

COLITE PELO CITOMEGALOVIRUS NA INFECÇÃO PELO VIH

Considerações sobre o diagnóstico, Terapêutica e Complicações

ANA E. SOUSA, MARGARIDA LUCAS, M. JOÃO PALHANO, JOÃO DE DEUS,
JOSÉ DAMIÃO, RUI M. M. VICTORINO

Serviço de Medicina 2, Patologia Cirúrgica e Anatomia Patológica. Hospital Universitário de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

O diagnóstico de infecção intestinal pelo citomegalovirus (CMV) em doentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) coloca frequentemente problemas relacionados com a ausência de marcadores anatomopatológicos, serológicos ou virológicos claramente indicativos de infecção activa. Descreve-se um caso de um homem de 47 anos com colite pelo CMV que ilustra vários problemas de diagnóstico e orientação terapêutica e que se viria a complicar de perfuração intestinal. Em relação ao diagnóstico salienta-se que a presença de dores abdominais em doentes seropositivos VIH com diarreia crónica deve alertar para a hipótese de colite pelo CMV impondo colonoscopia com biópsias do colon direito em virtude da maior frequência das alterações histológicas diagnósticas a este nível. Por outro lado, o presente caso apresentava um espessamento marcado da parede do colon direito, aspecto que foi recentemente descrito na literatura e que pode simular imagens pseudotumorais. Discutem-se finalmente as opções terapêuticas na colite por CMV bem como as complicações, a propósito da ocorrência de uma perfuração ileal que representa o primeiro caso de perfuração intestinal em colite pelo CMV descrito na literatura portuguesa e que se destaca no contexto da literatura internacional pela longa sobrevivência pós-cirurgia.

SUMMARY

**Cytomegalovirus Colitis and HIV Infection.
Consideration of the diagnosis treatment and complications.**

The diagnosis of cytomegalovirus intestinal disease in patients with HIV (Human Immunodeficiency Virus) infection frequently raises diagnostic problems in view of the absence of definite pathological, serological or virological markers of active CMV infection. We describe the case of a 47 year old man with a CMV colitis which illustrates several diagnostic and therapeutic problems and that was complicated by an intestinal perforation. We emphasize that in HIV+ patients with chronic diarrhea, the presence of abdominal pain should suggest the possibility of a CMV colitis and that in such cases a colonoscopy with biopsies of the right colon should be performed, in view of the higher frequency of the typical histopathological changes at this level. On the other hand, this case presented a marked thickening of the colon wall, simulating pseudotumoral images on CAT scans, as recently described in literature. The therapeutic possibilities as well as the complications of CMV colitis are discussed in the context of the occurrence of an ileal perforation, which represents the first report of this complication in Portuguese literature and which had the particularity of having a long survival after surgery in comparison with the previous cases described in international literature.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico de infecção intestinal pelo citomegalovirus em doentes com infecção pelo VIH (vírus da imunodeficiência humana) coloca frequentemente problemas relacionados com a ausência de marcadores anatomopatológicos, serológicos ou virológicos claramente indicativos de infecção activa¹. Raramente a colite pelo citomegalovirus (CMV) pode complicar-se de abdómen agudo devido, quer à agudização da colite com reacção peritoneal, quer a megacolon tóxico ou a perfuração intestinal². Descreve-se o caso de um doente com colite pelo citomegalovirus que ilustra vários problemas de diagnóstico e orientação terapêutica e que se viria a complicar de perfuração intestinal. Este é o primeiro caso de perfuração intestinal em colite pelo CMV descrito na literatura portuguesa e destaca-se no contexto da literatura internacional pela longa sobrevivência pós-cirurgia.

CASO CLÍNICO

Trata-se de um homem de 47 anos de idade, empregado da construção civil, casado, heterossexual, que é referido à Consulta de Medicina do Hospital de Santa Maria pelo Serviço de Imunohemoterapia de um hospital distrital por serologia positiva para o VIH1 (ELISA) detectada na Consulta de Dadores de Sangue em Julho de 1989. A presença de anticorpos para o VIH1 foi confirmada por Western-Blot sendo a quantificação de Linfócitos CD4+ por citometria de fluxo de 610 células/mm³. Clinicamente o doente podia classificar-se de acordo com critérios do *Center for Disease Control* (CDC) como portador assintomático (Grupo A1 - CDC-1993). Em Março de 1992 inicia terapêutica com zidovudina (500 mg/dia) por agravamento de linfopenia CD4+ (380 cel/mm³). Manteve-se assintomático até Setembro de 1992 altura em que refere febre 38-40° C com agravamento vespertino, acompanhada de dores abdominais intermitentes tipo cólica mais acentuadas nos quadrantes superiores do abdómen e diarreia 4/5 dejeções/dia incluindo o período noturno, com muco, sem sangue ou pús, mas com proctalgias, tenesmo e falsas vontades. A contagem de linfócitos CD4+ era de 157 cel/mm³. As hemoculturas, coproculturas e estudos parasitológicos das fezes foram negativos. Efectuou no total três rectosigmoidoscopies em fases de agravamento das queixas, onde se observou hiperemia da mucosa com ulcerações superficiais tendo as múltiplas biópsias rectais efectuadas mostrado edema da mucosa com áreas de atrofia do epitélio, distorção das criptas e diminuição do número de células calciformes com intenso infiltrado inflamatório da lamina própria que se estendia até à muscular da mucosa constituído por plasmócitos e neutrófilos com permeação epitelial e formação de abscessos de criptas. Estas alterações não foram consideradas conclusivas quanto a um diagnóstico etiológico. A endoscopia alta mostrou candidíase esofágica e nas biópsias da terceira porção do duodeno observou-se infiltrado inflamatório inespecífico da lamina própria. Por persistência da febre e apesar da ausência de alterações das provas hepáticas,

faz biópsia hepática em Novembro 1992 que mostrou arquitectura geral conservada, ligeira fibrose e infiltrado inflamatório por mononucleares e alguns eosinófilos dos espaços porta, bem como infiltrado inflamatório lobular por mono e polimorfonucleares, esboço de granulomas epitelióides, necrose hepatocelular focal, corpos eosinófilos, moderada esteatose, raros lipogranulomas, aspectos regenerativos dos hepatocitos com dilatação e congestão dos sinusoides e ligeira hiperplasia das células de Kupffer. Não se observaram corpos de inclusão citomegálica e a coloração de Ziehl-Nielsen foi negativa tendo, no entanto, a presença de granulomas epitelióides motivado a realização de uma prova terapêutica com tuberculostáticos que se suspenderam às 6 semanas por ausência de resposta clínica. O agravamento do quadro de dores abdominais em Janeiro de 1993 leva à realização de uma TAC abdominal que revelou acentuado espessamento difuso do colon direito (*Fig. 1*) e à realização de colonoscopia onde se observou hiperemia da mucosa com friabilidade e úlceras superficiais de dimensões variáveis (5-30 mm) com bordos nítidos e fundo exsudativo, predominantemente no colon direito (*Fig. 2*). As biópsias efectuadas no cego e no colon transversal mostraram um marcado infiltrado inflamatório constituído essencialmente por plasmócitos, alterações vasculares e perivasculares e inclusões intranucleares em células endoteliais e histiocitárias sugestivas de infecção pelo CMV (*Fig. 3*). As serologias para o CMV revelavam um título de IgG mantido à volta dos 150 AU/ml e ausência de anticorpos IgM. Foi efectuado o diagnóstico de colite por citomegalovirus e fez terapêutica com ganciclovir (5 mg/Kg/ 2x/dia) durante 21 dias com melhoria parcial do quadro clínico, que se traduziu por desaparecimento da febre e da diarreia mantendo as dores abdominais e emagrecimento progressivo. Três meses depois e sem agravamento prévio das queixas, o doente apresentou-se com um quadro de abdómen agudo com pneumoperitонеu (*Fig. 4*). Na laparotomia efectuada cerca de 18 horas após o início das queixas observou-se perfuração ileal a 25 cm da válvula ileocecal e peritonite apresentando-se a parede intestinal muito espessada e friável. Foi efectuada ressecção ileocecal (*Fig. 5*) e, dado o risco de uma anastomose, foi feita uma ileostomia terminal e uma fistula mucosa cólica na fossa ilíaca direita. O estudo anatomo-

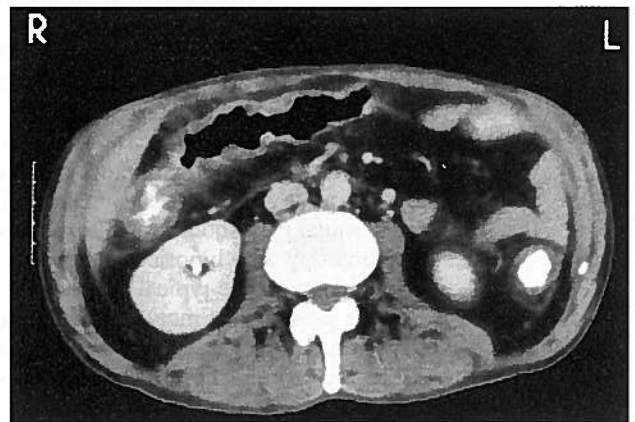


Fig. 1 – TAC abdominal: espessamento marcado na parede do colon direito



Fig. 2 – Colonoscopia: úlcera gigante de bordos escavados no colon direito

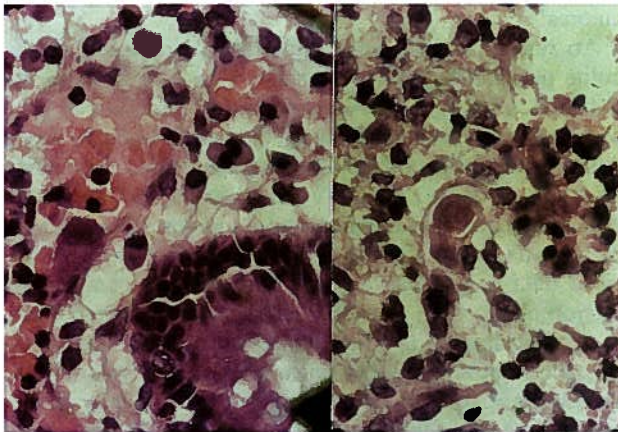


Fig. 3 – Biópsias do colon direito: corpos de inclusão citomegálica

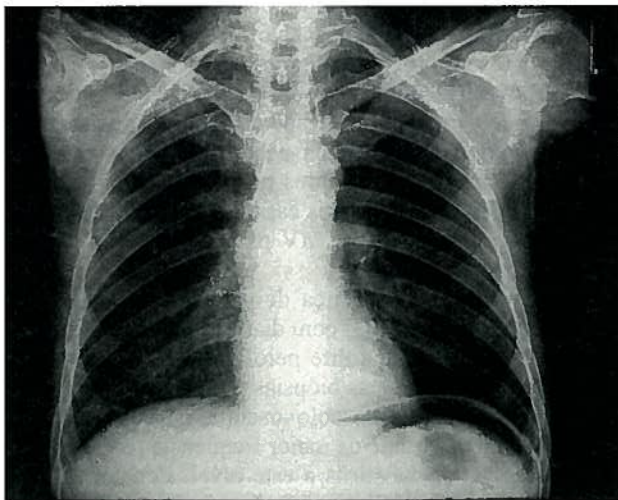


Fig. 4 – Radiografia do tórax: hipertransparência subdiafragmática típica de pneumoperitoneu

mopatológico da peça operatória foi consistente com lesões pelo CMV, sendo de destacar a presença de vasculite e o elevado número de inclusões citomegálicas observado.

Não se registaram complicações no pós-operatório, mantendo-se o doente ambulatorio, com peso estabilizado,

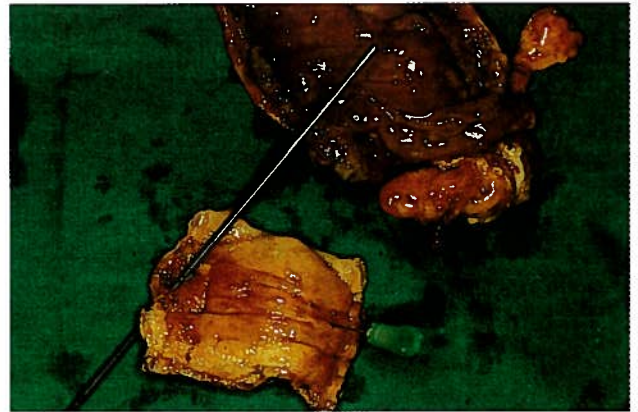


Fig. 5 – Peça operatória onde se evidenciam alterações marcadas da mucosa e da solução de continuidade transmural (indicadas pelo estilite).

sem diarreia, mas com dores abdominais intensas intermitentes e vômitos esporádicos. Cinco meses depois surge retinite pelo CMV com perda de visão num hemisfério visual esquerdo. Fez 21 dias de terapêutica com ganciclovir (5 mg/Kg/2xdia) seguida de terapêutica de manutenção (5 mg/Kg/3xsemana) no domicílio com colaboração do Centro de Saúde da área de residência. Ao fim de 2 meses verificou-se cicatrização das lesões da retina, um aumento de 3Kg de peso, aumento do índice de Karnofsky (de 40 para 70%) e uma melhoria franca do quadro de dores abdominais e vômitos. Do ponto de vista endoscópico verificou-se melhoria na rectossigmoidoscopia efectuada com desaparecimento das úlceras rectais mantendo no entanto, hiperemia da mucosa com ponteados hemorrágicos e com alterações inflamatórias moderadas na histologia rectal. Um ano após a cirurgia a situação clínica manteve-se estável. A terapêutica com zidovudina foi suspensa por intolerância hematológica bem como a terapêutica com didanosina entretanto iniciada, que se suspendeu por aumento da amilase. Durante o último ano o doente manteve linfócitos CD4+ de cerca de 50/mm³.

DISCUSSÃO

Considera-se habitualmente que o diagnóstico definitivo de colite pelo citomegalovirus exige um estudo endoscópico e biópsias com um exame anatomopatológico demonstrando corpos de inclusão citomegálica e vasculite¹. No entanto a sua detecção é habitualmente difícil, exigindo a realização de múltiplas biópsias e um grande número de cortes. Num estudo de Goodgame et al. em 5 casos de colite pelo CMV em que foram efectuadas um total de 45 biópsias com cortes seriados executados por quatro vezes e observados por dois patologistas, foram encontradas inclusões apenas em 6 biópsias e destas só em duas foram identificadas por ambos os patologistas³. Estas dificuldades são também ilustradas no presente caso em que múltiplas biópsias rectais em diversas fases não revelaram imagens típicas tendo o diagnóstico de colite pelo CMV sido realizado cerca de 6 meses após o

início do quadro clínico por biópsias no cego. A importância da realização de biópsias do colon direito foi recentemente salientada por Dietrich⁴ que ao analisar uma série de 44 doentes verificou que o diagnóstico histológico de colite pelo CMV em 39% dos casos apenas pode ser feito por biópsias do cego, sendo as biópsias rectais concomitantes negativas. As limitações apontadas têm levado à investigação de outros métodos diagnósticos nomeadamente as culturas virais⁵, a detecção de CMV por métodos imunohistoquímicos⁶, por hibridização *in situ*⁷ ou por PCR (Polymerase chain reaction)⁸, cujo valor diagnóstico está longe de estar definido na prática clínica⁹. Deste modo, o diagnóstico exige um elevado grau de suspeição clínica que determine uma judiciosa e sistemática procura de confirmação histopatológica. A este propósito é de salientar a importância de valorizar as dores abdominais no contexto de quadro de diarreia crónica como sintoma evocador do diagnóstico de colite pelo CMV¹⁰.

Um outro aspecto clínico particular deste caso refere-se ao marcado espessamento da parede do colon detectado no TAC que colocou problemas de diagnóstico diferencial com linfoma. Estes aspectos foram recentemente descritos em situações de colite pelo CMV que se apresentaram como massas abdominais susceptíveis de causar oclusão intestinal ou de simular tumores intestinais^{11,12}. A análise histopatológica destes pseudotumores relevou tratar-se de infiltrados predominantemente constituídos por células mononucleares com marcado edema da mucosa e por vezes tecido fibroso¹¹.

Cerca de 8 meses após o início de quadro clínico, viria a ocorrer uma perfuração intestinal. Esta complicação é rara, destacando-se no entanto que nas séries internacionais de abdómen agudo no contexto de infecção pelo VIH, a infecção pelo CMV é a patologia mais frequentemente implicada^{13,14}. Saliente-se, por outro lado, que nem todos os quadros de abdómen agudo no contexto da colite pelo CMV se devem a perfuração intestinal, uma vez que quer o megacólon tóxico quer a peritonite localizada, são complicações descritas, o que coloca muitas vezes problemas de diagnóstico diferencial difícil². A opção cirúrgica no nosso caso foi no sentido da cirurgia mais conservadora possível uma vez que é actualmente pouco claro o papel da colectomia no contexto da infecção pelo CMV¹⁵ carecendo de confirmação a sugestão, com base em casos pontuais, de que uma intervenção cirúrgica electiva precoce poderia melhorar a sobrevida e as respostas terapêuticas¹⁶. O risco operatório nos casos de perfuração é elevado, atingindo uma mortalidade de 54% na série de Kram¹⁵, sendo raras as sobrevivências superiores a 6 meses^{15,17}. Neste aspecto, a sobrevivência de um ano após cirurgia pode ser considerada excepcional, destacando-se o facto de o doente permanecer auto-suficiente com melhoria ponderal e do índice de Karnofsky. A este respeito é importante salientar que o doente tem efectuado terapêutica de manutenção com ganciclovir determinada pelo aparecimento de retinite pelo CMV. De facto, o benefício da terapêutica de manutenção com ganciclovir está claramente estabelecido para a retinite mantendo-se no entanto controverso nos casos de infecção intestinal. Apesar de haver evidência de que a terapêutica com ganciclovir pode levar a melhoria do qua-

dro clínico da colite e a diminuição da disseminação da infecção¹⁸, não existe qualquer ensaio clínico controlado sobre os benefícios da instituição de terapêutica de manutenção¹⁸. Por outro lado trata-se de uma terapêutica endovenosa com reacções adversas importantes que exige monitorização frequente o que coloca problemas logísticos difíceis. No caso presente estes problemas foram adequadamente resolvidos através de uma boa colaboração entre os médicos hospitalares, o Centro de Saúde e os familiares, o que permitiu a realização da terapêutica no domicílio. Tendo em conta critérios clínicos (dores abdominais, volume da diarreia, peso) e endoscópicos (presença de ulcerações, sinais inflamatórios da mucosa) houve uma aparente melhoria após o início da terapêutica, o que sugere que o ganciclovir possa ter contribuído para uma melhor qualidade de vida do doente e eventualmente para um aumento da sobrevida conforme sugerido por outros autores^{18,19}.

Ao reflectir sobre as dificuldades de diagnóstico da colite pelo CMV bem como sobre a eficácia limitada da terapêutica com ganciclovir e foscarnet²⁰, importa ter presente que os mecanismos envolvidos na patogénese desta situação não estão completamente esclarecidos. Para além de um papel do próprio CMV é admissível, face à evidência actual, que mecanismos imunológicos sejam fundamentais na patogénese da doença²¹, o que poderia explicar a falta de correlação entre, por um lado, os métodos microbiológicos de detecção do agente (isolamento viral, PCR, hibridização *in situ*) e o número de inclusões citomegálicas presentes e, por outro lado, a expressão clínica da doença^{1,9}. A este propósito é curioso salientar que o quadro histopatológico da colite pelo CMV é sobreponível ao da doença inflamatória do intestino^{22,23} aspecto este aliás bem ilustrado pelas primeiras biópsias rectais do nosso caso, o que sugere que a melhoria das soluções terapêuticas na infecção gastrointestinal pelo CMV, implica não só a procura de novos agentes antivirais mas também investigação básica sobre a patogénese da colite uma vez que a intervenção terapêutica a nível de mecanismos imunológicos poderá ser necessária. Estes aspectos são particularmente relevantes no momento em que as profilaxias para pneumocystis carinii e micobacterias projectaram a infecção pelo CMV para um primeiro plano em termos de frequência²⁴.

Em conclusão, a presença de dores abdominais em doentes seropositivos VIH com diarreia crónica deve alertar para a hipótese de colite pelo CMV, impondo, se a rectossigmoidoscopia e as biópsias rectais não forem conclusivas, a realização de colonoscopia com biópsias do colon direito em virtude da maior frequência das alterações histológicas diagnósticas a este nível. Por outro lado, este caso permite chamar a atenção para o espessamento maior da parede do cólon observado na TAC abdominal, aspecto recentemente referido na literatura no contexto da ileocolite por CMV. Finalmente, a sobrevivência considerável (1 ano) após cirurgia por perfuração intestinal é rara nesta situação, e coloca a questão de um eventual papel da terapêutica de manutenção com ganciclovir na colite pelo citomegalovirus, apesar da necessidade de ensaios controlados para a avaliação deste problema.

BIBLIOGRAFIA

1. JACOBSON M, MILLS J. Serious cytomegalovirus disease in the acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS). *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 585-94
2. CARRISH V: Cytomegalovirus infections in AIDS. In *AIDS and other manifestations of HIV infection*. 2nd edition. Ed. Gary P. Wormber. Raven Press N.Y. 1992; 249-68
3. GOODGAME RW, GENTA RM, ESTRADA RO et al: Frequency of positive tests for cytomegalovirus in AIDS patients: Endoscopic lesions compared with normal mucosa. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 248-53
4. DIETRICH DT, RAHMIN M.: Cytomegalovirus colitis in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4 Suppl 1: S29-35
5. GLEAVES C, REED E, HACKMAN R, et al: Rapid diagnosis of invasive cytomegalovirus infection by examination of tissue specimens in centrifugation culture. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 354-8
6. ROBESY S, GAGE W, KUHAJDA F.: Comparison of immunoperoxidase and DNA in-situ hybridization techniques in the diagnosis of cytomegalovirus colitis. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 666-71
7. ROBERT W, HAMMOND S, SNEDDON J et al: In situ DNA hybridization for cytomegalovirus in colonoscopic biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 12: 106-9
8. PERSONS DC, MOORE JA, FISHBACK JL. Comparison of polymerase chain reaction, DNA hybridization and histology with viral culture to detect cytomegalovirus in immunosuppressed patients. *Mod Pathol* 1991; 4: 149-53.
9. BONACINI M, LAINE L: Detection of cytomegalovirus in the gastrointestinal tract. Seeking a gold standard. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 332-3
10. THUMVATH J, CONNOLY GM, FORBES A, GAZZARD BG: Abdominal pain in HIV infection. *Q J Med* 1991; 78: (287): 275-85
11. WISSER J, ZINGMAN B, WASIK M et al: Cytomegalovirus pseudotumor presenting as bowel obstruction in a patient with Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 771-4
12. LEWIS J, WARD RG, GARVEY C: Cytomegalovirus infection masquerading as colonic neoplasia. *Br J Radiol* 1990; 63: 573-4
13. WILSON SE, ROBINSON G, WILLIAMS RA, STABLE BE et al: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Indications for abdominal surgery, pathology and outcome. *Ann Surg* 1989; 210: 428-33
14. DAVIDSON T, ALLEN-MERSH TG, MILES AJ, GAZZARD B et al: Emergency laparotomy in patients with AIDS. *Br J Surg* 1991; 78: 924-6
15. KRAM HB, SCHOEMAKER WC: Intestinal perforation due to cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 1037-40
16. SODERLUND C, BRATT GA, ENGSTROM L et al: Surgical treatment of cytomegalovirus enterocolitis in severe human immunodeficiency virus infection. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 63-72
17. WEXNER SD, SMITHY WB, TRILLO C, HOPKINS BS, DAILY TN: Emergency colectomy for cytomegalovirus ileocolitis in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 755-61
18. DIETRICH DT, KOTHEP DP, BUSCH DF, CUMPACKER C et al: Ganciclovir treatment of cytomegalovirus colitis in AIDS: A randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. *J Infect Dis* 1993; 167: 278-82
19. KOTHEP DP. Cytomegalovirus colitis and wasting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4 Suppl 1: S36-41
20. BLANSHARD C: Treatment of HIV-related cytomegalovirus disease of the gastrointestinal tract with foscarnet. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5 Suppl 1: S25-8.
21. DOCKE WD, PROSCH S, FIETZE E, KIMEL V et al: Cytomegalovirus reactivation and tumor necrosis factor. *Lancet* 1994; 343: 268-9
22. JAMES SP: Remission of Crohn's disease after human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 1988; 95: 1667-9
23. GILLIM SE, HARAWI SJ, GOTTLIEB LF: The digestive system and liver. In *Pathology and Pathophysiology of AIDS and HIV-related diseases*. Ed SJ Harawi and CJ O'Hara Chapman and Hall Medical London 1989; 327-51
24. HOOVER DR, SAAH AJ, BACELLAR H et al: Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1992-6