



Colitis ulcerosa: Biològics i sobreinfecció per CMV

Aldeguer X.

Servei d'Àparell Digestiu, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta
Girona

Antecedents

- La infecció per Citomegalovirus (CMV) és una causa coneguda de colitis en pacient immunodeprimits. És rara en immunocompetents.

- Hi ha diversos casos de malaltia per CMV i Malaltia Inflamatòria Intestinal

Powel et al. 1961; Sidi et al. 1979; Berk et al. 1985; Eyre-Brook et al. 1986; Diepersloot et al. 1990; Lortholary et al. 1993; Orvar et al. 1993; Loftus et al. 1994

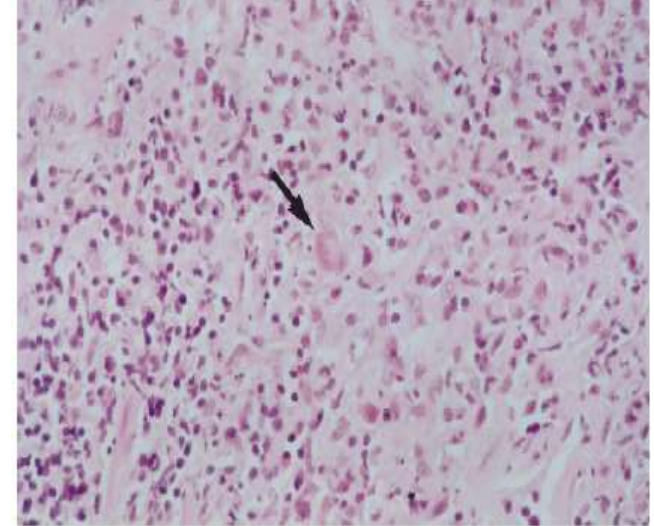
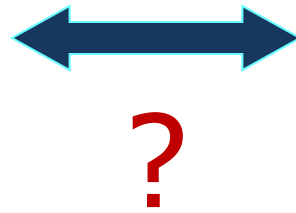
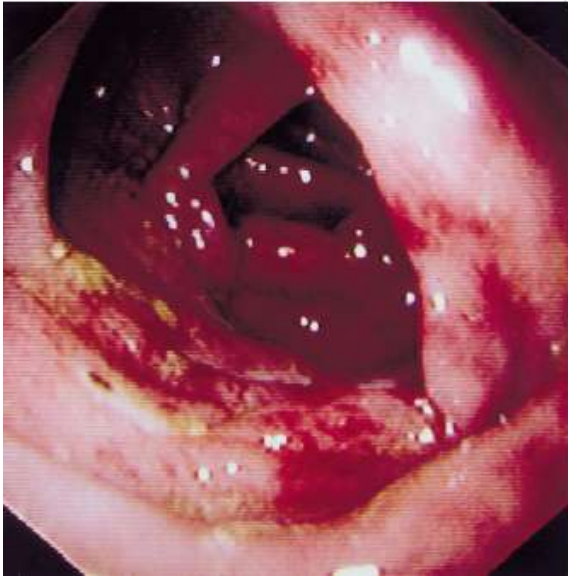
- Fins a un 30% de pacients amb CU en brot no responen a corticoides, i necessiten de tractament immunomodulador addicional o cirurgia

Lindgren SC et al. 1998, Jarnerot G et al. 1985, Meyers S et al. 1983, Hearing et al. Gut 1999

- Diversos estudis practicats en peces quiúrgiques de colectomies de pacients amb CU han demostrat una prevalència de malaltia per CMV d'un 15% en la CU cortico-resistent

Cooper et al. Gastroenterology 1977; Alcalá MJ et al. Med Clin 2000

Antecedents



-? Activador brot

intensificació d'antígens de superfície a l'hoste predisposat conduint a un augment en la producció de citocina que manté la resposta inflamatòria.

- ? Paper en la cortico-resistència

- reducció dels receptors lligands cel·lulars als corticoides degut a la sobreinfecció. *Leung DY et al: Allergy Asthma Proc 1999*

Antecedents



Els clínics dubten sovint si iniciar teràpia antiviral o reduir els nivells d'immunomoduladors en pacients infectats.

- ? Significació
- ? Eines diagnòstiques rellevants
- ? Diferència en resultats
- ? Estalvi de Colectomies

Idees-força

1. “Tenir CMV” no és el mateix que tenir malaltia per CMV.
2. La presència del CMV pot no requerir teràpia antiviral específica en CU.
3. No evidència que els biològics puguin fer empitjorar la colitis per CMV.
4. Si els biològics empitjoressin la infecció per CMV i sabent que el CMV és present sovint, caldria esperar uns índex de colectomies molt pitjors en colitis amb presència de CMV

1. “Tenir CMV” no és el mateix que tenir malaltia per CMVs

Infecció:

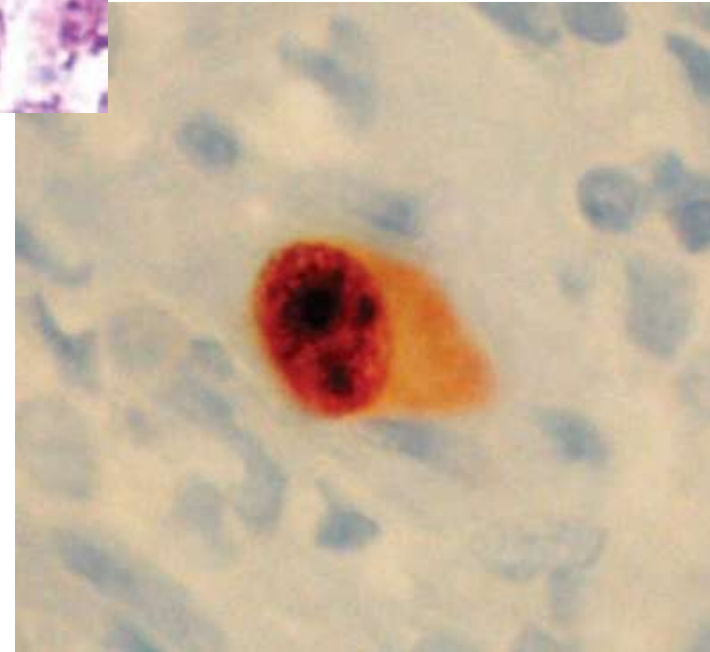
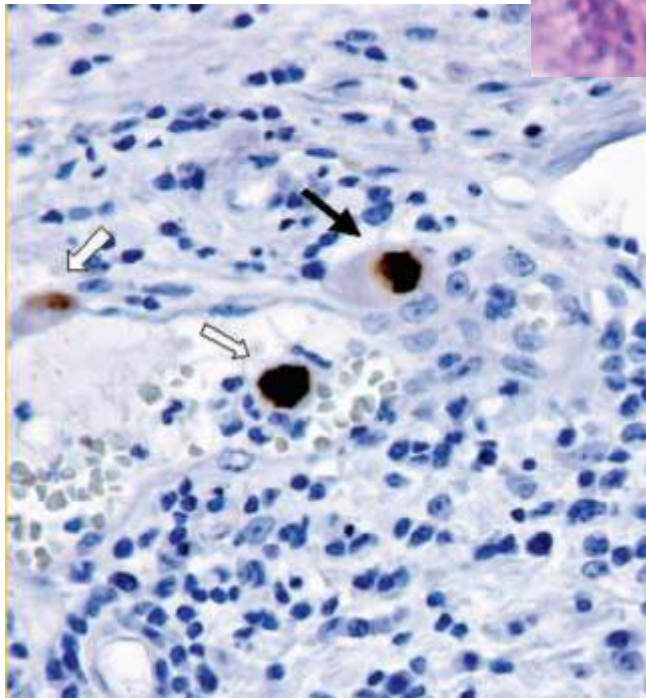
- Antígens o anticossos CMV a la sang (35-80% infectats arreu del món)

Malaltia:

- Detecció simptomàtica a l'òrgan (síntomes clínics i dany tissular).

Colitis CMV:

- Presència del virus al còlon en àrees de teixit inflamat.



Kojima T, et al. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(6):706-11.
Lawlor G, Moss AC. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1620-1627.
Kandiel A, Lashner B. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2857-65.

Epidemiologia del CMV en malaltia inflammatòria intestinal

- Prevalença de la infecció per CMV és del 70% (similar al de la població general).
- Prevalença de la malaltia per CMV segons test emprat en colits *greu* :
 - Test serològics + biòpsies rectals → volts del 20%
 - Antigenèmia → 34%
 - Histologia +immunohistoquímica → 3%
- Prevalença malaltia per modalitat de test en colitis greu resistent a corticoides:
 - Histologia →0.5%
 - Histologia + antigenèmia →20-40%
 - PCR Sang → 60%
 - PCR còlon →38%

Guia per a Diagnòsis de Colitis CMV

2010 - American College of Gastroenterology (ACG)¹:

- Biòpsies endoscòpiques i cultiu viral en colitis refractària.

2009 - European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)²:

- Troballa histològica o amb immunohistoquímica per a CMV en MII refractària als immunomoduladors.

ECCO:

- European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. 2009:

“ECCO statement OI 4^a Screening for a latent or subclinical CMV infection is necessary before starting immunomodulator therapy [EL2, RG B]. Latent or subclinical CMV infection is no contraindication for an immunomodulator therapy [EL2, RG B]. CMV colitis should be excluded, preferably by tissue PCR or immunohistochemistry, in immunomodulatory refractory cases of IBD before increasing immunomodulator therapy [EL3, RG C]. In case of severe colitis with CMV detected in the mucosa during immunomodulator therapy, antiviral therapy should be initiated and discontinuation of immunomodulators considered until colitis symptoms improve. In case of systemic CMV infection immunomodulator therapy must be discontinued [EL2, RG B].”

Guia Trasplantament a Diagnòstic de CMV

- Histologia/immunohistoquímica mètode preferit per a considerar malaltia òrgan específica.
- Cultiu Viral de sang o orina té un paper limitat per al diagnòstic de la malaltia.
- Cultiu i QNAT* de mostres de teixt pot tenir un paper limitat per a diagnosi de malaltia invasiva però pot ser útil en malaltia gastrointestinal, on QNAT sang pugui no ser positiu.

*Quantitative nucleic acid amplification test (QNAT)

Prevalença de biòpsies CMV de colitis cortico-resistent

Study	H&E	IHC	PCR
Cottone et al, 2001	36%	36%	-
Domenech et al, 2008	26%	32%	42%
Kambham et al, 2004	5%	25%	-
Minami et al, 2007	17%	-	-
Yoshino et al, 2007	3%	6%	57%

H&E; Hematoxylin & eosin; IHC, immunohistochemistry; PCR, Polymerase chain reaction.

2. CMV es Reactiva Freqüentment i Desapareix Sense Agents Antivirals en Pacients amb CU

Mètodes:

- Seguiment Prospectiu de 69 pacients CU moderades-greus (cortico-resistents) amb CMV IgG r IgM positiva durant 8s. (amb esteroïdes i immunomoduladors)

Resultats:

- ~79% dels pacients tenien reactivació del CMV (antigenèmia i PCR).
- Reactivació resolta en tots els pacients a 10s **SENSE TERÀPIA**
- Resultat: CMV + i CMV – tenien taxes de remissió i colectomia similars.

CMV a Còlon No S'Associa amb un índex d'activitat de la malaltia més alt o colectomia

	(+) CMV-DNA (n=17)	(-) CMV-DNA (n=13)	P-Value
DAI-Score	9.8 ± 1.2	9.2 ± 1.6	0.206
<u>Extent of disease</u>			
- Proctitis	0 (0)	1 (7.7)	0.245
- Left-sided	4 (23.5)	3 (23.1)	0.977
- Pancolitis	13 (76.5)	9 (69.2)	0.657
Endoscopic DAI score	2.4 ± 0.7	2.1 ± 0.6	0.194
Matts grade	3.1 ± 0.8	2.9 ± 0.8	0.687
Endoscopic index of Rachmilewitz	9.5 ± 2.4	8.8 ± 2.4	0.444
Colectomy rate	5 (29.4)	1(7.7)	0.196

No Significatiu

DAI= Disease Activity Index

3. No evidència que biològics (anti-TNF)
empitjorin la colitis per CMV

(De fet, al contrari)

Infliximab No Reactiva CMV

- Infecció Activa CMV **NO** progressa malaltia després de tractament amb infliximab. ^{1,2}
- Crohn Actiu i serologia + CMV (IgG) (n=42); Cap d'ells va tenir una PCR + CMV quan es tractaren amb infliximab durant 14s.²

Explicació patogènica

- TNF ha estat identificat com un activador de la infecció
- (IFX) podria promoure la latència viral reduint els nivells d'aquesta citocina [1,2].
- Aquest fet suggereix que IFX es pot emprar amb seguretat en pacients amb colitis ulcerosa en brot i reactivació.
- Japó: Alguns casos de CU refractària al tacrolimus amb CMV van tenir un curs desfavorable després de tractament amb IFX [3]

1. Adler et al. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 200-206

2. Lavagna et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:896-902.

3- Nakase et al *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 510-511

4. Si biològics empitjoressin infecció CMV sabent que la presència de CMV és comuna caldria pensar que ens el trobaríem més sovint en colectomies o colitis refractàries

CMV a peces de colectomia

Itàlia¹: Cohorts proctocolectomitzats CU de 77 pacients

- 21% (16) eren CMV (+) a la peça
- 15/55 CM + (30%) en CU cortico-resistent
- **CAP** dels pacients havia requerit d'antivirals en el seguiment

• Japó²: Cohort de proctocolectomitzats per CU de 126 pacients

- Només 11% (14) eren CMV (+) a IHQ

Proposta algoritme

