

Καντιντίαση του παχέος εντέρου με διαρροϊκή συνδρομή

Φ. Καρασαββίδου¹, Γ. Γεωργίου¹, Δ. Κιρμιζής², Ν. Φλάρης¹, Γ. Βισβάρδης²,
Ε. Μπίμαση³, Ε. Αλεξόπουλος², Μ. Λεοντσίνη¹

¹ Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης

² Β' Μονάδα Τ.Ν., Α.Π.Θ.

³ Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης

Η καντιντίαση αποτελεί τη συχνότερη μυκητίαση σε ανοσοκατασταλμένους και σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Λοίμωξη του γαστρεντερικού σωλήνα τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται συχνότερα σε αυτούς τους ασθενείς, με κυριώτερη εντόπιση τον οισοφάγο και το στόμαχο. Αντίθετα, η εντόπιση στο παχύ έντερο με διαρροϊκή συνδρομή είναι σχετικά σπάνια.

Η περίπτωση μας αφορά ανοσοκατασταλμένη γυναίκα ηλικίας 70 ετών, με καντιντίαση του παχέος εντέρου σε έδαφος βαρέος νεφρωσικού συνδρόμου, λόγω μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας. Κατά τη διάρκεια της 20ήμερης νοσηλείας της για την αντιμετώπιση του νεφρωσικού συνδρόμου, διαγνώσθηκε λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος και της χορηγήθηκε αντιβιοτική αγωγή, την οποία συνέχισε και μετά την έξοδό της από το νοσοκομείο. Δέκα ημέρες αργότερα επανεισήχθη λόγω διαρροϊκού συνδρόμου

και συνοδού κοιλιακού άλγους, εξαιτίας των οποίων υποβλήθηκε σε κολονοσκόπηση και λήψη βιοψιών. Από την καλλιέργεια των κοπράνων απομονώθηκε ο μύκκας *Candida albicans*.

Η μικροσκοπική εξέταση των ιστοτεμαχίων έδειξε τμήματα βλεννογόνου παχέος εντέρου με εξελκώσεις, αιμορραγικές περιοχές και παρουσία μυκήτων, με μορφολογία συμβατή με *Candida*.

Η ασθενής κατά διάρκεια της δεύτερης νοσηλείας της, παρά τη λήψη αντιμυκητιασικής αγωγής, εμφάνισε σπυραιμία και απεβίωσε.

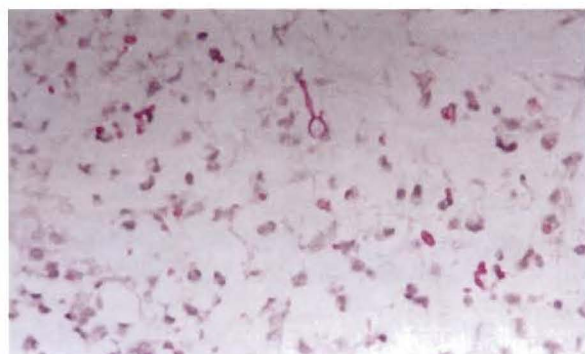
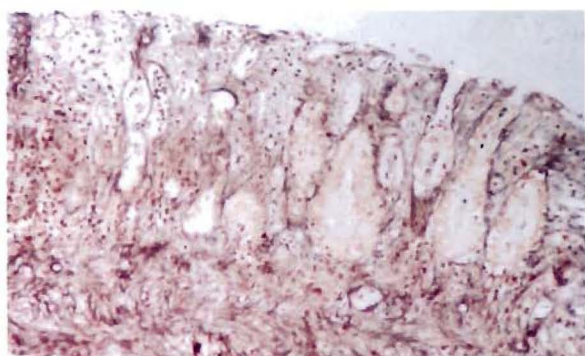
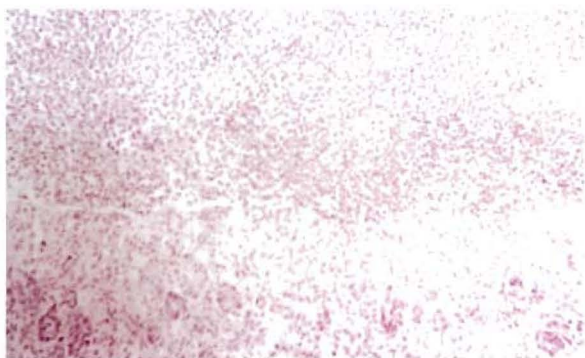
Στην περίπτωση ύπαρξης γαστρεντερικών συμπτωμάτων σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, η ενδοσκόπηση και η λήψη βιοψιών κρίνονται απαραίτητες, για την έγκαιρη διάγνωση της λοίμωξης και την αντιμετώπισή της.

Ιπποκράτεια 2000, 4 (4): 152-156

Η *Candida* αποτελεί συχνά απαντώμενο σαπρόφυτο του γαστρεντερικού σωλήνα. Έχει απομονωθεί στο 30% των καλλιέργειών από το στοματοφάρυγγα και στο 65% από καλλιέργειες κοπράνων, υγιών ατόμων. Γι' αυτό και η παρουσία της *Candida* στα κόπρανα υγιών ατόμων δεν θεωρείται παθολογικό εύρημα. Περιστασιακά ωστόσο, λόγω μεταβολής της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου ή άλλων παραγόντων είναι δυνατόν να πολλαπλασιαστεί και να καταστεί παθογόνο αίτιο¹.

Η καντιντίαση είναι η συχνότερη μυκητίαση που παρατηρείται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και σε καρκινοπαθείς και εμφανίζεται με τη

μορφή εντοπισμένης φλεγμονής, πολυοργανικής λοίμωξης ή σπυραιμίας¹. Η εντόπισή της στο γαστρεντερικό σύστημα τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται συχνότερα, αφ' ενός λόγω της ευρείας χρήσης των αντιβιοτικών και χημειοθεραπευτικών παραγόντων, αφ' ετέρου λόγω της παράτασης της ζωής των ανοσοκατασταλμένων και των ασθενών με κακή θρέψη². Συχνότερα εντοπίζεται στον οισοφάγο (64%) και το στόμαχο (41%) ενώ στο λεπτό και παχύ έντερο εντοπίζεται σε ποσοστά 20% και 2% αντίστοιχα³. Η διάρροια από *Candida* είναι σπάνια και ο μηχανισμός πρόκλησής της άγνωστος³.



Εικόνα 1. Η πρώτη βιοψία της ασθενούς.

A: Αιματοξυλίνη εωσίνη X 40. Παρατηρείται έντονη ατροφία των κρυπών του βλεννογόνου με απόπτωση του επιπολής επιθηλίου. Στην ελεύθερη επιφάνεια του βλεννογόνου (ανώτερω ήμισυ) παρατηρείται άφθονο εξιδρωματικό φλεγμονώδες υλικό.

B: Χρώση silver methenamide για βασικές μεμβράνες X 100. Στην χρώση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής η ατροφία των κρυπών και η απόπτωση του επιθηλίου.

Γ: Χρώση P.A.S για βλεννοπολυσαχαρίτες X 400. Στο εξίδρωμα παρατηρούνται σπόρια και ψευδοϋφές με μορφολογία συμβατή με candida. Μερικά από αυτά υφίστανται φαγοκυττάρωση από πολυμορφοπύρνη.

Παρουσιάζουμε περίπτωση μυκητίασης του παχέος εντέρου, με διαρροϊκή συνδρομή, σε ανοσοκατασταλμένη γυναίκα ηλικίας 70 ετών.

Το περιστατικό παρουσιάζεται λόγω της σπανιότητάς του καθώς επίσης και για να επισημανθεί η ιδιαίτερη προσοχή που πρέπει να δίνεται σε αυτούς τους ασθενείς, ώστε η διάγνωση να γίνεται έγκαιρα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Η περίπτωση μας αφορά γυναίκα ηλικίας 70 ετών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, χολολιθίαση και καρδιακή ανεπάρκεια. Η ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο μας με οιδήματα ανά σάρκα, λευκοματουρία (> 12 gr/24ωρο), υπολευκωματιναιμία και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού 2,4 mg/dl). Αντιμετώπιστηκε με διουρητικά (φουροσεμίδη και σπειρονολακτόνη) και ενδοφλέβια χορήγηση λευκοματινής για τη θεραπεία των εκτεταμένων οιδημάτων. Παράλληλα υποβλήθηκε σε 3 συνεδρίες υπερδιήθησης λόγω σχετικής αντοχής στη δράση των διουρητικών. Έγινε βιοψία νεφρού, η διάγνωση της οποίας ήταν μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα-οξεία διαμεσοσωληνιακή νεφρίτιδα, και ετέθη σε αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη 32mg/ημ. Ταυτόχρονα, και λόγω λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος χορηγήθηκε κεφουροξίμη, την οποία ελάμβανε κατά την 20ήμερη νοσηλεία της καθώς και μετά την έξοδό της από το νοσοκομείο. Δέκα ημέρες μετά, η ασθενής επανεισήχθη διότι εμφάνισε διαρροϊκό σύνδρομο με συνοδό κοιλιαλγία. Οι κενώσεις ήταν υδαρείς, 25 ημερησίως, κιτρινοφαινης χροιάς, χωρίς πρόσμιξη αίματος ή βλέννης.

Στην καλλιέργεια κοπράνων απομονώθηκε ο μύκητας candida albicans. Η δοκιμασία δημιουργίας βλαστικού σωλήνα (Germ tube) ήταν θετική.

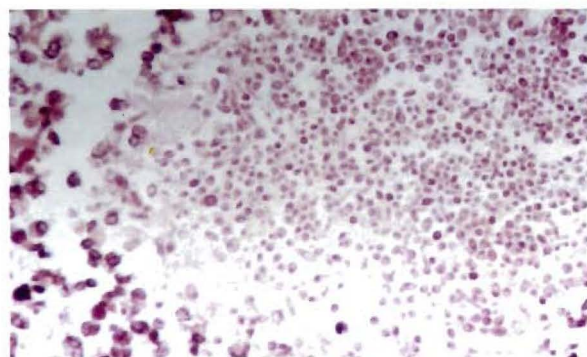
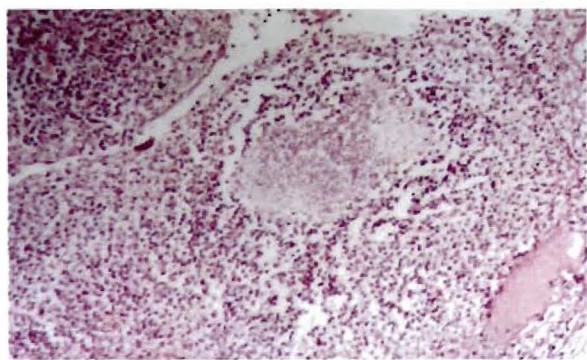
Ακολούθησε κολονοσκόπηση και λήψη βιοψιών. Ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου ήταν οιδηματώδης, εξέρυθρος, με στικτές αιμορραγικές διηθήσεις και κατά τόπους εξελκώσεις. Η ιστολογική διάγνωση ήταν μυκητιασική κολίτιδα και χορηγήθηκαν αμφοτερικίνη Β, φλουκοναζόλη και μετρονιδαζόλη.

Μία εβδομάδα μετά τη λήψη των βιοψιών, σε κένωση του εντέρου αποβλήθηκαν αποπλατυσμένα και επιμήκη αυλοειδή τεμάχια, που έμοιαζαν με ψευδομεμβράνες, τα οποία επίσης στάλθηκαν προς ιστολογική εξέταση.

Η ασθενής κατά τη διάρκεια της δεύτερης νοσηλείας της, παρά την αντιμυκητιασική θεραπεία, εμφάνισε σπυραιμία και απεβίωσε. Αυτοψία δεν διενεργήθηκε.

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η μικροσκοπική εξέταση των ιστοτεμαχίων της πρώτης βιοψίας έδειξε τμήματα βλενογόνου παχέος εντέρου, ο οποίος στη μεγαλύτερή του έκταση ήταν εξελκωμένος (Εικ. 1α). Στο χόριο παρατηρήθηκε ίνωση και φλεγμονώδεις κυτταρικές διηθήσεις με ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρινα, λεμφοκύτταρα και λίγα πλασματοκύτταρα. Παρατηρήθηκε επίσης ατροφία των κρυπών και ελάττωση των καλυκοειδών κυττάρων (Εικ. 1β). Στις θέσεις των εξελκώσεων παρατηρήθηκαν ιζήματα ινικής, εντός των οποίων διακρίθηκαν σπόρια και ψευδοϋφές μυκήτων, με μορφολογία συμβατή με candida (Εικ. 1γ).



Εικόνα 2: Η δεύτερη βιοψία της ασθενούς.

A: Αιματοξυλίνη εωσίνη X40. Το υλικό αποτελούνταν από εξίδρωμα ινικής και άφθονα πολυμορφοπύρινα εντός του οποίου διακρίθηκε μυκήλιο (στο κέντρο της εικόνας).

B: Αιματοξυλίνη εωσίνη X170. Το μυκήλιο αποτελούνταν από άφθονα σπόρια και ψευδοϋφές.

Τα επιμήκη, αυλοειδή ιστοτεμαχία της δεύτερης βιοψίας αντιστοιχούσαν σε εξιδρωματική «ψευδομεμβράνη». Μεταξύ των φλεγμονωδών στοιχείων διακρίθηκαν αθροίσεις μυκήτων με μορφολογία συμβατή με candida (Εικ. 2).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η καντιντίαση παραμένει η συχνότερη μυκητιασική λοίμωξη στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και ευθύνεται για τη πρόκληση μικροβιαμίας σε ποσοστό 10%. Η συχνότητά της κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 9% έως 17%^{4,5}. Αποτελεί επίσης τη συχνότερη μυκητίαση στους καρκινοπαθείς, ενώ αυξημένη συχνότητα έχει παρατηρηθεί και σε ηλικιωμένους ασθενείς με έλκος 12/δάκτυλου, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία του έλκους⁶.

Τα στελέχη της candida είναι ικανά να προκαλέσουν εντοπισμένη φλεγμονή (στοματικής κοιλότητας, οισοφάγου, περιτοναίου, ουροποιητικού συστήματος, δέρματος), οξεία ή χρόνια πολυσυστηματική λοίμωξη, καθώς και σπυραιμία, η οποία απειλεί τη ζωή του ασθενή⁷.

Η καντιντίαση του γαστρεντερικού σωλήνα τα τελευταία χρόνια παρατηρείται συχνότερα, λόγω της ευρείας χρήσης των αντιβιοτικών και χημειοθεραπευτικών παραγόντων, αλλά και λόγω της παράτασης της ζωής των ασθενών με κακή θρέψη και των ανοσοκατασταλμένων ασθενών⁸.

Η διάγνωση των «εν τω βάθει μυκητιάσεων» κατά τη διάρκεια της ζωής είναι δύσκολη, με ποσοστά που κυμαίνονται από 3% έως 25%^{8,9}. Γι' αυτό, οι περισσότερες στατιστικές στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται σε νεκροτομικά ευρήματα. Συχνότερη εντόπιση αποτελεί ο οισοφάγος και ο στόμαχος. Η εντόπιση στο λεπτό έντερο είναι σπάνια και συνήθως στα πλαίσια πολυσυστηματικής λοίμωξης³.

Σε νεκροτομική μελέτη 109 περιστατικών με καντιντίαση του γαστρεντερικού συστήματος, το 64% αφορούσε τον οισοφάγο, το 41% το στόμαχο, το 20% το λεπτό έντερο και μόλις το 2% το παχύ έντερο. Το συχνότερα απαντώμενο στέλεχος αποτελεί η candida albicans³. Σε άλλη μελέτη, σε σύνολο 890 νεκροτομιών, βρέθηκαν 64 περιπτώσεις μυκητιάσεων. Από αυτές 26 αφορούσαν το ΓΕΣ (γαστρεντερικό σωλήνα), με 12 το ανώτερο ΓΕΣ (στοματική κοιλότητα, οισοφάγο, στόμαχο), 7 το κατώτερο ΓΕΣ (12/δάκτυλο, νήσιδα, ειλεό και παχύ έντερο) και 7 περιπτώσεις το ανώτερο και κατώτερο ΓΕΣ συγχρόνως¹⁰.

Η διάρροια από candida είναι σπάνια και ο μηχανισμός πρόκλησής της άγνωστος. Οι υδαρείς κενώσεις, όπως και στη δική μας περίπτωση, είναι εκκριτικού τύπου, χωρίς πρόσμιξη βλέννης ή αίματος³. Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά διάρροιας από candida σε νεογνά¹¹, σε παιδιά με κακή θρέψη^{12,13}, σε άτομα χωρίς άλλη υποκείμενη νόσο¹⁴ και σε ασθενείς με διαταραχές στην έκκριση της IgA ανοσοσφαιρίνης¹⁵.

Μακροσκοπικά, στο βλεννογόνο του εντέρου παρατηρούνται 5 τύποι αλλοιώσεων, μη παθογνομικών της νόσου, οι οποίες είναι κοινές για τον aspergillus και την candida: έλκη, βλεννογόνια στίγματα, αποσπώμενες βλενώδεις μεμβράνες, πολυποειδείς μάζες και τμηματικές νεκρωτικές αλλοιώσεις¹⁰.

Μικροσκοπικά, παρατηρείται επίσης ποικιλία ιστολογικών εικόνων: ευρήματα προσομοιάζοντα με αυτά της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας ή ελκωτικές και αιμορραγικές περιοχές οι οποίες εντοπίζονται στο βλεννογόνο και υποβλεννογόνιο χιτώνα ή επεκτείνονται σε όλο το πάχος του τοιχώματος. Στις περισσότερες περιπτώσεις αναγνωρίζονται μικροσκοπικά οι μύκητες, χωρίς ωστόσο αυτό να συμβαίνει πάντα¹⁰. Στη περίπτωση μας παρατηρήθηκαν επιφανειακές εξελκώσεις του βλεννογόνου και αποσπώμενες βλενώδεις μεμβράνες, με συνοδό παρουσία ρυκτών εντός των ιζημάτων ινικής που κάλυπταν τις εξελκωμένες περιοχές.

Επίσης στο 50% των περιπτώσεων παρατηρούνται ολοτοιχωματικές νεκρώσεις του εντέρου και παρουσία ρυκτιασικών εμβόλων στα αγγεία. Το εύρημα αυτό έχει μεγάλη σημασία για την παθογένεια των νεκρώσεων, αλλά δεν είναι βέβαιο, αν η απόφραξη των αγγείων προέρχεται από έμβολο αποσπώμενο από απομακρυσμένη θέση (π.χ. πνεύμονες) ή αποτελεί τοπική διήθηση των αγγείων, η οποία ακολουθεί τη λοίμωξη του βλεννογόνου. Ο δεύτερος μηχανισμός φαίνεται πως ανταποκρίνεται περισσότερο στη λοίμωξη αμιγώς από candida¹⁰.

Ο αποικισμός του εντερικού βλεννογόνου με την candida albicans, η διήθηση όλου του πάχους του εντερικού τοιχώματος με το μύκητα και η είσοδός του στην αιματική κυκλοφορία, αποτελεί σημαντικό μηχανισμό που οδηγεί σε συστηματική ή διάχυτη καντιντίαση. Ο ακριβής ωστόσο παθογενετικός μηχανισμός του αποικισμού και της διασποράς του μύκητα δεν είναι πλήρως κατανοητός. Σε πειραματικό μοντέλο με λαγούς, παρατηρήθηκε ότι¹⁶:

1) ο αποικισμός της εντερικής βλέννης σχετίζεται άμεσα με τη δυναμική λοιμογόνο ικανότητα του στελέχους. Τη μεγαλύτερη λοιμογόνο ικανότητα έχουν οι candida albicans, candida tropicalis και candida dubliniensis και τη μικρότερη οι candida krusei και candida glabrata.

2) Η βλέννη προστατεύει την προσκόλληση της candida albicans στα επιθηλιακά κύτταρα. Ωστόσο, το ένζυμο ασπαρτυλική πρωτεϊνάση Sap2p, που εκκρίνεται από το μύκητα, προκαλεί πρωτεόλυση της βλέννης και καταργεί την προστατευτική της δράση.

3) Η candida albicans με υδροφοβική αντίδραση, προσκολλάται στην αλυσίδα του 118-kDA C-τελικού γλυκοπεπτιδίου της βλέννης.

Επίσης, σε χειρουργημένους ασθενείς, φαίνεται πως ο πιθανότερος μηχανισμός για την πρόκληση σφαιμίας είναι η είσοδος της candida μέσω του άθικτου βλεννογόνου στα λεμφαγγεία ή στην πυλαία φλεβική κυκλοφορία⁷.

Η καντιντίαση του γαστρεντερικού σωλήνα και η πρόκληση σφαιμίας, είναι ένας υπαρκτός και σημαντικός κίνδυνος για τη ζωή των ανοσοκατασταλμένων και καταβεβλημένων εν γένει ασθενών. Γι' αυτό επί κλινικής υποψίας, ο ενδοσκοπικός έλεγχος και η λήψη βιοψιών, κρίνονται απαραίτητα για την έγκαιρη διάγνωση της λοίμωξης και τη θεραπευτική της αντιμετώπιση¹⁰.

ABSTRACT

Karasavvidou F, Georgiou G, Kirmizis D, Flaris N, Bibasi E, Alexopoulos E, Leontsini M. Large bowel Candidiasis with diarrhea. Hippokratia 2000, 4 (4): 152-156

Candidiasis is the most frequently encountered fungal infection in patients with cancer and immunocompromised patients. Gastrointestinal candidiasis is being recognized more commonly in recent years. Esophagus and stomach are the most frequently affected organs. Large bowel infection and diarrhea due to candida overgrowth is uncommon.

We report a case of a 70-year-old, immunocompromised woman, with chronic renal failure and nephrotic syndrome due to membranous glomerulonephritis. During her hospitalization, respiratory tract inflammation was diagnosed and antibiotic therapy was given. Ten days after her hospitalization, although she was still on antibiotic therapy, she developed watery diarrhea.

Colonoscopy was performed and biopsies were taken. *Candida albicans* was isolated in stool cultures. Colonoscopy showed edematous mucosa, segmental ulcers and haemorrhagic areas. Histological examination of biopsies showed extensive ulceration of the mucosa with fibrin exudate and haemorrhage. Within the fibrin exudates fungal parasites were seen. The patient died of sepsis. Autopsy was not performed.

In suspected cases of fungal colitis in immunocompromised patients the diagnosis should be established by biopsy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cohen R, Roth FJ, Delgado E, Ahearn DG, Kalser MH. Fungal flora of the normal human small and large intestine. *N Engl J Med* 1969, 280: 638-641
2. Chretien JH, Garagusi VF. Current management of fungal enteritis. *Med Clin North Am* 1982, 66: 675-687
3. Tej P Gupta and Murray N Ehrinpreis. *Candida*-Associated Diarrhea in Hospitalized Patients. *Gastroenterology* 1990, 98: 780-785
4. Atkinson JB, Connor DH, Robinowitz M, McAllister HA, Virmani R. Cardiac fungal infections: Review of autopsy findings in 60 patients. *Hum Path* 1984, 15: 935-942
5. Mangham DC, Lucas SB. Deep fungal infections in malignant disease. *J Pathol* 1991, 163:158
6. Goenka M K, Kochhar R, Chakrabarti A, et al. *Candida* Overgrowth After Treatment of Duodenal Ulcer. *J Clin Gastroenterology* 1996, 23 : 7-10
7. E Anaissie. Opportunistic Mycoses in the Immuno-compromised Host: Experience at a Cancer and Review. *Clin Inf Dis* 1992, 14(Suppl 1):S43-53
8. Maksymiuk AW, Thongprasert S, Hopfer R, et al. Systemic candidiasis in cancer patients. *Am J Med* 1984, 77: 20-27
9. Myerowitz RL. The pathology of opportunistic infections with pathogenic, diagnostic and clinical correlations. New York Raven Press, 1983
10. Prescott RJ, Harris M, Banerjee S S. Fungal infections of the small and large intestine. *J Clin Pathol* 1992, 45: 806-811
11. Kozinn PJ, Taschdjian CL. Enteric candidiasis. *Pediatrics* 1962, 30: 71-85
12. Kumar V, Chandrasekaran R, Kumar L. *Candida* diarrhea. *Lancet* 1976, 1:752 (Letter)
13. Alam SA, Tahir M, De MN. *Candida* as a cause of diarrhea in children. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 1977, 3: 32-36
14. Kane JG, Chretien JH, Garagusi VF. Diarrhea caused by *Candida*. *Lancet* 1976, 1: 335-336
15. Strober W, Krakauer R, Klaeveman HL, Reynolds HY, Nelson DL. Secretory component deficiency: A disorder of the IgA immune system. *N Engl J Med* 1976, 294: 351-356
16. Repentigny L, Aumont F, Bernard K, Bellhumeur P. Characterization of Binding of *Candida albicans* to Small Intestinal Musin and its Role in Adherence to Mucosal Epithelial Cells. *Infection and Immunity* 2000, 68: 3172-3179

Αλληλογραφία

Φ. Καρασαββίδου

Ιωνίας 16

544 53 Κάτω Τούμπα

Θεσσαλονίκη

τηλ. 946134

Corresponding author

Karasavvidou F,

16 Ionias str.

544 53 Kato Toumpa

Thessaloniki

Greece

tel. +3031 946134