

# CLOSTRIDIUM DIFFICILE AND CYTOMEGALOVIRUS COLITIS COINFECTION AFTER BARIATRIC SURGERY: CASE REPORT

*Colite por Clostridium difficile e Citomegalovirus após cirurgia bariátrica: relato de caso*

Ana Carolina Peçanha **ANTONIO**, Juçara Gasparetto **MACCARI**, Arthur **SEABRA**, Tulio Frederico **TONIETTO**

Trabalho realizado no Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil.

## Correspondência:

Ana Carolina Peçanha Antonio  
E-mail: ana.carolina.antonio@gmail.com

Fonte de financiamento: não há

Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 30/04/2012

Aceito para publicação: 11/12/2012

## INTRODUÇÃO

Doença crítica crônica é melhor definida como dependência prolongada da unidade de terapia intensiva e/ou da ventilação mecânica, englobando processos fisiopatológicos não bem compreendidos que afetam a consciência, a respiração, a nutrição, a função neuromuscular e hormonal do paciente. Tornou-se problema crescente nos sistemas de saúde ao redor do mundo, devido aos custos excessivos e a sobrecarga que gera sobre os cuidadores e familiares<sup>15</sup>. Diarreia associada a *Clostridium difficile* tem sido considerada uma das infecções nosocomiais mais prevalentes<sup>4</sup>. Infecção por Citomegalovírus é causa importante de morbimortalidade entre pacientes imunocomprometidos em contextos como transplante de órgãos, doença hematológica maligna, SIDA e doença inflamatória intestinal complicada<sup>21</sup>. Da mesma maneira, co-infecção por *Clostridium difficile* e Citomegalovírus tem sido relatada particularmente nestes cenários. Descreve-se um caso único de infecção concomitante em paciente doente crítico crônico sem outras condições imunossupressoras prévias.

## RELATO DE CASO

Paciente feminina, 37 anos, obesa mórbida, sem qualquer outra comorbidade de base, foi admitida à unidade de terapia intensiva no período pós-operatório imediato de bypass gástrico em Y-de-Roux por via laparoscópica. No 4º dia de pós-operatório, ela foi submetida à laparotomia exploradora de urgência devido à deiscência anastomótica de intestino delgado, resultando em choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos, que foram brevemente revertidos. Traqueostomia foi realizada após duas falhas nos

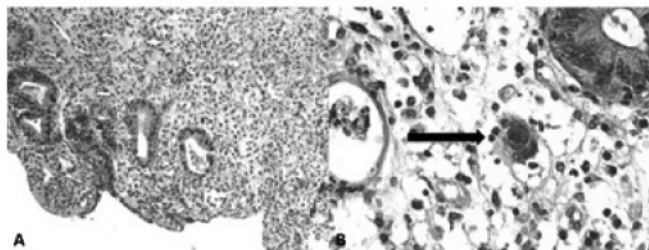
testes de ventilação espontânea e 10 dias de ventilação mecânica. A paciente evoluiu com longa permanência na unidade de terapia intensiva, requerendo nutrição parenteral prolongada, terapia de substituição renal, corticoterapia em doses de estresse e múltiplos esquemas antimicrobianos em decorrência de várias complicações infecciosas – abscessos intra-abdominais, pneumonia associada a ventilação mecânica e infecção de corrente sanguínea/relacionada a cateter -, além de curto curso de corticóide em altas doses para tratamento de DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome).

Posteriormente, ela foi submetida ao tratamento com dispositivo de curativo a vácuo para fistula enterocutânea. Após dois meses da admissão, a paciente passou a apresentar diarreia líquida de grande volume – aproximadamente quatro litros por dia -, com piora marcada pela dieta enteral. Também havia queixa de dor abdominal constante. O quadro culminou com febre e instabilidade hemodinâmica. Exames laboratoriais evidenciaram leucocitose e níveis elevados de proteína C reativa. A pesquisa de leucócitos fecais e de toxinas A/B para *Clostridium difficile* foram positivas.

Dada a gravidade das manifestações clínicas, foi administrada vancomicina por via oral e metronidazol por via intravenosa. Não houve melhora após duas semanas de tratamento: houve persistência de diarreia líquida profusa bem como de sinais inflamatórios sistêmicos da doença. Nutrição parenteral total foi então instituída novamente. Os achados à tomografia computadorizada de abdome e pelve foram inexpressivos. Por conseguinte, a paciente foi submetida a colonoscopia, que revelou colite difusa e ileíte terminal, sem pseudomembranas. O exame anatomopatológico mostrou inúmeras úlceras e microabscessos crípticos, além de inclusões nucleares em células endoteliais e da mucosa sugestivas de efeito citopático viral (Figura 1). Antigenemia para Citomegalovírus foi positiva (57 células por 200 000 leucócitos) e títulos de anticorpos IgG para Citomegalovírus foram elevados (1:800). Sorologias para hepatites B, C e HIV foram repetidamente negativas. Foi iniciado ganciclovir, posteriormente substituído por foscarnet em função do desenvolvimento de agranulocitose pela primeira droga.

A condição clínica global da paciente melhorou

progressivamente, havendo remissão completa após seis semanas de tratamento. Ela recebeu alta da unidade de terapia intensiva em uma semana e recuperou seu estado físico, respiratório e mental depois de dois meses de internação na enfermaria.



**FIGURA 1** - A) Microfotografia de biópsia intestinal corada com H&E, 100x: nota-se ileíte ulcerativa crônica, com áreas de necrose, regeneração glandular e alta atividade neutrofílica; B) inclusões nucleares em célula endotelial (seta) sugestivas de efeito citopático viral (H&E, 400x).

## DISCUSSÃO

Foram realizadas estratégias de busca em inglês por outros relatos de caso descrevendo infecção simultânea por *Clostridium difficile* e Citomegalovírus nas bases de dados do PubMed/Medline, Lilacs e Embase como mostrado na Tabela 1.

**TABELA 1** – Estratégias de pesquisa empregadas e os resultados de cada base de dados

Bases de dados eletrônicas	Estratégias de busca	Resultados	
		Encontrados	Relacionados
Medline	("Clostridium difficile"[Mesh]) AND "Coinfection"[Mesh] AND "Cytomegalovirus Infections"[Mesh]	1	19
Lilacs	(tw:(Clostridium difficile)) AND (tw:(Cytomegalovirus Infections)) (tw:(Clostridium difficile)) AND (tw:(Infecções por Citomegalovirus)) (tw:(Clostridium difficile)) AND (tw:(Infecciones por Citomegalovirus))	1	0
Embase	'Clostridium difficile infection'/exp AND 'cytomegalovirus infection'/exp AND 'diarrhea'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim	38	5

Doença crítica crônica consome grande percentual dos recursos da unidade de terapia intensiva e seus custos sociais avultam com o aumento da incidência desta síndrome e de todos os gastos para com o tratamento intensivo. Esses pacientes representam um grupo muito singular constantemente exposto a quebras de barreiras, tais como implantes de catéteres intra-venosos e ulcerações de pele, e a patógenos virulentos e multirresistentes. Além disso, postula-se o desenvolvimento da "exaustão imune" como consequência da dependência funcional, desnutrição e múltiplas infecções<sup>15,20</sup>. *Clostridium difficile* é

causa frequente de diarreia nosocomial e problema crescente particularmente em pacientes hospitalizados recebendo antibacterianos. Idade, presença de comorbidades e limitação funcional são fatores de risco bem conhecidos, e o fator de risco modificável mais importante é a exposição a agentes antimicrobianos, uma vez que suprimem a flora intestinal normal. Cirurgia do aparelho digestivo tem sido reconhecida como um insulto adicional<sup>4</sup>. Colite por Citomegalovírus não é entidade clínica comum e resulta da reativação do vírus e não de sua infecção primária e, portanto, anticorpos IgG estarão presentes<sup>9</sup>. O mecanismo preciso através do qual infecção por Citomegalovírus contribui para desfechos em doentes críticos não está completamente definido. Como temida ameaça em centros de transplante e clássico agente oportunista em portadores de HIV, o vírus também tem sido associado a piores desfechos em população criticamente doente não imunocomprometida<sup>3,8,10,21</sup>. Um estudo caso-controle demonstrou prevalência de antigenemia para Citomegalovírus de 17% entre 237 doentes críticos, e relacionou este dado com a insuficiência renal e uso de corticóides<sup>8</sup>. Outro estudo observacional detectou o DNA do vírus em 35% dos pacientes que permanecem na unidade de terapia intensiva por pelo menos 14 dias, e infecção ativa ocorreu em 56% do subgrupo de indivíduos soropositivos<sup>21</sup>. Existe correlação de infecção por Citomegalovírus e internação prolongada, maior duração de ventilação mecânica, altas taxas de infecções nosocomiais e maior mortalidade<sup>8,21</sup>. Duas revisões sistemáticas sobre o papel da infecção ativa por Citomegalovírus em pacientes críticos não puderam estabelecer relação de causa-efeito entre o vírus e mortalidade<sup>10,17</sup>. Não obstante, dados cumulativos sugerem sua frequente ocorrência neste contexto e, considerando o grande número de indivíduos necessitando de cuidados intensivos, o impacto desta infecção sobre estes pacientes pode ser igual ou potencialmente maior que em outros grupos de imunocomprometidos reconhecidamente com risco para tal. Infecção por Citomegalovírus também apresenta efeitos imunomodulatórios e tem sido descrita como fator de risco independente para o desenvolvimento de disordens linfoproliferativas pós-transplante, infecções fúngicas invasivas e bacteremia, contudo não particularmente diarreia associada a *Clostridium difficile*. Fatores de risco sobrepõem-se parcialmente para as duas infecções. Encontrou-se 11 relatos de casos sobre ocorrência simultânea de colite por *Clostridium difficile* e Citomegalovírus, todos, à exceção de dois, em pacientes gravemente imunossupressos (Tabela 2)<sup>1,2,5,6,7,12,13,14,16,18,19</sup>. Os autores invariavelmente descrevem cenário de diarreia refratária e sepse persistente após o manejo apropriado. Entre os 12 pacientes incluídos nesta revisão, apenas dois eram previamente hígidos e nunca haviam sido admitidos à unidade de terapia intensiva até o diagnóstico. Três dos quatro indivíduos que faleceram eram receptores de

órgãos transplantados. Todos os casos foram publicados após 2000, provavelmente refletindo maiores taxas de sucesso em transplantes de órgãos, a emergência de cepas mais virulentas de *Clostridium difficile* após 2001<sup>11</sup> e o crescente aumento da suspeição diagnóstica para ambas as infecções. Muitos médicos interrompem sua busca por patógenos quando o diagnóstico é feito, esquecendo que supressão imune é um fator de risco comum para ambas as entidades. Sugere-se a realização de biópsias colônicas em pacientes portadores de colite por *Clostridium difficile* refratária. Entre os dois agentes, Citomegalovírus é o mais frequentemente esquecido porque biópsia é necessária para confirmar a fonte intestinal de infecção<sup>6</sup>.

**TABELA 2** – Relatos de casos de colite simultânea por *Clostridium difficile* e Citomegalovírus publicados na literatura médica

Referência	Idade/ Gênero	Condição médica subjacente	Primeiro organismo diagnosticado	Desfecho
Kottaridis et al. <sup>12</sup>	57/M	Transplante autólogo de medula óssea (TMO)	CD	R
Nichols et al. <sup>16</sup>	52/M	Transplante pulmonar	CMV	O
Riva et al. <sup>18</sup>	39/M	Quimioterapia de indução para leucemia linfoblástica aguda (LLA)	CMV	R
Garcia et al. <sup>7</sup>	30/M	SIDA	CD	O
Veroux et al. <sup>19</sup>	42/F	Transplante renal	CMV	O
Arnold et al. <sup>2</sup>	61/M	Exacerbação Grace de retocolite ulcerativa tratada com corticosteróides, imunomoduladores e infliximab	CD	R
Alkhatib et al. <sup>1</sup>	81/M	--	CD	R
Dahman et al. <sup>5</sup>	73/F	Transplante renal	CMV	O
Florescu et al. <sup>6</sup>	35/M	Transplante pancreático	CMV	R
	55/F	Transplante renal	CD	R
Kurtz et al. <sup>13</sup>	78/F	--	CD	R
Nannegari et al. <sup>14</sup>	65/M	Retocolite ulcerativa tratada com corticosteróides	CD	R
Antonio et al., (relato atual)	37/F	Doente crítico crônico	CD	R

CD=*Clostridium difficile*; CMV=Citomegalovírus.;R=Recuperação; O=Óbito

## REFERÊNCIAS

- Alkhatib AA, Tietze CC, Peterson KA, Go MF. Cytomegalovirus clostridium colitis disease in an immunocompetent patient. *South Med J.* 2009;102(7):775-6.
- Arnold C, von Sanden S, Theilacker C, Blum HE. Ulcerous colitis and infection with cytomegalovirus, herpes simplex virus and *Clostridium difficile*. *Z Gastroenterol.* 2008;46(8):780-3.
- Chiche L, Forel JM, Roch A, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1850-7.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, 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.
- Dahman M, Krell R, Brayman K, et al. Simultaneous *Clostridium difficile*-associated colitis and late-onset intestinal cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient. *Ann Transplant.* 2010;15(4):72-6.
- Florescu DF, Mindru C, Chambers HE, Kalil AC. *Clostridium difficile* and cytomegalovirus colitis co-infection: search for the hidden 'bug'. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(4):411-5.
- García C, Velarde J, Cedron H, et al. *Clostridium difficile* and cytomegalovirus involved in a case of pseudomembranous colitis. *Rev Gastroenterol Peru.* 2007;27(4):408-10.
- Jaber S, Chanques G, Borry J, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest.* 2005;127(1):233-41.
- Jain M, Duggal S, Chugh TD. Cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed critically ill patients. *J Infect Dev Ctries.* 2011;5(8):571-9.
- Kalil AC, Florescu DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2350-8.
- Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med.* 2008;359(18):1932-40.
- Kottaridis PD, Peggs K, Devereux S, Goldstone AH, Mackinnon S. Simultaneous occurrence of *Clostridium difficile* and Cytomegalovirus colitis in a recipient of autologous stem cell transplantation. *Haematologica.* 2000;85(10):1116-7.
- Kurtz M, Morgan M. Concomitant *Clostridium difficile* colitis and cytomegalovirus colitis in an immunocompetent elderly female. *BMJ Case Rep.* 2012;2012.
- Nannegari V, Friedman M, Green J, MacDermott R. Simultaneous cytomegalovirus and *Clostridium difficile* colitis in a patient with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology (2011) 106 Suppl.* 2
- Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(4):446-54.
- Nichols L, Strollo DC, Kusne S. Legionellosis in a lung transplant recipient obscured by cytomegalovirus infection and *Clostridium difficile* colitis. *Transpl Infect Dis.* 2002;4(1):41-5.
- Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 2009;13(3):R68.
- Riva G, Luppi M, Potenza L, et al. Cytomegalovirus and *Clostridium difficile* co-infection in severe ulcerohemorrhagic colitis during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2005;90(1):ECR01.
- Veroux M, Puzzo L, Corona D, et al. Cytomegalovirus and *Clostridium difficile* ischemic colitis in a renal transplant recipient: a lethal complication of anti-rejection therapy? *Urol Int.* 2007;79(2):177-9; discussion 180.
- Wienczek C, Winkelman C. Chronic critical illness: prevalence, profile, and pathophysiology. *AACN Adv Crit Care.* 2010;21(1):44-61; quiz 63.
- Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, Schmucker P, Hennig H. Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med.* 2008;36(12):3145-50.