

# ASOCIEREA DINTRE COLITA ULCERATIVĂ ȘI INFECȚIA CU CLOSTRIDIUM DIFFICILE LA VÂRSTA PEDIATRICĂ – PREZENTARE DE CAZ

Dr. Alina Negrea<sup>1</sup>, Șef Lucr. Dr. Lorena Elena Meliț<sup>1,2</sup>, Dr. Ana-Maria Șimon<sup>1</sup>,  
Dr. Valentina Negrea<sup>3</sup>, Prof. Dr. Cristina Oana Mărginean<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Clinica Pediatrie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș, România

<sup>2</sup> Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „G.E. Palade”, Tg. Mureș, România

<sup>3</sup> Clinica Boli Infecțioase I, Spitalul Clinic Județean Mureș, Tg. Mureș, România

## REZUMAT

**Introducere.** Colita ulcerativă (CU) este o patologie mai severă la copil decât la adult, cu o incidență în creștere la vârste mici. Exacerbările cele mai frecvente sunt datorate infecției cu *Clostridium difficile* (CD) și pot duce la complicații severe.

**Prezentarea cazului.** Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 6 ani, diagnosticat cu colită ulcerativă la vârsta de 5 ani, internat în clinica noastră pentru scaune diareice apoase cu sânge, dureri abdominale, inapetență, scădere ponderală. Examinările paraclinice la internare au evidențiat anemie, leucocitoză cu neutrofilie, tulburări hidro-electrolitice, hipoalbuminemie severă. Testul de detecție a toxinelor A și B pentru CD din materiile fecale a fost pozitiv, coprocultura negativă. Datele anamnestice, clinice și paraclinice au stabilit diagnosticul de infecție cu CD asociată cu exacerbarea CU. Inițial, evoluția sub puls-terapie cu Solu-Medrol și antibioterapie cu Metronidazol iv a fost ușor favorabilă, însă cu perioadă de declin la 5 zile după trecerea per os a corticoterapiei. Astfel încât a fost nevoie de reluarea corticoterapiei iv și asocierea Vancomicinei. Sub tratamentul instituit, simptomatologia s-a ameliorat, cu normalizarea parametrilor paraclinici, iar după 21 de zile de internare pacientul a fost externat.

**Concluzii.** Coexistența infecției cu CD la pacienții pediatrici cu CU rămâne o adevărată provocare, din cauza ratei mari de recurență și a mortalității mai crescute față de populația generală. Evoluția ondulantă sub tratament, dar și profilul psihologic al pacientului au particularizat cazul.

**Cuvinte cheie:** colită ulcerativă, exacerbare, *Clostridium difficile*, antibioterapie

## Abrevieri

BII – boală inflamatorie intestinală	PCR – proteina C-reactivă
CU – colită ulcerativă	Hg – hemoglobină
BC – boală Crohn	Htc – hematocrit
CD – Clostridium difficile	VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

## INTRODUCERE

Colita ulcerativă (CU) și boala Crohn (BC) fac parte dintr-un grup heterogen de inflamații cronice ale tractului gastro-intestinal, idiopatice, nespecifice, reunite sub denumirea de boli inflamatorii intestinale (BII). Termenul de boală inflamatorie intestinală ne-

clasificată se utilizează în situațiile în care nu se pot diferenția CU și BC, conform criteriilor ESPGHAN (1). Etiopatogenia acestei patologii este plurifactorială, implicând factori de mediu, imunologici, genetici, dar și factori ce țin de microbiota intestinală (2). Interacțiunea dintre acești factori este extrem de importantă în debutul bolii. Cu toate că stresul, anxietatea

Autor de corespondență:  
Șef Lucr. Dr. Meliț Lorena Elena  
E-mail: lory\_chimista89@yahoo.com

pot favoriza puseele de CU, nu pot fi clar implicate în apariția bolii, însă contribuie într-o măsură destul de importantă la evoluția acestei patologii (3). CU afectează doar colonul și rectul. În funcție de extinderea leziunilor, diagnosticul topografic, conform clasificării Paris, poate fi de: rectită – E1, este afectat doar rectul; colită stângă – E2 distal de flexura splenică; colită extinsă – E3 până la flexura hepatică sau în amonte de aceasta – E4 (4). Inflamația este continuă și limitată la mucoasă. Cu toate acestea, colita extinsă reprezintă cea mai frecventă formă de colită ulcerativă la copil, spre deosebire de adult (1,4). Un sfert dintre cazurile de boală inflamatorie intestinală sunt diagnosticate la copiii sub vârsta de 18 ani (5), vârsta medie de debut fiind între 10 și 12 ani, cu tendință la scădere în ultimii ani. Incidența CU cu debut pediatric este în creștere, fiind foarte diferită pe tot globul. Țările industrializate din Europa de Vest, Scandinavia, America de Nord se află pe primele locuri ca incidență, cu un caz la 250 de persoane sănătoase (6). CU are o prevalență între 0,2 și 6,7 la 1.000 de copii (5,6). CU se caracterizează predominant prin manifestări digestive, precum dureri abdominale, scaune diareice cu sau fără elemente patologice, tenesme, hematochezie, grețuri, vărsături, scădere ponderală (7), însă pot fi prezente și manifestări extraintestinale: artrită, leziuni cutanate, afectare hepatică sau leziuni oculare (8). Abordarea terapeutică a pacienților pediatrici cu CU este complexă și trebuie să fie individualizată în funcție de particularitățile pacientului, forma de boală, dar și de prezența sau absența unor posibile complicații. Scopurile terapiei sunt obținerea și menținerea remisiunii, evitarea complicațiilor, dar și asigurarea unei calități a vieții corespunzătoare vârstei pacientului (1). Evoluția CU constă într-o succesiune de pusee și perioade de acalmie. Conform ultimelor date din literatură, 20% dintre exacerbări sunt date de către infecția cu *Clostridium difficile* (CD), morbiditatea în aceste context fiind semnificativă (9).

CD este un bacil Gram pozitiv, anaerob, a cărui virulență se datorează eliberării toxinelor A și B în intestin. Se cunoaște faptul că mai multe categorii de pacienți au risc crescut de infecție, printre care se numără pacienții tratați cu antibiotice cu spectru larg pe o perioadă lungă de timp, cei polispitalizați, imunocompromiși, care se află pe tratament cu inhibitori de pompă protonică sau antagoniști de receptori H2 (10). Incidența infecției cu CD la pacienții pediatrici cu BII nu este clară, sugerându-se că 24,7% dintre

cazurile de CU la copii se pot asocia cu această infecție comparativ cu 9% la copiii fără BII (11). Simptomele frecvente ale formelor ușoare și moderate constau în diaree apoasă, febră și dureri abdominale ușoare (12). Metronidazolul reprezintă prima linie de tratament în cazul primului episod al infecției, cu forme ușoare, în timp ce Vancomicina per oral (po) se recomandă pentru cele moderate și severe. Asocierea dintre Vancomicină po și Metronidazol intravenos (iv) se recomandă în cazurile severe sau cu complicații sistemice (13,14).

Scopul acestei prezentări este de a sublinia provocările apărute în diagnosticul și managementul unui pacient cu colită ulcerativă și exacerbarea acesteia în contextul unei infecții cu CD.

## PREZENTAREA CAZULUI

### Motivele internării

Prezentăm cazul unui preșcolar în vârstă de 6 ani, de sex masculin, diagnosticat în urmă cu 7 luni cu CU, pentru care a necesitat multiple internări, dar fără tratament adecvat la domiciliu din cauza lipsei de complianță a părinților. Simptomatologia actuală a debutat cu aproximativ două săptămâni anterior internării, cu dureri abdominale, scaune diareice apoase cu sânge, febră, inapetență, scădere ponderală.

### Examen obiectiv

La internare, examenul obiectiv decelează pacient hipostenic, cu stare generală influențată, facies suferind, tegumente palide, turgor cutanat diminuat, edeme la nivelul membrelor inferioare bilateral, cu semnul godeului pozitiv, limbă saburală, echilibrat cardio-respirator, abdomen destins, dureros la palparea superficială și profundă, tranzit intestinal accelerat.

### Criterii de diagnostic

Investigațiile inițiale au evidențiat anemie (Hg: 9,5 g/dl; Htc: 27,9%), leucocitoză: 24.670/mm<sup>3</sup>, neutrofilie 73,9%, proteina C-reactivă crescută (PCR: 148,62 mg/l), hiponatremie și hipopotasemie (sodiu: 128 mmol/l, potasiu: 2,81 mmol/l), hipoalbuminemie (albumină: 1,7 g/dl), hipoproteinemie (4,35 g/dl). Ca urmare a tabloului clinic, se recoltează probe din scaun pentru detecția toxinelor CD A și B, cu rezultat pozitiv pentru ambele exotoxine, coprocultura fiind negativă. Astfel, s-a stabilit diagnosticul de infecție cu *C. difficile* asociată cu exacerbarea CU.

## Tratament

Având în vedere evoluția trenantă, s-a inițiat puls-terapie cu Solu-Medrol, Metronidazol iv timp de 7 zile, din cauza toleranței digestive scăzute, ulterior per os până la 14 zile, simptomatice (Smecta, Hidrasec, Enterol), albumină umană. Evoluția clinică și para-clinică pe perioada corticoterapiei iv, respectiv a antibioterapiei iv a fost ușor favorabilă, cu ameliorarea simptomatologiei. După 5 zile de la trecerea la corticoterapie po, au reapărut scaunele diareice cu sânge, cu markeri inflamatori în creștere, leucocitoză cu neutrofilie, motiv pentru care se reintroduce corticoterapia iv, tratament cu Vancomicină po și imunomodulator cu Azatioprină. Sub tratamentul instituit, evoluția a fost lent favorabilă, motiv pentru care pacientul a fost externat după 21 de zile cu corticoterapie po. Ținând cont de faptul că pacientul a prezentat tulburări anxioase, iritabilitate, dureri abdominale uneori de tip funcțional, somatizare, necomplianță la regimul alimentar, s-a solicitat consult de neuropsihiatrie pediatrică, stabilindu-se diagnosticul de sindrom psihoorganic cu elemente anxioase și anxietate de separare.

## Monitorizare și prognostic

Complianța scăzută a familiei și reședința familiei într-o altă țară au dus la imposibilitatea urmăririi evoluției acestui caz din cauza neprezentării la controalele periodice recomandate. Mai mult, complianța redusă ar putea reprezenta o mare povară în ceea ce privește prognosticul acestui caz.

## DISCUȚII

Studiile epidemiologice recente sugerează o creștere a incidenței bolilor inflamatorii intestinale la vârste mici (15,16). În funcție de vârsta la debut, BII poate fi clasificat cu debut pediatric la copiii sub 17 ani, debut precoce sub 10 ani, foarte precoce sub 6 ani, respectiv debut neonatal (17,18), sugerându-se că debutul neonatal sau infantil au o evoluție clinică severă și rată crescută de rezistență la terapia imunosupresoare (19,20). Cazul pacientului nostru a avut un debut foarte precoce, la vârsta de 5 ani, spre deosebire de vârsta medie de debut raportată în literatură, între 10 și 12 ani.

Exacerbarea acută severă a CU este o urgență medicală. Este binecunoscut faptul că rata mortalității se reduce considerabil sub puls-terapie cu corticoizi

(21). Conform organizației European Crohn's and Colitis, diagnosticul de exacerbare a CU în cazul adulților presupune prezența a mai mult de 6 scaune apoase plus unul dintre următoarele criterii: tahicardie ( $\geq 90$  bpm), temperatura: peste  $37,8^{\circ}\text{C}$ , anemie (Hgb sub  $10,5$  g/dl) sau viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) peste  $30$  mm/h (22). La pacienții pediatrici, scorul Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) stabilește gradul de severitate al CU (23). Acest algoritm înglobează parametrii precum durerea abdominală, prezența sau absența sângerării rectale, consistența și frecvența scaunelor, respectiv nivelul de activitate al pacientului. Astfel, un scor peste 65 este echivalent cu activitate severă. Mai mult, lipsa de răspuns la corticoterapie iv în ziua a 5-a de administrare este semn de CU steroid-refractară (23). Pacientul nostru a beneficiat de puls-terapie, cumulând un scor de 80.

În ciuda faptului că face parte din flora intestinală a sugarilor, în timpul copilăriei, există o scădere dependentă a colonizării cu CD. Vârsta de 5 ani este considerată pragul de maturarea microbiomului, după care scade rata purtătorilor de CD (24). Ținând cont de perturbările microbiomului intestinal care sunt asociate BII, putem considera că acești pacienți au un risc crescut pentru infecția cu CD. Conform unui studiu, rata portajului asimptomatic de CD la pacienții cu BII a fost mai mare la vârsta pediatrică comparativ cu cea adultă, respectiv 17% comparativ cu 8,2% (25). În cazul pacientului nostru, nu putem spune cu certitudine că nu era un purtător asimptomatic și că patogenitatea *C. difficile* s-a exprimat în contextul exacerbării. Astfel, este dificil de precizat dacă infecția cu CD a fost triggerul pentru exacerbarea CU sau invers. Pacienții cu ambele toxine pozitive pentru *C. difficile* pot avea simptome clinice mai grave, fapt ce s-a observat și în cazul prezentat (26). Un studiu desfășurat în Beijing pe 30 de pacienți pediatrici cu BII a arătat că incidența ambelor toxine pozitive este mică și doar un pacient a avut ambele toxine pozitive (26).

Infecția cu CD la pacienții cu BII are o rată mare de recurență și morbiditate mai crescută față de populația generală, necesitând spitalizare îndelungată și escaladarea terapiei (27). Cu toate acestea, pacienții cu CU sau BC au o mai mare susceptibilitate la infecție cu CD în comunitate, spre deosebire de ceilalți pacienți care dezvoltă infecții nosocomiale cu CD (28). Perioadele de exacerbare a CU se asociază frecvent cu această infecție, fiind dificil de diferențiat

cele două entități, al căror tablou clinic este similar (7,8,12). Majoritatea simptomelor menționate anterior au fost prezente și în cazul pacientului nostru, primul puseu al bolii survenind la aproximativ 7 luni de la stabilirea diagnosticului de BII. Într-un studiu pediatric recent efectuat, Hg, trombocitele, VSH-ul și albumina au avut valori normale în momentul diagnosticului în 54% dintre cazurile de CU ușoară, situație care nu a fost întâlnită în cazul exacerbării (29). În mod similar, pacientul nostru a prezentat modificări majore ale parametrilor de laborator în contextul exacerbării, cu o evoluție lent favorabilă sub tratament, însă care pot fi explicate și de infecția cu CD. Analizele de laborator în infecția cu CD sunt nespecifice, în prim plan fiind leucocitoza ( $20-50.000/\mu^3$ ), cu neutrofilie importantă (30). Diagnosticul etiologic este stabilit prin evidențierea prezenței toxinei CD în materiile fecale (15). În concordanță, pacientul nostru a prezentat leucocitoză cu neutrofilie, iar diagnosticul a fost stabilit prin evidențierea ambelor toxine în materiile fecale.

În vederea stabilirii unei conduite terapeutice optime și evaluarea capacității de predicție, precum și facilitarea evaluării bolii, se remarcă utilitatea folosirii scorului ATLAS pentru colita cu CD, cuprinzând parametri precum vârsta, temperatura, numărul de leucocite, albumina și folosirea unui antibiotic sistemic simultan (31). Un studiu care a evaluat gradul de severitate al infecției cu CD cu ajutorul acestui scor a demonstrat că pacienții cu un scor  $\leq 3$  au avut un prognostic excelent, cei cu un scor între 3 și 7 au

avut probabilitate mare de colectomie, iar scorul peste 8 s-a asociat cu mortalitate de 100% (32). Conform datelor, pacientul nostru a acumulat un scor de 2. Cu toate acestea, nu am găsit studii în literatură care să evidențieze aplicabilitatea și în rândul pacienților pediatrici. Metronidazolul este considerat prima opțiune de tratament în cazul copiilor cu BII și enterocolită acută cu CD (33), fără a exista studii care să evidențieze necesitatea unei alte linii de antibioterapie. În cazul prezentat, am optat pentru administrarea acestuia intravenos datorită toleranței digestive scăzute timp de 7 zile, ulterior cu administrare po până la 14 zile. Cu toate că nu s-a observat rezistență la Metronidazol în tulpinile pediatrice de CD (34), evoluția cazului nostru, respectiv încadrarea într-o formă severă, a necesitat asocierea de Vancomicină. Mai mult, tratamentul instituit a fost unul complex care a inclus antibioterapie, puls-terapie cu Solu-Medrol, administrare de albumină umană, tratament imunosupresor (Azatioprină) și simptomatice.

## CONCLUZII

Pacientul pediatric cu CU și infecție cu CD rămâne o adevărată provocare, din cauza creșterii alarmante a morbidității, mortalității și a costurilor ridicate aferente asistenței medicale. Complanța aparținătorilor în cazul pacienților pediatrici cu BII este esențială în ceea ce privește prognosticul acestei patologii.

## BIBLIOGRAFIE

1. Birimberg-Schwartz L, Zucker DM, Akriv A, et al. Pediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Development and Validation of Diagnostic Criteria for IBD Subtypes Including IBD-unclassified in Children: a Multicentre Study From the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*. 2017;11(9):1078-84.
2. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflammatory Bowel Diseases* 2011; 17(1):423-439.
3. Abraham BP, Kahn SA, Transition of Care in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2014;10(10):633-640.
4. Levine A, Griffiths A, Markowitz J et al. Pediatric Modification of the Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease: The Paris Classification. *Inflammatory Bowel Disease* 2011;17(6):1314-1321.
5. Molodecky NA, Soons IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142(1):46-54.
6. Siew C Ng, Hai Yun Shi, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies, *The Lancet* 2017; 390(10114):2769-2778
7. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: The difference between children and adults. *Inflammatory Bowel Diseases* 2008;14(Suppl-2):S9-S11.
8. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E et al. Development of Extraintestinal Manifestations in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2009;15(1):63-68.
9. Turner D, Simon T, Griffiths AM et al. Consensus for Managing Acute Severe Ulcerative Colitis in Children: A Systematic Review and Joint Statement From ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *American Journal of Gastroenterology* 2011;106(4):574-588.
10. Adams DJ, Eberly ME, Rajnik M et al. Risk Factors for Community-Associated Clostridium difficile Infection in Children. *The Journal of Pediatrics* 2017;186:105-109.
11. Hourigan SK, MD, Sears CL, Hemker MO. Clostridium difficile Infection in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Disease*. 2016;22(4):1020-1025.
12. Kassper D, Fauci A, Harrison's Infectious Disease, 3rd Edition, New York: McGraw-Hill Education Medical, 2017;294-298.
13. Bradley SJ et al. 2020 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy, 26th Edition. *American Academy of Pediatrics*, 2020;105-107.

14. Wultańska D, Banaszkiwicz A, Radzikowski A et al. Clostridium difficile infection in Polish pediatric outpatients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2010;29:1265-1270.
15. Heyman MB, Kirschner BS, Gold B et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): Analysis of a pediatric IBD consortium registry. *The Journal of Pediatrics* 2005;146(1):35-40.
16. Muise AM, Snapper SB, Kugathasan S et al. The age of gene is discovery in very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology-AGA* 2012;143(2):285-288.
17. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflammatory Bowel Diseases* 2020;26(6):820-842.
18. Kelsen JR, Sullivan KE, Shervin R et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(3):389-403.
19. Seo JK. Pediatric inflammatory bowel disease (IBD): phenotypic, genetic and therapeutic differences between early-onset and adult-onset IBD. *Korean J Ped Gastroenterol Nutr.* 2011;14(1):1-25.
20. Cannioto Z, Berti I, Martelossi S et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *European Journal of Pediatrics* 2009;168:149-155.
21. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British Medical Journal* 1955;2:1041-1048.
22. Travis SPL, Stange EF, Lémann M et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2(1):24-62.
23. Turner D, Otley AR, Mack D et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423-432.
24. Kellermayer R. Burdening Questions About Clostridium difficile in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2015;60(4):421-422.
25. Mezzoff E, Mann EA, Hart WK et al. Clostridium difficile Infection and Treatment in the Pediatric Inflammatory Bowel Disease Population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(4):437-441.
26. Li D, Guo S, Guan DX, Zhao CN, Xu XW. [Infection rate and clinical characteristics of toxigenic Clostridium difficile in children with inflammatory bowel disease]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020 Jul 2;58(7):564-569.
27. Ananthkrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2008;57:205-210.
28. Issa M, Ananthkrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2008;14(10):1432-1442.
29. Mack DR, Langton CR, Markowitz J et al. Laboratory Values for Children With Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics* 2007;119(6):1113-9.
30. Cușța A et al. Boli Infecțioase transmisibile. Editura Medicală Universitară, Craiova, 2006;10.53-10.55.
31. Cophra T, Miller M, Severson R et al. ATLAS-A Bedside Scoring System Predicting Mortality Due to Clostridium Difficile Infection (CDI) in Elderly Hospitalized Patients (abs). *Infectious Disease Society of America*, 2010.
32. Hernández-García R, Garza-González E, Miller M et al Application of the ATLAS score for evaluating the severity of Clostridium difficile infection in teaching hospitals in Mexico, The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2015;19(4):399-402.
33. Gawronska A, Banasiuk M, Lachowicz D et al, Metronidazole or Rifaximin for Treatment of Clostridium difficile in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Clinical Trial. *Inflammatory Bowel Disease* 2017;23(12):2209-2214.
34. Wultańska D, Woszczyński PO, Pituch H et al. Survey of susceptibility of clinical Clostridium difficile strains isolated from patients hospitalised in different departments of paediatric hospital to antimicrobial agents. *Med Dosw Mikrobiol.* 2007;59(2):161-8.