

Infección por citomegalovirus y enfermedad inflamatoria intestinal

José L. Pérez

Servicio de Microbiología. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Infecciones por citomegalovirus; Enfermedad inflamatoria intestinal

La afección gastrointestinal por el citomegalovirus (CMV) es frecuente en los pacientes inmunodeprimidos. Entre los grupos de riesgo destacan los trasplantados, los pacientes con neoplasias o en tratamiento con esteroides, y los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. El CMV se reactiva como consecuencia del deterioro de la inmunidad celular característico de estos grupos de pacientes. No es extraño que la afección por el CMV fuese especialmente frecuente en los pacientes con sida avanzado, en particular antes de la instauración de los nuevos tratamientos antirretrovirales. Por el contrario, es muy rara en pacientes inmunocompetentes^{2,3}.

La asociación entre CMV y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es conocida desde hace más de 30 años. Unos de los primeros indicios provienen de la descripción de una mayor seroprevalencia de anticuerpos anti-CMV entre los pacientes afectados de colitis ulcerosa respecto a la población general de los Estados Unidos⁴. Aunque esta asociación serológica sería difícilmente extrapolable a otros ámbitos geográficos como el nuestro, más aún hoy que las técnicas de detección de anticuerpos son más sensibles, lo cierto es que este estudio marca el inicio de una visión que no se ha aclarado en el transcurso del tiempo. Hasta el momento, se han descrito no menos de 35 casos de infección por CMV y EII⁵. Del análisis de todos ellos cabe resumir lo siguiente: a) el CMV puede mimetizar las manifestaciones clínicas de la EII idiopática²; b) la colitis aguda por el CMV puede desencadenar una enfermedad crónica indistinguible desde el punto de vista clínico, endoscópico e histopatológico de una colitis ulcerosa⁶⁻⁸; c) en los pacientes con exacerbación de la colitis ulcerosa o megacolon tóxico se observan, con frecuencia, inclusiones citomegálicas en las muestras de biopsia, siendo esto un factor de mal pronóstico^{3,9-11}; d) algunos de estos pacientes mejoran con la retirada de los glucocorticoides^{3,12}, y e) algunos pacientes con estas características, pero no todos, mejoran tras el tratamiento específico con ganciclovir^{5,10,11,13}. Patogénicamente, a pesar de toda la experiencia recogida durante este período, volvemos a estar ante el dilema del huevo y la gallina. Por una parte, el proceso inflamatorio propio de la colitis ulcerosa, con la presencia de células endoteliales, junto con el efecto sobre la inmunidad celular derivado del tratamiento inmunodepresor, podrían facilitar la primoinfección o la reactivación del CMV. Por otra parte, el virus estimularía la presentación de antígenos de histocompatibilidad en la superficie celular¹⁴ que abocarían a un brote de colitis ulcerosa.

En el presente número de MEDICINA CLÍNICA, se presenta un original sobre la detección del CMV en piezas quirúrgicas obtenidas de pacientes colectomizados a causa de una colitis ulcerosa complicada o refractaria al tratamiento médico¹⁵. Una de sus conclusiones es el aumento significativo en la prevalencia a lo largo del período de estudio, lo cual, según los autores, no sería atribuible al tratamiento inmunodepresor dado que los pacientes con CMV no se diferenciaron respecto a los que no presentaban las inclusiones intranucleares típicas. Sin embargo, no disponemos de un análisis comparativo de las pautas de glucocorticoides y de inmunodepresores utilizadas a lo largo del tiempo. Teniendo en cuenta el efecto que estos tratamientos tienen sobre la inmunidad celular, y por ende sobre la reactivación del virus latente, cabría esperar que el aumento en la prevalencia observado, a falta de otros elementos diferenciadores, fuese eco de una mayor intensidad de las pautas médicas a lo largo del tiempo. Otra información interesante que se obtiene en este trabajo es que la presencia del CMV en las muestras colónicas resultó ser un factor de mal pronóstico a corto plazo, en consonancia con otros estudios^{1,3}. Así, 4 de los 7 pacientes afectados por el virus fallecieron en el postoperatorio inmediato, mientras que esto no ocurrió en ninguno de los 32 pacientes sin CMV. Más aún, 3 de los 4 pacientes que murieron presentaban un elevado grado de afectación tisular, con presencia de abundantes inclusiones citomegálicas. Es difícil saber hasta qué punto el CMV es el causante de su enfermedad o un simple reflejo del mayor deterioro inmunológico de estos pacientes (¿facilitado por el tratamiento inmunodepresor?). Tampoco conocemos si los pacientes que fallecieron presentaban manifestaciones clínicas y datos de laboratorio sugestivos de una infección diseminada, con la excepción de uno de ellos cuya causa de muerte atribuyen los autores a una infección pulmonar por el CMV. Más adelante se analizarán las implicaciones de todo esto desde el punto de vista del tratamiento. Al margen de todo, parece muy razonable la recomendación de los autores de practicar una biopsia para descartar la infección por el CMV en los pacientes con colitis refractaria al tratamiento.

A pesar de no estar resuelto el mecanismo patogénico del CMV en la EII, al menos están sentadas las bases para el inicio de estudios prospectivos que evalúen la utilidad de las nuevas técnicas diagnósticas, de las que carecemos por completo de conocimiento aplicado a esta situación concreta. En este sentido, los métodos cuantitativos parecen los más prometedores porque podrían ayudarnos a distinguir la simple infección activa (replicación viral), sin trascendencia clínica, de la auténtica enfermedad por CMV¹⁵, aspecto capital de la infección por este virus. Mientras tanto, el examen histopatológico de la biopsia, a pesar de sus teóricas limitaciones en cuanto a sensibilidad, continúa siendo el estándar diagnóstico de referencia.

Por lo que respecta a la serología, la utilidad clínica es prácticamente nula, si exceptuamos la conveniencia de conocer el estado serológico respecto al CMV, como parte del seguimiento de los pacientes con EII. La determinación de IgG o de IgM plantea diversos problemas de sensibilidad, especificidad e interpretación, como podemos apreciar en el estudio de Alcalá et al¹⁵. Así, la respuesta serológica puede preceder a la presencia de síntomas o también, como nos demuestra la experiencia sobre la detección de IgM en los pacientes trasplantados, incluso podría ser posterior. Además, la estimulación policlonal de los anticuerpos IgM anti-CMV es un hecho bien conocido, por lo que no sirven para diferenciar de forma segura la primoinfección de la reactivación de una cepa latente.

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez.
Servicio de Microbiología. CSU de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
Correo electrónico: josel.perez@csub.scs.es

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

Med Clin (Barc) 2000; 114: 217-218

En cuanto al cultivo sobre material de biopsia, el mayor problema a nuestro juicio es la interpretación de los resultados. Los métodos rápidos actuales, como el de detección de antígeno temprano en el cultivo (prueba *shell vial*), son fiables en cuanto a detectar la presencia del virus en el tejido, pero se trata de pruebas de difícil estandarización, con una notable variabilidad intra e interlaboratorio. En términos generales, debemos esperar más bien un exceso de sensibilidad, por lo que el valor predictivo de enfermedad tenderá a descender. No obstante, para recabar experiencia, recomendamos que se lleven a cabo cuando sea posible, si aceptamos la propuesta de Alcalá et al de practicar una biopsia para el examen histológico específico. Otra posibilidad sería detectar el virus en muestras de sangre periférica, muy en particular mediante la prueba de antigenemia pp65, que nos permite cuantificar la carga viral. Se sabe, por el estudio en otros pacientes inmunodeprimidos, que la enfermedad por CMV puede diferenciarse de la simple infección activa porque la primera se traduce en cifras de antigenemia significativamente mayores¹⁶. Esta prueba es sencilla y rápida, y se adaptaría muy bien al seguimiento de los pacientes, lo que nos permitiría obtener información valiosa sobre la asociación CMV/EII, en sus aspectos diagnósticos, pronósticos y de control del tratamiento. En nuestra experiencia con otro tipo de pacientes¹⁶, el cultivo en sangre no aporta mucho respecto a la prueba de antigenemia. Por lo mismo, tenemos muchas reservas acerca de la utilidad de los cultivos de vigilancia en orina u otras muestras periféricas.

Las pruebas de biología molecular merecen un comentario aparte. Se trata, sin duda, de pruebas que deben ser incluidas en estudios futuros prospectivos pero cuya aplicación actual plantea ciertas dudas. Algunas de ellas, como la prueba de PCR cualitativa, pueden aplicarse en muestras de sangre o de biopsia, pero su gran sensibilidad nos hace temer que no sean predictivas de la enfermedad actual por el CMV, ni de su riesgo a corto plazo. Algo parecido podría ocurrir con la amplificación de los ARN mensajeros del virus, que indican un estado de replicación del mismo y, por tanto, serían marcadores de la infección activa. Las pruebas con más futuro son las que aplican métodos que cuantifican la carga viral, algunas de ellas comercializadas. Sin embargo, se trata de métodos laboriosos que, a veces, se aplican sobre lotes de muestras, por lo que su introducción en la práctica habitual de los laboratorios generaría dificultades de organización.

En los últimos años, la utilización de ganciclovir ha sido una norma común en los casos de EII asociada a la presencia del CMV. Esto nos lleva a preguntarnos hasta qué punto el tratamiento antiviral es recomendable y en qué situaciones. Es cierto que la mortalidad ha descendido si la comparamos con los casos en que no se disponía del ganciclovir³, pero esto puede ser debido a diversos factores ajenos al tratamiento antiviral¹³. Por lo que se refiere a la eficacia, también parece existir una tendencia hacia la mejoría de los síntomas a corto plazo^{5,7,10,13}, que incluso permite la retirada de los corticoides y la ciclosporina¹³, si bien hay pacientes en los que no se aprecia efecto positivo alguno^{8,17}. Es difícil

saber si la primoinfección o la reactivación del CMV responden de igual manera al tratamiento con ganciclovir, dada la insuficiencia de datos diagnósticos aportados en los casos descritos. Asimismo, cuando se describe el seguimiento a largo plazo, parece que el tratamiento antiviral no previene la evolución hacia un proceso crónico con recurrencias de la EII^{7,8,11,17}.

En resumen, carecemos por el momento de un conocimiento amplio sobre aspectos patogénicos, diagnósticos y terapéuticos de la implicación del CMV en la EII. Existe, en cambio, una base empírica suficiente para el inicio de estudios bien diseñados y sistematizados que nos permitan conocer, en un futuro no muy lejano, el alcance real de la mencionada implicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993; 119: 924-935.
- Surawicz CM, Myerson D. Self-limited cytomegalovirus colitis in immunocompetent individuals. *Gastroenterology* 1988; 94: 194-199.
- Berk T, Gordon SJ, Choi HY, Cooper HS. Cytomegalovirus infection of the colon: a possible role in exacerbation of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1985; 355-360.
- Farmer GW, Vincent MM, Fucillo DA, Horla-Barbosa L, Ritman S, Sever JL et al. Viral investigations in ulcerative colitis and regional enteritis. *Gastroenterology* 1973; 65: 8-18.
- Shinozaki M, Masaki T, Muto T. Cytomegalic colitis after total colectomy in ulcerative colitis. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1124-1127.
- Diepersloot RJA, Kroes ACM, Visser W, Jiwa NM, Rothbarth PH. Acute ulcerative proctocolitis associated with primary cytomegalovirus infection. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1749-1751.
- Lortholary O, Perronne C, Leport J, Leport C, Vildé JL. Primary cytomegalovirus infection associated with the onset of ulcerative colitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 570-572.
- Maté del Tío M, Peña Sánchez de Rivera JM, Larrauri Martínez J, Garcés Jiménez MC, Barbado Hernández FJ. Asociación de colitis por citomegalovirus y primer brote de colitis ulcerosa en un paciente inmunocompetente. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19: 206-207.
- Eyre-Brook IA, Dundas S. Incidence and clinical significance of colonic cytomegalovirus infection in idiopathic inflammatory bowel disease requiring colectomy. *Gut* 1986; 27: 1419-1425.
- Orvar K, Murray J, Carmen G, Conklin J. Cytomegalovirus infection associated with onset of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2307-2310.
- Loftus EV, Alexander GL, Carpenter HA. Cytomegalovirus as a exacerbating factor in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 306-309.
- Dent DM, Duys PJ, Bird AR, Birkenstock WE. Cytomegalovirus virus infections of bowel of adults. *S Afr Med J* 1975; 49: 669-672.
- Vega R, Bertrán X, Menacho M, Domènech E, Moreno de Vega V, Hombrados M et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1054-1056.
- Van Dorp WT, Jonges E, Bruggeman CA, DaHa MR, Van Es LA, Van der Wonde EJ. Direct induction of MHC class I but not class II expression of endothelial cells by cytomegalovirus infection. *Transplantation* 1989; 48: 469-472.
- Alcalá MJ, Casellas F, Pallarés J, De Torres I, Malagelada JR. Infección por citomegalovirus en pacientes con colitis ulcerosa tratados con colectomía. *Mec Clin (Barc)* 2000; 114: 201-204.
- Pérez JL, Niubò J. Diagnóstico de laboratorio de la infección por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos. En: Podzamczar D, Ruff G, Clotet B, editores. Infecciones por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos. Barcelona: Prous Science, 1996.
- De la Serna Higuera C, Urman Fernández JM, Cano Ruiz A. Tratamiento antiviral en pacientes con brote agudo de colitis ulcerosa por citomegalovirus. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 26-27.