

Citomegalovirus en enfermedad inflamatoria intestinal

Carolina Figueroa C.¹

Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease

Cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal infection in inflammatory bowel disease (IBD) is a diagnostic challenge with close relationship with clinical course and treatment response. This article summarizes biology, pathology, clinical manifestation and diagnosis of CMV disease and especially in IBD.

Key words: Cytomegalovirus, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, viral gastroenteritis.

¹Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Recibido: 19 de abril de 2013
Aceptado: 3 de junio de 2013

Correspondencia a:
Dra. Carolina Figueroa Corona
Lo Fontecilla 441,
Las Condes, Santiago, Chile.
Tel: (+56 2) 22104000
E-mail: cfigueroacorona@yahoo.com

Introducción

El citomegalovirus humano (CMV) pertenece a la familia de los virus herpes (*Human herpesvirus 5*). El CMV se encuentra ampliamente distribuido a nivel mundial y se caracteriza por la producción de inclusiones nucleares y citoplásmicas, su largo ciclo vital y su capacidad de generar infecciones persistentes. La estructura del virus se compone, desde el interior al exterior, de un núcleo que contiene el genoma viral, (doble hebra de ADN) y proteínas, una cápside proteica, una matriz proteica, y una envoltura externa derivada de la membrana de la célula huésped¹. Es el virus de mayor tamaño del grupo herpes con un genoma de 230kb.

El virus puede ser transmitido a través de la saliva, contacto sexual, vía transplacentaria, leche materna, transfusión sanguínea, trasplante de órgano sólido o de células *stem-cell*. La seroprevalencia en países desarrollados varía entre 30 y 70%. Sin embargo, hombres homosexuales, grupos con nivel socioeconómico bajo, residentes de países en vías de desarrollo pueden alcanzar 90%².

Biología

Después de la primoinfección, el CMV cae en un estado de latencia ubicándose principalmente en las células mieloides que constituyen el reservorio principal, permitiéndole la estabilidad en el tiempo y la posibilidad de reactivarse bajo ciertas circunstancias. Esta estrategia viral está determinada por la capacidad del CMV de establecerse en tejidos específicos del huésped, integrarse al ADN humano sin que exista ningún producto viral detectable.

Habitualmente la infección por CMV no es evidente clínicamente durante la primoinfección en individuos inmunocompetentes, pero sí en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en trasplantados y en enfermos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Estos grupos son los más susceptibles a la infección y a la reactivación del CMV³, constituyendo el grupo de alta morbilidad. El CMV puede permanecer latente a lo largo de toda la vida con episodios de reactivación (si es que ocurren) que son generalmente bien controlados por la respuesta inmune celular. La reactivación depende del estado inmune del huésped, especialmente de la respuesta celular, y esta propiedad determina la patogenicidad del virus⁴.

CMV y enfermedad gastrointestinal

El tracto gastrointestinal (GI) es uno de los sitios que puede verse comprometido por el CMV. Usualmente se trata de una reactivación viral que se presenta como un cuadro de fiebre, diarrea y dolor abdominal en pacientes inmunocomprometidos, principalmente trasplantados y pacientes con SIDA. En el caso de los pacientes trasplantados el uso de profilaxis puede tener un impacto en la disminución de la incidencia de esta infección. Un estudio que comparó profilaxis con ganciclovir oral con placebo encontró una incidencia total de enfermedad por CMV de 5% en el grupo tratado (ganciclovir) vs 19% con placebo⁵.

Hay algunos pocos casos descritos de colitis por CMV en pacientes inmunocompetentes. Son casos aislados, pero representan una situación compleja para el médico tratante desde el punto de vista del diagnóstico y su tratamiento. Cuando además del cuadro

Artículos de Revisión

clínico descrito el paciente presenta náuseas, vómitos y saciedad precoz debe sospecharse compromiso de tracto GI superior⁶. En algunos casos la hemorragia GI puede complicar una enteritis o una colitis por CMV. Otra condición muy grave, aunque poco frecuente es la perforación debido a una colitis por CMV y megacolon. La sospecha de infección GI por CMV se confirma mediante una colonoscopia. Los hallazgos de esta prueba varían según la localización, la extensión y la gravedad de la enfermedad y pueden ir desde el eritema de la mucosa con algunas erosiones pequeñas en la enfermedad leve hasta ulceraciones extensas con friabilidad de la mucosa en más graves.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y CMV

La infección GI por CMV es un tema trascendente en pacientes portadores de EII, especialmente en aquellos que padecen de colitis ulcerosa (CU). Esta importancia está dada porque la colitis por CMV puede ser la causa de la refractariedad al tratamiento de una CU grave y, por otro lado, es uno de los diagnósticos diferenciales a considerar cuando se sospecha una EII, sobretodo en pacientes inmunocomprometidos. La prevalencia e incidencia de infección por CMV en pacientes con CU es de 0,53% y 3,4%, respectivamente⁷. Sin embargo, es probable que estos valores estén subestimados dado que la presencia de CMV no es evaluada de manera sistemática⁸, sobretodo en casos leves. Además, se ha sugerido que las inclusiones nucleares por CMV podrían localizarse con más frecuencia en el colon derecho, en ocasiones de más difícil acceso.

Se ha planteado que el CMV infecta con mayor frecuencia las zonas del colon que se encuentran con inflamación activa y es aquí donde se observan con mayor frecuencia las inclusiones virales.

La infección por CMV en EII parece ser más frecuente en aquellos pacientes que han recibido esteroides. La prevalencia de CMV en pacientes con EII que compromete el colon, corticorresistentes es de 32-36%⁹.

Los pacientes con CU presentan mayor infección por CMV en comparación con pacientes con enfermedad de Crohn¹⁸. Además, los pacientes con CU e infección con CMV tienen peor pronóstico. En un estudio prospectivo se demostró que los pacientes con CU e infección por citomegalovirus, eran más refractarios a tratamiento y requerían con mayor frecuencia colectomía⁹.

Debido a esta sobreinfección por CMV en pacientes refractarios a esteroides, en este grupo de pacientes siempre se debe estar atento y descartar el cuadro ante la sospecha clínica^{10,11}.

Las características clínicas de la infección por CMV en el tracto gastrointestinal en este grupo son similares a las descritas previamente, sin embargo, su diagnóstico en pacientes con EII suele ser difícil ya que la colitis por CMV presenta características similares a un brote de CU. Algunos autores han descrito que el hallazgo endoscópico de úlceras longitudinales podría correlacionarse con CMV¹².

Métodos diagnósticos

Indirectos

Serología

Detección de IgG: Útil para identificar exposición previa a CMV. Podría ser útil para detectar infección activa en caso de poder observar un alza de títulos¹³.

Detección de IgM: Debe considerarse que en pacientes inmunocomprometidos pueden estar ausentes o elevarse en forma tardía cuando hay reactivación o reinfección.

Directos

Cultivos celulares: Su ventaja es la posibilidad de detección del virus en replicación, pero la técnica requiere tiempo (21 días) para identificar la lesión citopática típica que genera en el cultivo de fibroblastos.

Antigenemia: Detección de la proteína viral pp65 por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica en PMN.

DNAemia: Detección del genoma viral mediante RT-PCR. Es cuantitativo y es útil en sangre y en tejidos. No existe una estandarización entre los diferentes laboratorios por lo que se sugiere realizar el estudio siempre en el mismo lugar para cada paciente¹⁴.

En el caso de las biopsias de colon pueden ser estudiadas directamente con tinción de hematoxilina-eosina y detectar la presencia de los típicos cuerpos con aspecto de ojos de búho, característicos de la infección. Complementar esta técnica con el uso de anticuerpos monoclonales e inmunohistoquímica mejora su detección en 30%¹⁵. Recientemente se ha propuesto una técnica para detección de ADN viral en deposiciones; con una sensibilidad y especificidad de 83% y 93%, respectivamente. Este método requiere más estudios para avalar su uso masivo. En los pacientes con EII el único método validado para la detección de la infección por CMV es la toma de biopsias y el análisis histológico o molecular. Siendo la inmunohistoquímica (IHQ) y la detección por RT-PCR las técnicas con mayor sensibilidad⁹. La determinación de la carga viral en tejido puede tener cierta utilidad en pacientes con CU corticorrefractarios dado que podría predecir la respuesta a tratamiento como se ha planteado en algunas publicaciones. Por ejemplo, > 250 copias/mg tejido es predictor de resistencia a

esteroides, infliximab y ciclosporina¹⁶. Kuwabara y cols, clasificaron a los pacientes con EII y colitis por CMV de acuerdo a los hallazgos en piezas quirúrgicas de colon, de acuerdo a la densidad de células infectadas por CMV detectadas mediante IHQ. Un alta densidad, especialmente si se localiza en las células endoteliales periféricas a la úlcera, estaría asociado a CU corticorresistente y podría ser un marcador de infección por CMV clínica¹².

Efecto del tratamiento de CU en la reactivación de CMV

El riesgo elevado de una reactivación de la infección por CMV en pacientes con CU es probablemente secundario al tratamiento y la inmunosupresión; así como también la dosis acumulada de esteroides constituye un factor de riesgo para ésta¹⁷.

De igual manera, el uso de ciclosporina se ha asociado a enfermedad por CMV⁹, lo que contrasta con el uso de infliximab, que no se ha relacionado a mayor riesgo de infección por CMV¹⁸.

Tratamiento

El uso de ganciclovir es la terapia estándar indicada en las infecciones por CMV. Las guías europeas de manejo sugieren el inicio de ganciclovir y la sus-

pensión de los inmunomoduladores hasta la mejoría clínica.

La administración por vía oral del ganciclovir tiene baja eficacia, por lo que se recomienda su uso endovenoso al menos al inicio del tratamiento. El valganciclovir parece ser promisorio, pero aún no se encuentra en evaluación.

Es importante considerar que se ha demostrado que en aquellos pacientes corticorresistentes con infección por CMV, el tratamiento con ganciclovir puede revertir la respuesta a esteroides. Es aquí donde también cobra interés la relación que se ha descrito entre la carga viral tisular y la respuesta a tratamiento¹⁶.

Resumen

La infección gastrointestinal por citomegalovirus (CMV) en paciente con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) constituye un desafío diagnóstico importante y se encuentra íntimamente relacionada con la evolución y respuesta a tratamiento de la EII. El presente artículo resume las características biológicas del CMV, sus características patogénicas, sus manifestaciones clínicas y sus métodos diagnósticos. Se expone con mayor detalle la implicancia de esta infección en pacientes portadores con EII y su enfrentamiento clínico.

Palabras clave: Citomegalovirus, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, gastroenteritis viral.

Referencias

- 1.- Chen DH, Jiang H, Lee M, Liu F, Zhou ZH. Three dimensional visualization of tegument/capside interactions in the intact human cytomegalovirus. *Virology* 1999; 260: 10-6.
- 2.- Sohn YM, Oh MK, Balcarek KB, Cloud GA, Pass RF. Cytomegalovirus infection in sexually active adolescents. *J Infect Dis* 1991; 163: 460-3.
- 3.- Drew WL. Diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev Infect* 1988; 10 (Suppl. 3): S468-76.
- 4.- Pérez Sáenz JL, Cisneros-Herreros JM. Infecciones por citomegalovirus. En: Auxina Ruiz V, Moreno Guillén S, editores. *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 747-57.
- 5.- Galiatsatos P, Shrier I, Lamoureux E, Szilagyi A. Meta-analysis of outcome of cytomegalovirus colitis in immunocompetent hosts. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 609-16.
- 6.- Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR, Chien MC, Starzl TE. Cytomegalovirus infection and gastric emptying. *Transplantation* 1992; 54: 70-3.
- 7.- Papadakis K, Tung J, Binder S, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-42.
- 8.- Hinnant K, Rotterdam H, Bell E, Tapper M. Cytomegalovirus infection of the alimentary tract: a clinicopathological correlation. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 944-50.
- 9.- Domenech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, García-Planella E, Bernal I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1373-9.
- 10.- Pfau P, Kochman ML, Furth EE, Lichtenstein GR. Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naïve patient. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 895-9.
- 11.- Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, 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.- Kuwabara A, Okamoto H, Suda T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Clinicopathologic characteristics of clinically relevant cytomegalovirus

Artículos de Revisión

- infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2007; 42: 823-9.
- 13.- Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 47-91.
- 14.- Pang XL, Fox JD, Fenton JM, Miller GG, Caliendo AM, Preiksaitis JK. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transplant* 2009; 9: 258-68.
- 15.- Rimsza LM, Vela EE, Frutiger YM, Rangel CS, Solano M, Richter LC, et al. Rapid automated combined *in situ* hybridization and immunohistochemistry for sensitive detection of cytomegalovirus in paraffin-embedded tissue biopsies. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 544-8.
- 16.- Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip JM, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2001-8.
- 17.- Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casa A, Pecoraro G, Oliva L, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 773-5.
- 18.- Criscuoli V, Mocciaro F, Orlando A, Rizzuto MR, Renda MC, Cottone M. Cytomegalovirus disappearance after treatment for refractory ulcerative colitis in 2 patients treated with infliximab and 1 patient with leukapheresis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 810-1.