

## ***Clostridium Difficile y Citomegalovirus Relacionados a un Caso de Colitis Pseudomembranosa***

García C.\* , Velarde J.\*\* , Cedron H.\* , Ferrufino J.C.\*\* , Seas C.\*\* , Bussalleu A.\*\* , Gotuzzo E.\*

### **RESUMEN**

Este es el reporte de un caso inusual de colitis pseudomembranosa con un desenlace fatal en el que se demostró la coexistencia de *C. difficile* y citomegalovirus en un paciente peruano con SIDA y compromiso gastrointestinal por una micobacteria.

**Palabras clave:** colitis pseudomembranosa, *Clostridium difficile*, citomegalovirus

*Rev Gastroenterol Perú; 2007; 27: 408-410*

### **ABSTRACT**

We report an unusual case of pseudomembranous colitis with fatal outcome where *C. difficile* and cytomegalovirus coexistense in a Peruvian patient with AIDS and gastrointestinal compromise by a mycobacterium.

**Keywords:** Pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, cytomegalovirus

---

\* Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt", Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

\*\* Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú.

## INTRODUCCIÓN

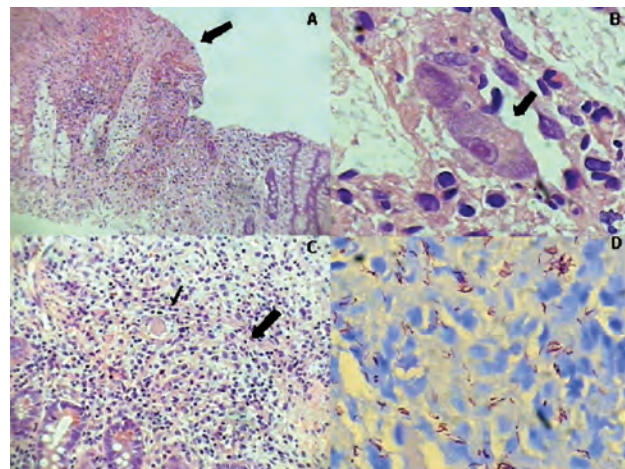
La primera descripción de la asociación entre colitis pseudomembranosa y *Clostridium difficile* fue descrito en 1978 en pacientes que recibieron clindamicina.<sup>(1)</sup> En la actualidad sabemos que casi todos los antibióticos han sido relacionados a la diarrea asociada a *C. difficile* (DACD)<sup>(2)</sup>. Asimismo, *C. difficile* ha sido también considerada como una causa importante de diarrea bacteriana en pacientes con infección VIH<sup>(3)</sup>. Por otro lado, pacientes con SIDA particularmente aquellos con recuentos de CD4 menores de 100 cells/mm<sup>3</sup>, están en riesgo de desarrollar diarrea por infecciones oportunistas como *Cryptosporidium* spp, *Isospora belli*, *Cyclospora cayentanensis*, microsporidias, *Mycobacterium avium* complex (MAC) y citomegalovirus (CMV). En relación a esta última, la mayoría de casos de colitis por CMV han sido descritos en pacientes con recuentos de CD4 menores de 50 cells/mm<sup>3</sup><sup>(4)</sup>. Esta entidad generalmente produce úlceras colónicas, la formación de pseudomembranas ha sido descrita muy raramente<sup>(5)</sup>.

Este es el reporte de un paciente peruano con SIDA y un extenso compromiso gastrointestinal por micobacterias que falleció debido al desarrollo de una colitis pseudomembranosa donde *C. difficile* y CMV fueron detectados.

## REPORTE DE CASO

Paciente varón, de 30 años de edad, recientemente diagnosticado de infección VIH, con recuento de CD4 de 36 células/mm<sup>3</sup>, sin terapia antiretroviral e historia de diarrea crónica de un año de evolución. Fue admitido al hospital con una historia de 10 días de evolución caracterizada por tos, sensación de falta de aire y trastorno del sensorio. Otros antecedentes médicos no significativos. La radiografía de tórax reveló un patrón intersticial bilateral siendo el esputo negativo para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). La tomografía cerebral fue normal. La punción lumbar reveló la presencia de dos células (linfocitos), glucosa normal (80 mg/dL), proteínas elevadas (96 mg/dL), lámina con coloración Gram negativa y aglutinación de látex para *Cryptococcus neoformans* negativa. La tomografía abdominal mostró esplenomegalia y crecimiento de ganglios linfáticos retroperitoneales. El examen de heces para bacterias y parásitos fue negativo. Durante la primera semana de hospitalización recibió tratamiento con ceftriaxona, cotrimoxazol, y clindamicina. En el décimo día de hospitalización, se inició tratamiento antituberculoso (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) ante la sospecha clínica de tuberculosis multisistémica. Cinco días más tarde, el paciente desarrolló una hemorragia digestiva alta. La endoscopia mostró una úlcera gástrica. La biopsia demostró una úlcera con necrosis, sin lesiones granulomatosas, pero con la presencia de múltiples bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Durante la tercera semana de hospitalización, la diarrea empeoró agregándose dolor abdominal, náuseas, y fiebre. La colonoscopia mostró úlceras lineares en el ileon y en el colon, así como múltiples placas amarillas compatibles con colitis pseudomembranosa. Las toxinas A y B de *Clostridium difficile* fueron detectadas por ELISA en las heces. Se inició metronidazol vía oral. El

paciente presentó progresivamente mayor dolor abdominal, rápido deterioro clínico, desarrollo de shock y muerte. La biopsia de colon reveló la presencia de pseudomembranas con fibrina, células inflamatorias, necrosis y cambios citopáticos relacionados a CMV (Figura 1, Panel A y B). La biopsia del ileon mostró infiltrados granulomatosos crónicos con células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión viral sugerentes de CMV colitis (Figura 1, Panel C). BAAR fueron también detectadas en ileon y colon (Figura 1, Panel D).



**Figura 1.** Panel A: Coloración de hematoxilina y eosina mostrando una pseudomembrana en el tejido del colon (lado izquierdo). Panel B: Célula con cuerpos de inclusión característicos de infección por citomegalovirus en la pseudomembrana. Panel C: Coloración de hematoxilina y eosina mostrando un infiltrado granulomatoso (flecha larga) con células gigantes (flecha corta) Panel D: Coloración de Ziehl-Nielsen mostrando un gran número de bacilos ácido-alcohol resistentes en el ileon.

## DISCUSIÓN

Esta es la descripción de un caso único en el que tres diferentes patógenos coexistieron en el tracto gastrointestinal de un paciente con SIDA con un desenlace fatal. La colitis pseudomembranosa ha sido clásicamente asociada con la infección por *Clostridium difficile*. El uso de antibióticos es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de DACD<sup>(2)</sup>. En este caso el paciente recibió los dos antibióticos más comúnmente asociados a DACD, clindamicina y ceftriaxona. La mayoría de casos sintomáticos de infecciones por *C. difficile* presentan diarrea leve que es fácilmente controlada con el uso de metronidazol. Sin embargo, un grupo de pacientes desarrolla formas más severas de colitis en la forma de colitis pseudomembranosa que puede progresar a megacolon tóxico y muerte. Estudios recientes en USA y Canadá revelan que hay un incremento en la morbilidad y mortalidad de pacientes con DACD<sup>(6,7)</sup>. Por otro lado, en pacientes con SIDA que desarrollan DACD el estado de severa inmunosupresión presumiblemente podría estar asociado con un pobre pronóstico. Sin embargo, la información sobre este punto no es clara. Algunos autores refieren que las características de la DACD en pacientes con SIDA no difieren al de la población inmunocompetente<sup>(8,9)</sup>, mientras que Cappell et al. si demuestra que hay un peor pronóstico en pacientes con SIDA que desarrollan DACD<sup>(10)</sup>.

La infección por CMV principalmente afecta a pacientes con grados severos de inmunosupresión. La enterocolitis por CMV ocurre en 5-10% de los pacientes con SIDA y recuento de CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup>(11). Las úlceras en el colon son los hallazgos más comunes en la colonoscopia. La presencia de células citomegálicas con núcleo grande que contienen una inclusión intranuclear de color violáceo rodeada por un halo más claro es el hallazgo histopatológico más sugerente. Olofindale et al. describieron cuatro casos de infección por CMV asociadas a colitis pseudomembranosa en pacientes con SIDA (5). Estos pacientes tenían recuento de CD4 menores de 20 células/mm<sup>3</sup>. Ninguno de ellos tuvo coinfección con *C. difficile*. La diarrea se resolvió después de iniciar ganciclovir en tres de ellos. El cuarto paciente falleció pocos días después del diagnóstico.

El paciente que hemos presentado tenía bacilos ácido-alcohol resistentes en el tejido gástrico, ileal y colónico. Los síntomas entre *M. tuberculosis* y MAC pueden ser similares por lo que es difícil distinguirlos clínicamente. Basados en la alta prevalencia de tuberculosis en el Perú, creemos que este paciente tuvo un cuadro de tuberculosis diseminada. Por otro lado, a pesar de que ambas infecciones pueden comprometer el tracto gastrointestinal, en ninguna de las dos ha sido descrita la formación de pseudomembranas.

Hemos descrito una presentación clínica inusual de un caso de colitis pseudomembranosa donde dos patógenos, *C. difficile* y CMV fueron detectados en un paciente con SIDA y que además presentaba un extenso compromiso gastrointestinal por una micobacteria, posiblemente *M. tuberculosis*. Es importante que en pacientes con SIDA que desarrollan colitis pseudomembranosa y no responden al tratamiento estándar para *C. difficile*, se considere CMV como parte importante del diagnóstico diferencial.

#### **Agradecimientos:**

Agradecemos a la estudiante de medicina, Srta. Sumati Bansal, por su ayuda en la edición de este manuscrito.

Autor:

Coralith Garcia  
Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt",  
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Honorio Delgado 430, Urb. Ingeniería, San Martín de Porres, Lima 31  
No. Teléfono : (511) 4823903  
No. Fax : (511) 4823404  
Correo electrónico 03345@upch.edu.pe

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. GEORGE RH, SYMONDS JM, DIMOCK F, et al. Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *Br Med J* 1978; 18: 695.
2. OLDFIELD EC. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: risk factors, diagnostic methods, and treatment. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4:186-195.
3. SANCHEZ TH, Brooks JT, Sullivan PS, et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1621-1627.
4. BENSON CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK; CDC; National Institutes of Health; Infectious Diseases Society of America. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53(RR-15):1-112.
5. OLOFINDALEO, CHIANG C. Cytomegalovirus infection as a cause of pseudomembrane colitis: A report of four cases. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 82-84.
6. MUTO CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, Roberts T, Croyle K, Krystofiak S, Patel-Brown S, Pasculle AW, Paterson DL, Saul M, Harrison LH. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005; 26:273-80.
7. PEPIN J, VALIQUETTE L, COSSETTE B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ*. 2005; 173:1037-42.
8. LU SS, SCHWARTZ JM, SIMON DM, BRANDT LJ. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in patients with HIV positivity and AIDS: A prospective controlled study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1226-1229.
9. TUMBARELLO M, TACCONELLI E, LEONE F, CAUDA R, ORTONAL. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in patients with human immunodeficiency virus infection: A case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 259-263. 11. Cappell MS, Philogene C. *Clostridium difficile* infection is a treatable cause of diarrhea in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: A study of seven consecutive patients admitted from 1986 to 1992 to a university teaching hospital. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 891-897.
10. MEISELMAN MS, CELLO JP, MARGARETTEN W. Cytomegalovirus colitis. Report of the clinical, endoscopic, and pathologic findings in two patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Gastroenterology* 1985; 88: 171-175.