

©Borgis

\*Aleksandra Nowakowska, Jarosław Kierkuś

# Infekcja CMV we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego – przegląd literatury

## CMV infection in ulcerative colitis – literature review

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Marek Woynarowski

### Słowa kluczowe

nieswoiste choroby zapalne jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, cytomegalowirus, reakcja łańcuchowej polimerazy

### Keywords

inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, cytomegalovirus, polymerase chain reaction

### Konflikt interesów

#### Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

### Adres/address:

\*Aleksandra Nowakowska  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”  
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa  
tel. +48 (22) 815-73-84  
a.janek@ipczd.pl

### Streszczenie

Nieswoiste choroby zapalne jelit to grupa przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego o niewyjaśnionej etiologii. W ich skład wchodzi: wrzodziejące zapalenie jelit, choroba Leśniowskiego-Crohna oraz niespecyficzna choroba zapalna jelit. Pacjenci z tymi chorobami są wysoce narażeni na infekcje, w tym na zakażenie cytomegalowirusem. Mimo że etiologia nieswoistych chorób zapalnych jelit jest nadal nieznana, liczne badania sugerują, że zakażenia wirusowe są związane z wystąpieniem oraz zaostrzeniem wyżej wymienionych chorób, wpływają również na gorsze rokowanie u osób dorosłych. Wiąże się to z większym ryzykiem sterydooporności oraz kolektomii. Diagnostyka zakażenia u osób chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego opiera się na wykryciu DNA wirusa w badaniach histopatologicznych za pomocą barwienia hematoksyliną i eozyną, immunohistochemicznie oraz za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy. Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest zależne od ciężkości choroby. Składają się na nie: preparaty kwasu 5-aminosalicylowego, sterydy działające miejscowo i systemowo, cyklosporyna oraz leczenie biologiczne. W razie obecnej infekcji CMV leczenie choroby podstawowej należy połączyć z leczeniem przeciwwirusowym gancyklowirem. Brakuje badań pokazujących częstość zakażenia CMV oraz jego wpływ na przebieg *colitis ulcerosa* u dzieci.

### Summary

Inflammatory bowel disease is a group of chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract with unknown etiology. They include ulcerative colitis, Crohn's disease and non-specific inflammatory bowel disease. Patients suffering from these diseases are highly exposed to infections, including CMV infection. Despite their still unknown etiology studies suggest that viral infections are connected with its exacerbation and worse prognosis as well among adults. It is associated with a higher risk of steroid resistance and colectomy. Diagnosis of cytomegalovirus infections among adult with ulcerative colitis is based on histopathological examination with hematoxylin eosin staining, immunohistochemistry or polymerase chain reaction. Management of ulcerative colitis depends on severity of the disease. It consists of 5-aminosalicylic acid compounds, local and systemic steroids, cyclosporine and biologic treatment. In case of an acute CMV infection among adults the treatment of the primary disease should be connected with antiviral therapy. There are no studies of the frequency of CMV infections in CU among children and its influence on the progress of the disease.

### WSTĘP

Nieswoiste choroby zapalne jelit to grupa przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego o niewyjaśnionej etiologii. W ich skład wchodzi: wrzodziejące zapalenie jelit (łac. *colitis ulcerosa* – CU), choroba Leśniowskiego-Crohna oraz niespecyficzna

choroba zapalna jelit. Głównymi objawami choroby pochodzącymi z układu pokarmowego są: bóle brzucha, długotrwałe biegunki lub zaparcia, krew lub śluz w stolcu, osłabienie, utrata masy ciała, aftowe zapalenie jamy ustnej. Objawy pozajelitowe obejmują: zapalenie stawów, zapalenie skóry oraz zapalenie tkanek oka.

Choroba charakteryzuje się występowaniem zaostrzeń i okresów remisji o różnym okresie trwania.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego najczęściej obejmuje końcową (lewą) część jelita grubego – odbytnicę, esicę, okrężnicę zstępującą, zagięcie śledzionowe. Rządziej zajmuje całe jelito grube, aż do zastawki krętniczo-kątniczej. Jedynym objawem może być tzw. *backwash ileitis*, występujący w momencie zajęcia jelita grubego na całej długości (*pancolitis*) wraz z zastawką krętniczo-kątniczą, która staje się niewydolna i przepuszcza mediatory procesu zapalnego w kierunku końcowych odcinków jelita krętego (1).

Cytomegalowirus (ang. *cytomegalovirus* – CMV) jest członkiem rodziny wirusów *Herpes*, do której należą również wirusy *Herpes simplex* 1 i 2, ospy wietrznej-półpaśca, Epsteina-Barr. Wszystkie te wirusy posiadają zdolność do pozostawania w organizmie w stanie latentnym przez bardzo długi czas (2).

Początkowe zakażenie CMV, które może dawać niewiele objawów, zazwyczaj pociąga za sobą przedłużone, bezobjawowe zakażenie, w czasie którego wirus przebywa w komórkach, nie czyniąc wykrywalnych uszkodzeń czy klinicznych symptomów choroby. Poważne osłabienie układu immunologicznego organizmu przez stosowane leki lub choroby może reaktywować wirusa ze stanu latentnego lub uśpionego (3).

Cytomegalowirus może się rozprzestrzeniać w płynach ciała każdej poprzednio zakażonej osoby i stąd można go znaleźć w moczu, ślinie, spermie, łzach, krwi i mleku kobiecym. Rozprzestrzenianie się wirusa może mieć miejsce z przerwami, bez jakichkolwiek wykrywalnych oznak i bez występujących objawów.

Pacjenci z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit są wysoce narażeni na infekcje CMV, ze względu na częste leczenie lekami immunosupresyjnymi. Pomimo że etiologia nieswoistych chorób zapalnych jelit jest nadal nieznaną, liczne badania sugerują, że zakażenia wirusowe są związane z wystąpieniem, jak również zaostrzeniem ww. chorób wraz z gorszym rokowaniem.

## EPIDEMIOLOGIA

Epidemiologia zachorowań na wrzodzące zapalenie jelit o początku w wieku dziecięcym sięga 15-20% pacjentów we wszystkich kategoriach wiekowych i waha się od 1 do 4 na 100 000/rok w populacji północnoamerykańskiej i europejskiej (4).

Zmiany występujące we wrzodzącym zapaleniu jelit u dzieci mają rozległy zasięg w 60-80% przypadków, czyli dwa razy częściej niż u dorosłych. Ponieważ zasięg zmian ma wpływ na przebieg choroby, stwierdzono, że CU ma gorszy przebieg niż u dorosłych z 20-30% ryzykiem kolektomii w ciągu 10 lat od rozpoznania w porównaniu z ryzykiem 20% u dorosłych (5).

Częstość występowania zakażeniem wirusem CMV, stwierdzona za pomocą stężenia swoistych przeciwciał, wynosi ok. 70% u ludzi dorosłych (6) i 28% u dzieci (7). Częstość zakażeń CMV u dorosłych chorujących

na wrzodzące zapalenie jelit waha się od 5 do 13,5% w różnych badaniach (8-10). Nie znaleziono badań dotyczących zakażenia CMV u dzieci chorujących na wrzodzące zapalenie jelita grubego.

## DIAGNOSTYKA

Latentne lub subkliniczne zakażenie wirusem CMV jest częste w dorosłej populacji. Surowicze przeciwciała anty-CMV w klasie IgG mają wysoką czułość i swoistość dla przebytej infekcji, a w klasie IgM dla ostrego zakażenia, ale są mało związane z aktywnym zapaleniem jelit powiązanych z CMV (11).

Wirus CMV występujący w jelicie może być wykryty w badaniach histopatologicznych za pomocą barwienia hematoksylina i eozyną, immunohistochemicznie oraz za pomocą PCR (12). Każdy z nich może być użyty do badania ilościowego wirusii.

Barwienie hematoksylina i eozyną pokazuje inkrustacje typowe dla CMV, tzw. oko sowy. Mimo że ta metoda jest wysoce swoista (92-100%), jej czułość waha się między 10-87%, powodując w rezultacie ujemne wyniki biopsji. Jednakże swoistość ta może być zwiększona do 78-93% przy pomocy reakcji immunohistochemicznej.

Jakościowe, jak i ilościowe oznaczenie CMV DNA w badaniu PCR przeprowadzonym na tkance jelita jest wysoce swoiste (93-98,7%) i wysoce czułe (92-96,7%) (13). Można za jego pomocą stwierdzić obecność wirusa w tkance oraz ilość jego kopii, ale nadal nie został określony punkt odcięcia. Dotychczasowe badania sugerują, że ilość CMV DNA > 250 kopii w aktywnej postaci CU ma związek ze sterydoopornością u dorosłych (3).

## LECZENIE

Celem leczenia wrzodzącego zapalenia jelit jest remisja kliniczna i endoskopowa choroby. Wybór sposobu leczenia u osób dorosłych zależy zarówno od ciężkości, jak i zasięgu choroby, ale ponieważ u dzieci rzadko występuje postać obejmująca tylko odcinek dystalny, leczenie pediatryczne jest uzależnione od natężenia choroby. Związki 5-ASA są uznawane za leki pierwszego rzutu we wprowadzaniu w remisję oraz jej utrzymanie w łagodnej do umiarkowanej postaci choroby.

Pacjenci niereagujący na leczenie preparatami 5-ASA oraz z ciężką postacią choroby powinni w pierwszym rzucie być leczeni sterydami – w zależności od natężenia choroby stosuje się miejscowo działający Budezonid MMX i sterydy systemowe. W przypadku działań niepożądanych możliwe jest zastosowanie alternatywnej terapii cyklosporyną. U chorych sterydozależnych bądź sterydoopornych stosuje się terapię indukcyjną i podtrzymującą lekami anty-TNF, takimi jak: infliksymab, adalimumab, wedolizumab bądź antagonistą kwasu foliowego (metotreksatem) w połączeniu z thiopurynami. Ostatecznym leczeniem wrzodzącego zapalenia jelit jest kolektomia (14). Jest ona wymagana u 4% pacjentów

pediatrycznych w trakcie pierwszego roku leczenia, w przeciwieństwie do pacjentów dorosłych, gdzie ta liczba wynosi 29% (15).

Do leczenia zakażenia CMV w Polsce jedynym zarejestrowanym lekiem jest gancyklowir. Jest on nukleozydowym analogiem działającym poprzez hamowanie polimerazy DNA wirusa. Stosowany jest w iniekcjach dożylnych, w dawce 2 razy 5 mg/kg/dobę przez 2-3 tygodnie. Dopuszcza się po kilku dniach zmianę na leczenie doustne walgancyklowirem. Leczenie gancyklowirem jest obciążone często występującymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: neutropenia, trombocytopenia czy hipotensja. W przypadku braku odpowiedzi na lek bądź wystąpienia działań niepożądanych lekiem drugiego wyboru jest foskarnet (niezarejestrowany w Polsce) (16). Jest to inhibitor polimerazy DNA działający na wszystkie wirusy *Herpes*. Stosuje się go dożylnie w dawce 90 mg/kg 2 razy dziennie przez 2-3 tygodnie. Jego działanie niepożądane obejmuje: niewydolność nerek, anemię czy objawy z centralnego układu nerwowego.

### TRUDNOŚCI LECZNICZE

Pierwszą trudnością w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest sterydozależność. Oznacza ona, że pomimo uzyskania odpowiedzi klinicznej na początkowe leczenie, niemożliwe jest utrzymanie remisji klinicznej po odstawieniu leków. Sterydozależność została stwierdzona u 45% dzieci wymagających sterydoterapii przy diagnozie, czyli więcej niż u dorosłych (17, 18).

By uniknąć sterydozależności, stosuje się różne metody, takie jak terapie łączone ze związkami 5-ASA czy thiopurynami.

Sterydooporność oznacza brak odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami stosowanymi w odpowiedniej dawce. Dotyczy to około 21% dzieci w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia (19).

U osób dorosłych sterydooporność oraz cięższy przebieg łączą się z zakażeniem CMV. Częstość stwierdzenia zakażenia CMV w przypadku pacjentów sterydozależnych waha się, w zależności od wybranej metody oznaczenia, od 0 do 42% (20).

Drugim problemem związanym z zakażeniem CMV jest powiązanie z częstością niezbędnych kolektomii. Badania pokazują, że u osób z 5 lub więcej komórkami CMV w bioptacie z kolonoskopii istnieje zwiększone ryzyko usunięcia części jelita. Pomocne w oszacowaniu prawdopodobieństwa zastosowania kolektomii może być oznaczenie CMV DNA w badaniu PCR z krwi (21). Nie można jednak określić wpływu zakażenia CMV na częstość leczenia operacyjnego u dzieci ze względu na brak badań.

### PODSUMOWANIE

U dorosłych zaleca się, by brać pod uwagę zakażenie CMV w przypadkach umiarkowanego bądź ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelit. W szczególności odnosi się to do pacjentów niereagujących na leczenie pierwszego rzutu pod postacią glikokortykosterydów bądź leczenie drugiego rzutu za pomocą immunosupresantów. Rozpoznanie wymaga potwierdzonego zakażenia w tkance jelita za pomocą barwienia hematoksyliną i eozyną wraz z barwieniem immunohistochemicznym i/lub CMV DNA PCR. Do leczenia należy włączyć gancyklowir. Leczenie choroby podstawowej należy stosować łącznie z leczeniem przeciwwirusowym.

Brakuje badań stwierdzających zarówno częstość zakażenia CMV, jak i jego korelację z ciężkością CU oraz sterydoopornością u dzieci.

Wskazane byłoby przeprowadzenie badań stwierdzających korelację zaostrzenia choroby z infekcją CMV.

### PIŚMIENNICTWO

- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al.: Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (suppl. A): 5A-36A.
- Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D: The human cytomegalovirus. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 269-297.
- Roblin X, Pillet S, Oussalah A et al.: Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(11): 2001-2008.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P et al.: Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 423-439.
- Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE et al.: Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1114-1122.
- Lockwood MR, Liddle J, Kitsanta P: Cytomegalovirus colitis – an unusual cause for diarrhoea in an elderly woman. *Age Ageing* 2006; 35: 198-200.
- White NH, Yow MD, Demmler GJ et al.: Prevalence of cytomegalovirus antibody in subjects between the ages of 6 and 22 years. *J Infect Dis* 1989; 159(6): 1013-1017.
- Kim JJ, Simpson N, Klipfel N et al.: Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1059-1065.
- Domenech E, Vega R, Ojanguren I et al.: Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1373-1379.
- Kambham N, Vij R, Cartwright CA, Longacre T: Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 365-373.
- Garrido E, Carrera E, Manzano R, Lopez-Sanroman A: Clinical significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 17-25.
- Domenech E, Vega R, Ojanguren I et al.: Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1373-1379.
- Beaugerie L, Cywiner-Golenz C, Monfort L et al.: Definition and diagnosis of cytomegalovirus colitis in patients infected by human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 1997; 14: 423-429.
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al.: European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11(7): 769-784.

15. Turner D, Levine A, Escher JC et al.: European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition: Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(3): 340-361.
16. Rahier JF, Magro F, Abreu C et al.: European evidence based consensus in the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 47-91.
17. Jakobsen C, Bartek J Jr, Wewer V et al.: Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1217-1224.
18. Hyams J, Markowitz J, Lerer T et al.: The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1118-1123.
19. Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK et al.: A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(12): 1093-1100.
20. Pietrzak AM: Zaostrzenie nieswoistych chorób zapalnych jelit spowodowane infekcją *Clostridium difficile* lub wirusem cytomegalii. *Gastroenterol Klin* 2012; 4(3): 89-97.
21. Zagórowicz E, Bugajski M, Wieszczy P et al.: Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis is related to severe inflammation and a high count of cytomegalovirus-positive cells in biopsy is a risk factor for colectomy. *J Crohns Colitis* 2016; 10(10): 1205-1211.

otrzymano/received: 05.10.2017  
zaakceptowano/accepted: 25.10.2017