



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

GONÇALO PAIVA E SILVA

***Colite ulcerosa e infeção por Clostridioides difficile: implicações
terapêuticas e prognósticas***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF.DOUTOR PEDRO MANUEL NARRA DE FIGUEIREDO

DRA. MAFALDA CAINÉ PERDIZ DA SILVA JOÃO

ABRIL/2020

COLITE ULCEROSA E INFEÇÃO POR *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*: IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E PROGNÓSTICAS

Gonçalo Paiva e Silva¹; Pedro Manuel Narra de Figueiredo^{1,2}; Mafalda Cainé Perdiz da Silva João³;

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC), Portugal.

² Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Portugal.

³ Serviço de Gastrenterologia, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Portugal.

Gonçalo Paiva e Silva
Rua Padre Manuel da Nóbrega 3000-320, Coimbra, Portugal
goncalo.95@hotmail.com

ÍNDICE

Abreviaturas.....	4
Abstract/Resumo.....	5
Introdução.....	7
Caso Clínico.....	9
Discussão.....	11
Conclusão.....	12
Referências Bibliográficas.....	13
Anexos	
Anexo 1.....	15

Abreviaturas

C.diff.- *Clostridioides difficile*

CMV- Citomegalovírus

CU- Colite ulcerosa

DC- Doença de *Crohn*

DII- Doença inflamatória intestinal

EV- Endovenoso

HBPM- Heparina de baixo peso molecular

IBD- Inflammatory bowel disease

IDSA- Infectious Diseases Society of America

IFX- Infliximab

SC- Subcutâneo

TMF- Transplante de microbiota fecal

Abstract

Clostridioides difficile (*C.diff.*) is a gram positive anaerobic bacterium which, through the release of toxins, causes colic inflammation, clinically resulting in diarrhea, abdominal pain and fever. These are risk factors for their development: advanced age, recent antibiotic therapy and hospitalization and inflammatory bowel disease (IBD).

C.diff. infection in IBD presents distinctive aspects, namely, appearance at an earlier age, absence of recent antibiotic therapy or characteristic endoscopic findings, adversely affecting the natural history of the disease and frequently requiring adjustment of immunosuppressive therapy.

We report the case of a 43-year-old woman with extensive ulcerative colitis under biological therapy, with worsening of the disease due to recurrent *C.diff.* infection. Clinically, she presented with abdominal pain and bloody diarrhea; analytically, recorded a slight elevation of inflammatory parameters and endoscopically, aspects compatible with Mayo score of 2. The investigation of *C.diff.* toxin in the stool allowed the diagnosis of all episodes. She presented a favorable progression under antibiotic therapy and with adjustment of immunosuppressive therapy.

This case reflects the diagnostic challenge, due to the similar presentation to other flares, and therapeutic, due to the difficulty in reconciling the treatment of the infection and the underlying disease, that was successfully achieved.

Keywords: *Clostridioides difficile*; Inflammatory bowel disease; Diagnosis; Therapy; Prognosis

Resumo

O *Clostridioides difficile* (*C.diff.*) é uma bactéria anaeróbia gram positiva que, através da liberação de toxinas, provoca inflamação cólica, traduzindo-se clinicamente por diarreia, dor abdominal e febre. São fatores de risco para o seu desenvolvimento: idade avançada, antibioterapia e hospitalização recentes e doença inflamatória intestinal (DII).

A infecção por *C.diff.* na DII apresenta aspetos distintivos, designadamente, aparecimento em idade mais precoce, ausência de antibioterapia recente ou achados endoscópicos característicos, interfere negativamente na história natural da doença e obriga frequentemente a ajuste da terapêutica imunossupressora.

Relatamos o caso de uma mulher de 43 anos com colite ulcerosa extensa sob terapêutica com fármaco biológico, com agudização da doença por infecção por *C.diff.* recorrente. Clinicamente, apresentava dor abdominal tipo cólica e diarreia sanguinolenta; analiticamente, registava elevação ligeira de parâmetros inflamatórios e endoscopicamente, aspetos compatíveis com *score* de Mayo de 2. A pesquisa da toxina de *C.diff.* nas fezes permitiu o diagnóstico de todos os episódios. Apresentou uma evolução favorável sob antibioterapia e com ajuste da terapêutica imunossupressora.

Este caso espelha o desafio diagnóstico, pela apresentação similar a outros tipos de agudização, e terapêutico, pela dificuldade em conciliar o tratamento da infecção e da doença de base que foi alcançado com sucesso.

Palavras chave: *Clostridioides difficile*; Doença inflamatória intestinal; Diagnóstico; Terapêutica; Prognóstico

Introdução

O *Clostridioides difficile* (*C.diff.*) é uma bactéria anaeróbia gram-positiva formadora de esporos⁽¹⁾ que liberta duas toxinas, A (enterotoxina) e B (citotoxina), responsáveis pela destruição e conseqüente inflamação da mucosa intestinal, cuja principal forma de transmissão é fecal-oral.⁽¹⁻³⁾ A infeção afeta preferencialmente indivíduos com fatores de risco para disbiose e alteração da microbiota intestinal, como antibioterapia, internamentos recentes, idade avançada e imunossupressão.^(4, 5)

O espectro clínico é amplo, variando entre ausência de sintomatologia até megacólon tóxico. Frequentemente, os doentes têm dor abdominal tipo cólica e diarreia aquosa, ocasionalmente com muco. Se não for tratada adequadamente pode complicar com megacólon tóxico, perfuração intestinal, sépsis e morte.^(2, 3)

O diagnóstico baseia-se na presença de sintomatologia compatível e identificação do microorganismo e/ou respectivas toxinas nas fezes. São vários os testes disponíveis, destacando-se: cultura toxigênica, testes de amplificação do ácido nucleico, detecção da glutamato desidrogenase, neutralização da citotoxicidade celular e imunoenaios enzimáticos. Os algoritmos de diagnóstico incluem a utilização de pelo menos dois dos testes mencionados com vista a otimizar a acuidade, como demonstrado no algoritmo de diagnóstico de infeção por *C.diff.* (Figura 1).⁽⁶⁾ A endoscopia não é indispensável para o diagnóstico definitivo, sendo útil na presença de dúvidas diagnósticas ou perante a urgência no estabelecimento do diagnóstico. A presença de placas brancas com diâmetros 2-5 mm, faz o diagnóstico de colite pseudomembranosa, patognomónica desta infeção. Aspetos inespecíficos, como edema, eritema, erosões e pequenas úlceras estão frequentemente presentes.^(2, 7)

Após o estabelecimento do diagnóstico, é fundamental a instituição de medidas de isolamento de contacto, terapêutica de suporte e antibioterapia.⁽⁷⁾

As normas de orientação clínica da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), recomendam como primeira linha no primeiro episódio a Vancomicina ou Fidaxomicina, independentemente da gravidade. A primeira recorrência deve ser tratada com antibiótico distinto do primeiro episódio. Nas recorrências subseqüentes deve ser usada Vancomicina por período de tempo superior ou Fidaxomicina na dose e tempo *standard* e considerado o transplante de microbiota fecal (TMF).⁽⁷⁾

Na presença de doença grave complicada (choque, ileus ou megacólon) deve ser ponderada cirurgia concomitante à antibioterapia.⁽⁷⁾

A colite ulcerosa (CU) é uma DII crónica que causa inflamação contínua da mucosa envolvendo o reto e o cólon em extensão variável, sendo o curso clínico caracterizado por períodos de remissão alternados com períodos de atividade. Cursa com dor abdominal,

diarreia e retorrágia.⁽⁸⁾ A DII gera disbiose intestinal e diminuição da resistência à colonização bacteriana, constituindo um fator de risco para infecção por *C.diff*. Esta infecção na DII apresenta aspetos distintivos, como, aparecimento em idade mais precoce, ausência de antibioterapia recente ou de achados endoscópicos característicos. O prognóstico é tendencialmente pior, com maior gravidade, maior taxa de falência terapêutica e recorrência. A infecção tem impacto na história natural da doença, com necessidade frequente de escalada terapêutica, colectomia, hospitalizações mais prolongadas e frequentes e maior mortalidade.⁽¹⁾ Clinicamente, a apresentação é similar à agudização de DII.^(9, 10) O tratamento é desafiante, designadamente na escolha da antibioterapia e gestão da terapêutica imunossupressora.⁽¹¹⁾

O caso apresentado espelha o desafio diagnóstico e terapêutico que representa o desenvolvimento desta infecção na DII.

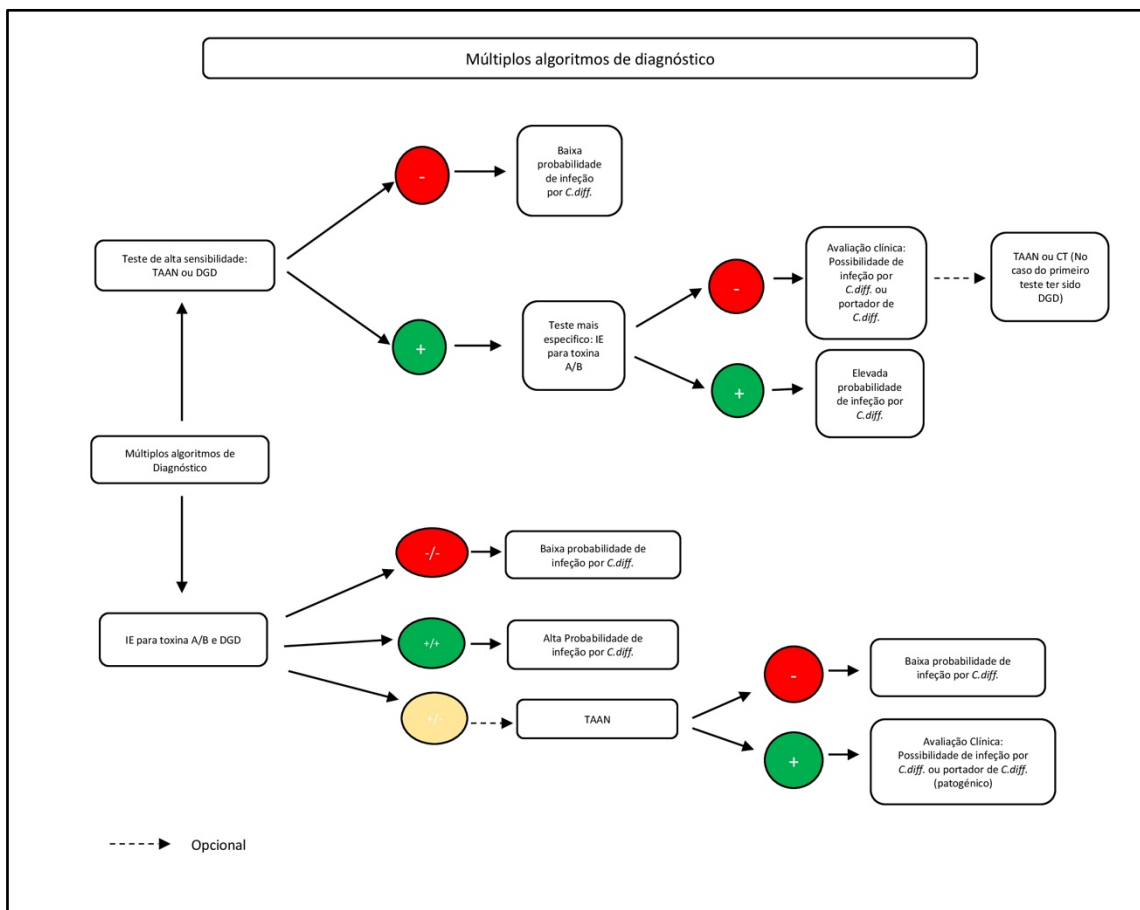


Figura 1 – Algoritmo de diagnóstico de infecção por *C.diff*. Adaptado de ⁽⁶⁾

C.diff.: *Clostridioides difficile*; TAAN: teste de amplificação do ácido nucleico; DGD: deteção da glutamato desidrogenase; CT: cultura toxigénica; IE: imunoenaios enzimáticos.

Caso clínico

Doente do género feminino, caucasiana, de 43 anos, seguida na Consulta de DII por colite ulcerosa extensa diagnosticada aos 24 anos, sob terapêutica com Infiximab 5mg/kg 8/8sem e Messalazina 3g/dia que recorreu ao serviço de urgência (SU) por dor abdominal e aumento do número de dejeções diárias [5-6/dia de fezes semilíquidas, incluindo período noturno (habitualmente 2-3/dia de fezes pastosas)] com sangue vivo, com 1 semana de evolução. Não apresentava sintomatologia concomitante. Não se verificavam viagens recentes ao estrangeiro, era negada toma recente de anti-inflamatórios não esteroides ou antibióticos. Não tinha outros antecedentes pessoais ou familiares relevantes e não fazia outra medicação habitual. Negava alergias. Ao exame objetivo encontrava-se orientada e colaborante, hemodinamicamente estável e apirética, eupneica em repouso e ar ambiente. O exame torácico e cardíaco não apresentava alterações. Ao exame abdominal, os ruídos peristálticos apresentavam frequência, timbre e intensidade normais. O abdómen estava mole, depressível, verificando-se ligeiro desconforto à palpação profunda. Foi medicada com corticoide em esquema de desmame com melhoria significativa, até à dose de 15mg/dia, momento em que o quadro se agravou, motivo pelo qual recorreu novamente ao SU. O exame objetivo encontrava-se semelhante à primeira admissão.

Do controlo analítico efetuado, destacava-se leucócitos: 17900 (4500-11000)/mm³; proteína C reativa: 17,2 (<0,9) mg/dL; potássio: 3 (3,5-5,5) mEq/L; desidrogenase láctica: 221 (115-225) UI/L; gama-glutamil transferase: 54 (5-36) U/L; hemoglobina: 9,8 (12-16) g/dL; plaquetas: 414000 (140000-400000)/m³; ferritina: 237 (<200) ng/mL; creatinina: 0,7 (0,5-1,2) mg/dL. Colheu coproculturas para *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter jejuni* e *Yersinia enterocolitica* que foram negativas e pesquisa de toxina *C.diff.* que foi positiva. Realizou radiografia abdominal que excluiu complicações, designadamente megacólon ou perfuração. Efetuou retossigmoidoscopia sem preparação intestinal prévia com progressão até 20 cm da margem anal, que revelou mucosa difusamente congestiva, perda do padrão vascular, erosões e úlceras (score de Mayo endoscópico: 2). Foram realizadas biopsias para estudo histológico e pesquisa de citomegalovírus (CMV) que revelaram lesão inflamatória crónica sem infeção viral.

Foi assumida colite ulcerosa extensa corticorefratária, com sobreinfeção por *C.diff.*, tendo a doente sido internada. Foi suspensa a corticoterapia, instituída antibioterapia com Metronidazol oral 500mg 8/8h, mantida terapêutica com Infiximab na dose habitual e efetuada terapêutica de suporte. Apresentou evolução favorável, tendo alta ao fim de 8 dias de internamento com indicação para concluir o ciclo de antibioterapia em ambulatório.

Na consulta de reavaliação, três meses depois, referia 3-4 dejeções diárias com sangue associadas a dor abdominal. Foi-lhe solicitada a pesquisa da toxina *C.diff.* que foi

positiva. Realizou retossigmoidoscopia que demonstrou perda completa de padrão vascular, eritema, edema, sufusões hemorrágicas (*score* de *Mayo* endoscópico: 2). Analiticamente, hemoglobina: 10,9 g/dL; leucócitos: 11,5/mm³; plaquetas: 494000/mm³; proteína C reativa: 2,97mg/dL; procalcitonina: 0,02 ng/ml; ferritina: 300ng/mL. Foi internada e cumpriu 7 dias de Metronidazol 500mg 8/8h, sem resposta clínica. Foi alterada a antibioterapia para Vancomicina 125mg 6/6h que cumpriu durante 10 dias sem melhoria. Efetuou nova retossigmoidoscopia, revelando alterações sobreponíveis à anteriormente descrita. Realizou nova pesquisa da toxina que foi negativa e efetuou doseamento de Infliximab [4.52 (> 4,5) ug/mL] e de auto-anticorpos [12.4 (< 22) ng/mL)], tendo-se optado pela antecipação da toma do biológico, passando a efetuar administrações a cada 6 semanas, com melhoria significativa das queixas. Na Consulta de reavaliação, seis meses após o episódio supra descrito, encontrava-se assintomática com 1-2 dejeções diárias de fezes moldadas castanhas e sem alterações analíticas.

Discussão

As semelhanças entre a apresentação clínica da infecção por *C.diff.* e a agudização de DII levam, frequentemente, a diagnósticos errôneos com reflexo na terapêutica instituída como poderá ter acontecido na primeira observação da doente do caso em apreço.^(9, 10) Atendendo à elevada incidência desta infecção na DII, recomenda-se a sua exclusão em todas as agudizações.⁽⁹⁾

À data de diagnóstico da primeira infecção vigoravam normas de orientação que preconizavam a utilização de Metronidazol como primeira linha nas infeções ligeiras,⁽¹²⁾ como no caso apresentado, pelo que esta foi a terapêutica instituída com curso favorável. Estudos posteriores demonstraram a superioridade da Vancomicina e Fidaxomicina relativamente a taxas de recorrência, tempo de hospitalização, necessidade de escalada da terapêutica imunossupressora e colectomia, de tal modo que, atualmente, estes antibióticos devem ser considerados *ab initio* no tratamento de primeiro episódio de infecção por *C.diff.* independentemente da gravidade. Na recorrência deve ser considerado um esquema de antibioterapia distinto do usado na primeira infecção, tal como no caso apresentado. Perante múltiplas recorrências o TMF deverá ser considerado. Os estudos na DII são poucos e embora a sua eficácia seja inferior e as taxas de recorrência superiores (relativamente à infecção sem DII), o TMF parece ser uma opção segura.^(7, 13)

A gestão da terapêutica imunossupressora de base constitui o aspeto mais desafiante do tratamento deste subgrupo de doentes, apresentando escassa evidência científica.^(10, 11) É consensual que a corticoterapia não tem lugar, devendo ser suspensa se já tiver sido iniciada.^(11, 14) A restante terapêutica imunossupressora pode levar ao agravamento da infecção, porém é necessária para controlar a agudização da DII despoletada pela infecção. Preconiza-se assim, que esta gestão seja ponderada individualmente.^(10, 11) No caso apresentado, na primeira recorrência verificamos que mesmo após o controlo da infecção a doente mantinha sintomas que só foram controlados com o aumento de dose da terapêutica imunossupressora.

Conclusão

A DII constitui um fator de risco para o desenvolvimento de infecção com *C.diff*. Neste subgrupo de doentes a doença apresenta um curso distinto, tendencialmente mais grave, e a infecção interfere com a história natural da DII negativamente, justificando que em todas as agudizações de DII deva ser excluída infecção por *C.diff*. O tratamento da infecção deve seguir os princípios da abordagem dos demais doentes através da antibioterapia adequada e terapêutica de suporte. O desafio reside no tratamento da doença de base, devendo a gestão da imunossupressão ser decidida individualmente atendendo à evidência científica pouco robusta neste âmbito.

O caso que apresento reflete o desafio diagnóstico e terapêutico que constitui a abordagem do indivíduo com DII e infecção por *C.diff*. A abordagem sequencial e individualizada permitiu o tratamento adequado da infecção sem impacto significativo na doença de base.

Bibliografia

1. Khanna S, Shin A, Kelly CP. Management of Clostridium difficile Infection in Inflammatory Bowel Disease: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(2):166-74.
2. Aletaha N, Dadvar Z, Salehi B, Ketabi Moghadam P, Niksirat A, Jowkar A, et al. Clinical and Pathological Features of Ulcerative Colitis in Patients with and without Clostridium Difficile Infection; An Observational Study. Middle East J Dig Dis. 2019;11(1):17-23.
3. D'Aoust J, Battat R, Bessissow T. Management of inflammatory bowel disease with Clostridium difficile infection. World J Gastroenterol. 2017;23(27):4986-5003.
4. Conrad MA, Kelsen JR. Editorial to Temporal Gut Microbial Changes Predict Recurrent Clostridium difficile Infection in Patients With and Without Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis. 2020.
5. Li Y, Xu H, Xu T, Xiao M, Tang H, Wu D, et al. Case-Control Study of Inflammatory Bowel Disease Patients with and without Clostridium difficile Infection and Poor Outcomes in Patients Coinfected with C. difficile and Cytomegalovirus. Dig Dis Sci. 2018;63(11):3074-83.
6. Guery B, Galperine T, Barbut F. Clostridioides difficile: diagnosis and treatments. Bmj. 2019;366:l4609.
7. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018;66(7):e1-e48.
8. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohns Colitis. 2017;11(6):649-70.

9. Xu H, Tang H, Xu T, Xiao M, Li J, Tan B, et al. Retrospective analysis of Clostridium difficile infection in patients with ulcerative colitis in a tertiary hospital in China. BMC Gastroenterol. 2019;19(1):3.
10. Gillespie W, Marya N, Fahed J, Leslie G, Patel K, Cave DR. Clostridium difficile in Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study. Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:4803262.
11. Solanky D, Pardi DS, Loftus EV, Khanna S. Colon Surgery Risk With Corticosteroids Versus Immunomodulators or Biologics in Inflammatory Bowel Disease Patients With Clostridium difficile Infection. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(3):610-9.
12. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, 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.
13. Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Portela F, Ferreira M, Sofia C. Fecal microbiota transplantation in recurrent Clostridium difficile infection in a patient with concomitant inflammatory bowel disease. Rev Esp Enferm Dig. 2017;109(6):473-6.
14. Lim HW, Schuster IP, Rajapakse R, Monzur F, Khan S, Sultan K. The impact of corticosteroid use on inpatients with inflammatory bowel disease and positive polymerase chain reaction for Clostridium difficile. Intest Res. 2019;17(2):244-52.

Anexos

Anexo 1: Consentimento informado

Declaração de Consentimento Informado

Eu, Carla Peixe Monteiro, autorizo a utilização de dados do meu processo clínico, no âmbito da realização do Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina, a ser realizado pelo aluno do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra Gonçalo Paiva e Silva, nº estudante 2014207569, após ser informada acerca da finalidade do mesmo.

Declaro ter compreendido os objetivos que me foram propostos, tendo-me sido dada oportunidade de colocar todas as questões que achei necessárias e para todas elas ter obtido resposta esclarecedora, para além de me ter sido garantido que não haverá prejuízo para os meus direitos assistenciais se eu recusar esta solicitação. Declaro também ter-me sido dado tempo suficiente para refletir sobre esta proposta.

Compreendo que a minha identidade não será publicada e que me será dada a oportunidade de ler o trabalho ou uma descrição geral do mesmo, autorizando a realização do trabalho supramencionado, bem como os procedimentos que sejam necessários no meu próprio interesse e justificados por razões clínicas fundamentadas.

Coimbra, 27 de março de 2020.

Assinatura

Carla Peixe Monteiro