

# Infección por Citomegalovirus en paciente con colitis ulcerosa sin tratamiento inmunosupresor

Rodrigo Quera P.<sup>(1,2)</sup>, Alejandra Lanas M.<sup>(3)</sup>, Lorena Muñoz C.<sup>(4)</sup>,  
Ana María Madrid S.<sup>(1)</sup>, Ricardo Latorre M.<sup>(1,2)</sup> y Gladys Smok S.<sup>(5)</sup>

## CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS WITHOUT IMMUNOSUPPRESSANT TREATMENT

*The association between Cytomegalovirus (CMV) and the presence of ulcerative colitis (UC) has previously been reported. However, this infection seldom occurs in immunocompetent patients. We report a patient with a recent diagnosis of UC who had not been treated with immunosuppressants and presented as refractory UC. Colonic and duodenal biopsies demonstrated acute and chronic inflammation and revealed intranuclear inclusion bodies identified by immunohistology as CMV inclusions. The patient was placed on ganciclovir and subsequently discharged from the hospital in good condition. A colonoscopy with colon biopsies, done eight months after his discharged, confirmed the diagnosis of UC without persistence of CMV. We conclude that it may be important to consider the infection with CMV in patients who appear refractory UC even when they may have not received immunosuppressants.*

**Key words:** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Cytomegalovirus infection.

### Introducción

La relación entre infección por Citomegalovirus (CMV) y colitis ha sido claramente señalada en pacientes con algún grado de inmunosupresión, como es el caso de síndrome inmunodeficiencia primaria, post-trasplante, neoplasias o durante el tratamiento con quimioterápicos o corticoides, donde puede ser una importante causa de morbilidad<sup>1,2</sup>. En contraste, las publicaciones sobre esta infección en pacientes inmunocompetentes son escasas y en ellos puede causar un cuadro similar al Síndrome de Mononucleosis, generalmente de

intensidad leve y autolimitado<sup>3</sup>. La asociación entre la infección por CMV y las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) y su influencia en una evolución refractaria de estas últimas, ha sido reconocida<sup>4-10</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los casos publicados, la infección ha ocurrido en pacientes inmunosuprimidos secundariamente al tratamiento de la EII (corticosteroides, ciclosporina, y azatioprina).

Comunicamos el caso de un paciente joven, sin antecedentes de CU o terapia inmunosupresora, quien presentó una infección por CMV durante su primera crisis de CU, la que fue refractaria al tratamiento convencional.

<sup>(1)</sup> Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>(2)</sup> Servicio de Gastroenterología Clínica Las Condes.

<sup>(3)</sup> Becada Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

<sup>(4)</sup> Becada Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>(5)</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Recibido : 11-11-2005

Aceptado : 20-11-2005

## Caso clínico

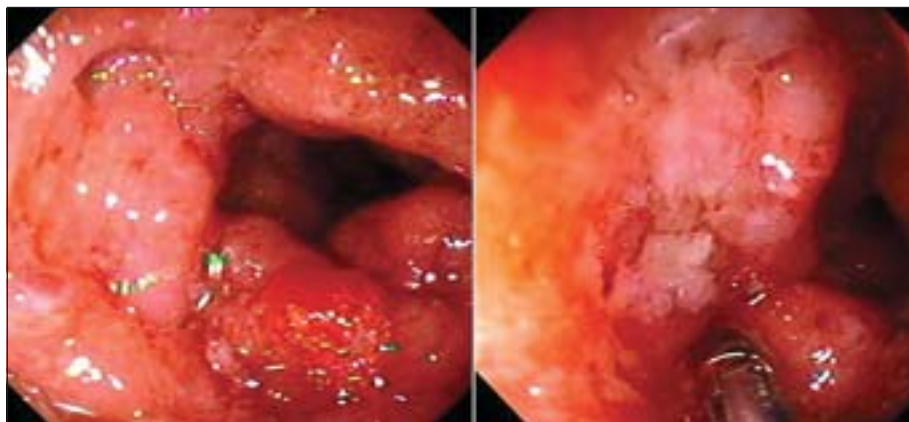
Paciente de 19 años, de sexo masculino, sin antecedentes de importancia. Consultó por historia de cuatro semanas de evolución, de deposiciones líquidas con sangre asociadas a pujo y tenesmo rectal. Se manejó en forma ambulatoria con metronidazol, sin respuesta favorable. Por persistencia del cuadro se realizó colonoscopia con biopsias que mostraron una CU severa activa. Además, se realizó una endoscopia digestiva alta que mostró una duodenitis erosiva severa. Dada la evolución desfavorable, se hospitalizó en marzo 2005, encontrándose un paciente deshidratado, febril (38 °C), taquicárdico y con abdomen difusamente sensible. El hematocrito era 34,6%, hemoglobina 11,7 g/dl, leucocitos 21.500 con desviación izquierda, PCR 58 mg/dL, albúmina 2,9 mg/dL, y colesterol total 122 mg/dL.

Se inició tratamiento con prednisona 40 mg/día, enemas de hidrocortisona, ciprofloxacino y metronidazol. Evolucionó sin respuesta aparente, con persistencia de diarrea con sangre (7 a

10/día y 1-2/noche), fiebre (38° C), dolor abdominal difuso e intolerancia a la alimentación vía oral. El hematocrito disminuyó a 22%, transfundiéndose 2 unidades de glóbulos rojos en 2 oportunidades e hipokalemia (3 meq/L) persistente, a pesar de aporte parenteral de potasio. Se cambió terapia a corticoides endovenosos (hidrocortisona 300 mg/día) y nutrición parenteral periférica. Se revisaron las biopsias tomadas en forma ambulatoria, confirmando el diagnóstico de CU; se solicitó tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis que mostró engrosamiento parietal de asas de intestino delgado, pancolitis severa y líquido libre intrabdominal (Figura 1), toxinas *Clostridium difficile* (-). Dada la persistencia de epigastralgia, se realizó endoscopia digestiva alta que mostró bulbo duodenal con numerosas lesiones blanquecinas fibrinosas compatibles con duodenitis erosiva difusa. La colonoscopia, la cual dado la severidad del cuadro se evaluó sólo hasta colon transverso, mostró un compromiso inflamatorio difuso de toda la mucosa colónica (Figura 2). Se tomaron

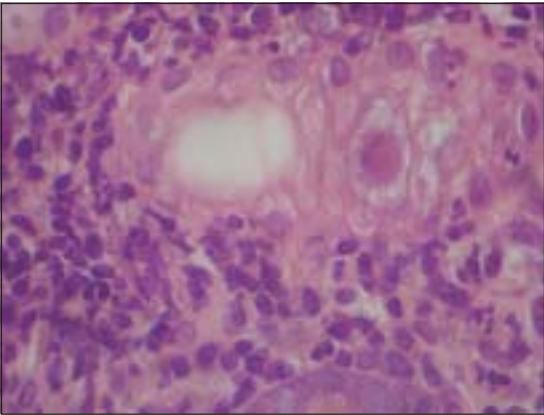


**Figura 1.** Tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis que muestra engrosamiento parietal de asas de intestino delgado, pancolitis severa y líquido libre intrabdominal.

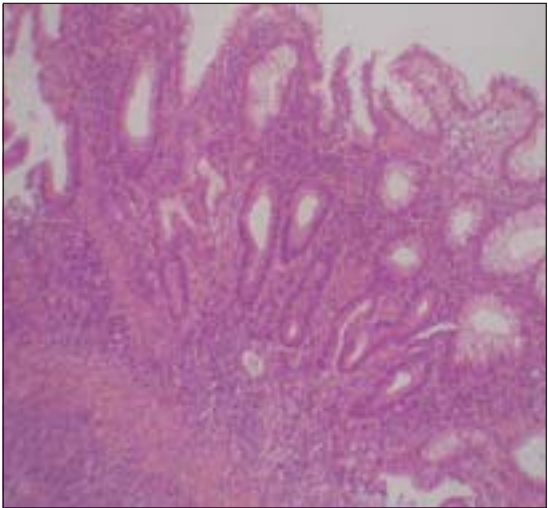


**Figura 2.** Colonoscopia que muestra colitis severa de colon descendente (izquierda) y sigmoides (derecha).

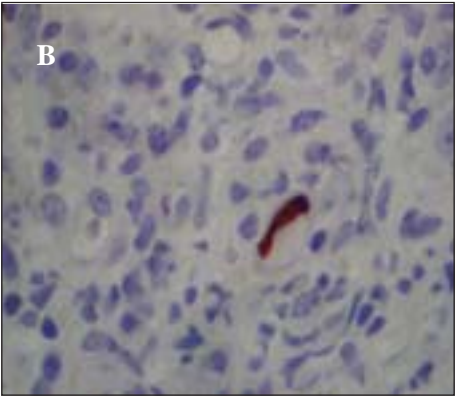
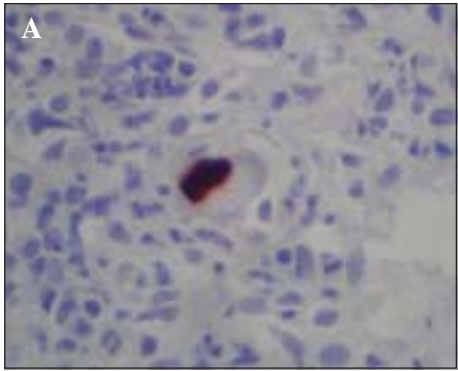
biopsias de duodeno y colon. Dado la evolución desfavorable se trasladó a la Unidad de Intermedio Médico a los 13 días de su hospitalización. Se inició terapia con ciclosporina endovenosa, la cual fue suspendida al tercer día de iniciada debido a que las biopsias de duodeno (Figura 3A) y colon (Figura 3B) mostraron la presencia de inclusiones intranucleares eosinófilas sugerentes de infección por CMV. En las biopsias de colon se apreció también la presencia de una colitis crónica difusa con moderada actividad inflamatoria. El estudio inmunohistoquímico de las biopsias de duodeno y colon fue positivo para CMV (Figura 4A y 4B). La antigenemia para CMV y ELISA para VIH fueron negativos. Se mantuvo tera-



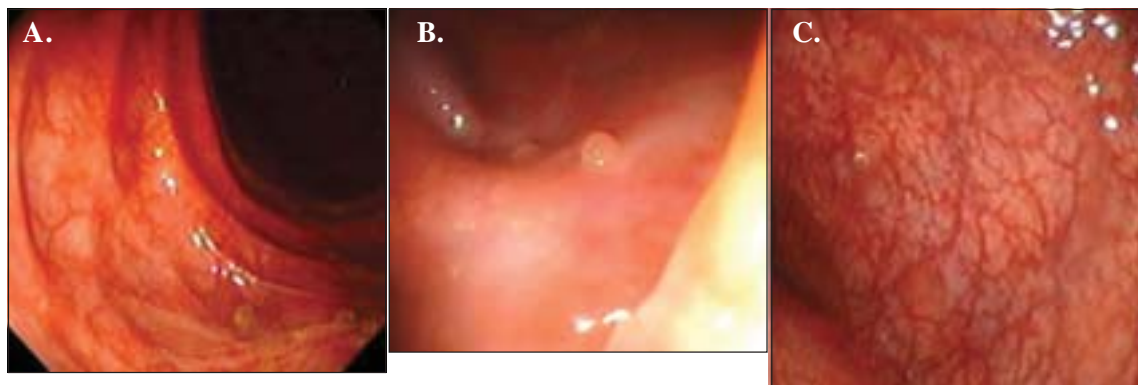
**Figura 3A.** Biopsias de duodeno que muestra inclusión intranuclear eosinófila sugerente de inclusión por Citomegalovirus (hematoxilina y eosina, 40x).



**Figura 3B.** Biopsia de colon que muestran moderada actividad inflamatoria (izquierda) y presencia de inclusiones eosinofilas de tipo viral compatibles con CMV (derecha) (hematoxilina y eosina, 40x).



**Figura 4.** Inmunohistoquímica de duodeno (A) y colon (B) positiva para Citomegalovirus.



**Figura 5.** Colonoscopia que muestra colitis ulcerosa en etapa de remisión que muestra áreas de fibrosis de la mucosa (A), pequeños pseudóplosos (B) y aumento de la vasculatura de la submucosa sin observar erosiones o úlceras (C).

pia con corticoides y se agregó ganciclovir 300 mg cada 12 horas intravenoso. El paciente evolucionó clínicamente de manera favorable realizándose al decimocuarto día de ganciclovir una rectoscopia que mostró una mejoría significativa del componente inflamatorio con tinción inmunohistoquímica negativa para CMV. El estudio de cuantificación de inmunoglobulinas, complemento y sub-poblaciones celulares de linfocitos (CD4 y CD19), fue normal. El paciente fue dado de alta al completar 21 días de tratamiento antiviral, manteniéndose asintomático y en tratamiento con mesalazina (2 g/día). El control colonoscópico, efectuado a los 8 meses de su hospitalización, mostró una remisión endoscópica de su CU sin evidencias de infección por CMV (Figura 5).

## Discusión

El CMV es un miembro de la familia de los *Herpesvirus* que puede inducir enfermedades inmunológicas y hematológicas. Similar a otros *Herpesvirus*, una infección primaria por CMV es seguida por una infección crónica o latencia viral desde la cual el virus puede ser reactivado<sup>11</sup>. Aunque el CMV puede ser encontrado en muchos órganos, la citopatogenicidad se encuentra ocasionalmente, esto explica que las manifestaciones clínicas por CMV en huéspedes inmunocompetentes sean infrecuentes<sup>3</sup>. Por el contrario, ulceraciones intestinales por CMV se encuentran con frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, por ejemplo pacientes con

síndrome inmunodeficiencia adquirida, trasplantados o en tratamiento con inmunosupresores, donde existe principalmente una deficiencia a nivel de la inmunidad celular<sup>1,2</sup>.

La asociación entre EII, principalmente CU, e infección por CMV está bien documentada<sup>9,10</sup>. Este fenómeno estaría apoyado por el conocimiento actual que monocitos sanguíneos periféricos constituyen un importante sitio de latencia viral y que la diferenciación hacia macrófagos titulares, como resultado de citoquinas proinflamatorias, situación presente en EII, conduce a una infección y reactivación del CMV<sup>12</sup>.

La prevalencia e incidencia de infección por CMV en pacientes con CU podría ser de un 0,53% y 3,4% respectivamente<sup>5,7</sup>. Sin embargo, es probable que estos valores estén subestimados dado que la presencia de CMV no es evaluada de manera sistemática<sup>13</sup>, especialmente en aquellos pacientes con un cuadro clínico leve. Además, otros autores han sugerido que las inclusiones por CMV podrían localizarse con mayor frecuencia en el colon derecho<sup>14</sup>, hecho difícil de evaluar en pacientes con CU severa dado los riesgos que implica realizar una colonoscopia completa en esta situación. Sin embargo, como en nuestro caso, la realización de una rectosigmoidoscopia con múltiples biopsias puede establecer el diagnóstico. Estudios han sugerido que la prevalencia puede ser mayor en pacientes con CU (4,6%) en comparación con el grupo con enfermedad de Crohn (0,8%)<sup>15</sup>. Aunque en nuestro caso la sintomatología era reciente (15 días), otros han



mostrado que la infección por CMV puede presentarse en pacientes con una historia de 20-30 años de CU<sup>16</sup>. Estudios han sugerido que pacientes jóvenes, de sexo femenino, con pancolitis y actividad inflamatoria aguda severa presentan un mayor riesgo de infección por CMV<sup>17,18</sup>.

En general, la asociación entre CMV y CU ocurre principalmente en pacientes en tratamiento inmunosupresor y/o corticoesteroidal<sup>7,18-20</sup>. Pacientes con EII presentan un mayor riesgo de infección por CMV dado el uso frecuente de inmunosupresores (esteroides, tiopurinas, metrotexato, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, y anticuerpos monoclonales), tropismo del CMV por áreas con actividad inflamatoria, y la presencia de alteración de la inmunidad en pacientes con EII<sup>7</sup>. Aunque los casos de infección por CMV en pacientes con EII sin tratamiento corticoesteroidal o inmunosupresor son escasos, los casos publicados en la literatura han aumentado en la última década<sup>5,16,21-23</sup>, pudiendo esto corresponder a una mayor sospecha y un mejor diagnóstico. En nuestro caso, el paciente llevaba sólo 13 días de tratamiento corticoesteroidal al momento del diagnóstico.

Las manifestaciones gastrointestinales por CMV incluyen esofagitis, gastritis, ileitis terminal, perforación intestinal espontánea, colitis focal o difusa, y pouchitis<sup>1,12</sup>. En pacientes con EII la infección por CMV tiende a localizarse en el colon, sin embargo, estudios también han descrito compromiso extracolónico por CMV<sup>7,8,24</sup>. Nuestro caso presentó simultáneamente compromiso colónico y duodenal por CMV.

El papel exacto del CMV en la evolución de las EII permanece aún incierto<sup>9-11</sup>, pacientes infectados por CMV pueden presentar una mayor morbilidad y necesidad de cirugía que el grupo sin infección<sup>8,18</sup>, experiencia que no ha sido confirmada a nivel nacional<sup>10</sup>. La forma de presentación de una colitis por CMV puede ser indistinguible de una recaída de CU severa. Nuestro paciente evolucionó de manera refractaria a la terapia convencional de una CU severa. Sin duda esta es la principal característica que nos debe hacer pensar en la posibilidad de una infección por CMV<sup>6,8</sup>. Cottone y cols mostraron que 36% de sus pacientes con CU severa, quienes eran resistentes

a corticosteroides intravenosos, presentaron CMV en las biopsias rectales<sup>6</sup>.

La evaluación serológica ha demostrado que sólo un pequeño porcentaje de pacientes presentan anticuerpos IgM (+) para CMV<sup>18,20</sup>. Además, la presencia de estos anticuerpos no es específica de colitis por CMV. En nuestro paciente, el estudio de antigenemia (IgM e IgG) para CMV fue negativo, lo que apoya que la mayoría de los cuadros de infección por CMV ocurren por reactivación y no por infección primaria. Otros autores han sugerido que la evaluación de DNA por reacción de polimerasa en cadena en muestras de sangre o biopsias colónicas, puede ser un método sensible en el diagnóstico de esta infección<sup>7,10,20</sup>. Aunque las inclusiones intranucleares encontradas en biopsias de colon de nuestro pacientes permitió el diagnóstico de infección por CMV, estudios han señalado que este método es poco sensible, probablemente por limitaciones en la toma y evaluación de las biopsias<sup>8</sup>.

Estudios han demostrado que ganciclovir, 10-15 mg/kg día en dos dosis por 2-3 semanas, permite disminuir de manera significativa la morbilidad en pacientes con CU severa e infección por CMV<sup>5,7,17,18,25</sup>. En nuestro caso el tratamiento utilizado fue ganciclovir por un total de 21 días, con una respuesta favorable.

En conclusión, la infección por CMV en pacientes con EII ha sido probablemente subestimada. Pacientes con EII refractaria a esteroides, incluso en aquellos sin tratamiento inmunosupresor o corticoesteroidal previo, deben ser evaluados para descartar el diagnóstico de infección por CMV antes de aumentar la dosis, el número de inmunosupresores o considerar la cirugía. Sin duda este cambio en la estrategia permitirá un correcto diagnóstico de colitis por CMV y un tratamiento antiviral precoz transformando una condición clínica totalmente desfavorable en una situación totalmente tratable.

## Resumen

La asociación de infección por Citomegalovirus (CMV) y colitis ulcerosa (CU) está bien documen-

tada. Sin embargo, en pacientes inmunocompetentes esta asociación parece ser infrecuente. Se presenta el caso clínico de un paciente con diagnóstico reciente de CU sin tratamiento inmunosupresor previo, quien evolucionó con una crisis de CU refractaria a tratamiento convencional. Las biopsias de duodeno y colon mostraron la presencia de inflamación aguda y crónica, y cuerpos de inclusión intranuclear compatibles por inmunohistología con infección por CMV. Concluimos que el paciente presentaba infección por CMV durante esta primera crisis de CU. Se inició tratamiento con ganciclovir, con lo que evolucionó favorablemente. Parece importante considerar la infección por CMV en pacientes con CU refractaria a tratamiento convencional incluso cuando no han recibido tratamiento inmunosupresor.

**Palabras claves:** enfermedades inflamatorias intestinales; colitis ulcerosa; infección por Citomegalovirus.

## Bibliografía

- 1.- Goodgame R. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993; 119: 924-35.
- 2.- Patel R, Paya C. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 86-124.
- 3.- Cheung A, Ng I. Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in non-AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1882-6.
- 4.- Loftus E, Alexander G, Carpenter H. Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 306-9.
- 5.- Vega R, Bertran X, Menacho M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1053-6.
- 6.- Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 773-5.
- 7.- Papadakis K, Tung J, Binder S, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-42.
- 8.- Takahashi Y, Tange T. Prevalence of cytomegalovirus infection of inflammatory bowel disease patients. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 772-6.
- 9.- Budafel M, Riquelme A, Cortés P, et al. Detección y tratamiento de citomegalovirus en pacientes con crisis de colitis ulcerosa. *Gastr Latinoam* 2000; 11: 353.
- 10.- Kronberg U, Iñiguez A, Risueño C, et al. Detección de citomegalovirus mediante PCR en pacientes con crisis graves de colitis ulcerosa: impacto en la respuesta al tratamiento médico intensivo. *Gastr Latinoam* 2003; 14: 310.
- 11.- Hommes D, Sterringa G, van Deventer S, Tytgat G, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease. A systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 245-50.
- 12.- Soderberg-Naucler C, Fish K, Nelson J. Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogenic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell* 1997; 91: 119-26.
- 13.- Bloomfeld R. Are we missing CMV infections in patients hospitalized with severe colitis?. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 348-9.
- 14.- Hinnant K, Rotterdam H, Bell E, Tapper M. Cytomegalovirus infection of the alimentary tract: a clinicopathological correlation. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 944-50.
- 15.- Kaufman H, Kahn A, Iacobuzio-Donahue C, et al. Cytomegaloviral enterocolitis: clinical associations and outcome. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 24-30.
- 16.- Pfau P, Kochman M, Furth E, Lichtenstein G. Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naïve patient. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 895-9.
- 17.- Wada Y, Matsui T, Mataka H, et al. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (Suppl 10): S 59-65.
- 18.- Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol* 2004; 53, 1155-60.
- 19.- Nakamura T, Nakamura R, Maruyama K, et al. Refractory ulcerative colitis complicated by a cytomegaloviral infection requiring surgery: report of a case. *Surg Today* 2004 34: 68-71.
- 20.- Hamlin P, Shah M, Scott N, Wyatt J, Howdle P. Systemic cytomegalovirus infection complicating ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Postgrad Med J* 2004; 80: 233-5.
- 21.- Orvar K, Murray J, Carmen G, Conklin J. Cytomegalovirus infection associated with onset of infla-

- mmatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2307-10.
- 22.- Maté del Tío M, Pena Sánchez de Rivera J, Larrauri Martínez J, Garcés Jiménez M, Barbado Hernández F. Association of cytomegalovirus colitis and the 1st episode of ulcerative colitis in an immunocompetent patient. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19; 206-7.
- 23.- Tárraga Rodríguez I, Ferreras Fernández P, Vicente Gutiérrez M, de Arriba J, García Mourino M. Ulcerative colitis and cytomegalovirus infection. *An Med Interna* 2003; 20: 85-7.
- 24.- D'Haens G, Suenart P, Westhovens R, Rutgeerts P. Severe knee pain as the single symptom of CMV infection in acute ulcerative colitis treated with cyclosporine. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 27-8.
- 25.- de la Serna Higuera C, Urman Fernández J, Cano Ruiz A. Antiviral treatment of patients with acute outbreak of ulcerative colitis and colonic infection caused by cytomegalovirus. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 26-7.

---

Correspondencia a:  
Dr. Rodrigo Quera P.  
FAX: 6788349  
E-mail: rodrigoquera@hotmail.com  
rodrigoquera@yahoo.es