

## ◆ CASO CLÍNICO

# ***Clostridium difficile* y colitis ulcerosa**

María Marta Piskorz,<sup>1</sup> María Valentina Araya,<sup>2</sup> Eduardo Luis Piskorz,<sup>3</sup>  
Daniel Sigelboim<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Clínicas José de San Martín. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

<sup>2</sup> Hospital de Agudos Juan A Fernández. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

<sup>3</sup> Sanatorio La Florida, Florida. Provincia de Buenos Aires. Argentina

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2010;40:347-350

### Resumen

Se hacen diferentes consideraciones diagnósticas frente a un cuadro de diarrea de reciente comienzo que tiene un curso prolongado o atípico. Las colitis infecciosas, incluyendo la colitis por *Clostridium difficile*, y las enfermedades inflamatorias intestinales son los principales diagnósticos que ponemos en consideración. Presentamos el caso de una mujer de 42 años que inicia su cuadro clínico con diarrea, presumiblemente de causa infecciosa. Dada la recurrencia de los síntomas se llegó al diagnóstico de colitis por *Clostridium difficile* que complicó una colitis ulcerosa. La colitis por *Clostridium difficile* tiene características particulares que debemos conocer como médicos tratantes en el contexto de una enfermedad inflamatoria intestinal, dado que un tratamiento oportuno mejora el pronóstico.

**Palabras claves.** *Clostridium difficile*, colitis ulcerosa, diarrea.

### ***Clostridium difficile* and ulcerative colitis**

#### Summary

Different diagnostic considerations take place when a diarrhea of recent development and prolonged or atypical course is evaluated. Infectious colitis, including *Clostridium difficile* colitis, and inflammatory bowel disease are the main diagnosis that we put into consideration. We present a 42-year-old woman that begins with diarrhea of probable infectious cause. Because of the recurrence of the symptoms we arrived to the diagnosis of *Clostridium difficile* colitis complicating an

ulcerative colitis. *Clostridium difficile* colitis has particular characteristic in the context of an inflammatory bowel disease. We should know them because appropriate treatment improves the prognosis.

**Key words.** *Clostridium difficile*, Ulcerative colitis, diarrhea.

La evaluación de pacientes con diarrea de reciente comienzo representa un desafío clínico frecuente. Sin embargo, en casos puntuales el diagnóstico puede no ser sencillo debido a la consideración de diferentes etiologías. Las principales consideraciones diagnósticas en jóvenes y adultos que cursan cuadros atípicos o que no resuelven en un corto lapso son las colitis infecciosas, incluida la colitis por *Clostridium difficile*, y las enfermedades inflamatorias intestinales (EII): colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

#### Caso clínico

Presentamos una mujer de 42 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus tipo II bien controlada, en tratamiento con hipoglucemiantes orales, de cinco años de evolución. La paciente niega viajes recientes, uso de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones o antibióticos en los últimos seis meses. Se interna por un cuadro caracterizado por dolor abdominal tipo cólico a nivel hipogástrico y centro umbilical; diarrea de 8 a 10 deposiciones por día, acuosa, sin moco, pus o sangre; pérdida de peso de 5 kg y fiebre de hasta 38,5 °C. Este cuadro tiene 10 días de evolución y es tratado en forma ambulatoria con antidiarreicos sin mejoría. A su ingreso se constata un regular estado general con sequedad de piel y mucosas. El examen

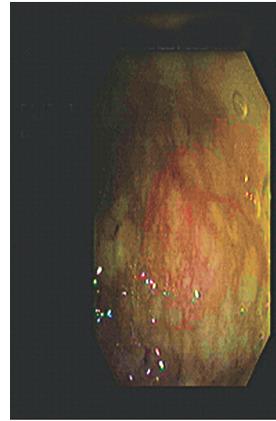
**Correspondencia:** María Marta Piskorz  
Hilarión de la Quintana 1339 (1602), Florida. Provincia de Buenos Aires. Argentina.  
E-mail: maipiskorz@yahoo.com

abdominal revela dolor a la palpación profunda a nivel centro umbilical, pero el abdomen es blando, depresible y con ruidos hidroaéreos positivos. En el laboratorio se evidencia una discreta anemia (hemoglobina de 11,4 g/dl), leucocitosis (17.400 glóbulos blancos por mm<sup>3</sup>), eritrosedimentación acelerada (42 mm/h) e hipoalbuminemia (3 g/dl). El resto del laboratorio se encuentra dentro de parámetros normales. Se realiza serología para HIV que resulta negativa y un coprocultivo muestra una flora habitual. La paciente evoluciona las primeras 24 horas con dolor abdominal de mayor intensidad, por lo que se realiza una radiografía de abdomen sin hallazgos anormales y una tomografía computada de abdomen y pelvis en la que se observa un engrosamiento a nivel de la pared del colon transverso. Desde su ingreso se inicia el tratamiento con hidratación por vía parenteral y antibiotioterapia (ciprofloxacina y metronidazol). Debido a los hallazgos tomográficos, a las 72 horas se solicita una videocolonoscopia. Se progresa hasta el ciego y se objetiva a nivel del colon transverso la mucosa congestiva, con pérdida del patrón vascular y edematizada. Se toman biopsias que muestran hallazgos compatibles con colitis aguda (corion edematoso con infiltración por linfocitos, polimorfonucleares y eosinófilos), sin distorsión de la histoarquitectura glandular.

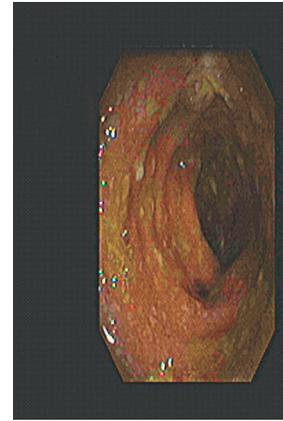
La paciente evoluciona favorablemente, con desaparición de la fiebre, el dolor y la diarrea, por lo que se externa con diagnóstico presuntivo de colitis aguda de causa infecciosa. A los 15 días del alta reaparece la diarrea, con 6 a 8 deposiciones diarias, moco y fiebre. Se interna nuevamente y en el laboratorio se constata anemia y leucocitosis. Se realiza al búsqueda de la toxina del *Clostridium difficile* resultando negativa. Se indica una nueva videocolonoscopia en la que se progresa hasta el ciego. Desde el ángulo hepático hasta el esplénico se observa la mucosa congestiva, edematizada, con erosiones, ulceraciones y pseudopólipos (Figura 1). Desde el ángulo esplénico hasta el recto la mucosa se presenta congestiva, con pérdida del patrón vascular, petequiado hemorrágico y aisladas erosiones (Figura 2).

Se inicia tratamiento con hidrocortisona, ciprofloxacina y metronidazol, interpretándose el cuadro como una probable colitis ulcerosa en base a la clínica y el compromiso desde el recto en la endoscopia. La paciente mejora, por lo que a los 5 días se rota el corticoide a 40 mg diarios de prednisona por vía oral y se la externa, con seguimiento ambulatorio y descenso paulatino de los corticoides. A los 20

**Figura 1.** Segunda videocolonoscopia: mucosa colónica entre ángulo hepático y ángulo esplénico.



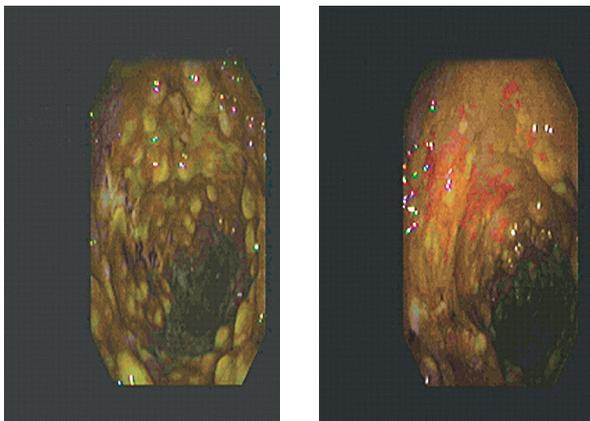
**Figura 2.** Segunda videocolonoscopia: mucosa colónica entre ángulo esplénico y recto.



días del alta sanatorial, recibiendo la paciente 30 mg diarios de prednisona, presenta nuevamente dolor abdominal, 10 a 12 deposiciones por día y fiebre. Se la vuelve a internar, en esta oportunidad en mal estado general, con un abdomen blando, pero doloroso a la palpación en hipogastrio, palidez cutáneo-mucosa generalizada, taquicardia y fiebre. En el laboratorio se constata anemia (hemoglobina de 10,8 g/dl), leucocitosis (17.000 glóbulos blancos por mm<sup>3</sup>) e hipoalbuminemia (2,5 g/dl). En esos días se recibe la anatomía patológica de la colonoscopia anterior mostrando cambios compatibles con colitis aguda, sin signos anatomopatológicos de enfermedad inflamatoria intestinal (mucosa colónica con histoarquitectura y mucosecreción glandular parcialmente conservadas, corion levemente edematoso y congestivo, con intenso infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, plasmocitos, eosinófilos e histiocitos, y focos de leucocitos polimorfonucleares). Se realiza un coprocultivo y un examen coproparasitológico que resultan negativos. Se inicia tratamiento con hidratación parenteral, hidrocortisona, ciprofloxacina y metronidazol endovenosos sin mejoría. Se decide realizar una nueva videocolonoscopia en la que se progresa hasta el colon descendente proximal. Hasta ese nivel se observa la mucosa congestiva, cubierta por pseudomembranas amarillentas, edematizada, con erosiones, ulceraciones y pseudopólipos (Figuras 3 y 4). Se toman biopsias.

Se recibe un resultado de toxina para *Clostridium difficile* positivo. Se inicia el tratamiento con vancomicina por vía oral. A partir de entonces la paciente evoluciona favorablemente, con disminución

**Figura 3 y 4.** Tercera videocolonoscopia: mucosa entre descendente proximal y recto.



del número de deposiciones y desaparición de la fiebre y el dolor abdominal. Tras haber cumplido 10 días de tratamiento con vancomicina oral, se externa con 40 mg diarios de prednisona, cuya dosis se logra descender hasta su suspensión, y 4 g diarios de mesalazina.

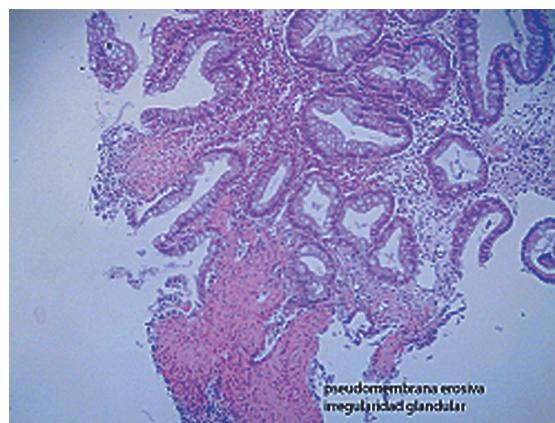
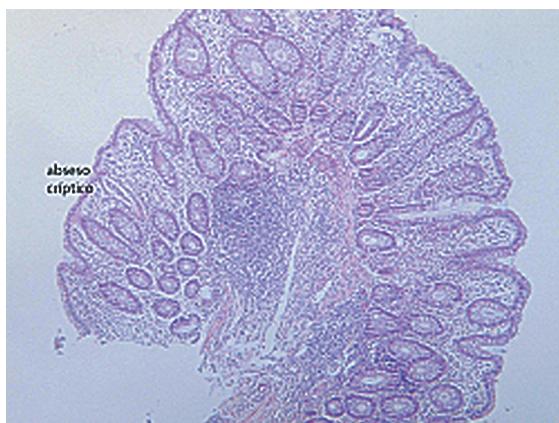
A los 10 días se recibe el resultado de la anatomía patológica informando cambios compatibles con colitis ulcerosa (Figuras 5 y 6). A los 60 días de remitido el cuadro clínico se realiza una nueva videocolonoscopia hasta el ciego, observándose una mucosa con red vascular conservada y pseudopólipos desde el ángulo hepático hasta el colon descendente distal. Las biopsias nuevamente muestran signos compatibles con colitis ulcerosa.

## Discusión

A pesar de ser un problema clínico frecuente, los cuadros de diarrea de reciente comienzo pueden ser un gran desafío diagnóstico, sobre todo cuando no existe mejoría luego de implementar las medidas habituales y el cuadro se prolonga. Asimismo, debe tenerse en cuenta que durante la evolución de la enfermedad puede existir una superposición de diferentes entidades y una sobreinfección por otros microorganismos oportunistas. Las colitis infecciosas que se prolongan en el tiempo por más de dos a tres semanas pueden desarrollar gradualmente características histológicas que se superponen a las de los estadios iniciales de una EII con la consecuente ambigüedad diagnóstica. La linfoplasmocitosis basal, sin embargo, suele ser más densa en la EII que en los cuadros infecciosos. La distorsión de la arquitectura criptica y la metaplasia de las células de Paneth son poco frecuentes, aún en los cuadros prolongados de colitis infecciosa. Otro elemento que sirve para distinguir ambas entidades es el patrón de infiltración neutrofilica: no selectivo, de la lámina propia y el epitelio, en la colitis infecciosa vs epiteliotropo en la EII.<sup>1</sup>

La colitis pseudomembranosa asociada a *Clostridium difficile* presenta hallazgos histológicos característicos consistentes en necrosis parcheada de la lámina propia superficial, dilatación criptica masiva, exudado de moco *volcano-like*, fibrina e infiltrado neutrofilico. La infección persistente por *Clostridium difficile* puede resultar en una injuria mucosa severa y llegar a observarse una distorsión de la his-

**Figura 5 y 6.** Anatomía patológica. Se observa: a) mucosa colónica con distorsión glandular, depleción criptica focal, superficie levemente vellositaria y focos de células de Paneth, hallazgos vinculables a colitis crónica difusa; b) mucosecreción glandular predominantemente preservada, corion con moderado edema y discreto infiltrado inflamatorio, constituido por linfocitos, plasmocitos, eosinófilos y mastocitos; y c) focos erosivos con membrana fibrinoleucocitaria y sectores de criptitis aguda focal (colitis activa focal). Estos hallazgos son compatibles con una colitis ulcerosa.



toarquitectura que simule una EII. El *Clostridium difficile* fue reportado como causa de colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos en 1978<sup>2,3</sup> y desde entonces se ha reconocido que es amplio el espectro de la enfermedad causada por él. Los pacientes colonizados por el *Clostridium difficile* que no producen toxinas A o B permanecen asintomáticos, pero aquellos colonizados por cepas que producen toxinas invariablemente tienen diarrea cuya gravedad puede ir de leve a severa, estando o no asociada a síntomas sistémicos como fiebre, náuseas, anorexia y dolor abdominal.<sup>4</sup>

Históricamente no se había identificado una importante superposición entre la infección por *Clostridium difficile* y las EII.<sup>5</sup> Es más, en estudios realizados hace dos décadas se sugería que no era recomendable realizar pruebas para *Clostridium difficile* en pacientes con reagudización de una EII.<sup>6</sup> En los últimos años ha surgido mucha información con respecto a la relación entre la microflora intestinal y la patogenia de las EII.<sup>7,8</sup> Aunque no se cree que el *Clostridium difficile* juegue un papel etiológico, se ha reconocido como un factor de riesgo en las exacerbaciones del proceso inflamatorio en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa.<sup>2</sup> En los últimos años ha habido además un incremento en la frecuencia y la severidad de la colitis por *Clostridium difficile* per se, especialmente debido a una cepa hipervirulenta (B1/ NAP1/ 027) que parece surgir a pesar del tratamiento con metronidazol<sup>7</sup> y es resistente a las fluoroquinolonas.<sup>2,7</sup>

La frecuencia de la infección por *Clostridium difficile* asociado a EII también aumentó de dos a tres veces desde 2001. Se ha demostrado además que los pacientes con EII y *Clostridium difficile* tienen tasas más elevadas de hospitalización, cirugía y mortalidad.<sup>9,10,11</sup> La infección por *Clostridium difficile* en pacientes con EII tiene algunas características particulares con respecto a los pacientes sin ella. La mayoría adquieren la infección en la comunidad, a diferencia de la población general que mayoritariamente es colonizada cuando es hospitalizada.<sup>2,5,12</sup> Asimismo, según Mazen y col solo el 39% de los pacientes con EII y *Clostridium difficile* tuvo exposición previa a antibióticos,<sup>5</sup> en contraste con la población general en la que la infección por *Clostridium difficile* se asocia a la recepción de antibióticos, salvo algunas raras excepciones.<sup>2</sup> El metronidazol parece ser efectivo solo en la mitad de los pacientes con EII y *Clostridium difficile*.<sup>9</sup> Por lo tanto, la vancomicina oral debe ser la droga de primera

elección en estos pacientes.<sup>2</sup>

Según Mazen y col, en un 10% de los pacientes se demostró infección por *Clostridium difficile* en el momento del diagnóstico de EII.<sup>5</sup> Estos pacientes tuvieron histología compatible con EII al mismo tiempo que un test positivo para *Clostridium difficile*. En los pacientes con EII el enzoinmunoensayo (ELISA) para *Clostridium difficile* en las muestras de materia fecal tiene menor rédito, aumentando con la toma de varias muestras (75%, 78%, 92% en la segunda, tercera y cuarta muestra, respectivamente).<sup>9</sup>

Concluimos que las colitis infecciosas, incluida la colitis por *Clostridium difficile* y las EII, son las entidades más frecuentes a considerar frente a pacientes con diarrea de inicio reciente que no responden a las medidas habituales y tienden a tener un curso prolongado. Tener una alta sospecha en cuanto a la sobreinfección por *Clostridium difficile* y considerar las características particulares de esta infección en el contexto de una EII permitirá un tratamiento oportuno, disminuyendo la tasa de morbilidad.

## Referencias

1. Abreu M, Harpaz N. Diagnosis of colitis: making the initial diagnosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:295-301.
2. Tremaine W. Inflammatory bowel disease and Clostridium difficile-associated diarrhea: a growing problem. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:310-311.
3. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin producing clostridia. N Engl J Med 1978;298:531-534.
4. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. N Engl J Med 1994;330:257-262.
5. Mazen I, Ananthakrishnan A, Binion D. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2008;14:1432-1441.
6. Rolny P, Jarnerot G, Mollby R. Occurrence of Clostridium difficile toxin in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1983;18:61-64.
7. Freeman HJ. Recent developments on the role of Clostridium difficile in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008;14:2794-2796.
8. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2008;134:577-594.
9. Issa M. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:345-351.
10. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo da H, Stone CD. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:339-344.
11. Ananthakrishnan A, McGinley E, Binion D. Excess hospitalization burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2008;57:205-210.
12. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. N Engl J Med 1989;320:204-210.