

VALOR PRONÒSTIC DE LA INTENSITAT DE LA REACTIVACIÓ DEL CITOMEGALOVIRUS AVALUADA PER IMMUNOHISTOQUÍMICA EN PACIENTS AMB COLITIS ULCEROSA

Ariadna Clos¹, Paula Rodríguez-Martínez², Míriam Mañosa¹, Alexandra Ruiz-Cerulla³, M^a José Paúles⁴, Jordina Llaó⁵, Jordi Gordillo⁵, Caterina Fumagalli⁶, Triana Lobatón¹, Isabel Ojanguren², Eduard Cabré¹, Jordi Guardiola³, Eugeni Domènech¹.

Servei d'Àparell Digestiu¹ i Anatomia Patològica², Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona). Servei d'Àparell Digestiu³ i Anatomia Patològica⁴, Hospital Bellvitge (L'Hospitalet). Servei d'Àparell Digestiu⁵ i Anatomia Patològica⁶, Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

Introducció. Paper del CMV en la colitis ulcerosa

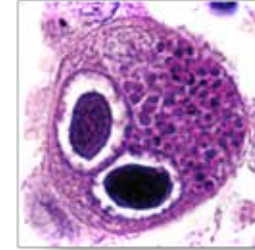


- *Herpesviridae*, latència després de primoinfecció (possibilitat de reactivació).
- 75% seropositius en edat adulta.
- Es tracta d'una **reactivació** (no primoinfecció) a nivell **local** (només afecta el còlon, no utilitat de proves diagnòstiques en sang).
- Implicat en la **manca de resposta a corticoides** (30% dels cortico-refractaris).

Introducció. Mètodes diagnòstics

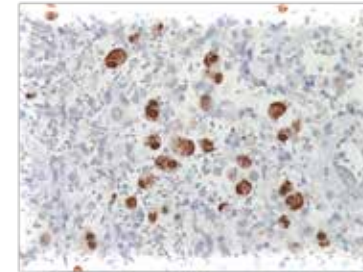
H & E

- Mostra les típiques inclusions eosinofíliques.
- Tècnica **poc sensible** pel diagnòstic de CMV (dependència del patòleg).



Immuno
histo
química

- Identificació d'antígens CMV ('*early antigens*') mitjançant Ac monoclonals.
- Considerat com a *gold-standard*



PCR en teixit

- Detecció d'ADN viral en teixit.
- Més sensible que IHQ: reactivació en fase precoç?



Introducció. Cal tractar la reactivació per CMV en la CU?

Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis

Uri Kopylov, Noa Eliakim-Raz, Andrew Szilagyi, Ern

World J Gastroenterol 2014 March 14; 20(10): 2695-2703

176 pacients amb CU i reactivació

NO diferències en colectomia a curt o llarg termini entre tractats i no tractats.



Antiviral Therapy in Steroid-refractory Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus: Systematic Review and Meta-analysis

Tushar Shukla, MD,* Siddharth Singh, MD,[†] Edward V. Loftus, Jr, MD,[†] David H. Bruining, MD,[†] and Jeffrey D. McCurdy, MD, PhD*

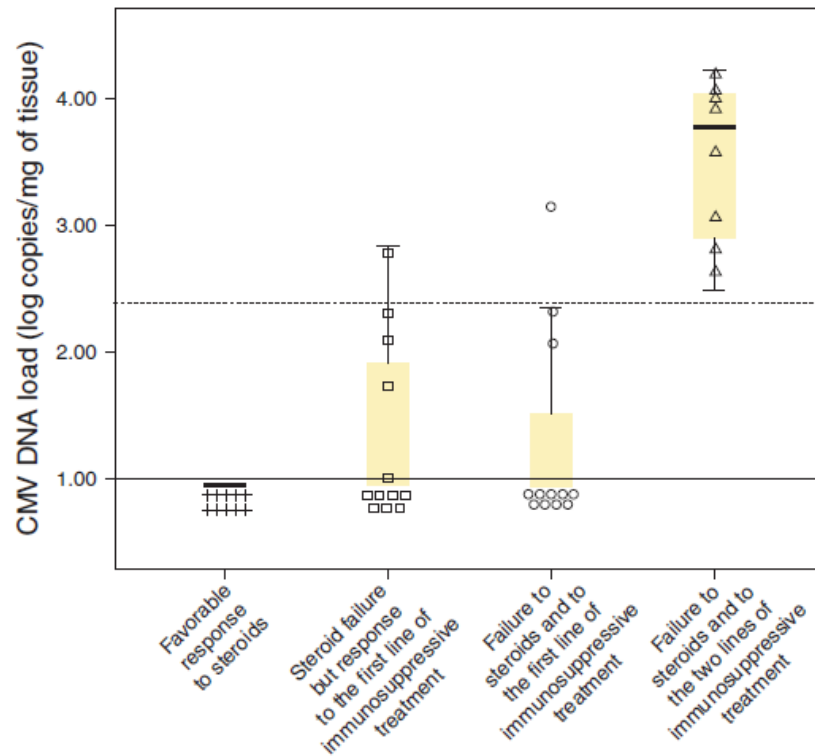
Inflamm Bowel Dis • Volume 21, Number 11, November 2011

333 pacients amb CU i reactivació CMV

Menor taxa de colectomia en tractats NOMÉS en pacients corticorefractaris

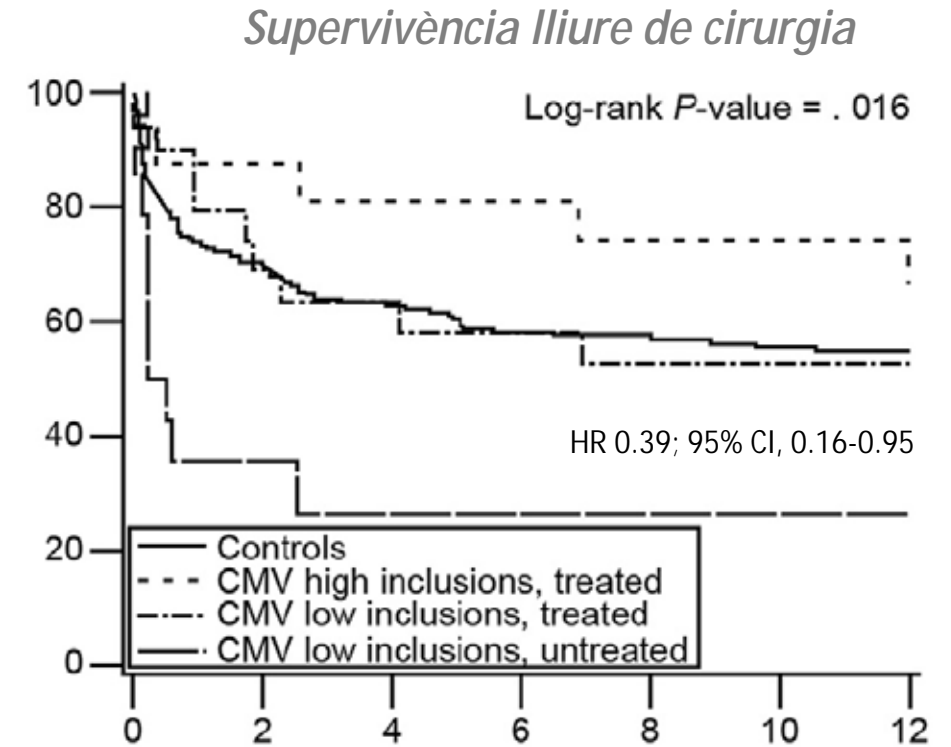
Introducció. “intensitat” de la reactivació i pronòstic

- Estudi prospectiu en CU moderada o greu (n=42).
- Tractament protocolitzat amb corticoides ev i introducció de CsA o IFX de 2^a i 3^a línies si no resposta als 7 dies.
- Determinació basal IHQ, PCR en teixit.



Roblin et al. Am J Gastroenterol 2011

- Estudi retrospectiu MII i CMV+ (n=50). Evolució clínica segons ‘reactivació d’alta o baixa densitat’ (>5 cèl positives/biòpsia constatats per IHQ o hibridació in situ), de forma arbitrària.



Jones et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2014

Objectius.

- Avaluar si la intensitat de la reactivació còlica del CMV en pacients amb CU mesurada en número de cèl·lules positives per immunohistoquímica (IHQ-CMV) s'associa al pronòstic.

Mètodes.

- **Pacients**

- S'identificaren pacients amb CU amb IHQ-CMV+ de tres centres diferents enregistrant-se les característiques basals i l'evolució mitjançant la història clínica. Les biòpsies foren revisades per patòlegs experts quantificant el màxim nombre de cèl·lules IHQ+ per biòpsia.
- S'enregistrà específicament la colectomia del brot índex o en el seguiment, la introducció d'antiTNF, la resposta a antiTNF, hospitalitzacions en el seguiment.

- **Anàlisi estadística**

- Estadística descriptiva
- Anàlisi univariada amb Chi-quadrat i t d'Student per a comparar factors associats a diferents variables evolutives (colectomia, hospitalització i introducció de biològics).

Resultats. Característiques de la població (n=48)

Variables	Valor
Sexe masculí (%)	71
CU extensa (%)	67
Tabaquisme actiu (%)	15
Índex de Mayo greu (%)	25
Prot. C reactiva (mg/l)	38 (18-93)
Temps evol. CU	76 (3-73)
Edat reactivació	48 (33-61)
Tractament al diag. CMV	
Corticoides (%)	70
Azatioprina (%)	22
AntiTNF (%)	19
Temps de seguiment (mesos)	40 (3-60)

*expressat en freqüències o mediana (IIQ)

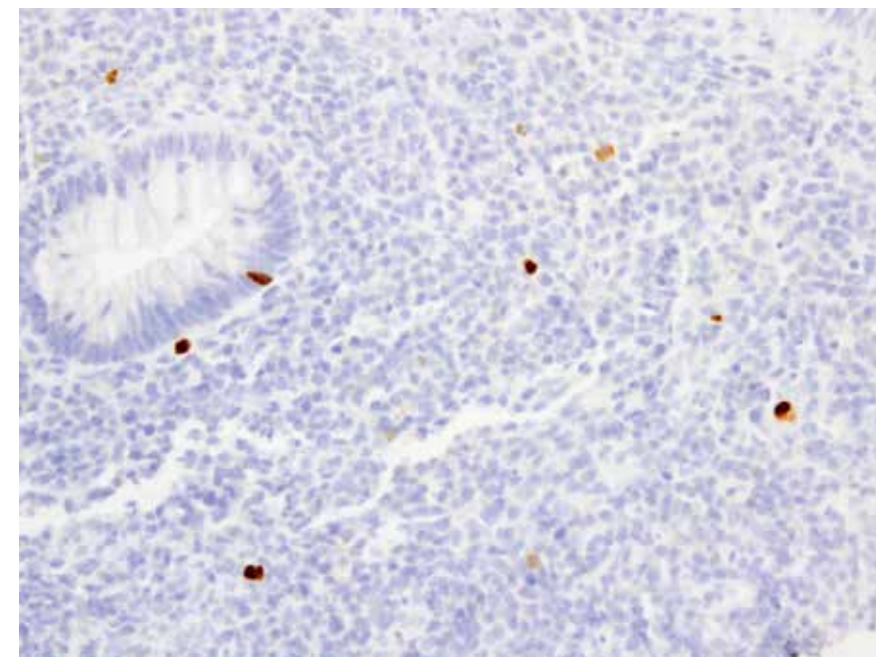
Resultats. Anàlisi de la "intensitat" de la reactivació

Mediana inclusions 2 (IIQ 1-5; rang 1-28)

62% ≤ 2 inclusions/biòp. / 38% >2 inclusions/biòp.

67% (32/48) van rebre tractament antiviral

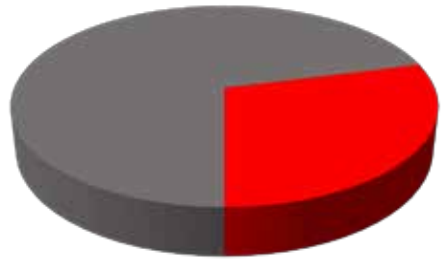
	≤ 2 inclusions/biòp.	> 2 inclusions/biòp.	P
CU extensa (%)	60	78	ns
CU greu (%)	20	33	ns
Temps evol. CU (<i>mesos</i>)	94 ± 244	45 ± 50	ns
PCR brot (<i>mg/l</i>)	67 ± 74	64 ± 64	ns
Edat al dx CMV	48 ± 16	48 ± 19	ns
Tx antiviral CMV	60	77	ns



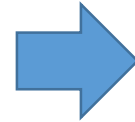
25 pacients amb biòpsies de control post-tx, 66% IHQ negativa.

Van registrar-se només 4 reactivacions posteriors de CMV (totes en pacients amb ≤2 inclusions/biòp.).

Resultats. Evolució clínica i factors associats.



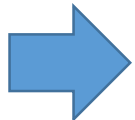
29%
Colectomia brot índex
Colectomia final seguiment 34%



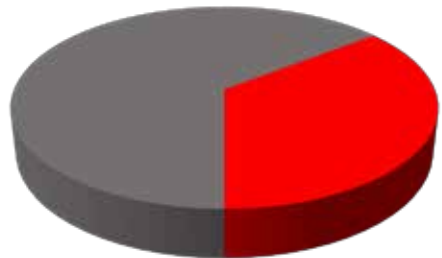
	Colectomia (%)	p
>5 inclusions / ≤ 5 inclusions	22/78	ns
>2 inclusions / ≤2 inclusions	50/17 64/36	0,014 0,014
I. Mayo greu / I.Mayo mod-lleu	58/19 63/25	0,01 0,045
Tractament CMV si / no	34/33	ns



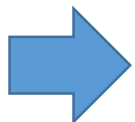
39%
Introducció 'de novo' antiTNF



11 pacients van requerir antiTNF, tots amb resposta clínica-biològica.
No factors associats, EXCEPTE a persistència de CMV en biòpsia de control (P=0,034).

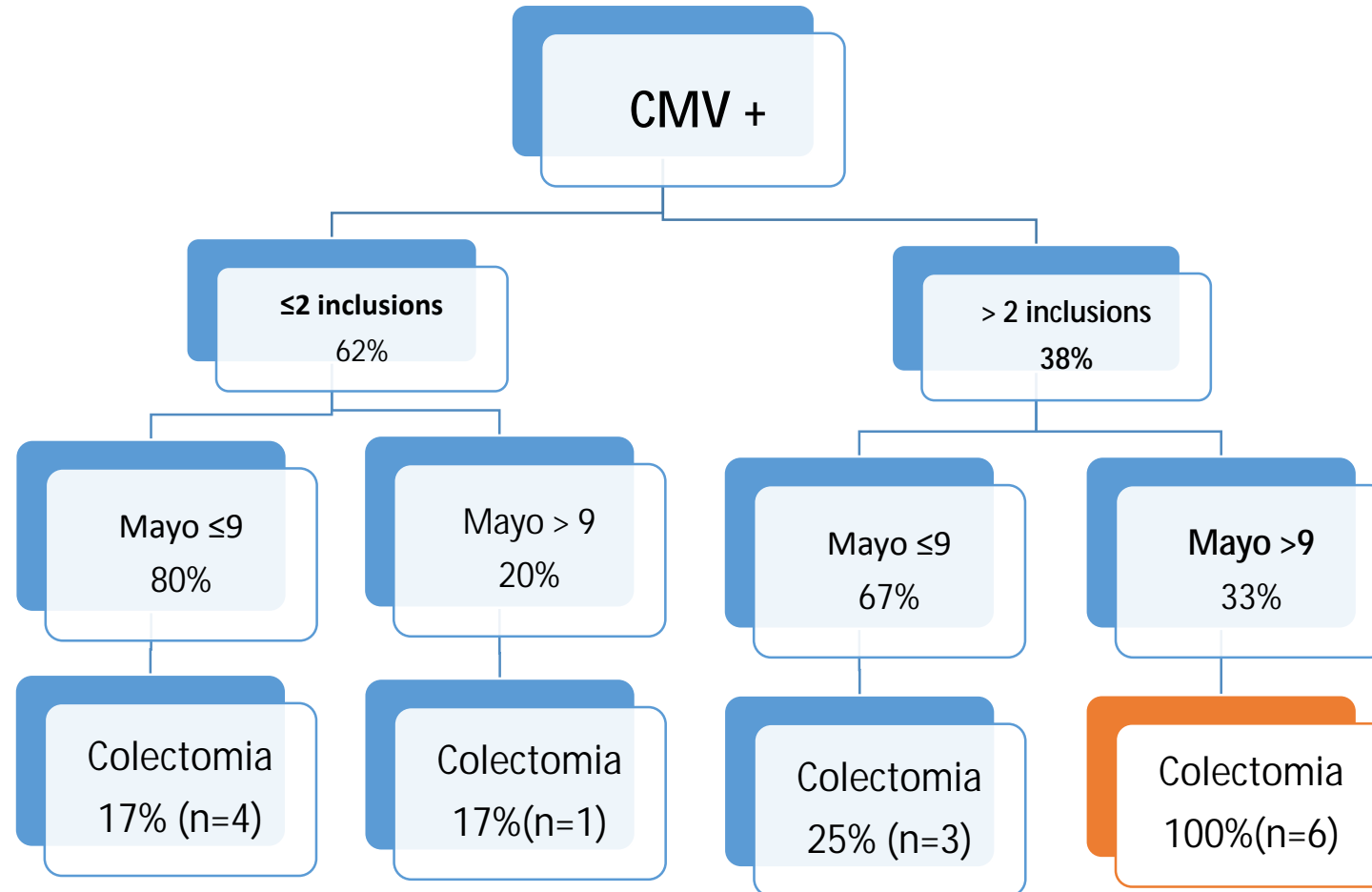


41%
Hospitalitzacions seguiment



14 pacients van requerir hospitalitzacions posterior.
No factors associats.

Resultats. Impacte de la reactivació de CMV i la activitat clínica en la probabilitat de colectomia



CONCLUSIONS

- La intensitat de la reactivació a nivell còlic de CMV sembla tenir rellevància pronòstica.
- Les troballes d'aquest estudi, juntament amb dades prèvies, justifiquen estudis controlats avaluant estratègies diferents pel maneig de la reactivació del CMV a la colitis ulcerosa (tractament antiviral a tothom vs. només alta intensitat reactivació).