

# Ülseratif Koliti Olan Bir Hastada Sitomegalovirus Koliti

## *Cytomegalovirus Colitis in a Patient With Ulcerative Colitis*

Özlem Akdoğan<sup>1</sup> , Derya Yapar<sup>1</sup> , Tolga Düzenli<sup>2</sup> , Gülcan Kaplan<sup>1</sup> , Pınar Tunçel-Öztürk<sup>1</sup> , Tuğba Özçerezci<sup>3</sup> , Aysel Kocagül-Çelikbaş<sup>1</sup> , Nurcan Baykam<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Çorum, Türkiye

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Çorum, Türkiye

<sup>3</sup>Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

### Özet

Sitomegalovirus (CMV), immünoşüpre bireylerde, gastrointestinal sistem de dahil olmak üzere ağır, kalıcı ve yaşamı tehdit eden hastalıklara neden olabilir. Yedi yıldan beri ülseratif kolit tanısıyla Gastroenteroloji Polikliniği'nde takip edilen 71 yaşında kadın hastanın, karın ağrısı ve kanlı ishal şikayetlerinin alevlenmesi nedeniyle yapılan kolonoskopisinde yer yer mukoza ülserasyonları ve psödopolipler gözlemlendi. Histomorfolojik bulgular CMV kolitiyle uyumluydu. İmmünohistokimyasal boyamada CMV antijen-pozitif hücreler görüldü. Polimeraz zincir reaksiyonu testiyle CMV DNA doku biyopsi örneklerinde 257 000 kopya/mg, serumda ise 137 kopya/ml olarak saptandı. Bir ay süreyle gansiklovir 2x5 mg/kg İV uygulandıktan sonra serumda ve doku biyopsisi örneklerinde CMV DNA sonuçlarının negatifleştiği saptandı. Klinik tablosu kısmi bir düzelme gösteren hasta, tedavisi üç aya tamamlanmak üzere oral valgansiklovire geçilerek taburcu edildi. Başlanan tedaviye devam etmemesi üzerine, hasta üç ay sonra yineleyen karın ağrısı ve kanlı ishal şikayetleriyle yeniden yatırıldı. Kolon biyopsisi materyalinde CMV DNA 814 kopya/mg bulunması üzerine başlanan metilprednizolon ve gansiklovir tedavisine yanıt alınamayınca, tedavi rejimine infliksimab da eklendi. Bu tedaviyle hastanın doku ve serum CMV DNA negatif oldu ve klinik tablosunda düzelme oldu. Gansiklovir kesilerek hasta IFX tedavisine devam edilmek üzere taburcu edildi. Hastanın altı aylık takibinde yeni bir atak gelişmedi. Bu olgu da göstermektedir ki, ülseratif kolit hastalarında, benzer bulguları olabilen CMV koliti akılda bulundurulması bir fırsatçı enfeksiyondur.

*Klimik Dergisi 2020; 33(3): 320-3.*

**Anahtar Sözcükler:** İnfliksimab, sitomegalovirus, ülseratif kolit.

### Abstract

Cytomegalovirus (CMV) can cause severe, persistent, and even life-threatening diseases also affecting the gastrointestinal system in immunosuppressed individuals. Focal mucosal ulcerations and pseudopolyps were observed in the colonoscopy performed because of exacerbation of abdominal pain and bloody stools in a 71-year-old female followed by Gastroenterology Outpatient Clinic with ulcerative colitis for 7 years. Histomorphologic findings were compatible with ulcerative colitis. CMV antigen-positive cells were detected in immunohistochemistry studies. CMV DNA detected as 257 000 copy/mg in tissue biopsy, and 137 copy/ml in serum using polymerase chain reaction test. After a one-month treatment of ganciclovir 2.5 mg/kg IV, CMV DNA was negative in tissue and serum. She was discharged with partial improvement to complete oral valganciclovir in three months. Because of the incompatibility to the therapy, she was hospitalized three months later, with complaints of recurring abdominal pain and bloody stools. Colonic biopsy revealed CMV DNA 814 copy/mg, and methyprednisolone and ganciclovir were started. Infliximab (IFX) was added because of no response to the treatment. With this regimen, when the patient's tissue and serum CMV DNA became negative and her clinic picture improved, ganciclovir treatment was stopped, and she was discharged to continue the IFX treatment. During her 6-month of follow up, no new attack was developed. This case also shows that in patients with ulcerative colitis CMV colitis should be kept in mind that it has similar findings with ulcerative colitis as an opportunistic infection.

*Klimik Dergisi 2020; 33(3): 320-3.*

**Key Words:** Cytomegalovirus, infliximab, ulcerative colitis.

**ORCID iDs of the authors:** Ö.A. 0000-0003-2969-474X; D.Y. 0000-0003-3566-9751; T.D. 0000-0002-6279-1018; G.K. 0000-0002-1493-7983; P.T.Ö. 0000-0003-1106-0546; T.Ö. 0000-0003-1439-8518; A.K.Ç. 0000-0002-7448-5210; N.B. 0000-0002-2398-8686

**Cite this article as:** Akdoğan Ö, Yapar D, Düzenli T, et al. [Cytomegalovirus colitis in a patient with ulcerative colitis]. *Klimik Derg.* 2020; 33(3): 230-3. Turkish.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Özlem Akdoğan, Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Çorum, Türkiye  
E-posta / E-mail: akdoganozlem@hotmail.com

(Geliş / Received: 6 Temmuz / July 2020; Kabul / Accepted: 30 Kasım / November 2020)

DOI: 10.5152/kd.2020.64

## Giriş

Sitomegalovirus (CMV) *Herpesviridae* ailesinden çift sarmallı bir DNA virusudur. Kırk yaş üzeri bireylerin yarısından fazlasının yaşamlarının bir döneminde CMV ile enfekte olduğu bildirilmektedir. İmmün sistemi sağlıklı olan kişilerde CMV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyirlidir. Semptomatik olgularda ateş, boğaz ağrısı ve lenfadenopatilerle seyreden enfeksiyöz mononükleoz sendromu benzeri hafif bir klinik tablo oluşturur. Ancak immünosüpresyon durumunda ağır, kalıcı, hatta yaşamı tehdit eden hastalıklara neden olabilir. İmmünsüpresyonun düzeyine göre pnömoni, özofajit, kolit, pankreatit, hepatit, retinit, myokardit ve ensefalit gibi tablolara yol açabilir (1,2).

Ülseratif kolit ise ülserlerle seyreden inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Karın ağrısı, ishal ve rektal kanamayla seyreder. Ülseratif kolit tanısıyla takip edilen hastalar hastalığın tedavisinde kullanılan immünosüpresif ajanlar nedeniyle CMV enfeksiyonu açısından risk altındadır. Ülseratif kolit tedavisinde sık kullanılan kortikosteroidler, tek başlarına CMV reaktivasyonuna neden olmaz; ancak azatioprin, siklosporin ve takrolimus gibi diğer ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki oluşturarak CMV replikasyonunu artırabilirler. CMV koliti, bu hastalarda ülseratif kolit ataklarıyla karışabilen ve ülseratif kolit tedavisine yanıt vermeyen ataklarla ortaya çıkmaktadır. Eğer akla gelmezse ve tedavi edilmezse fatal olarak sonuçlanabilir (3-6). Bu sunumda ülseratif kolit nedeniyle takip edilen bir hastada gelişen CMV koliti sunulmuş; tanı ve tedavisi irdelenmiştir.

## Olgu

Yedi yıldır ülseratif kolit nedeniyle takip edilen 71 yaşında kadın hasta, karın ağrısı, subfebril ateş ve kanlı ishal şikayetleriyle başvurdu. Azatioprin, 5-aminosalisilik asid ve prednizolon kullandığı öğrenildi. Dışkıının direkt mikroskopisinde bol eritrosit ve nadir lökosit gözlendi. Parazit ve parazit yumurtası saptanmadı. Dışkıda amip antijen testi ve kanda *Entamoeba histolytica* indirekt hemaglutinasyon testi negatif olarak saptandı. Dışkı kültüründe patojen bakteri üremedi. Verilen ülseratif kolite yönelik tedavilere karşın şikayetleri sürdü. Kolonoskopide splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum mukozası hiperemik ve granüler yapıdaydı; haustralar silinmiş, vaskülarite kaybolmuştu. Yer yer ülserasyon ve psö-dopolipler gözlendi. İnen kolon ve rektumdan alınan biyopsi örneklerinin ışık mikroskopisinde lamina propria'da karışık tipte iltihabi hücre infiltrasyonu, kriptit, belirgin nükleer iri-

leşme gösteren ve intranükleer yerleşimli inklüzyon cisimciği (baykuş gözü) içeren hücreler izlendi. Histomorfolojik bulgular CMV kolitiyle uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 1). İmmünohistokimyasal boyamada CMV antijen-pozitif hücreler görüldü (Resim 2).

CMV DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)'yla doku biyopsi örneklerinde 257 000 kopya/mg, serumda ise 137 kopya/ml olarak saptandı.

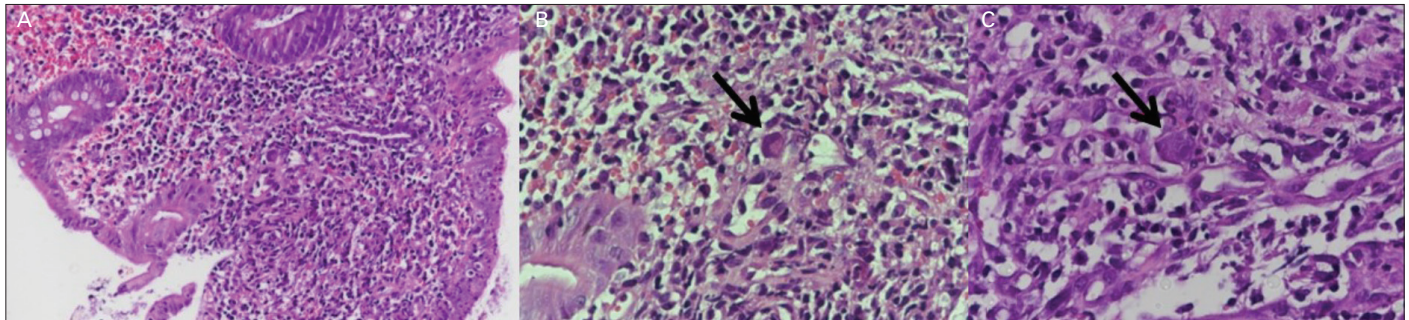
Hasta CMV koliti tanısıyla Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne yatırıldı. Almakta olduğu ülseratif kolit tedavisine (azatioprin, 5-aminosalisilik asid, metilprednizolon) ek olarak gansiklovir 2x5 mg/kg İV başlandı. Yaklaşık bir ay parenteral tedavi verilen hastanın kolonoskopisi tekrarlanarak kontrol biyopsi örnekleri alındı. Serumda ve doku biyopsisi örneklerinde PZR ile CMV DNA negatif olarak saptandı. Biyopsi örneklerinin immünohistokimyasal incelemesinde CMV ile uyumlu boyanma izlenmedi. Karın ağrısı ve kanlı ishal gerileyen ancak tamamen düzelmeyen hasta, antiviral tedavisi üç aya tamamlanmak üzere, oral valgansiklovire geçilerek taburcu edildi.

Tedaviye devam etmeyen hasta, üç ay sonra karın ağrısı ve kanlı ishal şikayetlerinin artması nedeniyle tekrar hospitalize edildi. Doku örneğinde CMV DNA 814 kopya/mg olarak saptanması üzerine hastaya yeniden gansiklovir başlandı. Ayrıca metilprednizolon 1x40 mg İV olarak verilen hastanın şikayetlerinde gerileme olmaması nedeniyle, tedavisine infliksimab (IFX) eklendi. Gansiklovir, metilprednizolon ve IFX tedavisine devam edilen hastanın doku ve serum örneklerinde CMV DNA negatifleşti. Klinik tablonun düzelmesi üzerine gansiklovir tedavisi kesilerek hasta IFX tedavisine devam edilmek üzere taburcu edildi. Hastanın altı aylık takibinde yeni bir atak gelişmedi.

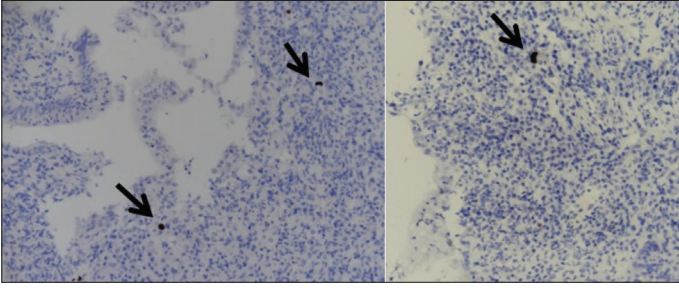
## İrdeleme

Ülseratif kolit, etyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış bir inflamatuvar hastalıktır. Hastalığın önde gelen belirtileri karın ağrısı, kanlı ishal ve rektal kanamadır (3,5). Şiddetli vakalarda kilo kaybı, takikardi, ateş, anemi ve karında distansiyon gibi semptomlar görülebilir. Hastalığın tedavisi hastalık aktivite şiddeti skorlamasına göre lokal veya sistemik olarak planlanır (5).

Ülseratif kolitte hastalığın aktivasyonunu ve şiddetini azaltmak için tedavide steroidler, azatioprin, siklosporin ve takrolimus gibi immünosüpresif ajanlar kullanılır. İmmünosüpresyon ise kronik viral enfeksiyonları tetikler (5-9). Olgu-



**Resim 1.** Hematoksilin-eozinle boyanmış kolon biyopsisi mikroskopisi. **A.** Lamina propria'da belirgin karışık tipte iltihabi hücre infiltrasyonu ve kriptit (200x). **B ve C.** Sitomegalovirus inklüzyon cisimciği (400x).



**Resim 2.** Sitomegalovirus (CMV) için yapılan immünohistokimyasal boyamada CMV antijen-pozitif hücreler (200x).

muza olduğu gibi ülseratif kolit nedeniyle immüno-supresif tedavi alan hastalarda CMV koliti görülebildiğini bildiren olgu sunumları mevcuttur. Orta ve ciddi ülseratif kolitli hastalarda CMV enfeksiyonu prevalansı kullanılan tanı yöntemlerine (serolojik ve histolojik testler) göre %16-34 arasında değişkenlik göstermektedir (9).

CMV lezyonları gastrointestinal kanal boyunca oral kaviteden rektuma kadar uzanır; en sık kolon tutulumu olduğu bildirilmektedir. Enfeksiyon, primer enfeksiyon veya latent virusun reaktivasyonu şeklinde gerçekleşmektedir (9,10).

Klinik bulguların benzerliği nedeniyle akla gelmezse ve araştırılmazsa CMV koliti kolaylıkla gözden kaçırılabilir. Kolonu tutan CMV enfeksiyonu, ülseratif kolit semptomlarını şiddetlendirerek toksik megakolon, kolon perforasyonu ve ölüm insidansında artışa neden olabilir (4). Bu nedenle erken tanı ve tedavi önem arz etmektedir. Rutin tedaviye yanıt vermeyen ülseratif kolit olgularında CMV enfeksiyonu varlığı araştırılmalıdır.

Kanda CMV antikoru pozitifliği saptanmasının tanıda bir değeri yoktur. Ancak bireylerin CMV ile karşılaştığını göstermesi ve hastalığı akla getirmesi açısından önem taşır. Tanı için kan ve doku örneklerinde PZR ile CMV DNA pozitifliğinin gösterilmesi gerekir. Ancak tek başına kanda CMV DNA pozitifliğinin saptanması CMV koliti tanısı koydurmaz. CMV kolitinin tanısı için sunulan olguda da olduğu gibi mukoza biyopsisi örneklerinde immünohistokimyasal boyama ile intranükleer inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi ve PZR ile CMV DNA saptanması gerekmektedir (10,11).

İmmünokompetan bireylerde primer CMV enfeksiyonunun tedavisinde antiviral tedavilerden önce semptomatik tedavi önerilmektedir. CMV'ye bağlı ciddi enfeksiyon riskinin düşük olması nedeniyle genellikle hedefe yönelik tedavinin ertelenmesi eğilimi ağır basar. Ülseratif kolitli hastalarda hafif seyirli CMV kolitinin antiviral ajan kullanılmadan da tedavi edildiği, antiviral tedavi kararının hastalığın şiddetine, klinik tablonun ağırlığına ve immüno-supresyonun derecesine göre verilmesi gerektiği bildirilmektedir. Ancak bu tutum immüno-suprese bireylerde hastalığın ilerlemesine, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir (12).

Rehberler de CMV kolitinin tedavisinde İV gansiklovir kullanımını önermektedir. CMV koliti tanısı konan ülseratif kolitli hastalarda gansiklovir kullanımının cerrahi tedavi gereksinimini ve mortaliteyi belirgin oranda azalttığı görülmektedir. Doku örneğinde CMV viral yükü >250 kopya/mg olan olgularda başlanan antiviral tedavinin klinik remisyona olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir (13). Olgumuzun viral yükünün

olduğu yüksek ve aldığı ülseratif kolit tedavisine yanıtız olması nedeniyle, bu ilaçlara ek olarak gansiklovir de başlandı. Olgumuzda İV gansiklovir tedavisine yanıt alındı ancak tedavi uyumsuzluğu nedeniyle daha ağır bir klinik tabloyla tekrar hospitalize edildi. İkinci yatışı sırasında antiviral tedaviyle beklenen yanıt elde edilemedi. Hastamızın metilprednizolon ve gansiklovir tedavisine İFX eklenmesiyle tedavi yanıtı elde edildi.

Steroide dirençli ülseratif kolit tedavisinde etkili olduğu gösterilen İFX, dokudaki TNF- $\alpha$  konsantrasyonunu düşürerek inflamasyonu azaltmaktadır. Bu ajanın dokuda CMV replikasyonunu azaltıp CMV koliti riskini düşürdüğü, bu nedenle CMV koliti saptanan olgularda antiviral tedaviye İFX eklenmesinin tedavi yanıtını arttırdığı bildirilmektedir (8,12,14). Criscuoli ve arkadaşları (15) kolonda CMV enfeksiyonu olan iki vakada İFX tedavisi sonrası CMV enfeksiyonunun immünohistokimyasal boyamalarla tespit edilemediğini göstermiştir. Sunulan olgumuzda da metilprednizolon ve gansiklovir tedavisine İFX eklenmesiyle tedavi yanıtı elde edildi.

CMV, immün yetmezliği olan hastalarda gastrointestinal sistemde enfeksiyona yol açabilen fırsatçı bir virustur. Ülseratif kolitle benzer bulgulara sebep olması nedeniyle düzeltilmeyen kolit ataklarında CMV koliti de akla gelmesi gereken önemli bir fırsatçı enfeksiyondur. Bu olgu sunumuyla, ülseratif kolit tanılı hastalardaki CMV kolitinin tedavisinde ülseratif kolit tedavilerine ek olarak verilen gansiklovire yanıt alınmazsa, infliksimabın da bir alternatif olabileceğini vurgulamak istedik.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

#### Kaynaklar

- Shieh AC, Guler E, Tirumani SH, Dumot J, Ramaiya NH. Clinical, imaging, endoscopic findings, and management of patients with CMV colitis: A single-institute experience. *Emerg Radiol.* 2020; 27(3): 277-84. [Crossref]
- Le PH, Lin WR, Kuo CJ, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus colitis: A 15-year experience from a tertiary reference center. *Ther Clin Risk Manag.* 2017; 13: 1585-93. [Crossref]
- Maeda T, Sakai H, Ozawa N, et al. Acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient with ulcerative colitis: A case report. *Exp Ther Med.* 2019; 18(3): 2271-7. [Crossref]
- Cooper HS, Raffensperger EC, Jonas L, Fitts WT Jr. Cytomegalovirus inclusions in patients with ulcerative colitis and toxic dilation requiring colonic resection. *Gastroenterology.* 1977; 72(6): 1253-6. [Crossref]
- Park SC, Jeon YM, Jeon YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med.* 2017; 32(3): 383-92. [Crossref]
- Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009; 3(2): 47-91. [Crossref]
- Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(12): 2857-65. [Crossref]
- Pillet S, Jarlot C, Courault M, et al. Infliximab does not worsen outcomes during flare-ups associated with cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(7): 1580-6. [Crossref]

9. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, *et al.* Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol.* 2004; 53(Pt. 11): 1155-60. [\[Crossref\]](#)
10. Wada Y, Matsui T, Matake H, *et al.* Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: A prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum.* 2003; 46(Suppl. 10): S59-S65.
11. Nahar S, Iraha A, Hokama A, *et al.* Evaluation of a multiplex PCR assay for detection of cytomegalovirus in stool samples from patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(44): 12667-75. [\[Crossref\]](#)
12. Pillet S, Pozzetto B, Roblin X. Cytomegalovirus and ulcerative colitis: Place of antiviral therapy. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(6): 2030-45. [\[Crossref\]](#)
13. 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): 2001-8. [\[Crossref\]](#)
14. Yokoyama Y, Yamakawa T, Hirano T, *et al.* Current diagnostic and therapeutic approaches to cytomegalovirus infections in ulcerative colitis patients based on clinical and basic research data. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(7): 2438. [\[Crossref\]](#)
15. Criscuoli V, Mocciano F, Orlando A, Rizzuto MR, Renda MC, Cottenone M. Cytomegalovirus disappearance after treatment for refractory ulcerative colitis in 2 patients treated with infliximab and 1 patient with leukapheresis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(6): 810-1. [\[Crossref\]](#)