

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Enteritis por *Clostridium difficile*

Antonio Ramos Martínez^{a,*}, Yolanda Romero Pizarro^b, Félix Martínez Arrieta^c,
Bárbara Balandín Moreno^d, Elena Múñez Rubio^a, Karina Cuiñas León^b,
Isabel Sánchez Romero^e, Blanca Cantos López de Ibargüen^f y Ángel Asensio Vegas^g

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^c Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^d Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^e Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^f Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^g Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

Recibido el 17 de enero de 2011; aceptado el 1 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 14 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Clostridium difficile;
Enteritis;
Enfermedad
inflamatoria
intestinal;
Fallo multiorgánico

Resumen

Introducción: La afectación del intestino delgado por *Clostridium difficile* constituye una entidad clínica infrecuente.

Método: Se presenta el primer caso de enteritis por *C. difficile* diagnosticado en España y se realiza una revisión de la literatura médica.

Resultados: Varón de 30 años de edad intervenido por recidiva de un tumor germinal retroperitoneal. Siete días después presentó vómitos, diarrea y, finalmente, obstrucción intestinal por pseudomembranas originadas por enteritis por *C. difficile*. En la literatura médica han sido descritos otros 57 casos de enteritis por *C. difficile*. La edad media era de 52 ± 17 años con un rango desde 18 a 86 años. Veintinueve pacientes (50%) presentaban enfermedad inflamatoria intestinal. Cuarenta y siete (81%) tenían antecedentes de cirugía de colon o intestino delgado. La mortalidad fue más acusada en pacientes de mayor edad y en los que no presentaban enfermedad inflamatoria intestinal.

Conclusión: La enteritis por *C. difficile* se caracteriza por su elevada gravedad y mortalidad.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Clostridium difficile;
Enteritis;
Inflammatory bowel
disease;
Multiorgan failure

Clostridium difficile enteritis

Abstract

Introduction: *Clostridium difficile* infection of the small intestine is infrequent.

Method: We present the first case of *C. difficile* enteritis (CDE) diagnosed in Spain and provide a review of the literature.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aramos220@gmail.com (A. Ramos Martínez).

Results: A 30-year-old man underwent surgery for recurrence of a retroperitoneal germ cell tumor. Seven days later the patient developed vomiting, diarrhea and, finally, intestinal obstruction due to pseudomembranes caused by CDE. Only 57 cases of CDE have been reported in the literature. The mean age was 52 ± 17 years with a range of 18 to 86 years. Twenty-nine patients (50%) had inflammatory bowel disease. Forty-seven (81%) had a history of colon or small intestine surgery. Mortality was higher in older patients and in those without inflammatory bowel disease.

Conclusion: CDE is characterized by high severity and mortality.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La colitis por *Clostridium difficile* (*C. difficile*) es la causa más frecuente de diarrea de adquisición hospitalaria y presenta una acusada variabilidad en cuanto a su gravedad¹. La enteritis por *C. difficile* constituye una causa infrecuente de diarrea nosocomial caracterizada por una gran afectación sistémica y que requiere un elevado grado de sospecha¹⁻⁵. La mayoría de casos de enteritis por *C. difficile* descritos en los últimos años se ha producido en pacientes con antecedentes de colectomía, lo que se ha relacionado con cambios en la flora entérica, que habían recibido tratamiento antibiótico^{1,5}. La edad avanzada y la inmunodepresión se vislumbran como factores de riesgo adicionales para esta infección⁶. La extensa superficie del intestino delgado y su acusada permeabilidad podrían justificar la importante pérdida de líquido, la tendencia a presentar fallo multiorgánico y la elevada mortalidad que diferencia a esta entidad de la colitis^{7,8}.

El objetivo de este trabajo fue describir el primer caso de enteritis por *C. difficile* observado en nuestro país y realizar una revisión de la literatura médica para profundizar en el conocimiento de esta infección intestinal.

Observación clínica

Varón de 30 años de edad con antecedentes de tumor germinal no seminomatoso con metástasis hepáticas y retroperitoneales que fue tratado con orquiectomía izquierda, resección de masa retroperitoneal y quimioterapia (bleomicina, etopósido y cisplatino). Diez años después el paciente ingresó para la resección de una recidiva en región paraaórtica izquierda con nefrectomía ipsolateral que se realizó sin complicaciones quirúrgicas. El paciente recibió 2 dosis de cefazolina (2 g) como profilaxis quirúrgica. La anatomía patológica confirmó la recaída por tumor germinal de tipo carcinoma embrionario. Tras la intervención fue trasladado a una sala de hospitalización donde inicialmente fue tratado con nutrición parenteral y morfina para controlar el dolor post-operatorio. Siete días después presentó empeoramiento clínico con vómitos alimentarios, diarrea líquida sin productos patológicos e insuficiencia renal prerrenal (creatinina 2,4 mg/dl). Por ello, se incrementó el aporte de fluidos y se añadió metronidazol 500 mg/8 h por vía intravenosa ante la detección en heces de toxina de *C. difficile* (detección de toxina A mediante técnica de ELISA). Durante los días siguientes se añadió fiebre elevada, hipotensión arterial

resistente a reposición de volumen, distensión abdominal con dilatación y edema de pared de asas de intestino delgado, por lo que fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos. En la analítica destacaba urea 109 mg/dl, creatinina 3,1 mg/dl, bilirrubina total 1,63 mg/dl, CPK 531 U/l, pH 7,29, bicarbonato 17,4 mmol/l, lactato 5,40 mmol/l, leucocitos 6.600 (75% de neutrófilos), hemoglobina 8,20 g/dl, plaquetas 392.000, actividad de protrombina 51%, INR 1,6. En una tomografía computarizada (TC) abdominal se observaba dilatación de asas de intestino delgado (fig. 1). El cuadro evolucionó desfavorablemente a pesar de la adición de vancomicina por sonda nasogástrica y rectal por lo que se realizó una laparotomía. Las asas de intestino estaban dilatadas pero sin signos de isquemia, existía una zona de angulación de las mismas donde se realizó una incisión obteniéndose abundantes pseudomembranas que estaban ocasionando oclusión de la luz intestinal (figs. 2 y 3). Se realizó gastrostomía con finalidad descompresiva e ileostomía terminal. La anatomía patológica demostró necrosis de la mucosa con inflamación aguda transmural. La determinación de toxina de *C. difficile* en las pseudomembranas también fue positiva. En el post-operatorio se evidenció dificultad respiratoria aguda y progresión de la insuficiencia renal, lo cual requirió hemodiafiltración venovenosa, persistencia de la inestabilidad hemodinámica y, finalmente,



Figura 1 TC abdominal en la que se observa dilatación de asas de delgado con niveles hidroaéreos en un paciente con enteritis por *Clostridium difficile*.

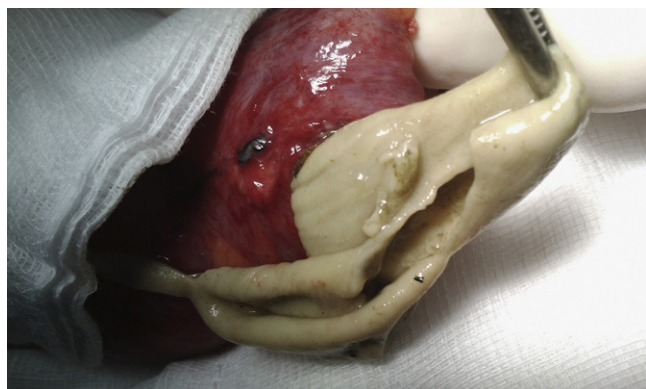


Figura 2 Retirada de pseudomembranas a través de la incisión sobre un asa intestinal en un paciente con enteritis por *Clostridium difficile*.

perforación intestinal multifocal. Se desestimó intervenir al paciente en ese momento por considerarse que presentaba un riesgo quirúrgico muy elevado. Con el empleo de tratamiento conservador consistente en nutrición parenteral, imipenem y metronidazol por vía intravenosa (durante 18 días) se produjo una lenta mejoría. Cuando el paciente comenzó a tolerar se administró metronidazol y vancomicina durante 2 semanas más por la gastrostomía. Durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos desarrolló bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro ampliado y candidiemia asociada a catéter por *Candida parapsilosis*. Al paciente le fue dado el alta después de 2 meses de ingreso hospitalario. Seis meses después se practicó el cierre de la ileostomía sin incidencias.

Con anterioridad al caso presentado, se habían comunicado otros 57 pacientes con enteritis por *C. difficile* (tabla 1), ninguno de ellos en nuestro país^{1-4,6,9-32}. La detección del resto de casos se realizó mediante búsqueda en Medline desde 1980 hasta febrero de 2011 («*Clostridium difficile*» and «enteritis») y revisando todas las series publicadas de infección por *C. difficile* para localizar los casos con afectación entérica. En todos los casos el diagnóstico se realizó mediante la detección de toxina de *C. difficile* en heces. La edad media era de 52 ± 17 años con un rango desde 18 a 86 años. Veintinueve pacientes (50%) presentaban enfermedad inflamatoria intestinal (20 pacientes colitis ulcerosa, 8 pacientes enfermedad de Crohn, y uno colitis indeterminada). Cuarenta y siete (81%) tenían antecedentes de cirugía



Figura 3 Pseudomembranas obtenidas durante la intervención quirúrgica.

de colon o intestino delgado, con una latencia entre la cirugía y la aparición de la infección entre 4 días y 52 años. Cincuenta y un pacientes (88%) habían recibido antibiótico en los días previos, 36 pacientes (62%) habían sido diagnosticados de sepsis y/o habían sido ingresados en unidad de cuidados intensivos, 17 pacientes (29%) fueron intervenidos como consecuencia de las complicaciones producidas por la enteritis por *C. difficile* y 19 pacientes (33%) fallecieron (tabla 1). Las características diferenciales de los pacientes fallecidos y los supervivientes figuran en la tabla 2.

Discusión

La enteritis *C. difficile* constituye una entidad con características clínicas claramente diferentes de la colitis por *C. difficile*^{5,8,32,33}. A pesar de que el intestino delgado puede ser un reservorio para esta bacteria anaerobia⁶, en muy pocos pacientes se demostró la aparición de enteritis²⁹⁻³². Considerando que la mayoría de los casos se han descrito en los últimos 5 años, no se puede descartar que su incidencia pueda incrementarse un futuro próximo. Por ello, que resulta conveniente conocer esta entidad y favorecer su sospecha clínica ante casos con presentación compatible^{10,12}. Entre las razones que podrían justificar este incremento en la incidencia de enteritis por *C. difficile* destaca el incremento en el uso de antibióticos en el medio hospitalario, la diseminación de cepas hipervirulentas en los últimos años y el empleo de soluciones de base alcohólica en la higiene de manos que carecen de actividad frente a las esporas de *C. difficile*^{1,34,35}. Como ocurrió en el caso presentado, la mayoría de los pacientes habían recibido antibióticos previos previamente lo que pudo favorecer la proliferación de *C. difficile* con la consiguiente producción de toxinas y necrosis de la mucosa, exudación de material inflamatorio y formación de pseudomembranas⁵. La mitad de los casos se han descrito en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (fundamentalmente colitis ulcerosa) que habían recibido cirugía de colon con anterioridad. La sustitución de la flora entérica fisiológica por otra semejante a la del intestino grueso en pacientes colectomizados se considera un factor favorecedor de la proliferación de *C. difficile* tras la administración de antibióticos⁴. A estas modificaciones se pueden sumar cambios metaplásicos en el epitelio del intestino delgado que lo asemejan al epitelio del colon en pacientes con anastomosis ileorrectal¹⁵. Así mismo, algunos autores han considerado que la resección quirúrgica de la válvula ileocecal podría favorecer la colonización entérica de *C. difficile*¹⁶. En este sentido es destacable el menor riesgo de enteritis por *C. difficile* que presentan los pacientes con hemicolectomía izquierda¹¹. Queda por establecer la relación de la inmunosupresión o de posibles cambios histológicos relacionados con la propia enfermedad inflamatoria intestinal con el desarrollo de esta infección¹⁰.

La forma de presentación más frecuente en la enteritis por *C. difficile* suele ser el incremento significativo de las pérdidas por la ileostomía en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal secundarios a una grave afectación del intestino delgado¹¹. El paciente presentado presentó inicialmente un cuadro de diarrea que desembocó en una obstrucción intestinal producida por el desprendimiento

Tabla 1 Características clínicas de los casos publicados de enteritis por *Clostridium difficile*

Referencia	Edad (años)	EII	Cirugía intestinal previa	Hospitalización o IQ reciente ^a	Antibiótico previo ^b	UCI/sepsis ^c	Tratamiento quirúrgico	Muerte
2	23	EC	Colectomía parcial	No	No	No	No	No
3	70	No	Ileostomía	Sí	Sí	-	No	Sí
6	69	No	Extirpación de recto	Sí	Sí	Sí	No	Sí
32	18	No	-	Sí	Sí	Sí	Sí (resección parcial ID)	No
14	53	CU	PC + ileost. T	Sí	Sí	Sí	Sí (resección parcial ID)	Sí
4	66	No	Hemicolectomía derecha + extirpación del recto	Sí	Sí	Sí	Sí (resección parcial ID)	Sí
15	71	No	Colectomía	Sí	Sí	Sí	Sí (exploración)	Sí
16	65	EC	Anastomosis enteroenteral	Sí	Sí	Sí	Sí (colectomía + resección parcial ID)	Sí
17	56	EC	PC + ileost. T	Sí	Sí	Sí	Sí (resección parcial ID)	No
18	26	CU	Colectomía	Sí	Sí	No	No	No
19	83	-	Sí	Sí	Sí	-	Sí (colectomía + resección parcial ID)	No
20	60	No	Sigmoidectomía	Sí	Sí	Sí	Sí (ileostoma)	Sí
33	35	CU	PC + RIA	No	No	No	No	No
5	Media, 81,5	No (x 2)	Resección abdominoperineal (x 1)	Sí (x 2)	Sí (x 2)	Sí (x 2)	Sí (x 2 colectomía + resección parcial ID)	No (x 1) Sí (x 1)
21	65	EC	Colectomía	Sí	Sí	Sí	No	Sí
13	Media, 35,5	CU (x 6)	PC + RIA (x 3) PC + ileost. T (x 3)	Sí (x 6)	Sí (x 6)	No (x 1) Sí (x 5)	No (x 5), Sí (x 1 anastomosis entero-entérica)	No
1	48	CU	PC + RIA	Sí	Sí	Sí	Sí (exploración)	No
22	49	CU	PC + RIA	Sí	Sí	No	Sí (explantación de malla)	No
24	21	CU	Colectomía	Sí	Sí	-	Sí	No
23	54	CU	Colectomía	Sí	Sí	-	No	No
25	42	CU	PC + RIA	Sí	Sí	Sí	No	No
11	38	EC	Colectomía	No	No	-	No	No
26	Media, 54	EC (x 2)	-	Sí (x 2)	No (x 1) Sí (x 1)	No (1 ×), Sí (x 1)	No (x 2)	No
9	48	EC	PC + ileost. T	Sí	No	No	No	No
10	Media, 49	No (x 4)	-	No (x 4)	Sí (x 4)	Sí (x 4)	Sí (x 2 Colectomía + resección parcial ID, x 1 resección parcial ID) No (x 1)	No (x 3) Sí (x 1)
12	Media 65	UC (x 2) EC (x 1)	Sí (x 9)	-	Sí (x 10)	Sí (x 7)	No (x 12)	No (x 7) Sí (x 5)
27	Media, 63	No (x 3)	Colectomía (x 2) (x 1 desconocido)	Sí (x 3)	Sí (x 3)	Sí (x 3)	No (x 3)	No (x 1) Sí (x 3)

		CU	PC + ileost. T	No	Sí	No	Sí	No	No (x 1)
8	44	CU	PC + ileost. T	No	Sí	No	Sí	No	Sí
8	86	No	-	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
28	62	Colitis inde-terminada	PC + RIA	Sí	Sí	Sí	No	No	No
28	42	CU	PC + RIA	Sí	Sí	Sí	No	No	No
28	36	CU	PC + RIA	Sí	Sí	Sí	No	No	No
29	57	CU	PC + RIA	No	Sí	Sí	No	No	No
30	61	CU	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
31	57	No	Resección abdominoperineal	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Caso presentado	30	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No

CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; ID intestino delgado; Ileost. T: ileostomía terminal; PC: proctocolectomía; RIA: reservorio ileoanal.

^a Esta variable hace referencia a los pacientes que durante los 3 meses previos habían presentado un ingreso hospitalario o una intervención quirúrgica.

^b Administración de antibióticos en las 2 semanas previas al inicio de los síntomas.

^c El paciente presentaba signos de sepsis grave o había sido ingresado en una unidad de cuidados intensivos como consecuencia de la enteritis por *C. difficile*.

masivo de pseudomembranas^{5,34,35}. La marcada gravedad de los casos de enteritis por *C. difficile* podría relacionarse con una pérdida masiva de líquidos relacionada con la extensa superficie y permeabilidad del intestino delgado y con un retraso en el diagnóstico por no haber una sospecha clínica adecuada⁸. Aunque tanto los casos de colitis como los de enteritis suelen presentar diarrea, en pacientes con enteritis por *C. difficile* suele ser más acusada la presencia de fiebre, hipotensión, leucocitosis, trombocitosis, perforación, obstrucción intestinal y fallo multiorgánico^{5,24,34}. La rapidez de instauración del cuadro clínico y la dilatación del intestino delgado con engrosamiento de su pared y con aire intramural en algunos casos podría orientar erróneamente hacia la presencia de infarto intestinal¹⁻²³. Además, se ha señalado que la presencia de ascitis podría resultar de ayuda para diferenciar esta infección de la enfermedad de Crohn en actividad¹⁰. La visualización endoscópica de pseudomembranas en el íleon ha resultado definitiva para orientar el diagnóstico hacia enteritis por *C. difficile*^{28,29,31,33}.

La gravedad de esta infección también queda patente por la frecuente necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos y de tratamiento quirúrgico (35%)^{1,9,10}. El paciente presentado requirió cirugía para resolver una obstrucción intestinal además del empleo de metronidazol y vancomicina, a los que suelen responder la mayoría de los pacientes. Con la información disponible, no es posible determinar si la eficacia del metronidazol es superior o inferior a la de vancomicina⁵. En la mitad de los pacientes fue necesario emplear ambos antibióticos. Algunos autores han señalado iniciar tratamiento con vancomicina en casos graves de enteritis por *C. difficile*¹¹.

La característica más destacable de esta entidad es su elevada mortalidad que fue más acusada en pacientes sin enfermedad inflamatoria intestinal. Es posible que la menor edad media de estos pacientes o la detección precoz de la infección pueda estar relacionada con esta diferencia⁸⁻¹⁰. La mortalidad podría guardar más relación con la presencia de pluripatología en pacientes de edad avanzada que con el empleo de inmunosupresores, como suele ocurrir en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal¹⁵.

Entre las limitaciones del trabajo se debe destacar que algunos casos con afectación concomitante del colon e intestino delgado no hayan sido diagnosticados correctamente por no haber realizado en todos los casos exploraciones como TAC abdominal o colonoscopia con visualización de íleon terminal¹². Tampoco se puede descartar que haya habido cierto sesgo de publicación que haya favorecido la publicación de pacientes muy graves^{3,4,6,14}. Finalmente, se debe señalar que el análisis de esta serie heterogénea de casos no permite extraer conclusiones sobre la indicación de la cirugía o la eficacia de los diferentes antibióticos.

En resumen, se debe subrayar que el espectro de la infección por *C. difficile* podría estar cambiando por la aparición de nuevos casos con la afectación primaria del intestino delgado, sobre todo en pacientes a los que practicado una colectomía¹⁰. Su acentuada gravedad y elevada mortalidad requieren un elevado grado de sospecha que permita diferenciarla de otras causas de sepsis intraabdominal como el infarto mesentérico, obstrucción intestinal o complicaciones posquirúrgicas^{5,10}.

Tabla 2 Comparativa entre pacientes fallecidos y supervivientes por enteritis por *Clostridium difficile*

	Muerte (n = 19)	Supervivientes (n = 39)	OR (IC 95%)	p
Edad (años) ^a	67 ± 7,1	48 ± 18		< 0,001
EII ^b	2 (11)	27 (69)	0,05 (0,01-0,3)	< 0,001
Antibiótico semana previa	18 (94)	33 (85)	3,27 (0,34-77,9)	0,266
Cirugía intestinal previa	13 (68)	34 (87)	0,32(0,07-1,5)	0,087
Tratamiento quirúrgico	7 (37)	12 (31)	1,31 (0,36-4,8)	0,643

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

^a La edad se ha expresado mediante media y desviación estándar.

^b En un paciente no se pudo conocer si tenía antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal. Para evaluar las diferencias de las medias en el análisis univariante se empleó el test no paramétrico de Mann-Whitney. Para comparar las variables categóricas se empleó la prueba exacta de Fisher si la muestra era menor a 5, y si no la prueba de la ji al cuadrado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wood MJ, Hyman N, Hebert JC, Blaszyk H. Catastrophic *Clostridium difficile* enteritis in a pelvic pouch patient: report of a case. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:350-5.
- LaMont JT, Trnka YM. Therapeutic implications of *Clostridium difficile* toxin during relapse of chronic inflammatory bowel disease. *Lancet*. 1980;1:381-3.
- Shortland JR, Spencer RC, Williams JL. Pseudomembranous colitis associated with changes in an ileal conduit. *J Clin Pathol*. 1983;36:1184-7.
- Tsutaoka B, Hansen J, Johnson D, Holodniy M. Antibiotic-associated pseudomembranous enteritis due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 1994;18:982-4.
- Hayetian FD, Read TE, Brozovich M, Garvin RP, Caushaj PF. Ileal perforation secondary to *Clostridium difficile* enteritis. *Arch Surg*. 2006;141:97-9.
- Testore GP, Nardi F, Babudieri S, Giuliano M, Di Rosa R, Panichi G. Isolation of *Clostridium difficile* from human jejunum: identification of a reservoir for disease? *J Clin Pathol*. 1986;39:861-2.
- Salkind AR. *Clostridium difficile*: an update for the primary care clinician. *South Med J*. 2010;103:896-902.
- Holmer C, Zurbuchen U, Siegmund B, Reichelt U, Buhr HJ, Ritz JP. *Clostridium difficile* infection of the small bowel-two case reports with a literature survey. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26:245-51.
- Kurtz LE, Yang SS, Bank S. *Clostridium difficile*-associated small bowel enteritis after total proctocolectomy in a Crohn's disease patient. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:76-7.
- Wee B, Poels JA, McCafferty IJ, Taniere P, Olliff J. A description of CT features of *Clostridium difficile* infection of the small bowel in four patients and a review of literature. *Br J Radiol*. 2009;82:890-5.
- Navaneethan U, Giannella RA. Thinking beyond the colon-small bowel involvement in *Clostridium difficile* infection. *Gut Pathog*. 2009;19:7.
- Lavallée C, Laufer B, Pépin J, Mitchell A, Dubé S, Labbé AC. Fatal *Clostridium difficile* enteritis caused by the BI/NAP1/027 strain: a case series of ileal *C. difficile* infections. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1093-9.
- Lundeen SJ, Otterson MF, Binion DG, Carman ET, Peppard WJ. *Clostridium difficile* enteritis: an early postoperative complication in inflammatory bowel disease patients after colectomy. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:138-42.
- Kuntz DP, Shortsleeve MJ, Kantrowitz PA, Gauvin GP. *Clostridium difficile* enteritis. A cause of intramural gas. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1942-4.
- Yee Jr HF, Brown Jr RS, Ostroff JW. Fatal *Clostridium difficile* enteritis after total abdominal colectomy. *J Clin Gastroenterol*. 1996;22:45-7.
- Kralovich KA, Sacksner J, Karmy-Jones RA, Eggenberger JC. Pseudomembranous colitis with associated fulminant ileitis in the defunctionalized limb of a jejunal-ileal bypass:report of a case. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:622-4.
- Vesoulis Z, Williams G, Matthews B. Pseudomembranous enteritis after proctocolectomy: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:551-4.
- Freiler JF, Durning SJ, Ender PT. *Clostridium difficile* small bowel enteritis occurring after total colectomy. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1429-31.
- Jacobs A, Barnard K, Fishel R, Gradon JD. Extracolonic manifestations of *Clostridium difficile* infections:presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine*. 2001;80:88-101.
- Tjandra JJ, Street A, Thomas RJ, Gibson R, Eng P, Cade J. Fatal *Clostridium difficile* infection of the small bowel after complex colorectal surgery. *ANZ J Surg*. 2001;71:500-3.
- Kim KA, Wry P, Hughes Jr E, Butcher J, Barbot D. *Clostridium difficile* small-bowel enteritis after total proctocolectomy:a rare but fatal, easily missed diagnosis. Report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:920-3.
- Follmar KE, Condrón SA, Turner II, Nathan JD, Ludwig KA. Treatment of metronidazole-refractory *Clostridium difficile* enteritis with vancomycin. *Surg Infect*. 2008;9:195-200.
- Fleming F, Khursigara N, O'Connell N, Darby S, Waldron D. Fulminant small bowel enteritis:a rare complication of *Clostridium difficile*-associated disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:801-2.
- Yafi FA, Selvasekar CR, Cima RR. *Clostridium difficile* enteritis following total colectomy. *Tech Coloproctol*. 2008;12:73-4.
- Boland E, Thompson JS. Fulminant *Clostridium difficile* enteritis after proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2008;2008:658-985.
- Williams RN, Hemingway D, Miller AS. Enteric *Clostridium difficile*, an emerging cause for high-output ileostomy. *J Clin Pathol*. 2009;62:951-3.
- Malkan AD, Pimiento JM, Maloney SP, Palesty JA, Scholand SJ. Unusual manifestations of *Clostridium difficile* infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010;11:333-7.
- Causey MW, Spencer MP, Steele SR. *Clostridium difficile* enteritis after colectomy. *Am Surg*. 2009;75:1203-6.
- Gagandeep D, Ira S. *Clostridium difficile* enteritis 9 years after total proctocolectomy: a rare case report. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:962-3.

30. Shen B, Remzi FH, Fazio VW. Fulminant *Clostridium difficile*-associated pouchitis with a fatal outcome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6:492–5.
31. El Muhtaseb MS, Apollos JK, Dreyer JS. *Clostridium difficile* enteritis: a cause for high ileostomy output. *ANZ J Surg*. 2008;78:416.
32. Miller DL, Sedlack JD, Holt RW. Perforation complicating rifampin-associated pseudomembranous enteritis. *Arch Surg*. 1989;124:1082.
33. Mann SD, Pitt J, Springall RG, Thillainayagam AV. *Clostridium difficile* infection—an unusual cause of refractory pouchitis: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:267–70.
34. Ackermann G, Degner A, Cohen SH, Silva Jr J, Rodloff AC. Prevalence and association of macrolide-lincosamidestreptogramin B (MLSB) resistance with resistance to moxifloxacin in *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:599–603.
35. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005;353:2442–9.