

Infección por citomegalovirus en pacientes con colitis ulcerosa tratados con colectomía

María José Alcalá, Francesc Casellas, Judith Pallarés^a,
Inés de Torres^a y Juan-Ramón Malagelada

Servicio de Aparato Digestivo. ^aDepartamento de Anatomía Patológica.
Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona.

FUNDAMENTO: Investigar la presencia de infección colónica por citomegalovirus (CMV) en piezas de colectomía de pacientes con colitis ulcerosa (CU) que han precisado tratamiento quirúrgico por refractariedad al tratamiento médico o complicaciones de la enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se incluyen 39 pacientes (26 varones y 13 mujeres) colectomizados por CU refractaria o complicada. Se han analizado las características clínicas y farmacológicas que pudieran predisponer a la infección por CMV. En todos los casos se practicó inmunohistoquímica específica para CMV en cortes obtenidos de bloques parafinados.

RESULTADOS: La inmunohistoquímica fue positiva para CMV en 7 de los 39 pacientes. Desde 1985 hasta 1994 sólo hubo un caso de CMV, mientras que de 1995 a 1998 se detectaron 6 ($p < 0,05$). Todos los pacientes con infección por CMV habían recibido tratamiento parenteral preoperatorio con glucocorticoides y, además, 5 de ellos habían recibido ciclosporina. Veintidós de los 32 pacientes sin evidencia de infección por CMV también habían recibido tratamiento parenteral con glucocorticoides, y 12 de ellos, además, ciclosporina, metotrexato o azatioprina. (La tasa de inmunodepresión farmacológica previa a la intervención en los pacientes no fue diferente entre los infectados y no infectados por CMV). La duración del tratamiento antes de la intervención (mediana [IC del 95%]) fue similar en los pacientes sin CMV (17 meses [18-89]) y en los infectados (30 meses [13-49], $p = NS$). Cuatro pacientes con infección por CMV fallecieron por complicaciones en el postoperatorio.

CONCLUSIONES: La infección por CMV en pacientes con CU de curso complicado destaca tanto por su frecuencia como por su gravedad. En los últimos años se aprecia un aumento de la prevalencia de infección por CMV, que no parece atribuible a diferencias en el tratamiento inmunodepresor recibido.

Palabras clave: Citomegalovirus; Infecciones por citomegalovirus; Colitis ulcerosa; Colectomía; Inmunodepresión.

Infection by cytomegalovirus in patients with ulcerative colitis requiring colonic resection

BACKGROUND: The objective was to determine the rate of colonic infection by cytomegalovirus (CMV) in patients with ulcerative colitis (UC) who have required colonic resection because of lack of response to medical treatment or complications.

PATIENTS AND METHODS: Thirty nine patients (26 males, 13 females) colectomized because of refractory or complicated UC were included. Clinical and pharmacological characteristics were analyzed. Specific immunohistochemistry for CMV was performed in biopsic samples of all specimens.

RESULTS: Immunohistochemistry was positive for CMV in 7 out of the 39 patients. Since 1985 to 1994 there was only one case of CMV that contrasts with the 6 cases diagnosed from 1995 to 1998 ($p < 0.05$). All patients with CMV infection have received systemic corticosteroids before surgery, and additionally cyclosporine in 5 of them. Twenty two out of the 32 patients without CMV infection have also received corticosteroids, cyclosporine, azatioprine or methotrexate before surgery. The rate of immunosuppression was not different between the patients with or without CMV infection. Length of treatment before surgery was also similar for both groups of patients: (17 months (18-89) in non-infected group and 30 months (13-49) in CMV infected group; $p = NS$). Four patients infected by CMV died in the postoperative.

CONCLUSIONS: CMV infection in patients with refractory or complicated UC is a serious complication due to its frequency and prognosis. A significant increase in the prevalence of CMV infection, not related with differences in therapeutic immunosuppression, has been observed in recent years.

Med Clin (Barc) 2000; 114: 201-204

La infección por citomegalovirus (CMV) es muy frecuente, de forma que la mayoría de los adultos han estado en contacto con el virus, pudiendo detectarse anticuerpos circulantes de tipo IgG en el 50-80% de la población a los 35 años de edad^{1,2}. Un estudio reciente, realizado en mujeres entre 15 y 45 años en la comunidad de Madrid, establece una seroprevalencia del 75,6%³.

En el adulto sano, la infección por CMV puede cursar de forma asintomática o producir un cuadro clínico similar a la primoinfección por el virus de Epstein-Barr, denominado síndrome mononucleósico. La aparición de dolor abdominal y diarreas rara vez ocurre durante la infección primaria por CMV⁴. Tras la infección, el virus tiene la capacidad de permanecer latente en los leucocitos, tejido linfático y en diversos órganos (pulmón, glándulas salivales, intestino y riñón). Por este motivo, en situaciones de inmunodepresión celular⁵, ya sea inducida por fármacos o bien como consecuencia de una enfermedad subyacente debilitante⁶, la infección puede reactivarse o producirse una sobreinfección por el virus⁵. Consecuencia de ello es la gran frecuencia con que aparece la colitis por CMV en inmunodeprimidos.

La seroprevalencia de CMV en los pacientes con colitis ulcerosa es mayor que en la población general⁷. Numerosos autores^{4,8-10} han sugerido la existencia de una asociación entre CMV y la enfermedad inflamatoria intestinal, de forma que la infección por CMV puede precipitar el primer brote de la enfermedad, exacerbar o mantener una respuesta inflamatoria en algunos pacientes. Sin embargo, aún se desconoce cuál es la prevalencia que tiene la infección por CMV en el curso de la colitis ulcerosa (CU), si el tratamiento de la misma puede facilitar la reactivación de la infección o si la práctica de serología es suficiente para el cribado de la infección por CMV en casos de CU de mala evolución.

Nuestro estudio ha tenido como objetivos: determinar la presencia de infección

Correspondencia: Dr. F. Casellas.

Servei de Digestiu. Hospital General Vall d'Hebron.
Pº. Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona.

Recibido el 31-12-1999; aceptado para su publicación el 18-1-2000

colónica por CMV en aquellos pacientes con CU que por refractariedad o complicaciones de la enfermedad han precisado tratamiento quirúrgico, establecer si la tasa de infección por CMV en la CU complicada o refractaria ha variado a lo largo de los últimos años y determinar qué papel ha podido desempeñar el tratamiento inmunodepresor en la aparición de la infección colónica por CMV.

Pacientes y métodos

Para la realización del presente trabajo se han revisado de forma retrospectiva las historias clínicas y las piezas de colectomía de 39 pacientes con CU del hospital Vall d'Hebron de Barcelona, que precisaron colectomía desde 1985 hasta 1998 para control de la enfermedad por refractariedad al tratamiento médico o por complicación de la misma.

Los tratamientos administrados para el control de la enfermedad se pautaron de forma protocolizada a dosis de 5-aminosalicílico (5-ASA) 3 g/día, 6-metilprednisolona 1 mg/kg/día, azatioprina 1,5-2 mg/kg/día, ciclosporina 5 mg/kg/día (ajustados según ciclосsporina) y metotrexato 25 mg i.m. a la semana.

Se ha considerado que el paciente recibía tratamiento inmunodepresor cuando seguía tratamiento previo a la intervención con glucocorticoides, ciclosporina, azatioprina o metotrexato durante más de una semana.

Como intervención urgente se ha considerado la practicada en las primeras 24-48 h tras la agudización o deterioro brusco del paciente, urgente diferida la practicada de forma diferida en las siguientes 72 h y los primeros 15 días, y programada la que es realizada en los días siguientes.

Asimismo, se han recogido los datos referentes a la serología y la antigenemia para CMV, practicadas en algunos de los pacientes en un período máximo de 3 meses previos a la intervención quirúrgica.

Estudio histológico

Se ha investigado la presencia de CMV en las piezas de colectomía mediante tinción de hematoxilina-eosina convencional e inmunohistoquímica específica para CMV en los cortes obtenidos de bloques parafinados, utilizando un anticuerpo bicolonial (CCH2 y DGD9; DAKO 1:20) para aumentar la sensibilidad. Este anticuerpo reacciona con intensa positividad nuclear en la etapa precoz y una difusa tinción nuclear y citoplasmática en la etapa tardía.

La infección por CMV se ha definido por la existencia de inclusiones citomegálicas en la pieza de colectomía demostradas por inmunohistoquímica específica para CMV. La determinación de CMV se ha llevado a cabo por la técnica inmunohistoquímica del complejo estreptavidina-biotina según protocolo. Los cortes del tejido desparafinado se han incubado con el anticuerpo bicolonial de ratón CCH2 y DGD9. Como control positivo se ha empleado tejido hepático con hepatitis por CMV en inmunodeprimidos con sida, y como control negativo se han efectuado todos los pasos siguiendo el protocolo excepto la incubación con el anticuerpo bicolonial.

De cada determinación se ha valorado la existencia o no de reactividad con el anticuerpo bicolonial. Los criterios de positividad se valoraron por análisis semi-cuantitativo, estableciendo positividad leve (+) si aparecían menos de 5 inclusiones por 10 HPF (campos de gran aumento), moderada (++) entre 5 y 15 inclusiones e intensa (+++) si aparecían más de 15 inclusiones. El sistema óptico empleado fue un microscopio óptico Laborlux S. Leitz, utilizando un objetivo de 25 aumentos.

Análisis estadístico

Los resultados han sido expresados como la mediana e intervalo de confianza del 95% o como \bar{X} (DE). Las diferencias entre proporciones de los grupos se han calculado mediante el test de Fisher y la diferencia entre medianas se ha establecido mediante el test de Mann-Whitney.

Resultados

De los 39 pacientes con CU que precisaron colectomía desde 1985 hasta 1998 para control de la enfermedad, 26 eran varones y 13 mujeres con una edad media de 45 años. En 30 pacientes la extensión de la enfermedad era pancolónica y en 9 limitada a colon izquierdo. En 8 de los 39 casos la cirugía se practicó en el primer brote de la enfermedad.

La tinción de inmunohistoquímica para la valoración de CMV detectó positividad nuclear en las células endoteliales de los vasos del tejido de granulación en el fondo de las úlceras y/o en el epitelio glandular de la mucosa colónica, demostrativa de infección por CMV, en 7 pacientes y negativa en 32. En la tabla 1 se describen las principales variables clínicas según existiera o no infección colónica por CMV. Tanto la distribución por sexos, como la edad, la extensión y el tiempo de evolución fueron similares para los pacientes sin CMV y con CMV. Donde sí que hubo diferencias fue en la distribución temporal de los pacientes, de forma

que en el período de 10 años comprendidos entre 1985 y 1994 sólo se detectó CMV en un solo paciente de los 21 intervenidos, mientras que en los 4 años comprendidos desde 1995 hasta 1998 la infección por CMV estuvo presente en 6 de los 18 pacientes intervenidos ($p < 0,05$).

Veintinueve pacientes recibían tratamiento de mantenimiento en forma de aminosalicilatos orales en 9 pacientes, glucocorticoides en 10 o inmunodepresores (azatioprina o ciclosporina) en los 10 restantes. Los días previos a la intervención recibían tratamiento para control del brote activo de la enfermedad todos los pacientes excepto uno. Cuatro pacientes recibían aminosalicilatos, 13 pacientes recibían tratamiento con glucocorticoides aislado, 17 esteroides e inmunodepresores y los 4 restantes inmunodepresores (ciclosporina o azatioprina).

En la tabla 2 se describe el tratamiento farmacológico de mantenimiento de la enfermedad seguido por los pacientes y durante el brote actual que motiva la intervención, de forma que todos los pacientes con CMV habían recibido para tratar el brote actual glucocorticoides i.v. y, además, 5 de ellos asociados a otro inmunodepresor (azatioprina y/o ciclosporina). Asimismo, de los 32 pacientes sin evidencia de CMV, veintidós habían recibido tratamiento con glucocorticoides i.v. y, además, 12 de ellos asociados a otro inmunodepresor (ciclosporina, azatioprina o metotrexato). Cuatro pacientes recibían como único inmunodepresor azatioprina o ciclosporina, 2 de ellos asociado a mesalacina. Tan sólo 4 pacientes recibían únicamente aminosalicilatos y uno glucocorticoides orales. Por tanto, observamos que la tasa de inmunodepresión farmacológica previa a la intervención en los pacientes incluidos no fue diferente entre los infectados por CMV de los no

TABLA 1

Principales características de los pacientes según tuvieran infección colónica por CMV o no

	Sin CMV (n = 32)	Con CMV (n = 7)
Sexo (V/M)	20/12	6/1
Edad (\bar{X} [DE]), años	44 (19)	47 (19)
Localización		
Pancolónica	23	7
Colon izquierdo	9	—
Primer brote de la enfermedad	5	3
Meses de evolución desde el diagnóstico (\bar{X} [DE])	46 (48)	31 (56)
Distribución anual		
1985-1994	20	1
1995-1998	12	6

TABLA 2

Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad y del brote actual

	Mantenimiento		Brote actual	
	Sin CMV (n = 32)	Con CMV (n = 7)	Sin CMV (n = 32)	Con CMV (n = 7)
Glucocorticoides i.v.				
Solos	—	—	10	2
+ Ciclosporina			8	4
+ Azatioprina			3	—
+ Metotrexato			1	—
+ Ciclosporina + azatioprina			—	1
Glucocorticoides v.o.				
Solos	10		1	
+ Ciclosporina	1	2		
+ Azatioprina	1			
+ Ciclosporina + azatioprina	1			
Otro Inmunodepresor ± 5-ASA				
Ciclosporina	3		2	
Azatioprina	2		2	
Aminosalicilatos	7	2	4	—
Ninguno	7	3	1	—
Duración, días (mediana, intervalo de confianza del 95%)*			17 (18-39)	30 (13-49)

*p = NS; 5-ASA: ácido 5-aminosalicílico; CMV: citomegalovirus.

infectados. Además, los días de tratamiento antes de la intervención no alcanzaron diferencia significativa entre los pacientes sin CMV (17 [18-89]) y los infectados (30 [13-49]).

De los cuatro pacientes con CMV que seguían tratamiento de mantenimiento de la enfermedad por brotes previos, sólo 2 de ellos recibían glucocorticoides orales asociados a ciclosporina, mientras que 13 de los pacientes sin CMV recibían glucocorticoides solos o asociados a otros inmunodepresores (ciclosporina, azatioprina o ambos). Otros 5 pacientes sin CMV seguían tratamiento con un inmunodepresor solo (ciclosporina, azatioprina) asociado o no a mesalacina, y siete pacientes recibían como único tratamiento aminosalicilatos.

Todos los pacientes con infección por CMV se tuvieron que intervenir de forma urgente o urgente diferida; mientras que de los pacientes sin CMV, 18 se intervieron de forma programada. En todos los pacientes la intervención consistió en una proctocolectomía total. La indicación de la misma fue la refractariedad al tratamiento médico en 18 casos, megacolon tóxico en 7, perforación en 6, corticodependencia en 4, hemorragia masiva en 2 y neoplasia colónica en 2. En la tabla 3 se describen los motivos que determinaron la práctica de la colectomía.

Se había realizado serología IgM anti-CMV previa a la intervención en 14 pacientes (8 sin CMV y 6 con CMV), siendo positiva en sólo 2 de los 6 pacientes con CMV con una media de 20,6 días (rango: 3-30 días) antes de la intervención qui-

rúrgica para los pacientes con CMV, y una media de 29,8 días (rango 3-90 días) para los CMV negativos. Sólo se había practicado antigenemia para CMV en un paciente en el que no se detectó CMV en la pieza de colectomía y fue negativo. En la tabla 4 se describen las principales características de los pacientes con CMV.

Discusión

Numerosos autores han sugerido la existencia de una asociación entre la infección por CMV y la enfermedad inflamatoria intestinal. Por un lado, la infección por CMV puede desencadenar el primer brote de CU^{8,10,12}. En nuestro estudio, en 3 de los 7 pacientes la infección por CMV supuso el primer brote de la enfermedad. Por otro lado, el CMV puede empeorar el curso de la enfermedad, de forma que se ha asociado con el desarrollo de megacolon tóxico en algunos pacientes con CU⁹. En nuestra serie, sólo uno de los infectados por CMV presentó megacolon tóxico en el curso evolutivo de la enfermedad, mientras que 6 pacientes sin CMV evolucionaron a megacolon tóxico.

La respuesta inmune humoral en la infección por CMV parece tener un papel secundario⁵, por lo que la presencia de anticuerpos de tipo IgG frente al CMV en una muestra aislada indica contacto previo con el virus, pero carece de valor para el diagnóstico de enfermedad. El diagnóstico de infección activa se establece cuando se objetiva seroconversión o elevación de más de 4 diluciones entre dos muestras de suero. Además, hay que tener en cuenta que la respuesta serológica puede no producirse o tardar varias semanas en aparecer, pudiendo detectarse incluso fluctuaciones espontáneas⁵. Los anticuerpos de tipo IgM frente a CMV aparecen tanto en infección primaria como en reactivaciones de una infección latente, pudiendo detectarse incluso en ausencia de infección activa en un pequeño porcentaje de individuos asintomáticos⁵. En nuestra serie, la serología de

tipo IgM para CMV fue positiva en sólo 2 de los 6 pacientes en los que se demostró infección colónica por inmunohistoquímica y se había practicado serología. Estos malos resultados de la serología coinciden con los descritos por otros autores¹³, y confirmarán que la serología no parece un indicador útil de enfermedad intestinal por CMV, siendo fundamental para su diagnóstico constatar la presencia de inclusiones citomegálicas típicas en biopsias intestinales mediante técnicas específicas. Aunque el margen de tiempo transcurrido entre la determinación serológica y la intervención quirúrgica en nuestro caso no fue largo, no se puede excluir que la infección por CMV fuera posterior a la determinación de la serología.

Por todos estos motivos, al igual que otros autores^{11,14}, consideramos que antes de iniciar tratamiento inmunodepresor o indicar tratamiento quirúrgico en pacientes con CU que no responden al tratamiento habitual o presentan un curso tórpido, se deben practicar biopsias colónicas para descartar la presencia de inclusiones citomegálicas típicas de la infección intestinal por CMV.

Sólo se constató un caso de CMV de 1985 a 1994, mientras que se detectaron 6 casos en las piezas de colectomía desde 1995 hasta 1998. El empleo para su determinación de dos clonas de anticuerpos hace más sensible la detección, dado que cada anticuerpo reconoce una especificidad antigenica diferente. Por otra parte, el material parafinado no pasa más de 24 h fijado en formol, por lo que teóricamente no tiene que perder especificidad antigenica con técnicas de inmunohistoquímica. Este resultado sugiere, por tanto, la existencia de un aumento en la tasa de CMV en enfermos con CU que han precisado colectomía en los últimos años ($p < 0,05$). Es posible que este aumento en la prevalencia de la infección por CMV fuera debido a un cambio en el tratamiento de la CU seguido en los últimos años, pero no hemos observado di-

TABLA 3

Indicaciones del tratamiento quirúrgico

	Sin CMV	Con CMV
Brote refractario	16	2
Megacolon tóxico	6	1
Corticodependencia	4	
Displasia/neoplasia	2	
Perforación	3	3
Hemorragia	1	1

CMV: citomegalovirus.

TABLA 4

Características principales de los pacientes con CMV

	Edad						
	46 años	42 años	63 años	26 años	66 años	22 años	69 años
Tratamiento del brote actual, duración en días							
Glucocorticoides i.v.	53	30	22	21	3	42	22
Ciclosporina i.v.	24	30	22			30	15
Azatioprina v.o.		26	20	15	3	27	
Serología IgM a CMV, tiempo (días)*							
Indicación de inmunodepresión	Brote grave	Brote grave	Brote grave	Brote grave	Brote grave	Brote grave	Brote grave
Indicación de tratamiento quirúrgico	Perforación	Perforación	Perforación	Perforación	Perforación	Perforación	Perforación
Grado de afectación histológico	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Evolución-causa de mortalidad	Shock séptico	+	+	+	CID	CMV pulmonar	Neumonía por <i>Klebsiella pneumoniae</i>

*Tiempo transcurrido desde la determinación de la serología hasta la intervención; CMV: citomegalovirus; CID: coagulación intravascular diseminada.

Grado de afectación histológico por inmunohistoquímica: leve (+), moderado (++) y grave (+++).

ferencias significativas en los fármacos utilizados para el tratamiento del brote de la enfermedad inflamatoria en los pacientes con CMV respecto a los enfermos de CU sin CMV. En ambos grupos se había prescrito tratamiento con glucocorticoides i.v. o glucocorticoides i.v. asociados a otros inmunodepresores en el curso de la enfermedad, sin observar tampoco diferencia con relación a la dosis de fármacos utilizados, que se pautaron en ambos casos de forma protocolizada. Por este motivo, al igual que otros autores¹¹, consideramos que el tratamiento con glucocorticoides no explica la infección por CMV en los pacientes con CU. Sin embargo, es posible que el tratamiento previo con inmunodepresores pudiera contribuir a la gravedad del cuadro dado que 4 pacientes de los 7 con CMV fallecieron en el postoperatorio inmediato, sin constatar ningún fallecimiento en el postoperatorio de los pacientes sin CMV. Por otra parte, algunos autores como Vega et al¹⁴ establecen que los glucocorticoides pueden inducir reactivación de la infección latente por CMV, siendo el responsable en algunos casos de resistencia al tratamiento con glucocorticoides. Se insiste, dado que los glucocorticoides empeoran la colitis por CMV, en que se debe hacer un diagnóstico de su presencia y establecer el diagnóstico diferencial, en las colitis de inicio, entre colitis por CMV y enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo si no responden a los glucocorticoides¹⁵.

En conclusión, la infección por CMV en pacientes con CU de curso complicado es importante tanto por su frecuencia como por su gravedad. Además, se observa un aumento de la prevalencia de infección por CMV en la CU complicada en los últimos años, que no es atribuible a diferencias en el tratamiento inmunodepresor recibido para el control de la CU, y que no se reconoce por la serología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rowe WP, Hartley JW, Waterman S, Turner HC, Huebner RJ. Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 92: 418-424.
- Stern H, Ele K SD. The incidence of infection with cytomegalovirus in a normal population: a serologic study in Greater London. *J Hyg* 1965; 63: 79-87.
- De Ory F, Castañeda R, Ramírez R, Pachón I. Estudio seroepidemiológico frente a citomegalovirus en mujeres en edad fértil de la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1998; 19: 286-287.
- Lortholary O, Perronne C, Leport J, Leport C, Vilidé JL. Primary cytomegalovirus infection associated with the onset of ulcerative colitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 570-571.
- Erico A. Citomegalovirus. En: Perea EJ, editor. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Vol 200. Barcelona: Ed. Doyma, 1992; 905-912.
- Ruiz Feliu B, Alcobia Ferrara E, Codina Cazador A, Farrés Coll R, Gómez Castellá F, Tuca Rodríguez F et al. Enteritis y colitis por citomegalovirus en pacientes no inmunodeprimidos. ¿Afectación primaria o sobreinfección? *Rev Esp Enferm Dig* 1994; 86: 727-734.
- Farmer GW, Vincent MM, Fucillo DA, Horla-Barbosa L, Ritman S, Sever JL. Viral investigations in ulcerative colitis and regional enteritis. *Gastroenterology* 1973; 65: 8-18.
- Orvar K, Murray J, Carmen G, Conklin J. Cytomegalovirus infection associated with onset of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2307-2310.
- Cooper HS, Raffensper EC, Jonas L, Fits WT. Cytomegalovirus inclusions in patients with ulcerative colitis and toxic dilation requiring colonic resection. *Gastroenterology* 1977; 72: 1253-1256.
- Maté del Tio M, Peña JM, Larrauri J, Garcés MC, Barbado FJ. Asociación de colitis por citomegalovirus y primer brote de colitis ulcerosa en un paciente inmunocompetente. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19: 206-207.
- Loftus EV, Alexander GL, Carpenter HA. Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 306-309.
- Dierpersloot RJA, Kroes ACM, Visser W, Jiwa NM, Rothbarth PH. Acute ulcerative proctocolitis associated with primary cytomegalovirus infection. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1749-1751.
- Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993; 119: 924-935.
- Vega R, Bertrán X, Fernández-Bañares F, Menacho M, Santos J, Esteve M et al. Cytomegalovirus (CMV) infection in steroid resistant. *Gastroenterology* 1996; 110: A1038.
- Aukrust P, Mour B, Farstad IN, Holter E, Björneklett A, Kremer D. Fatal cytomegalovirus (CMV) colitis in a patient receiving low dose prednisolone therapy. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 495-499.