



RELATO DE CASO

Colite pseudomembranosa

Pseudomembranous colitis

Cristina Targa Ferreira¹, Aristóteles de Almeida Pires², José Vinicius Cruz³

Resumo

Objetivos: Alertar sobre a colite pseudomembranosa em crianças, uma consequência do uso de antibióticos.

Métodos: Este relato é o resultado do seguimento clínico de uma paciente com diarreia crônica após o uso de vários antibióticos. A bibliografia foi obtida através do sistema Medline.

Resultados: Relato do caso de uma menina de 2 anos e 7 meses, previamente hígida, com diarreia crônica com características disentericas após uso de antibióticos, associada com emagrecimento importante e hipoproteinemia. O diagnóstico de colite pseudomembranosa foi clínico, confirmado por colonoscopia e pela presença da toxina A do *Clostridium difficile* nas fezes.

Conclusões: É necessário considerar a infecção por *C. difficile* em toda criança com diarreia associada com o uso de antibióticos. Os antibióticos na faixa etária pediátrica devem ser sempre prescritos com precaução e com indicações precisas.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(6): 463-466: colite pseudomembranosa, Clostridium difficile, antibióticos.

Introdução

Colite pseudomembranosa (CPM) é uma doença diarreica infreqüente, ocasionalmente severa, que pode ocorrer em qualquer idade após exposição a antibióticos, pela colonização subsequente por *Clostridium difficile* e liberação de toxinas. Caracteriza-se pela presença, na mucosa colônica, de placas amarelas ou pseudomembranas formadas por exsudato inflamatório, constituído por fibrina, muco, neutrófilos e restos celulares originários da área de necrose de epitélio colônico¹.

A CPM foi descrita pela primeira vez em 1893 por Finney². Artigos subsequentes sugeriram uma associação

Abstract

Objective: To alert about the pseudomembranous colitis in children, a consequence of the use of antibiotics.

Methods: This report is the result of the clinical follow-up of a patient with chronic diarrhea after the use of several antibiotics. The bibliography was obtained through Medline system.

Results: Case report of a girl two years and seven months old, previously healthy, with a clinical picture of chronic diarrhea with dysenteric characteristics after the use of antibiotics, associated with important weight lost and hypoproteinemia. The diagnosis of pseudomembranous was established clinically and was confirmed by colonoscopy and the presence of *Clostridium difficile* toxin A in the stools.

Conclusions: It is necessary to consider the *C. difficile* infection in any child with diarrhea associated to the use of antibiotics. The antibiotics in pediatric patients should always be prescribed with caution and precise indications.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(6): 463-466: pseudomembranous colitis, Clostridium difficile, antibiotics.

entre CPM e antibioticoterapia. Larson e colaboradores³, em 1977, descreveram uma toxina termolábil nas fezes de uma menina de 12 anos, que desenvolveu CPM depois de um tratamento com penicilina oral. Em 1978, o *C. difficile* foi identificado como a fonte da toxina nas fezes de pacientes com colite associada a antibióticos⁴.

A infecção por *C. difficile* na população pediátrica se apresenta de diversas maneiras, variando desde uma diarreia auto-limitada até megacolon tóxico. A CPM é uma das condições associadas a esse bacilo anaeróbio gram-positivo, produtor de toxinas, que raramente pode crescer em culturas de fezes de indivíduos normais, que não estejam tomando antibióticos. Em pediatria, devido à larga utilização de antibióticos, a CPM torna-se uma patologia importante, apesar de rara. Neste contexto, torna-se cada vez mais necessário o uso criterioso de antimicrobianos. Os antibióticos mais comumente implicados com a CPM em pediatria são ampicilina e amoxicilina; menos comumente pode estar associada ao uso de

1. Médica Gastroenterologista e Endoscopista Pediatra
2. Médico Residente do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
3. Chefe do Serviço de Coloproctologia do Complexo Hospitalar Santa Casa. Prof. Adjunto e responsável da disciplina de Coloproctologia da FFFCMPA.

cefalosporinas, clindamicina, eritromicina e penicilina e raramente encontra-se associação com tetraciclinas, sulfametoxazol-trimetoprim, aminoglicosídeos e metronidazol¹.

Os autores relatam o caso de uma menina previamente hígida que apresentou CPM e discutem as características dessa doença, assim como sua relação com o uso de antibióticos.

Relato do Caso

Menina de 2 anos e 7 meses, branca, de bom nível socioeconômico, procedente do interior do estado do RS. Veio à consulta por diarreia com muco, pus e sangue, emagrecimento de aproximadamente 1,2 kg e prostração. Há cerca de 45 dias havia recebido cefaclor para tratamento de uma amigdalite e 2 dias após o início do antibiótico apresentou diarreia que se prolongou. Quinze dias após o início da diarreia as fezes mostravam muco e sangue, tendo continuado até o dia da consulta. Recebeu trimetoprim e sulfadiazina, amicacina, cloranfenicol, nitorazol e albendazol neste período, por ter apresentado coproculturas com *Klebsiella ornithinolytica* e *E. coli*, conduzida esta que não está justificada pelos conhecimentos atuais, pois estas bactérias podem constituir a flora normal do intestino. Cada vez que recebia um tratamento medicamentoso parecia melhorar por 1-2 dias e logo continuava com diarreia, com muco, sangue e leucócitos fecais positivos. Apresentava cólicas importantes, tenesmo e não tinha febre. Os exames laboratoriais mostraram uma hemoglobina de 11 g/dl (no início do quadro: 12,5 g/dl), albumina sérica de 2,8g % (valor normal de 3,5 a 5,0), Na 131 mEq/l (valor normal de 130-150 mEq/l), K 3,4 mEq/l (valor normal de 3,5-5,3 mEq/l), velocidade de sedimentação glomerular (VSG) 89 mm/h (normal menor do que 13 mm/h). Apresentava ecografia abdominal normal, exame radiológico de tórax normal, urocultura negativa, vários exames parasitológicos negativos, coproculturas para *Ameba*, *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Cryptosporidium* negativas. Realizou colonoscopia que mostrava uma mucosa retal intensamente inflamatória, friável, granulosa com petéquias, lesões aftóides e pequenas úlceras intercaladas. Apresentava também placas nodulares amarelas que se estendiam por todo o cólon esquerdo, tornando-se mais esparsas no cólon transverso. Foi colhido tecido para biópsia no exame endoscópico, tendo sido negativas as pesquisas para bactérias e parasitas. Histologicamente apresentava infiltrado inflamatório e agregados linfóides, sem alterações na morfologia glandular.

A pesquisa nas fezes da toxina do *C. difficile* pelo método ELFA* (*enzyme-linked fluorescent immunoassay*) foi positiva para a toxina A.

* Descrição do método ELFA: a amostra de fezes é incubada com uma fase sólida do sistema do teste, o qual está ligado a anticorpos de coelho anti-toxina A. Se houver toxina A na amostra, esta ficará aderida à fase sólida do

teste, e os demais elementos da amostra são eliminados. Nova incubação é feita com o "conjugado" (anticorpo monoclonal anti-toxina A) com fosfatase alcalina produzida em camundongo. Se houver toxina, o conjugado também ficará aderido. Finalmente, a presença de toxina A e conjugado será revelada pela adição de substrato da enzima marcada com fluoresceína. A intensidade da fluorescência é medida por *scanner* óptico, e o resultado será expresso como positivo ou negativo.

Discussão

O cólon normal apresenta de 10^{10} a 10^{12} bactérias por grama de fezes, a maioria anaeróbios. Essas bactérias competem por nutrientes e por locais de ligação na superfície epitelial e, no indivíduo normal, previnem a colonização pelo *C. difficile*¹. O mecanismo exato da patogênese da CPM não é bem conhecido, mas sabe-se que se desenvolve como resultado da colonização e da produção de toxina pelo *C. difficile* no cólon, depois que a microflora intestinal normal tenha sido alterada pela antibioticoterapia⁵.

Virtualmente todos os antibióticos têm sido associados à CPM¹. Ampicilina, uma droga largamente utilizada em pediatria, é a principal responsável pela maioria dos casos em crianças⁶. Clindamicina, embora frequentemente associada com CPM em adultos, é raramente a causa na faixa etária pediátrica. Outros antibióticos incriminados incluem amoxicilina, penicilina, cefalotina, cefaclor e, mais raramente, eritromicina. Aminoglicosídeos, agentes antimicrobianos, antifúngicos e antiparasitários não têm sido implicados¹.

No paciente por nós relatado, o cefaclor parece ter sido o fator desencadeante do início da diarreia, a qual piorou com o uso sucessivo de outras drogas, que, alterando a flora intestinal normal, permitiram a instalação do *C. difficile*. A rota de administração do antibiótico não parece ser importante na patogênese da doença.

Quase todas as cepas de *C. difficile* produzem duas exotoxinas protéicas, A e B, com propriedades físicas, químicas, biológicas e antigênicas diferentes. Existe considerável semelhança estrutural entre essas duas toxinas e as duas compartilham de mecanismos de ação semelhantes. Ambas induzem a despolimerização dos filamentos de actina, a qual parece ser mediada por uma alteração da proteína intracelular que regula a formação desses filamentos. O poder inflamatório da toxina A foi estudado em modelos animais, enquanto que o efeito da toxina B foi avaliado *in vitro*. A toxina A (enterotoxina) causa secreção de fluido a inflamação, aumento da permeabilidade vascular e necrose epitelial quando injetada em alças intestinais de cobaias. Por outro lado, altas concentrações de toxina B não têm este mesmo efeito em intestinos de animais. O mecanismo de ação da toxina A também envolve estimulação de quimiotaxia de neutrófilos, estímulo à liberação de citoquinas e influxo de cálcio¹. A toxina B (citotoxina)

não possui atividade enterotóxica em modelos animais, mas tem atividade citotóxica cerca de 1000 vezes maior do que a toxina A. Também é responsável pela desagregação da actina e por potencializar a ação do *C. difficile*, resultando em dano na mucosa¹.

O início agudo da diarreia com dor abdominal em cólicas, durante a primeira semana de uso de antibiótico, apresentado por esse paciente, caracteriza clinicamente a CPM. Podem ocorrer também náuseas, vômitos, febre alta, desidratação, hipotensão e até choque¹. Desequilíbrio hidroeletrólítico, particularmente hiponatremia e hipocalcemia, são vistos eventualmente, como neste caso. Acidose metabólica e hipoproteinemia, possivelmente devida à enteropatia perdedora de proteínas, ocorrem quando a doença se prolonga.

O diagnóstico é feito por exame endoscópico que revela as características placas branco-amareladas, de aproximadamente 2 a 4 mm de diâmetro, espalhadas pela superfície mucosa (Figura 1). Essas placas são constituídas por muco, fibrina, células inflamatórias e restos necróticos que aderem à mucosa colônica difusamente hiperemiada. Essas pseudomembranas podem ser pequenas e pontilhadas em algumas áreas e confluentes em outras. Podem cobrir a mucosa, são macias e arrancadas facilmente, expondo as erosões superficiais da mucosa subjacente. Muitas vezes pode haver discrepância entre os achados endoscópicos (muito grave) e histológicos (quase padrão normal). Existem petéquias, úlceras e friabilidade

da mucosa. A CPM é classicamente descrita como uma pancolite, mas diferentes padrões de acometimento têm sido descritos¹.

O diagnóstico laboratorial pode ser feito através de vários métodos:

a) *Cultura de tecido para a citotoxina B*: apesar de cara e demorada, a cultura de tecido para toxina B permanece como o principal método diagnóstico. Citotoxina pode ser detectada em cerca de 95% dos pacientes com pseudomembranas documentadas. Ela também é encontrada em 25 a 40% dos pacientes com diarreia associada com o uso de antibióticos, nos quais a pseudomembrana não pode ser detectada. Citotoxina fecal também é encontrada em portadores assintomáticos, e nenhuma relação existe entre os títulos de citotoxina e a gravidade da doença^{1,3}.

b) *Teste de aglutinação do látex*: método rápido (cerca de 3h) e relativamente barato que dispensa os problemas técnicos inerentes à cultura. Entretanto, é menos sensível e específico do que o método anterior¹.

c) *ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)*: baseado em anticorpos monoclonais específicos para as toxinas A e B. Apresenta como aspectos importantes o custo razoável e a rapidez do resultado, que demora cerca de 4h. Ainda é inferior em relação à sensibilidade e especificidade, quando comparado com o método da citotoxina fecal.

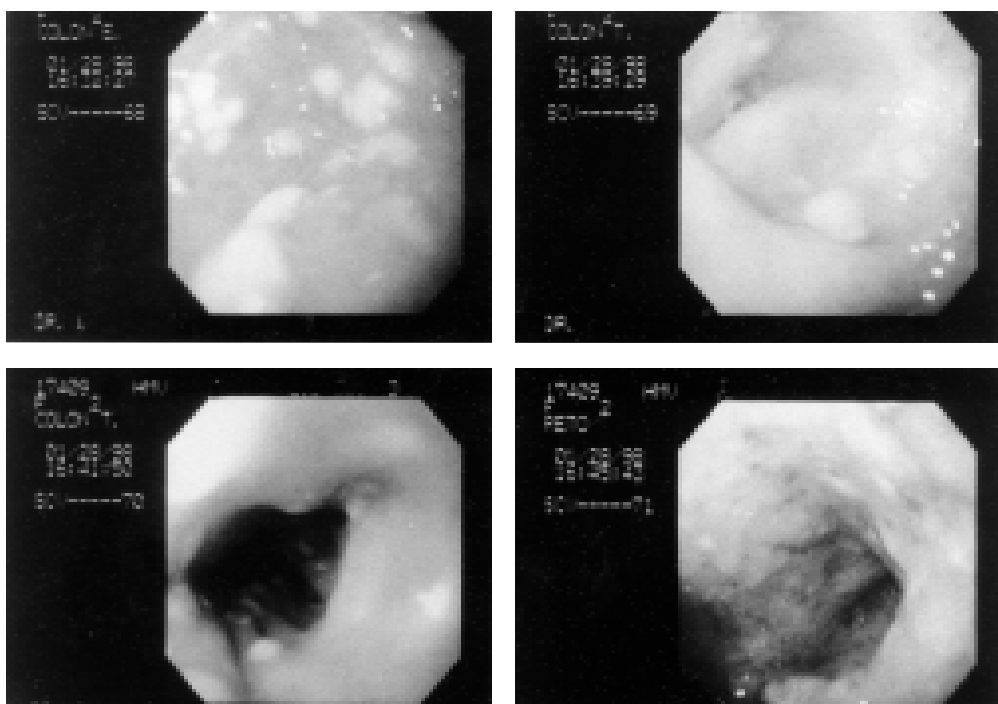


Figura 1 - Fotografias endoscópicas do aspecto da mucosa colônica

d) *Leucócitos fecais*: é um teste rápido que deve ser realizado em todos os pacientes com suspeita de colite infecciosa, mas apenas 50% dos pacientes com CPM apresentam leucócitos fecais positivos.

Atualmente, o tratamento de escolha para CPM é metronidazol via oral (VO) por 10 dias, que parece ser bactericida e curativo em mais do que 95% dos casos. A vancomicina, previamente considerada a primeira opção, devido ao alto custo, é hoje um agente de segunda escolha^{7,8}. Além disso, a vancomicina, quando endovenosa, não é excretada no cólon e, portanto, não pode ser usada por esta via para o tratamento de infecção por *C. difficile*. Terapia profilática, em pacientes em vigência de antibioticoterapia, não é recomendada¹. O paciente aqui apresentado evoluiu favoravelmente com metronidazol VO por 10 dias, não apresentando recorrências.

Em conclusão, a infecção por *C. difficile* deve ser considerada em toda criança com diarreia em uso ou após o uso de antibióticos. Além disso, o uso mais restrito e com indicações mais precisas de antibióticos pode reduzir a incidência de diarreia e CPM na faixa etária pediátrica.

Referências bibliográficas

1. Mitty RD, LaMont JT. Pseudomembranous Colitis. In: Allan Walker W, ed. Pediatric Gastrointestinal Disease 2^a ed. St. Louis: Mosby; 1996. p. 726-39.
2. Finney JMT. Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. Bull Johns Hopkins Hosp 1893; 4:53-5.
3. Larson HE. Underdescribed toxin in pseudomembranous colitis. BMJ 1977; 1:1246-48.
4. Larson HE. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. Lancet 1978; 1:1062-6.
5. George WL. Antimicrobial agent-associated colitis and diarrhea: historical background and clinical aspects. Ver Infect Dis 1984; (suppl):208-13.
6. Visadi R, Willey S, Bartlett JG. Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patients populations. Gastroenterol 1981; 81:5-9.
7. Cherry RD. Metronidazole: an alternate therapy for antibiotic-associated colitis. Gastroenterol 1982; 82:849-51.
8. Teasley DG. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. Lancet 1983; 1: 1043-6.

Endereço para correspondência:

Dra. Cristina Targa Ferreira
Rua Pedro Weingartner, 105/202
Porto Alegre – RS – CEP 90430-140
Fone/fax: (51) 331.3295