olur (11). Ayrıca hipoproteinemi olan olgularda albümin infüzyonu, orta zincirden zengin, düşük yağlı ve protein içeren diyetle beslenme önerilmelidir (1,10).

Olgumuzda albümin düzeyi düşük olduğundan 2 kez albümin infüzyonu ve orta zincirli yağdan zengin formula ile beslenme önerileri ile metronidazol uygulandı. On gün sonra hastanın klinik bulguları düzeldi.

Büyüme ve gelişmesi yaşlarıyla uyumlu olan, malabsorbsiyon öyküsü olmayan, ishal ve vücudunda yaygın ödemle başvuran olgularda antibiyotik kullanım öyküsü sorgulanmalı, *C. difficile*'e bağı antibiyotik ilişkili kolitlerde, proteinüri saptanmadığı olgularda noninvaziv bir test ile gaitada alfa-1 antitripsin araştırılarak PKE akılda tutulmalıdır.

**Çıkar Çatışması ve Finans:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur. Bu çalışmaya finansal destek veren kaynak(lar) yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Weid der von YP. Lymphatic disorders. In: Walker WA, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, et al, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 6<sup>th</sup> ed. PMPH-USA; 2018:945-96.
2. Sullivan PB, Lunn PG, Northrop-Clewes CA, Farthing MJ. Parasitic infection of the gut and protein-losing enteropathy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;15:404-7.
3. Urganci N, Gulec SG, Kalyoncu D, Karaman S. Evaluation of paediatric patients with protein losing enteropathy a single centre experience. West Indian Med J 2013;62:186-9.
4. Dansinger ML, Johnson S, Jansen PC, et al. Protein-losing enteropathy is associated with *Clostridium difficile* diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. Clin Infect Dis 1996;22:932-7.
5. Rybolt AH, Bennett RG, Laughon BE, et al. Protein-losing enteropathy associated with *Clostridium difficile* infection. Lancet 1989;1:1353-5.
6. McCollum DL, Rodriguez JM. Detection, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:581-92.

7. Hookman P, Barkin JS. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1554-80.
8. Kelly CP, LaMont T. *Clostridium difficile* infection. *Annu Rev Med* 1998;49:375-90.
9. Côté GA, Buchman AL. Antibiotic-associated diarrhoea. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:361-72.
10. Landzberg BR, Pochapin MB. Protein-losing enteropathy and gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001;4:39-49.
11. Moyenuddin M, Williamson JC, Ohl CA. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: current strategies for diagnosis and therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:279-86.