
Caso Clínico / Clinical Case

CITOMEGALOVÍRUS NA COLITE ULCEROSA: CAUSA OU COINCIDÊNCIA?I. ROSA¹, A. QUEIROZ¹, F. MERA², C. VIVEIROS¹, I. MEDEIROS¹, L. GONÇALVES¹**Resumo**

A infecção por citomegalovírus em doentes com colite ulcerosa está descrita em menos de 50 casos, mas pode ter implicações clínicas. Enquanto alguns autores consideram o vírus uma causa de exacerbação da doença inflamatória, outros vêem-no como um mero achado. No entanto, o ganciclovir levou a remissão clínica em vários casos publicados.

Os autores descrevem o caso de um homem de 42 anos, internado por diarreia, astenia e edema generalizado. Tratava-se de um alcoólico, sem outras patologias conhecidas, nem evidência laboratorial de imunossupressão. Uma fibrossigmoidoscopia revelou colite activa, com células com inclusões intranucleares. Iniciou-se ganciclovir, com melhoria clínica, mas as biopsias de controlo mostraram colite ulcerosa activa, sem evidência de citomegalovírus. Acrescentou-se à terapêutica mesalazina, com remissão completa do quadro.

Summary

Cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis is described in fewer than 50 cases, but it may have clinical implications. While some authors pose the virus as a cause of exacerbations, others see it as a mere bystander. Nevertheless, ganciclovir therapy led to clinical remission in several published cases.

We report the case of a 42-year-old male admitted for diarrhoea, asthenia and generalized oedema. He was an alcoholic, with no other known disease and no laboratorial evidence of immunosuppression. Flexible sigmoidoscopy revealed an active colitis with cells containing intranuclear inclusions. Ganciclovir therapy was started, with clinical improvement, but biopsies taken 7 days later showed active ulcerative colitis, with no evidence of cytomegalovirus. Mesalazine was added, with complete remission.

GE - J Port Gastroenterol 2006, 13: 144-146

INTRODUÇÃO

O citomegalovirus (CMV) infecta 40-100% da população adulta mundial (1), mas a infecção é geralmente assintomática, com uma síndrome tipo mononucleose a ocorrer em 10% dos casos (2). Os casos graves estão, geralmente, limitados a doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), transplantados, ou outros doentes imunodeprimidos. No entanto, tem vindo a ser descrita uma associação entre o vírus e exacerbações de colite ulcerosa, mesmo em doentes sem terapêutica imunossupressora.

CASO CLÍNICO

Um homem eurocaucasiano de 42 anos recorreu ao serviço de urgência por diarreia, astenia e edema. Referia, nas últimas 3 semanas, mais de 5 dejeções diárias (com episódios nocturnos) de fezes moles, sem sangue, muco ou pús. Nas 2 últimas semanas, referia também astenia e edema dos membros inferiores e, na véspera do internamento, edema facial.

O doente era alcoólico (100g de etanol/dia) e fumador

(13,5 UMA), sem outras patologias conhecidas, nem consumos medicamentosos, ou outra história epidemiológica de risco.

À entrada, estava desnutrido, pálido, com edema generalizado, normotenso e com frequência cardíaca e temperatura timpânica normais. A auscultação pulmonar revelou sibilos dispersos e o exame abdominal mostrou ruídos hidro-aéreos aumentados e hepatomegalia dolorosa (2 cm abaixo do rebordo costal inferior direito), com superfície lisa e bordo rombo. Apresentava hemoglobina de 9,3 g/dL (12,0-18,0), com volume globular médio de 106,5 fL (76,0-96,0) e hemoglobina globular média de 37,0 pg (27,0-32,0), $14,17 \times 10^3/\mu\text{L}$ leucócitos (4,5-11,0), com $11,55 \times 10^3/\mu\text{L}$ neutrófilos (2,0-7,5) e proteína C reactiva de 2,62 mg/dL (0,0-0,5). A fosfatase alcalina (FA) era de 192,0 UI/L (38,0-126,0), com gama-glutamil transpeptidase (GGT) de 529,0 UI/L (8,0-78,0) e bilirrubina e transaminases normais. As proteínas totais eram de 4,9 g/dL (6,0-8,2), com albumina de 1,5 g/dL (3,9-5,0). Os parâmetros de coagulação, função renal e ionograma eram normais. A gasimetria arterial mostrou apenas hipoxémia ligeira e a tele-radiografia postero-anterior do tórax era normal. O doente era seronegativo para os vírus da imunodeficiência humana

(1) Unidade de Gastroenterologia.

(2) Serviço de Anatomia Patológica.

Hospital do Espírito Santo, Évora, Portugal.

Recebido para publicação: 20/04/2005

Aceite para publicação: 30/11/2005

e hepatite A, B e C e tinha uma imunoelectroforese proteica normal. As hemo, copro e uroculturas foram negativas e a ecografia abdominal mostrou apenas hepatomegalia homogénea. A fibrossigmoidoscopia mostrou, apenas, pequenas ulcerações aftóides, bem demarcadas, dispersas por toda a extensão observada e as biopsias mostraram uma colite activa, com algumas células com grandes inclusões eosinofílicas intranucleares. Com a hipótese diagnóstica de infecção por CMV, iniciou-se terapêutica com ganciclovir (5 mg/kg 12/12 h).

A serologia para CMV mostrou imunoglobulina (Ig) G aumentada (108 UA/mL, com limiar de positividade de 6) com Ig M normal e a pesquisa de CMV por *polymerase chain reaction* (PCR) numa biopsia rectal foi positiva, confirmando infecção activa.

Sete dias após o início do ganciclovir, o doente apresentava auscultação pulmonar e gasimetria arterial normais e descida da leucocitose ($11,8 \times 10^3/\mu\text{L}$), FA e GGT (158,0 U/L e 192,0 U/L, respectivamente). No entanto, a diarreia persistia (4-5 dejectões/dia, sem sangue). Repetiu-se a fibrossigmoidoscopia, que revelou mucosa aparentemente normal, mas as biopsias mostraram colite ulcerosa activa (criptite, abscessos de criptas, distorção da arquitectura da mucosa e infiltrado linfoplasmocitário), sem evidência de citomegalovírus.

Acrescentou-se à terapêutica mesalazina (1g 8/8h) e o doente ficou assintomático ao 5º dia, com hemograma normal. Em ambulatório, após 3 meses, verificou-se descida da Ig G anti-CMV para 56 UA/mL. Uma colonoscopia total com ileoscopia revelou colite ulcerosa distal, em fase quiescente, sem evidência de infecção.

DISCUSSÃO

Uma vez que a infecção por CMV é muito comum, com a maioria dos adultos a ter infecção latente, torna-se difícil demonstrar com clareza que o vírus é responsável por um determinado síndrome clínico. Apesar de existir alguma evidência do papel do CMV como patogéneo gastrointestinal (1,3), a definição de doença por CMV é complexa. Geralmente, exige-se a presença de alterações macroscópicas, associada à demonstração do vírus por exame histológico, cultura, ou detecção de antígeno ou DNA, tendo sido excluídas outras causas para as lesões. Não existem imagens endoscópicas específicas de doença por CMV(1,3,4), mas, no caso descrito, o facto das lesões terem desaparecido após terapêutica com ganciclovir sugere fortemente que elas foram provocadas pelo vírus.

A presença de Ig G anti-CMV é comum na maioria dos adultos e, portanto, não tem utilidade diagnóstica. A Ig M anti-CMV apenas sugere infecção recente (não ne-

cessariamente doença) e pode ser negativa em mais de 10% dos casos de doença activa (1). Sabe-se que os sintomas ligados à doença por CMV podem surgir não apenas na primo-infecção, mas também na re-activação de uma infecção latente ou na re-infecção por um novo hetero-tipo. Em qualquer destes dois casos, a Ig G aumenta, mas a Ig M, geralmente, não re-aparece (5). A detecção de DNA do CMV por PCR em biopsias de tecido com lesões macroscópicas é sensível e específica (3) e confirmou a infecção no nosso doente.

A relação exacta entre o CMV e a colite ulcerosa (CU) permanece por esclarecer. Sabe-se, desde 1961, que as duas condições podem ocorrer em simultâneo(6) e o facto dos doentes com CU terem títulos mais elevados de anticorpos anti-CMV que a população normal, ou que os doentes com doença de Crohn, está também estabelecido (7). No entanto, permanecem dúvidas acerca da importância do CMV como factor etiológico ou exacerbante da CU. Estão descritos alguns casos em que a infecção por CMV se associou ao início da CU (8,9), sugerindo que a presença do vírus pode desencadear uma resposta auto-imune, levando à subsequente lesão intestinal. Noutros casos, o CMV aparece no contexto de uma exacerbação de uma CU conhecida. Nestes casos, enquanto alguns autores colocam o vírus como causa da exacerbação (10), outros consideram-no apenas um achado, com a sua predilecção para infectar mucosa inflamada (11).

A apoiar o papel importante do vírus na CU estão os vários casos em que as medidas terapêuticas para erradicação do CMV levaram a remissão clínica, com a suspensão de terapêuticas imunossupressoras a ser descrita, pela primeira vez, em 1985 (10). Desde então, a disponibilidade do ganciclovir trouxe novos dados. A droga tem toxicidade importante e foi usada, inicialmente, apenas nos doentes com SIDA e doença grave por CMV(1,3), mas a sua utilidade em imunocompetentes foi já demonstrada (12,13). Nos doentes com CU e doença por CMV, há vários casos em que a terapêutica anti-vírica levou a remissão clínica (14,15), evitando complicações graves, que levavam frequentemente à cirurgia, ou mesmo à morte (11,14,15).

No caso descrito, o CMV associou-se ao primeiro episódio de CU. O quadro clínico respiratório e hepático apresentado pelo doente é também compatível com uma infecção activa por CMV, (3,9,12), embora a hepatomegalia e a elevação da FA e GGT possam dever-se a doença hepática alcoólica. No entanto, o ganciclovir levou a melhoria clínica significativa, quer pulmonar, quer hepática, quer intestinal, sendo apenas necessário associar mesalazina para induzir e manter remissão da CU.

Perante este caso e a revisão da literatura, os autores su-

gerem que a infecção por CMV deve ser excluída em todos os casos de CU grave, uma vez que a sua terapêutica específica pode prevenir uma evolução desfavorável.

Correspondência:

Isadora Rosa
Unidade de Gastrenterologia
Hospital do Espírito Santo
Lg. Sr. da Pobreza
7000 - 811 Évora
Telefone: 266 740 100
e-mail: isaalr9@aeiou.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993; 119: 924-35.
2. Alford CA, Britt WJ. Cytomegalovirus. In: *Virology*. Fields BN, Knipe DM, Howley PM (editors). Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. pp. 2493-24.
3. Buckner FS, Pomeroy C. Cytomegalovirus disease of the gastrointestinal tract in patients without AIDS. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 644-56.
4. Nishimoto Y, Matsumoto T, Suekane H, Shimizu M, Mikami Y, Iida M. Cytomegalovirus infection in a patient with ulcerative colitis: colonoscopic findings. *Gastrointest Endosc* 2001; 53(7): 816-17.
5. Greijer AE, Crommert VD, Stevens SJ, Middeltoorp JM. Molecular fine-specificity analysis of antibody responses to human cytomegalovirus and design of novel synthetic-peptide-based serodiagnosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37:179-88.
6. Powell RD, Warner NE, Levine RS, Kirsner JB. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis. *Am J Med* 1961; 30: 334-340.
7. Bernades P, Nataf C, Ferchal F, Colimon R. Étude du taux des anticorps anticytomégalo-virus chez des malades atteints de recto-colite hémorragique ou de maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 1980; 4: 128-33.
8. Orvar K, Murray J, Carmen G, Conklin J. Cytomegalovirus infection associated with onset of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2307-10.
9. Rachima C, Maoz E, Apter S, Thaler M, Grossman E, Rosenthal T. Cytomegalovirus infection associated with ulcerative colitis in immunocompetent individuals. *Postgrad Med J* 1998; 74: 486-91.
10. Berk T, Gordon SJ, Choi HY, Cooper HS. Cytomegalovirus infection of the colon: a possible role in exacerbations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 355-60.
11. Brook IAE, Dundas S. Incidence and clinical significance of colonic cytomegalovirus infection in idiopathic inflammatory bowel disease requiring colectomy. *Gut* 1986; 27: 1419-25.
12. Laing RBS, Dykhuizen RS, Smith CC, Molyneaux PJ. Parenteral ganciclovir treatment of acute CMV infection in the immunocompetent host. *Infection* 1997; 1: 44-5.
13. Patel SM, Cohen P, Pickering MC, Gazzard BG, Andreyev J. Successful treatment of acute haemorrhagic cytomegalovirus colitis with ganciclovir in an individual without overt immunocompromise. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1055-60.
14. Begos DG, Rappaport R, Jain D. Cytomegalovirus infection masquerading as an ulcerative colitis flare-up: case report and review of the literature. *Yale J Biol Med* 1996; 69(4): 323-28.
15. Vega R, Bertrán X, Menacho M, Domènech E, Vega VM, Hombrados M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1053-56.