

Colite por Citomegalovirus em Paciente Transplantada Renal – Relato de Caso e Revisão da Literatura

Citomegalovirus Colitis in Kidney Transplant Patient - Case Report and Literature Review

ROGÉRIO SAAD HOSSNE¹; RENÊ GAMBERINI PRADO¹; ALEXANDRE BAKONYI NETO¹

¹ *Professor Doutor do Departamento de Cirurgia e Ortopedia - Grupo de Coloproctologia -
Faculdade de Medicina de Botucatu.*

HOSSNE RS; PRADO RG; BAKONYI NETO A. Colite por Citomegalovirus em Paciente Transplantada Renal – Relato de Caso e Revisão da Literatura. *Rev bras Coloproct*, 2007;27(2): 214-218.

RESUMO: A infecção do citomegalovírus ocorre geralmente em pacientes imunocomprometidos sejam pós-transplantados ou pelas doenças que comprometem o sistema imune (AIDS); apresentamos um caso de um paciente do sexo feminino de 49 anos de idade, que se encontrava em pós-operatório tardio de transplante renal (14 anos), fazendo uso de medicações imunossupressoras. Evolui com quadro de dor abdominal, perda de peso e diarreia não sanguinolenta na fase inicial, necessitando de hospitalização, durante a qual desenvolveu severos quadros de hematoquezia e hipotensão. Submetida a colonoscopia que revelou mucosa de aspecto friável, com úlceras do tipo aftóides, fibrina e formação de pseudopólipos; a biopsia revelou tratar-se de citomegalovírus. Evolui sem melhora com o uso do foscarnet^r, necessitando de tratamento cirúrgico, indo a óbito após 5 dias.

Descritores: enterocolite, infecções por citomegalovírus.

INTRODUÇÃO

A infecção do citomegalovírus (CMV) ocorre geralmente em pacientes imunocomprometidos, seja por doença infecciosa (HIV) ou após o transplante de órgãos⁽¹⁾. Tipicamente, quando o CMV afeta o sistema gastrointestinal, ele causa intensa inflamação levando à formações de ulcerações na mucosa e sangramento, que pode ocorrer em todo o trato digestório^(1,2). O vírus prolifera-se na camada endotelial, acarretando vasculite e trombose dos segmentos envolvidos, este processo inflamatório tem como resultado a indução de quadros isquêmicos. Este fato tem sido relatado mais usualmente em pacientes pós-transplantados, porém observa-se um aumento da incidência nos pacientes com infecção por HIV estabelecida, tipicamente em estágios avançados^(3,4).

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 49 anos de idade, acompanhado pelo serviço há 15 anos devido a glomérulo nefrite rapidamente progressiva, diabetes mellitus e hipertensão arterial. Submetida a transplante renal há 14 anos, período em que fez uso crônico de imunossupressores (prednisona, ciclosporina, imuram).

Durante este período apresentou diversas complicações clínicas, entre elas infecções urinárias de repetição, diarreias crônicas, esofagite, duodenite, hipertensão arterial, dislipidemia e depressão.

Apresentou boa evolução quanto ao transplante, com níveis de uréia e creatinina próximos a valores normais, porém com necessidade do uso de altas doses de imunossupressores.

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Recebido em 11/05/2007

Aceito para publicação em 29/05/2007

A um mês e meio da internação, vinha apresentando quadro de diarreia profusa, de cor amarelada, sem outros produtos patológicos, 7 a 9 vezes ao dia, associado a cólicas em região mesogástrica; evoluiu com piora do estado geral e febre, apresentando hematoquezia intensa, necessitando de transfusão de concentrado de glóbulos.

Submetida a colonoscopia na qual foi possível observar a presença de úlceras do tipo aftóides com fundo fibrinoso, bordas pouco elevadas, intensa hiperemia de mucosa e formação de pseudopólipos em cólon transverso e descendente, as biópsias comprovaram a presença de citomegalovírus com inclusões virais.

Instituiu-se o tratamento com Foscarnir^R (foscarnet sodium) na dose de 180 mg/kg/dia; apesar do tratamento a paciente continuou apresentando quadros importantes e intermitentes de hematoquezia com necessidade de transfusões sangüíneas. Optou-se por aguardar o prazo de ação da medicação para pacientes imunodeprimidos que é de 2 a 3 semanas; neste período a paciente continuou apresentando novos quadros de sangramento digestivo intermitentes, sendo então submetida à nova colonoscopia após o período de 3 semanas. Foi possível observar que não houve alteração no padrão inflamatório da mucosa colônica, que se apresentava ainda com lesões ulceradas, do tipo aftóides e formação de pseudopólipos.

Após discussão conjunta entre as disciplinas que acompanhavam a paciente, entre elas infectologia, nefrologia, cirurgia e terapia intensiva, optamos por realizar a intervenção cirúrgica, pois neste período a paciente havia apresentados alguns quadros de instabilidade hemodinâmica e necessidade de transfusão de 30 bolsas de hemoderivados.

A paciente foi então submetida à cirurgia eletiva com retirada de todo o cólon (colectomia total), sepultamento do reto na altura da reflexão peritoneal e ileostomia; o aspecto da peça cirúrgica era o mesmo das imagens da colonoscopia, sendo que as lesões ulceradas estavam localizadas em cólon transverso e início do descendente (foto 1).

A paciente evoluiu com quadro de insuficiência de órgãos e sistemas e óbito no 5º dia de pós-operatório.

DISCUSSÃO

As causas de infecções no trato gastrointestinal em pacientes transplantados têm, em geral, relação

direta com o tempo pós-transplante; assim nos primeiros 30 dias após o transplante, as infecções por cândida, herpes e o *Clostridium difficile* são as mais comuns, principalmente no esôfago, acarretando em esofagite⁽⁵⁾. Após estes 30 dias, a infecção por citomegalovírus e outros vírus são as principais responsáveis pelas infecções. Decorridos 6 meses após o transplante, 80% dos pacientes têm um risco aumentado para germes comunitários adquiridos, incluindo patógenos entéricos como a salmonella spp. Este fato não foi observado neste caso, pois a paciente havia realizado o transplante há 14 anos, porém continuava necessitando de imunossupressores.

O citomegalovírus (CMV) é a infecção oportunística mais comum após o transplante de fígado⁽¹⁻⁵⁾, e uma das causas principais de mortalidade em receptores de transplante intestinal. Sem profilaxia, ao redor de 20% de receptores de fígado desenvolvem a infecção por CMV. O CMV é particularmente frequente nos pacientes pós-transplantados, tendo em vista o fato de que 80-85% dos doadores são CMV - positivo.

Nos casos de infecção severa pelo citomegalovírus nos receptores, o quadro clínico pode apresentar-se como disfagia, odinofagia, náuseas, vômitos, dor abdominal, sangramento gastrointestinal, perfuração, ou diarreia, estes últimos evidenciados nesta paciente⁽⁵⁾.

Os vírus entéricos, tais como o adenovírus e o calicivírus estão sendo reconhecidos também como causadores de infecção gastrointestinal em pacientes pós-transplantes. A infecção pelo adenovírus em receptores pode acarretar em severa diarreia, contudo



Figura 1

nos pacientes em uso de ganciclovir dado de forma preventiva para o citomegalovírus, pode apresentar um efeito protetor. O Calicivírus também pode causar quadros clínicos diarréicos prolongados, algumas vezes sendo necessária a redução da imunossupressão para o tratamento. Os vírus “comunitários” devem ser considerados como possíveis patógenos em pacientes transplantados com biopsias negativas para citomegalovírus.

As doenças parasitárias em pacientes transplantados podem resultar em quadros clínicos importantes, como aqueles observados em pacientes com HIV positivo. Os sintomas são similares e incluem febre, diarreia e dor abdominal; estas infecções respondem geralmente às terapias específicas⁽⁶⁾.

Quanto ao citomegalovírus (CMV), ele faz parte do grupo dos herpesvírus, e é reconhecido como um patógeno importante nos pacientes imunocomprometidos, como assinalado anteriormente^(1,2). É a causa viral mais comum de diarreia em pacientes infectado pelo HIV; a participação do trato gastrointestinal nesta virose pode ocorrer na forma localizada ou extensa⁽⁶⁾. A infecção pelo CMV entre pacientes infectados pelo HIV ocorre tipicamente quando a contagem de CD4 é inferior a 50 por microlitro⁽⁷⁾. Os pacientes pós-transplantados são outra população freqüentemente vítima de infecções pelo CMV, tendo em vista a terapia imunossupressora a que estão submetidos⁽⁸⁾.

Nos receptores, a infecção por CMV é a causa principal de morbidade infecciosa e de mortalidade, cujas taxas variam de 19 a 90% e de 26-90%, respectivamente, fato este observado neste caso^(5,8).

Entretanto, com a profilaxia com ganciclovir (ou valganciclovir) parece que estes índices são menores.

O principal local de acometimento no trato digestório é o cólon, porém a doença pode comprometer concomitantemente o esôfago, o estômago, ou o intestino delgado, sendo necessário a investigação dos mesmos.

Há diversos casos na literatura mostrando que os pacientes com doença inflamatória intestinal já estabelecida, podem desenvolver um quadro de exacerbação agudo secundário à infecção por citomegalovírus, sendo que na maioria dos casos os pacientes estavam na vigência de terapia imune antes do início dos sintomas⁽⁹⁻¹¹⁾.

No caso das doenças inflamatórias intestinais, há um número maior de casos envolvendo pacientes

com colite ulcerativa do que pacientes com a doença de Crohn; isto contrasta com os poucos casos de infecção pelo citomegalovírus em pacientes sem nenhum tratamento prévio, nestes casos poderia haver a participação da infecção colônica por outros mecanismos⁽⁹⁻¹²⁾.

As características histológicas típicas da infecção pelo CMV incluem o aumento das criptas, intenso processo inflamatório eosinofílico, com inclusões, intranuclear grandes cercados por um halo (inclusões de Cowdry A). A infecção e conseqüente inflamação podem comprometer o endotélio vascular, sendo esta achado comum nestes pacientes; esta inflamação acarreta na formação de trombose e vasculite pelos danos endoteliais, levando a isquemia, necrose e sangramento, todos estes achados também foram obtidos no presente caso⁽¹⁻³⁾.

Os achados microscópicos das biopsias são característicos pelas colorações em hematoxilina/eosina. A reação pela polimerase no espécime biopsiado é promissora na avaliação da infecção, sendo considerada uma útil ferramenta de pesquisa.

A apresentação clínica inclui geralmente a dor abdominal associada com a diarreia sanguinolenta ou não, outros sintomas pouco específicos incluem a perda de peso e febre. Nos pacientes com alta suspeita de infecção por CMV a colonoscopia com biopsia são fundamentais para o diagnóstico definitivo. O marcador microscópico da colite por CMV é a presença de hemorragia sub-epitelial e a ulceração mucosa, além das inclusões virais.

A colite por CMV em pacientes imunocompetentes, como salientado anteriormente, é uma ocorrência rara com poucos casos descritos na literatura. Em artigo recente de metanálise, no período de 1980 a 2003, somente 44 casos foram identificados. Entre estes, 16 pacientes tiveram co-morbidades com alterações imunes, o que significa somente 28 casos CMV em pacientes com sistemas imunes íntegros⁽¹³⁾.

A maioria dos pacientes identificados tinha mais que 55 anos de idade, com uma idade média de 61,1 anos, isto poderia ser conseqüência de um enfraquecimento do sistema imune, decorrente do envelhecimento⁽¹³⁾. Com respeito à infecção pelo CMV, habitualmente a infecção ocorre durante a infância ou em adultos jovens. No anfitrião normal, a infecção pelo CMV é geralmente assintomática ou poderia assemelhar-se a uma infecção semelhante à mononucleose, bem como àquela relacionada ao vírus de Epstein-Barr. O vírus pode tor-

nar-se latente, e como os outros herpes vírus, pode comprometer vários órgãos sem evidência de danos ao mesmo.

O CMV já foi documentado na urina e na saliva de pacientes gravemente imunocomprometidos, porém sem evidência clínica da doença.

A infecção pelo CMV nos tecidos pode causar lesões específicas com quadro clínico importante; os órgãos alvo do CMV incluem o pulmão, o retina, o fígado, e o sistema digestório. Enquanto que a pneumonia é mais comum em pacientes pós-transplantados, a retinite e a doença gastrointestinal são mais frequentes em pacientes com AIDS^(14,15).

Macroscopicamente a infecção pelo CMV pode apresentar-se com ulcerações, erosões e hemorragia mucosa, os locais mais comumente envolvidos são o esôfago e o colón, embora as lesões possam ocorrer na boca, estômago e intestino delgado, como já salientado anteriormente. No caso desta paciente a endoscopia não apresentava quaisquer alterações.

Quanto ao tratamento, o ganciclovir é o antiviral mais frequentemente utilizado; pelo fato da absorção oral ser limitada, esta via não deve ser utilizada para o tratamento de pacientes com infecção pelo CMV no trato gastrointestinal^(16,17). A terapia da escolha é ganciclovir intravenoso por 3 semanas. O foscarnet, um análogo do pirofosfato inorgânico, que inibe a replicação viral, é uma alternativa com menos efeitos supressivos para a medula óssea. Os efeitos laterais

do foscarnet incluem insuficiência renal e alterações hidro-eletrólíticas. Ganciclovir e o foscarnet têm eficiência semelhante no tratamento do CMV, assim a escolha entre os dois agentes é baseada primeiramente na toxicidade, no custo e na conveniência. Nesta paciente optou-se pelo uso do ganciclovir, porém como não houve resultados, foi optado pelo uso do foscarnet, o qual também não foi efetivo.

Nos pacientes com imunossupressão de longa data, particularmente com o uso de medicações imunossupressoras, os casos de infecção pelo CMV foram associados com surtos de piora, apresentando uma maior refratariedade ao tratamento medicamentoso, bem como uma evolução clínica mais severa, fato este observado neste caso.

O CMV foi implicado também como causa da bolsite (“pouchitis”) refratária nos pacientes com retocolite ulcerativa submetidos à proctocolectomia com anastomose do ileoanal⁽¹⁸⁾.

As taxas de mortalidade para pacientes com enterocolite por citomegalovírus chegam próximas a 71%.

O procedimento cirúrgico pode ser necessário apesar da terapia antiviral, alguns pacientes podem evoluir para megacólon tóxico ou perfurações.

Em suma, a colite em indivíduos imunossuprimidos, principalmente de longa data, tem uma alta taxa de complicações, baixa efetividade com o uso de antivirais a uma alta porcentagem de óbitos.

ABSTRACT: Cytomegalovirus infection frequently develops in immunocompromised patients, either in post-transplanted patients or in patients with diseases that affects the immune system, such as AIDS; we present a case of a 49 year old female patient in late post surgery (14 years) of a kidney transplant, using immunosuppressing medication. The patient presented abdominal pain, weight loss and initial diarrhea, she was hospitalized and developed severe hematochezia and hypotension. The patient was submitted to a colonoscopy and presented friable aspect mucosa, with aphthoid ulcers, fibrin and pseudopolyp formation; biopsy revealed cytomegalovirus. Her condition did not improve after the use of foscarnet, and surgical treatment was necessary. The patient died 5 days later.

Key words: Enterocolitis, cytomegalovirus infections.

REFERÊNCIAS

1. Galiatsatos P, Shrier I, Lamoureux E. Meta-analysis of outcome of cytomegalovirus colitis in immunocompetent. *Dig Dis Sci* 2005; 50(4): 609-16.
2. De la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches to CMV infections in adult patients. *J Clin Virol* 2002; 25:51-12.
3. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Fam Phys* 2003; 67(3): 51924.
4. Sissions JGP, Carmichael AJ. Clinical aspects and management of cytomegalovirus infection. *J Infect* 2002; 44:78-83.
5. Caraceni P, Fagioli S, Wright HI, Nadir A, van Thiel DH. Gastrointestinal complications of liver transplantation. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27: 29-39.
6. Cohen J. Infectious diarrhea in human immunodeficiency virus. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:637-64.
7. Lew EA, Poles MA, Dieterich DT. Diarrheal diseases associated with HIV infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 259-90.

8. Komorowski RA, Cohen EB, Kauffman M, Adams MB. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 161–7.
9. Pfau P, Kochman M, Furth E, Lichtenstein GR.: Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naïve patient. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3):895–899.
10. Orvar K, Murray J, Carmen G, Conkein J.: Cytomegalovirus infection associated with onset of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38(12):2307–10.
11. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam Ly, Abreu MT, Targan SR, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(7):2137–42.
12. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casa A, Pecoraro G, Oliva L, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn’s colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3):75–7.
13. Karakozis S, Gongora E, Caceres M, Brun E, Cook JW. Life-threatening cytomegalovirus colitis in the immunocompetent patient. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(11):1716–20.
14. Walmsley S, Tseng A. Comparative tolerability of therapies for cytomegalovirus retinitis. *Drug Saf* 1999; 21 (3): 203-24.
15. Skiest DJ. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Am J Med Sci* 1999; 317 (5): 318-35.
16. Noble S, Faulds D. Ganciclovir: an update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs* 1998; 56 (1): 115-46.
17. Reusser P. Oral valganciclovir: a new option for treatment of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised hosts. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10 (9):1745-53.
18. Moonka D, Furth EE, MacDermott RP, Richard P, Lichtenstein GR. Pouchitis associated with primary Cytomegalovirus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(2): 264–66.

Endereço para Correspondência:

ROGÉRIO SAAD HOSSNE
Departamento de Cirurgia e Ortopedia
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP
Distrito de Rubião Júnior s/nº
18618-000 Botucatu – SP
E-mail: saad@fmb.unesp.br
Fax: (14) 3815-7428