

## Infección cecal por citomegalovirus en paciente apendicectomizado con colitis ulcerosa

C. Netto<sup>a</sup>, M. Vergara<sup>b</sup>, X. Calvet<sup>b</sup>, E. Brullet<sup>b</sup>, R. Bella<sup>c</sup> y E. Musulén<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servei de Medicina. Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Unitat de Malalties Digestives. Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Servei d'Anatomia Patològica. Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

### RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente diagnosticada de colitis ulcerosa (CU) que 3 meses después del diagnóstico ingresó por abdomen agudo, y se le practicó una apendicetomía. La histología mostró afección apendicular por CU. En el postoperatorio presentó un brote refractario de la colitis que requirió tratamiento con corticoides y ciclosporina. A pesar del tratamiento, se observó persistencia de rectorragia importante y anemia. La colonoscopia mostró únicamente en el ciego una mucosa granular y congestiva. Las biopsias evidenciaron inclusiones intracitoplásmicas compatibles con infección por citomegalovirus (CMV), con inmunohistoquímica específica para CMV positiva. La paciente evolucionó de forma favorable rápidamente tras iniciar tratamiento con ganciclovir.

La CU distal con afectación apendicular no es una asociación infrecuente. Tampoco lo son las infecciones por CMV que complican el curso de la CU. Sin embargo, la infección segmentaria por CMV es extremadamente rara en pacientes con CU. Hasta la actualidad sólo se habían descrito 3 casos de infección localizada por CMV, siempre en el contexto de anastomosis ileoanales.

### CECAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION FOLLOWING APPENDICECTOMY IN A PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS

We report a patient who, 3 months after being diagnosed with ulcerative colitis, was admitted to hospital because of malaise and right lower abdominal pain. An open appendectomy was performed. Histological study showed ulcerative colitis affecting the appendix. After surgery, the patient presented a refractory outbreak of ulcerative colitis requiring

treatment with steroids and cyclosporin A. Despite this treatment, the patient continued to pass abundant fresh blood associated with severe anemia. Colonoscopy showed only granular and congestive cecal mucosa. Biopsies showed intracytoplasmic inclusion bodies with immunohistochemical stains positive for cytomegalovirus (CMV) infection. Rectorrhagia and anemia quickly disappeared after beginning treatment with ganciclovir.

Appendicular ulcerative colitis is not uncommonly associated with distal colitis. In addition, diffuse CMV infection complicating ulcerative colitis treatment is not unusual. By contrast, isolated, segmentary infection by CMV in the proximal colon is extremely rare. Until now, only three patients with localized CMV infection have been described, and all three cases occurred in the context of ileoanal anastomosis.

### INTRODUCCIÓN

La colitis por citomegalovirus (CMV) es una infección frecuente en pacientes inmunodeprimidos (con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tratamiento inmunodepresor o pacientes trasplantados), pero es infrecuente en el huésped sano<sup>1,2</sup>. La asociación entre infección por CMV y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es conocida desde hace más de 30 años. En pacientes con EII, Kaufman et al<sup>3</sup> detectan una frecuencia del 4% de infección por CMV. Estudios posteriores demuestran que, en pacientes con colitis refractaria a tratamiento esteroideo a altas dosis, la realización de biopsias colónicas es fundamental para descubrir la infección por CMV como factor agravante de la colitis ulcerosa (CU)<sup>4</sup>. Sin embargo, la relación entre ambas queda todavía por determinar<sup>5</sup>. La infección por CMV puede mimetizar las manifestaciones clínicas de la EII idiopática y, además, la colitis aguda por CMV puede desencadenar una enfermedad crónica indistinguible de la CU.

Presentamos el caso de una paciente con asociación de CU e infección por CMV, con la particularidad de la lo-

Correspondencia: Dra. M. Vergara.

Unitat de Malalties Digestives. Corporació Parc Taulí.

Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.

Correo electrónico: mvergara@cspt.es

Recibido el 14-11-2004; aceptado para su publicación el 22-12-2004.

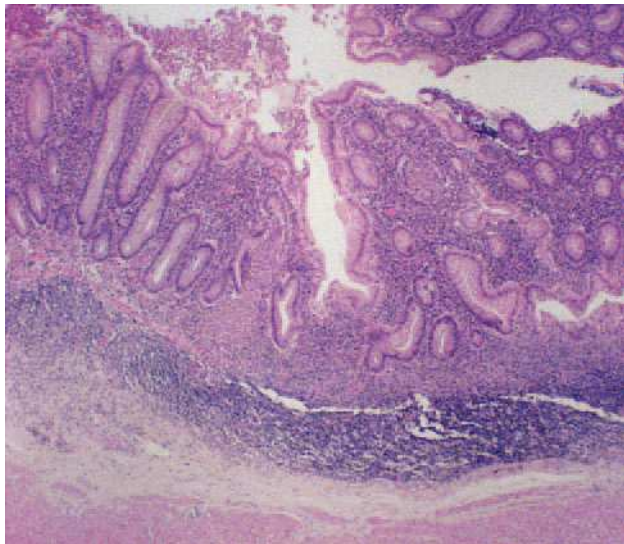


Fig. 1. Mucosa apendicular donde se observa un infiltrado inflamatorio mixto con abundantes células plasmáticas, criptitis y abscesos de cripta, todo ello indicativo de afección por colitis ulcerosa. (Tinción con hematoxilina-eosina, 40x.)

calización segmentaria de la infección en una zona previamente intervenida por apendicitis aguda.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 28 años sin hábitos tóxicos ni antecedentes patológicos de interés. A raíz de un cuadro de diarreas sanguinolentas y tenesmo de 3 semanas de evolución se realizó una rectoscopia. La exploración mostró una mucosa rectal intensamente eritematosa, friable, con ulceraciones superficiales y exudados, compatible con proctitis ulcerosa. Se exploró el sigma distal, cuya mucosa presentaba un aspecto normal. La biopsia de colon mostró infiltrado inflamatorio formado por células mononucleares y neutrófilos, con presencia de abscesos de cripta y desestructuración del patrón glandular, compatible con proctitis ulcerosa. Se inició tratamiento con mesalazina oral (dosis de 3 g/día) e hidrocortisona rectal, con buena evolución clínica. La remisión clínica de la proctitis ulcerosa se mantuvo durante 30 días, y se disminuyó la dosis de la mesalazina oral a 1 g/día. Posteriormente la paciente presentó de nuevo un cuadro de deposiciones diarreicas con sangre y tenesmo rectal, indicativo de brote leve según la clasificación de Truelove-Witts modificada. Se inició nuevamente tratamiento con hidrocortisona tópica y se aumentó la dosis de 5-mesalazina a 3 g al día. Diez días después de comenzar el tratamiento, persistían los síntomas de diarrea sanguinolenta y tenesmo, por lo cual se realizó una colonoscopia que exploró hasta el ángulo esplénico. Se objetivó una afectación mucosa difusa hasta el sigma con múltiples ulceraciones de diferentes tamaños; la mucosa del colon descendente se hallaba preservada. La exploración no prosiguió por intolerancia de la paciente. Ante estos hallazgos clínicos y endoscópicos de brote moderado se inició tratamiento con prednisona oral a dosis de 0,5 mg/kg/día.

Una semana después acudió al servicio de urgencias por persistencia de las deposiciones diarreicas, fiebre e inicio de dolor abdominal agudo localizado en la fosa ilíaca derecha. La exploración abdominal mostró signos de irritación peritoneal con descompresión positiva. Con la orientación diagnóstica de abdomen agudo, se practicó laparotomía exploradora. Durante el acto quirúrgico se observó la presencia de una pequeña cantidad de líquido libre abdominal, así como afectación inflamatoria de apéndice y ciego, y se practicó una apendicectomía. La anatomía patológica del apéndice mostró afectación inflamatoria de la mucosa y focalmente submucosa apendicular con distorsión de la arquitectura glandular, abscesos de cripta y erosiones superficiales de predominio en punta, todo ello muy indicativo afección apendicular por CU (fig. 1). No se observaron cuerpos de inclusión citomegálica y la inmunohistoquímica para CMV fue negativa.

Tras la intervención quirúrgica la paciente presentó parámetros de brote grave según los criterios de Truelove-Witts modificado, por lo que se administró tratamiento intravenoso con metilprednisolona a dosis plenas

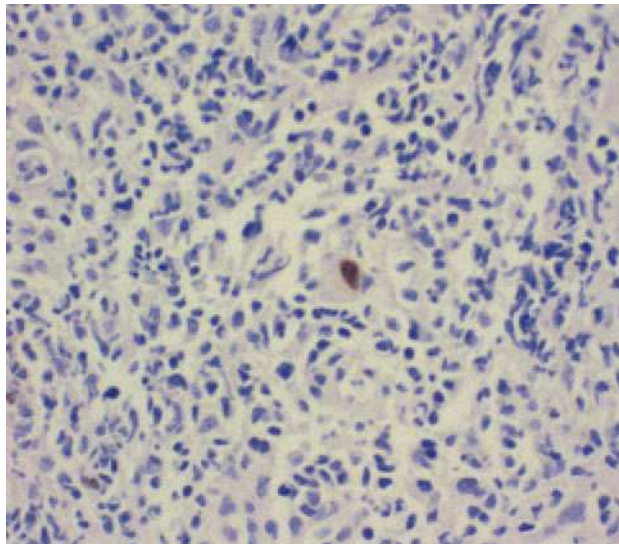


Fig. 2. Mucosa cecal. Se observa una célula infectada con citomegalovirus intensamente positiva para la tinción mediante inmunohistoquímica con el anticuerpo clonal CCH2 + DDG9 en el interior de un denso tejido de granulación. (Fondo teñido con Giemsa, 400x.)

de 1 mg/kg/día y dieta parenteral. Dado que persistían las deposiciones diarreicas a pesar de una semana de tratamiento, se repitió de nuevo la colonoscopia; el recto, colon izquierdo y transverso tenían una mucosa macroscópicamente normal, con conservación del patrón vascular y de las haustras. Por el contrario, el colon derecho y ciego presentaban una mucosa granular, congestiva, con alguna úlcera aislada y pequeños pseudopólipos. La biopsia de ciego mostró ulceración y tejido de granulación con células multinucleadas e inclusiones citomegálicas indicativas de infección por CMV. El estudio inmunohistoquímico con anticuerpos específicos contra CMV fue positivo (fig. 2).

Se inició tratamiento con ganciclovir (250 mg/12 h, por vía intravenosa) y en las primeras 48 h cesó la rectorragia. Se prolongó el tratamiento antiviral durante 14 días, con mejoría de la clínica y normalización de los parámetros de anemia.

La paciente ha seguido controles ambulatorios durante 2 años sin presentar ningún nuevo brote de la enfermedad.

## DISCUSIÓN

La presencia de infección cólica secundaria a CMV es rara en población inmunocompetente. En una revisión<sup>6</sup> realizada en 1998 se recogió un total de 13 casos de infección por CMV en pacientes inmunocompetentes descritos en la bibliografía desde 1966. Sin embargo, esta frecuencia crece en pacientes con EII. Vega et al<sup>7</sup> publicaron una serie de 9 casos de EII e infección por CMV, que correspondería a una prevalencia del 3,4% del total de pacientes con EII de la serie (el 19% de los pacientes con corticorresistencia). Recientemente, se ha publicado un estudio para valorar la presencia de CMV en pacientes con CU que precisaron colectomía desde 1985 hasta 1998<sup>8</sup>. La prevalencia de infección por CMV fue del 18% (7 de los 39 pacientes estudiados). Por tanto, en los pacientes con brote grave de CU la prevalencia de infección por CMV es mayor. Una posible explicación del aumento de la infección por CMV en pacientes con EII sería el tratamiento corticoide o con inmunodepresores. Algunos estudios realizados no han encontrado que el tratamiento con corticoides sea un factor que favorezca la presencia de la infección, si bien sí puede contribuir a su gravedad<sup>9</sup>.

Por otro lado, la inflamación del tejido, por sí sola, parece ser un factor predisponente por presentar el CMV un demostrado tropismo por las células proliferativas del tejido de granulación<sup>10,11</sup>.

El ganciclovir se ha usado en pacientes con CU para el tratamiento de la infección<sup>12-15</sup>, aunque su utilidad es muy discutida<sup>9</sup>. En el caso que presentamos cabe destacar que, a pesar del tratamiento con corticoides y ciclosporina, la paciente seguía con rectorragia muy abundante y anemia grave. La colonoscopia y la histología mostraron una resolución completa de los signos agudos de CU. La respuesta al tratamiento con ganciclovir fue excelente, la rectorragia desapareció en 48 h, lo que induce a pensar en un papel directo del tratamiento antiviral.

Hay 2 datos fundamentales a destacar en el caso que presentamos: la presencia de infección por CMV localizada exclusivamente en el ciego, y que el cuadro de infección por CMV fuese posterior a una apendicectomía de la paciente.

En la bibliografía existen sólo 3 casos descritos de infección segmentaria por CMV de localización intestinal en el contexto de una CU, todos ellos en el reservorio ileoanal tras colectomía previa: en 1998 Moonka et al<sup>16</sup> publicaron el primer caso de pouchitis poscolectomía asociado a infección por CMV, y en 1999 Muñoz-Juárez et al<sup>17</sup> comunicaron 2 casos más de pouchitis ileoanal poscolectomía asociado a infección por CMV. En el caso que presentamos, tras la mejoría de la pancolitis con esteroides y ciclosporina, la infección por CMV se localizó en el ciego, con una mucosa de colon transversal y distal macroscópicamente normal. No hemos hallado hasta la actualidad en la bibliografía ningún caso de colitis segmentaria por CMV en pacientes con CU.

Otro punto destacable en el caso que presentamos es que el motivo inicial del ingreso hospitalario de la paciente fue una apendicitis aguda que requirió apendicectomía. El papel de la apendicectomía en los pacientes con CU es muy controvertido y ha sido motivo de múltiples publicaciones. O'Haens et al<sup>18</sup> encontraron, en un estudio colonoscópico prospectivo, inflamación macroscópica e histológica alrededor del orificio del apéndice en un 15-20% de los pacientes con CU distal. Esta inflamación parcheada estaba separada por mucosa normal, lo que apuntaba a la participación del apéndice en el proceso inflamatorio de la CU. Algunos estudios patológicos indican que la inflamación del apéndice se produce como una lesión discontinua en el 30-85% de la colectomías por CU crónica en las cuales el ciego no se halla implicado<sup>19-21</sup>. En estos casos, como en nuestra paciente, el apéndice presenta cambios histológicos más indicativos de CU que de apendicitis. En el caso que presentamos hay diversos factores que es importante señalar. La anatomía patológica evidenció que el apéndice extraído presentaba una mucosa con alteración típica de CU y, por tanto, serían los cambios inflamatorios secundarios a ésta los que habrían desencadenado la inflamación aguda y su posterior perforación. Estudios publicados demuestran una relación inversamente proporcional entre la presencia de CU y la de apendicitis; es decir, que la apendicectomía actuaría como factor

protector de la CU<sup>22,23</sup>. Los resultados de estos estudios han motivado que algunos autores preconicen la realización de una apendicectomía programada en los pacientes con CU<sup>24-26</sup>. Un estudio preliminar con 6 pacientes con CU refractaria que fueron sometidos a apendicectomía no pareció mostrar ningún cambio en la historia natural, por lo que el estudio se canceló<sup>27</sup>. En el caso que presentamos, la apendicitis aguda no sólo no fue un factor protector en el curso de la CU, sino que desencadenó la posterior presencia de una infección por CMV en la zona periapendicular, quedando libre de infección toda la zona de colon izquierdo también afectada de CU.

En conclusión, presentamos el caso de una paciente con CU distal grave e infección por CMV localizada en el ciego. Por tanto, la afectación discontinua en la región periapendicular de la CU puede dar lugar a una infección por CMV también discontinua en el contexto de una apendicectomía.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hinnant KL, Rotterdam HZ, Bell ET, Tapper ML. Cytomegalovirus infection of the alimentary tract; a clinicopathological correlation. *Am J Gastroenterol*. 1986;81:944-50.
- Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med*. 1993;119:924-35.
- Kaufman HS, Kahn AC, Iacobuzio-Donahue C, Talamini MA, Lillmoen KD. Cytomegaloviral enterocolitis: clinical association and outcome. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:24-30.
- 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.
- Pfau P, Kochman ML, Furth EE, Lichtenstein R. Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naïve patient. *Am J Gastroenterol*. 2000;96:895-9.
- Klauber E, Briski LE, Khatib R. Cytomegalovirus colitis in the immunocompetent host: an overview. *Scand J Infect Dis*. 1998;30:559-64.
- Vega R, Bertrán X, Menacho M, Doménech E, Moreno de Vega V, Hombrados M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1053-6.
- Alcalá MJ, Casellas F, Pallares J, De Torres I, Malagelada JR. Infección por citomegalovirus en pacientes con colitis ulcerosa tratados con colectomía. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:201-4.
- Loflus EV, Alexander GI, Carpenter HA. Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1994;19:306-9.
- Keren DF, Milligan FD, Strandberg JD, Yardley JG. Intercurrent cytomegalovirus colitis in a patient with ulcerative colitis. *Johns Hopkins Med J*. 1975;136:178-82.
- Goodman ZD, Boitnott JK, Yarkley JH. Perforation of the colon associated with cytomegalovirus infection. *Dig Dis Sci*. 1979;24:376-80.
- Ng IOL, Ng M. Colonic malakoplakia; unusual association with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1993;8:110-5.
- Lortholary O, Perrone C, Lepout C, Vildé JL. Primary cytomegalovirus infection associated with the onset of ulcerative colitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;12:570-2.
- Hofkin G. Cytomegalovirus colitis causing relapse of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:A1614.
- Orvar K, Murray J, Carmen G, Coaklin J. Cytomegalovirus infection associated with onset of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1993;38:2307-10.
- Moonka D, Furth E, McDermott R, Lichenstein G. Pouchitis associated with primary cytomegalovirus infection. *Am J Gastroenterology*. 1998;93:264-6.

17. Muñoz-Juárez M, Pemberton J, Sandborn W, Tremaine WJ, Dozois RR. Misdiagnosis of specific cytomegalovirus of the ileoanal pouch as refractory idiopathic chronic pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:117-20.
18. O'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy caecal inflammation associated with distal ulcerative colitis; a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1275-9.
19. Davidson Am, Dixon MF. The appendix as a «skip lesion» in ulcerative colitis. *Histopathology*. 1990;16:93-5.
20. Groisman GM, George J, Harpaz N. Ulcerative appendicitis in universal and non-universal ulcerative colitis. *Med Pathol*. 1994; 7:322-5.
21. Scott IS, Sheaff M, Coumbe A, Feakins RM, Rampton DS. Appendiceal inflammation in ulcerative colitis. *Histopathology*. 1998;33:168-73.
22. Selby WS, Griffin S, Abraham N, Solomon MJ. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2834-8.
23. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:171-6.
24. Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, Nakase H, Uose S, Matsushita M, et al. A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology*. 2000;119:502-6.
25. Panaccione R, Sandborn WJ. The appendix in ulcerative colitis: a not so innocent bystander. *Gastroenterology*. 1999;117:272-3.
26. Schattner A. Appendectomy in ulcerative colitis. *Lancet*. 1999; 353:674.
27. Jarnerot G, Andersson M, Franzen L. Laparoscopic appendectomy in patients with refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:1562-3.