

CMV ve İnflamatuvar Barsak Hastalığı

Dr. H. Şener Barut
Gaziosmanpaşa Üni. Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD

Olgu

başvuruyor

- 2 yıl önce öncesine kadar Ulseratif kolit tanısı konmuş ve 8 hafta remisyonunda imiş
- Günde 20 kez dışkılaması, ciddi karın ağrısı ve vücut ağırlığında 4 kg azalma var
- 8 haftadır günde 4.8 g enema mesalazine, steroid enema, azathioprine 120 mg ve yüksek doz prednizolon (40 mg) alıyor ama şikayetlerinde düzelme yok

Olgu (ülseratif kolit)

- Nabız: 92/dk
cushingoid , Kan basıncı: 142/65 mm Hg, ve

Olgu-ayırıcı tanı

refrakterdir

cevap verir. Bir kısmı

– prednizolona Steroid refrakter: 30 gün oral (veya 7-10 gün iv) yüksek doz cevap alınamaması

– düşük doz Steroid bağımlı: Steroid dozunu 10 mg/gün'ün altına

- Ayırıcı tanı

– Üçüncü derece kemik iliği

– Birlikte azathioprine hipermetilatörleri.
neoplazi sekonder patoloji olması (**Enfeksiyon**, iskemi, neoplazi)

Olgu-tedavi

- İv hidrokortizon
günde 4 kez 100 mg başlanıyor
- Beslenme düzenleniyor
 - 3 gün sonunda düzelme yok, 5. günde hala günde 8 kez ishal var
- Cerrahi konsültasyonu: kolektomi
- 5. gün histoloji sonucu: inklüzyon planlanıyor
cisimcikleri var
- ve CMV PCR ile yüksek viral yük
- İv valgansiklovir başlanıyor ve 48 saat içinde

Cytomegalovirus in Inflammatory Bowel Disease: Pathogen or Innocent Bystander?

Garrett Lawlor, MD* and Alan C. Moss, MD†

The role of cytomegalovirus (CMV) in exacerbations of inflammatory bowel disease (IBD) remains a topic of ongoing debate. Current data are conflicting as to whether CMV worsens inflammation in those with severe colitis, or is merely a surrogate marker for severe disease. The interpretation of existing results is limited by mostly small, retrospective studies, with varying definitions of disease severity and CMV disease. CMV colitis is rare in patients with Crohn's disease or mild-moderate ulcerative colitis. In patients with severe and/or steroid-refractory ulcerative colitis, local reactivation of CMV can be detected in actively inflamed colonic tissue in about 30% of cases. Where comparisons between CMV+ and CMV- steroid-refractory patients can be made, most, but not all, studies show no difference in outcomes according to CMV status. Treatment with antiviral therapy has allowed some patients with severe colitis to avoid colectomy despite poor response to conventional IBD therapies. This article reviews the

of "ulcerative colitis, debility and the therapeutic use of adrenal cortical steroids."¹ In the last 40 years this conundrum has become a recurrent topic in the inflammatory bowel disease (IBD) literature.

Historically, symptomatic CMV disease was typically seen in patients who were immunocompromised: in newborns, following solid organ transplantation, in patients with HIV, or patients on immunosuppressive medications.^{2,3} Numerous case series have also been reported of CMV detection in patients with severe IBD unresponsive to standard immunosuppressive therapy.^{4,5} This has generated interest as to whether CMV represents a contributing factor, or simply a surrogate marker of severe colitis. Herein we discuss the pathogenesis of CMV colitis, its role in IBD, and an approach to diagnosis and management.

CMV ve İnflamatuvar barsak hastalığı

- CMV, myeloid progenitör endotel hücreler, monositler ve – Kolon daki hücrelerinde latent kalır
- Reaktivasyonun enf en önemli nedenleri inflamasyon ve immünosupresyondur
- İBH: hem inflamasyon immunosupresif tedavi hem de uzun süreli lokal inflamasyon proinflamatuvar sonucu ortaya olduğu bir

CMV ve İBH-patogenez

- Hafif orta ve ağır CMV enfeksiyonu ilk kez 50 yıl önce
Lawlor
- Chron ()
çok TH1 ve TH17 yönündedir, bu yüzden İFN
gök TH1 gibi TH17 yönlü değildir, bu yüzden İFN
yoğundur

CMV tanımlar

- CMV enfeksiyonu \neq CMV hastalığı
- **CMV enfeksiyonu** \neq CMV hastalığı
örneğinde CMV'nin izolasyonu, proteinleri veya NA'nın saptanması (veya antikörlerinin pozitif olması)
- **gastrointestinal** organda virüsün gösterilmesi

Aşağıdakilerin

- **Endoskopiler** mukozal lezyonlar
- **GIS biyopsi örneğinde** (kültür, histopatoloji, İHK veya insitu hibridizasyon) CMV enfeksiyonunun gösterilmesi

sıklıkta görülür

- İnaktif ÜK olanlarda CMV koliti bulgusuna rastlanmıyor
- CMV İHK ile hastaların %6'sında görülürken PCR ile kolonda %60 oranında görülebiliyor

Histolojik Prevalans (Sager

Çalışma	Hasta özelliği		test
Kim ve ark	Yeni tanı UK	4.5% (3/65)	HE ve İHK
Leveque ve ark	İBH alevlenme	%10.4	Doku PCR
Kim ve ark	Akut İBH alevlenme	%8	İHK
	ÜK hastaları	%5	HE ve İHK
ve ark	yatanlar	%16,6	HE
	Ciddi ÜK	%13,8	HE ve İHK

Prevalans

- Domenech'in Steroid refrakter çalışmasında (dokuda HE ve İHK)
 - Steroide ÜK de %32
 - cevap verenlerde %0
- - Kontrol %0 Dimitriou ve arkının çalışmasında (barsak dokusunda PCR ile)
 - İBH hastalarında %32.9

Live ark, Is cytomegalovirus infection related to inflammatory bowel disease especially steroid resistant bowel disease A metaanalysis, Infection and Drug resist 2017

Table 1 Main characteristics of the studies included in the meta-analysis

Study	Source of cases	Study design type	Disease type	Definition of disease	Detection of HCMV	Case		Control	
						HCMV+	Total	HCMV+	Total
Rahbar et al, ⁹ 2003	Sweden	Case-control	UC and CD (IBD)	WHO	DNA	22	23	0	10
Wakefiels et al, ¹⁰ 1992	United Kingdom	Case-control	IBD	WHO	DNA	36	50	6	21
Verdonk et al, ⁹ 2006	The Netherlands	Case-control	IBD	WHO	pp65	12	31	17	53
Marszatek et al, ¹¹ 2011	Poland	Case-control	IBD	WHO	DNA	13	32	8	15
					IgG	9		5	
					IgM	0		0	
Nahar et al, ¹² 2015	Japan	Case-control	UC	WHO	DNA	26	71	6	188
Domenech et al, ¹³ 2008	Spain	Case-control	UC	WHO	IgG	66	94	19	25
Sipponen et al, ¹⁴ 2011	Finland	Case-control	IBD	WHO	pp65	64	79	6	15
Knosel et al, ¹⁵ 2009	Germany	Case-control	CD	WHO	DNA	2	56	0	10
Lavagna et al, ¹⁶ 2006	Italy	Case-control	UC	WHO	IE	1	24	0	20
					DNA	3			
Dimitroulia et al, ¹⁷ 2006	Greece	Case-control	IBD	WHO	pp65	10	85	0	42
					DNA	23		5	
Van Kruiningen et al, ¹⁸ 2007	USA	Case-control	CD	WHO	DNA	1	70	1	41
Kuwabara et al, ¹⁹ 2007	Japan	Case-control	IBD	WHO	IE	18	34	3	31
Yi et al, ¹ 2013	People's Republic of China	Case-control	IBD	WHO	DNA	190	226	173	290
					IgG	172		147	
					IgM	4		1	
Ciccocioppo et al, ²⁰ 2015	Italy	Case-control	IBD	WHO	IE	9	40	2	40
Ciccocioppo et al, ³⁴ 2016	Italy	Case-control	IBD	WHO	IE	51	64	7	25
Criscuoli et al, ²¹ 2015	Italy	Case-control	UC	WHO	DNA	11	24	2	24
					Pp65	8		2	
Taherkhani et al, ²² 2015	Iran	Case-control	UC	WHO	DNA	12	98	0	67
Thörn et al, ²³ 2016	Sweden	Case-control	IBD	WHO	IgM	14	67	1	34
					DNA	12		0	

Abbreviations: CD, Crohn's disease; HCMV, human cytomegalovirus; IBD, inflammatory bowel disease; IE, immediate-early; UC, ulcerative colitis; WHO, World Health

Lv ve ark,

- 1,218 IBH hastası ve 972 sağlıklı
- 19 çalışma
- 1,218 IBH hastası ve 972 sağlıklı için anti-CMV

IgM, IgG,

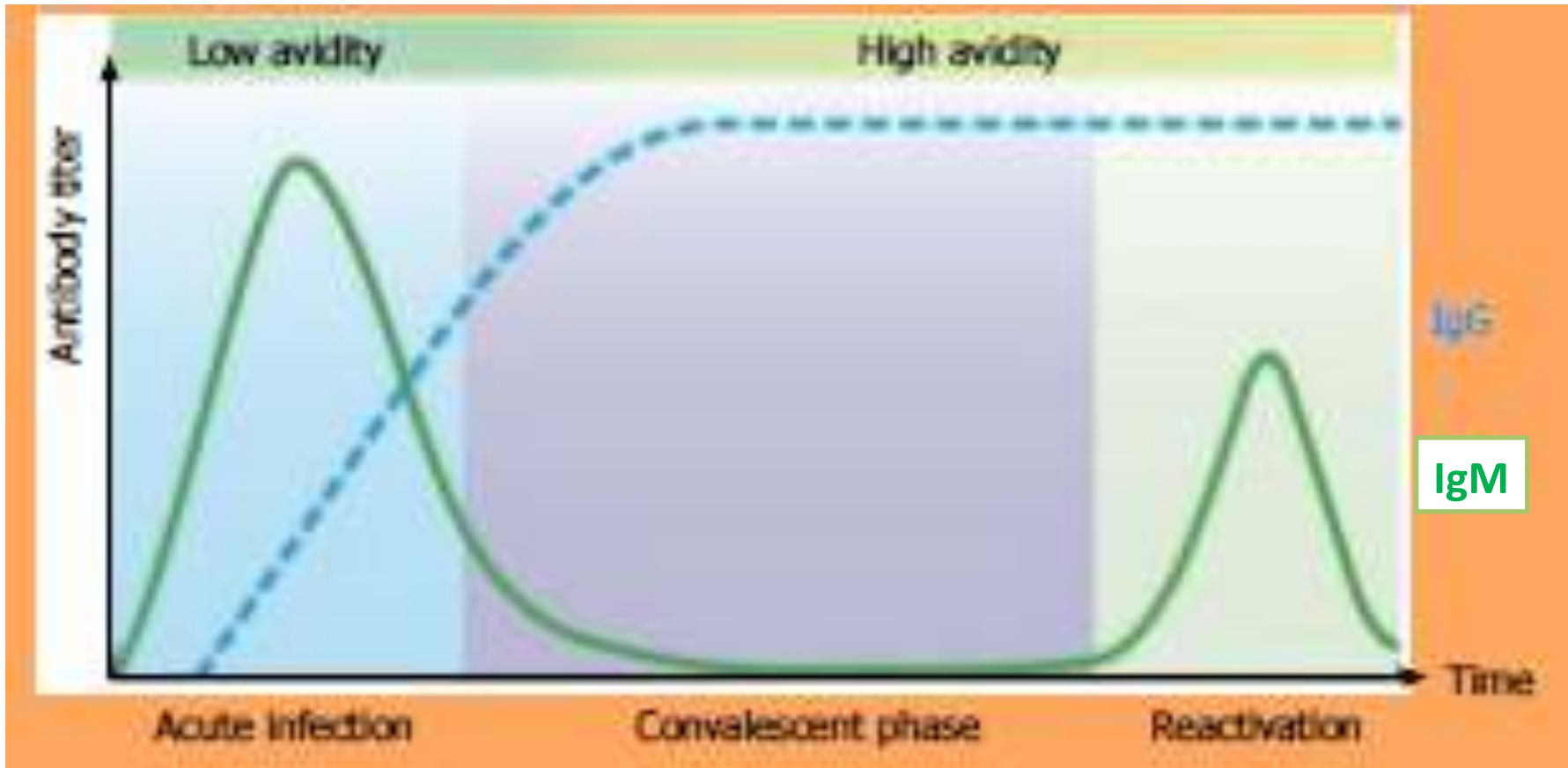
, DNA, IE, ve pp65 testleri kullanılmış
pozitifliği daha yüksek
Kontrolle göre IBH hastalarında anti-CMV IE ve pp65

Odds
oranları İHK için 8.43 [95% CI =4.08–17.42,
 $p < 0.00001$] ve 7.44 [95% CI =3.12–17.76, $p < 0.00001$].

infeksiyonu

Tanı

- Seroloji (ELISA ile anti-CMV IgG ve IgM)
- Hücre kültürü
- Periferik kanla ilgili immünolojik parametrelerin araştırılması
- İmmünohistokimya araştırılması
- CMV nükleik asiti (doku örnekleri) aranmasına yönelik testler



Tanı

- CMV'yi dokuda göstermeye yönelik testler kanda saptamaya yönelik testlere göre klinik olarak daha anlamlıdır
- Dokuda İHK veya Real time PCR (kantitasyon)

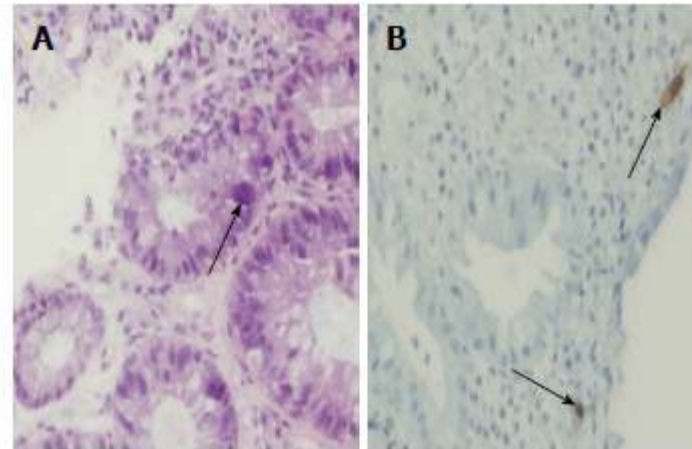
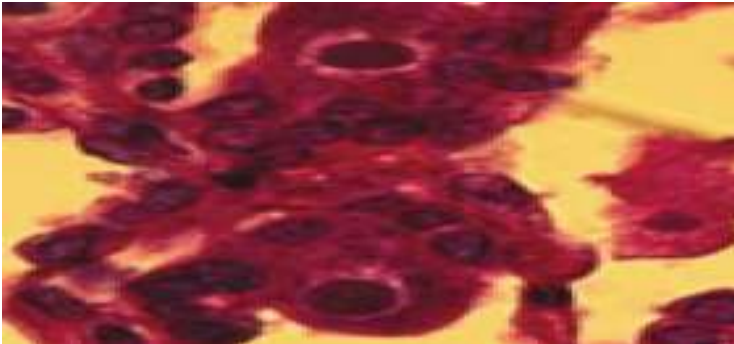


Figure 3 Cytomegalovirus demonstrated on a colonic biopsy in a patient with ulcerative colitis (arrows). A: Hematoxylin eosin staining; B: Immunohistochemistry, adapted from [16].



Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review

Tessa EH Römken, Geert J Bulte, Loes HC Nissen, Joost PH Drenth

RESULTS: The search strategy identified 924 citations, and 52 articles were eligible for inclusion. We identified 21 different definitions for CMV infection, 8 definitions for CMV intestinal disease and 3 definitions for CMV reactivation. Prevalence numbers depend on used definition, studied population and region. The highest prevalence for CMV infection was found when using positive serum PCR as a definition, whereas for CMV intestinal disease this applies to the use of tissue PCR > 10 copies/mg tissue. Most patients with CMV infection and intestinal disease had steroid refractory disease and came from East Asia.

CONCLUSION: We detected multiple different definitions used for CMV infection and intestinal disease in IBD patients, which has an effect on prevalence numbers and eventually on outcome in different trials.

Key words: Inflammatory bowel disease; Cytomegalovirus; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Systematic review

Table 2 Prevalence by definition of cytomegalovirus-infection

Definition	Studies, <i>n</i>	Median	Range
Antigenemia ^[17-21]	5	32%	6%-34%
Tissue PCR ^[22-25]	4	11%	1%-32%
IHC ^[26-29]	4	13%	9%-23%
HE ^[30-32]	3	17%	5%-36%
HE or IHC ^[33,34]	2	8%	5%-11%
HE and IHC ^[35,36]	2	19%	12%-27%
IgM or HE or IHC ^[37,38]	2	9%	5%-13%
Antigenemia or Tissue PCR ^[39]	1	NA	NA
Serum PCR ^[40]	1	84%	-
(HE and IHC) or tissue PCR ^[41]	1	4%	-
Tissue PCR 10 copies/ μ g; OR histology OR Antigenemia ^[42]	1	54%	-
Antigenemia (2 tests: C7-HRP OR C10/C11) OR histology ^[43]	1	9%	-
Antigenemia or blood PCR _{quantitative} ^[44]	1	36%	-
IgM or serum PCR or HE ^[45]	1	78%	-
IgM or tissue PCR _{qualitative} or HE ^[46]	1	16%	-
IgG and (blood culture, antigenemia or histology or IgM or urine culture) ^[47]	1	6%	-
IgM or serum PCR _{qualitative} or feces PCR ^[48]	1	5%	-
Inclusions: HE ^[49]	1	13%	-
Active infection: tissue PCR ^[50]	1	13%	-
Active replication: (HE or IHC) and antigenemia ^[51]	1	36%	-
Blood dissemination: (viremia, antigenemia, RNAemia) or (viremia or tissue culture) ^[52]	1	16%	-
Total: 21	Total: 36		

Table 3 Prevalence by definition of cytomegalovirus-intestinal disease

Definition	Studies, <i>n</i>	Median	Range
HE or IHC ^{1,2[36,44,53,54]}	4	6%	2%-29%
HE ^[31,55]	2	9%	0%-17%
Tissue PCR _{quantitative} > 10 copies/mg ^[56,57]	2	34%	30%-38%
Serology and (IHC or antigenemia or serum PCR or tissue PCR) ^[38]	1	6%	-
IHC ^[58]	1	0%	-
HE or IHC or tissue PCR ^[51]	1	33%	-
(Pp65 antigenemia or tissue PCR _{quantitative}) and IHC and intestinal symptoms ^[39]	1	NA ³	-
IHC positive when inflammation present ^[52]	1	1%	-
Total: 8	Total: 13		

Table 4 Prevalence by definition of cytomegalovirus-reactivation

Definition	Studies, <i>n</i>	Median	Range
IgM or HE or PCR ^[60]	1	10%	-
Serum PCR in IgG positive patients ^[61]	1	0%	-
Antigenemia or plasma PCR ^[62]	1	36%	-
Total: 3	Total: 3		

¹Not specified what material is used for PCR testing. PCR: Polymerase chain reaction; HE: Hematoxylin and eosin staining; IgM: Immunoglobulin M; IgG: Immunoglobulin G.

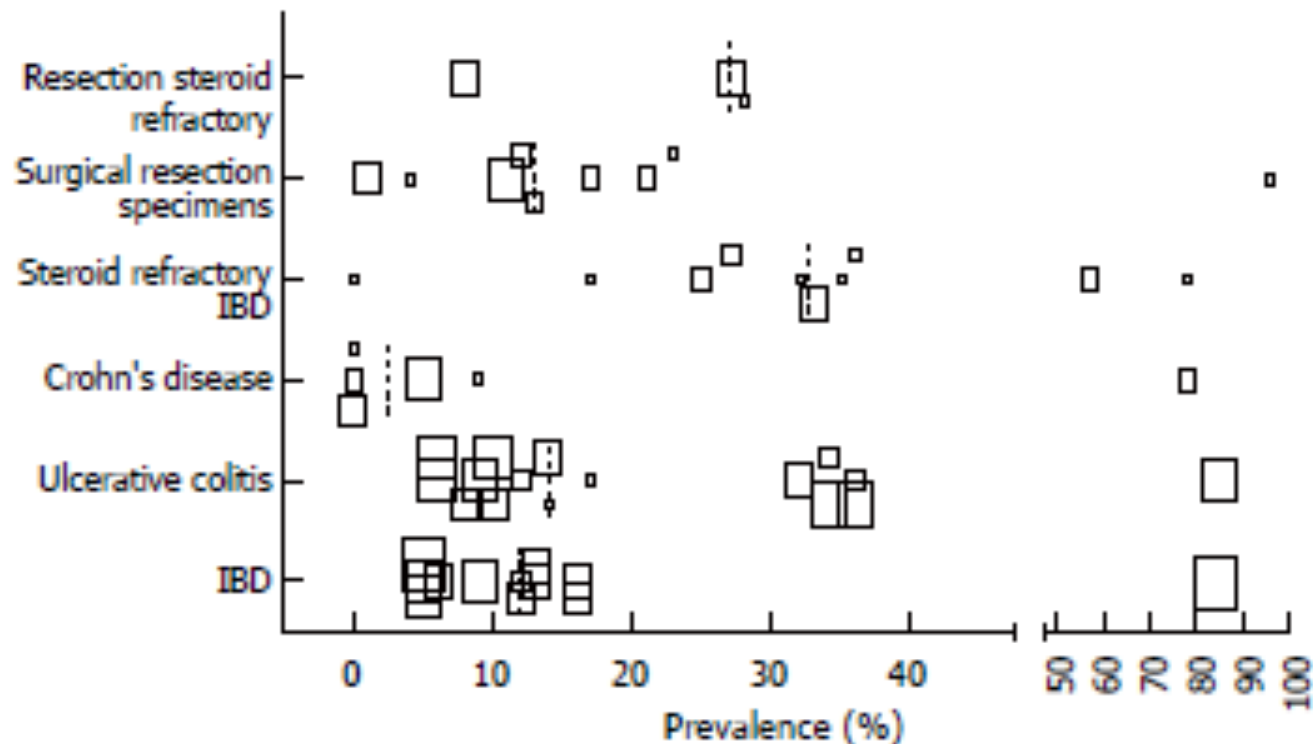


Figure 5 Prevalence cytomegalovirus infection in different subpopulations, by authors definition. Size of the squares corresponds with the population size in 5 categories ($n = 0-25$, $n = 25-50$, $n = 50-100$, $n = 100-250$, $n > 250$). Median depicted as dotted line.

Table 5 Test characteristics different diagnostic tools for cytomegalovirus

Test	Pro	Con	Sens	Spec
Serology	Fast, quantification possible	Systemic, not proving intestinal disease;	98%-100%	96%-99%
Antigenemia	Fast, quantification possible	Systemic, not proving intestinal disease labor intensive	60%-100%	83%-100%
Serum PCR	Fast, quantification possible	Systemic, not proving intestinal disease	65%-100%	40%-94%
HE Histology (gold standard?)	Specific, proofs intestinal disease	Slow; low sensitivity	10%-87%	92%-100%
Histology with IHC	Specific, proofs intestinal disease	Slow	93%	92%-100%
Tissue PCR	Quantification possible	Cut-off point unclear, uncertain clinical significance	65%-100%	40%-100%
Stool PCR	Quantification possible	Little experience	83%	93%
Viral Culture	Very specific	Very slow	45%-78%	89%-100%
Rapid Vial culture	Very specific	Little experience	68%-100%	89%-100%

Sens: Sensitivity; Spec: Specificity; PCR: Polymerase chain reaction; HE: Hematoxylin and eosin staining; IHC: Immunohistochemistry.

Romkens

- İBHde CMV reaktivasyonu ile ilgili Çok farklı tanımlar var, Çok farklı testler var
- Sağlıklı kontrollerde CMV saptanmıyor veya prevalans çok düşük
- ÜK'de hem infeksiyon hem hastalık prevalansı Chron'a göre yüksek (CMV enfeksiyonu prevalansı ÜK'de %14,Chronda %2,5)
- Prevalansın en yüksek olduğu grup steroid direnci olanlar
 - infeksiyon hem hastalık için ortanca %32,5
- İBH için geçerli bir tanım yapmak zor
 - Ülserler İBHye mi bağlı yoksa CMV'ye mi

- Subklinik reaktivasyon, belirtiler olmaksızın, immünoşüpresif tedavi alan aktif ÜK hastalarının yaklaşık %50sinde görülür
- Matsuoka ve ark, orta-ciddi koliti olan 69 hastada 8 hafta boyunca 2 haftada bir CMV düzeylerine bakılıyor (steroid veya CycA alan hastalar)
- Reaktivasyon %50 gözlenmiş (CMV antijenemi testi veya kanda PCR ile)
- CMV + olanlar klinik olarak daha kötü seyretmiyor
 - Çoğunda İmmunomodulator veya biyolojik tedavi devam etmesine rağmen CMV kayboluyor

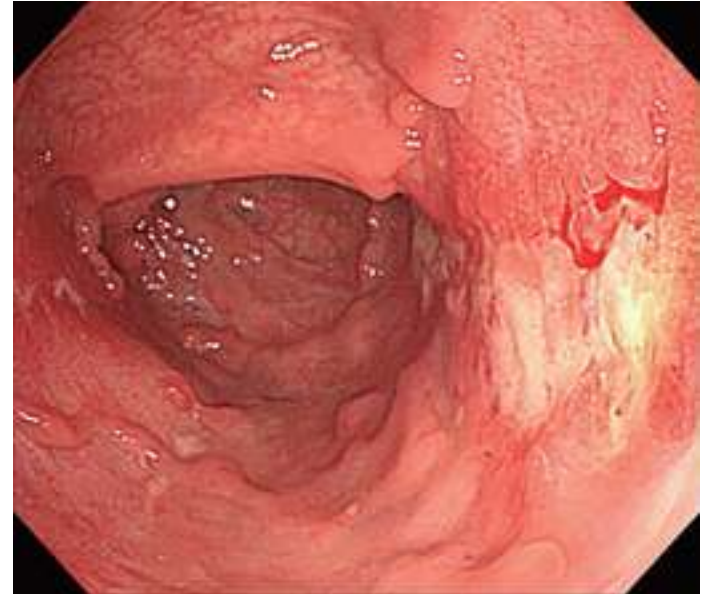
- ECCO klavuzunda tanı yöntemi olarak dokuda HE, İHK veya PCR'ın kullanılması öneriliyor

İBH'de sıklıkla kullanılan ve artmış enfeksiyon riski ile ilişkili olan immunomodülatörler (İM)

- Kortikosteroidler,
- Tiopürinler (azathiopurin),
- Methotrexate,
- Kalsinörin inhibitörleri (Siklosporin A),
- Anti-TNF ajanlar ve
- Diğer biyolojik ajanlar .
- Kortikosteroidler için, günlük ≥ 20 mg prednizolon dozunun 2 hafta ve üzerinde uygulanması enfeksiyon riskini artırır

Klinik

- CMV kolitinin semptomları İBH hastalığı ataklarına benzer: karın ağrısı, ishal, rektal kanama
- CMV pozitifliği daha **ciddi kolit**, pankolit ve kolektomi ile ilişkili (Zhang ve ark)
- **Steroid direnci** (Wu ve ark, metaanaliz, 2015) ile ilişkili
 - CMV pozitif İBHde %70



Montreal classification of severity of ulcerative colitis

Severity		Definition
S0	Clinical remission	Asymptomatic
S1	Mild UC	Passage of four or fewer stools/day (with or without blood), absence of any systemic illness, and normal inflammatory markers (ESR)
S2	Moderate UC	Passage of more than four stools per day but with minimal signs of systemic toxicity
S3	Severe UC	Passage of at least six bloody stools daily, pulse rate of at least 90 beats per minute, temperature of at least 37.5°C, haemoglobin of less than 10.5 g/dL, and ESR of at least 30 mm/hour

UC: ulcerative colitis; ESR: erythrocyte sedimentation rate.

Reproduced from: Gut, Satsangi J, Silverberg MS, Vermere S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications, 55:749-53, copyright © 2006, with permission from BMJ Publishing Group Ltd.



Scandinavian Journal of Gastroenterology

ISSN: 0036-5521 (Print) 1502-7708 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/igas20>

Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis

Tetsu Kojima, Toshiaki Watanabe, Keisuke Hata, Masaru Shinozaki, Tadashi Yokoyama & Hirokazu Nagawa

To cite this article: Tetsu Kojima, Toshiaki Watanabe, Keisuke Hata, Masaru Shinozaki, Tadashi Yokoyama & Hirokazu Nagawa (2006) Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41:6, 706-711, DOI: [10.1080/00365520500408584](https://doi.org/10.1080/00365520500408584)

Kojima

- Kolektomi yapılmış ÜK hastalarında CMV enfeksiyonunun klinikopatolojik özellikleri araştırılmış
- Cerrahi örneklerde CMV HE ile ve İHK ile aranmış
- CMV pozitifliği
 - Ciddi koliti olanlarda HE ile %15 İHK ile %25
 - Refrakter koliti olanlarda HE ile %1,3 İHK ile %8,3
 - ÜK ilişkili displazi olanlarda %0
- CMV ciddi kolitte refrakter olana göre daha sık

Domenech

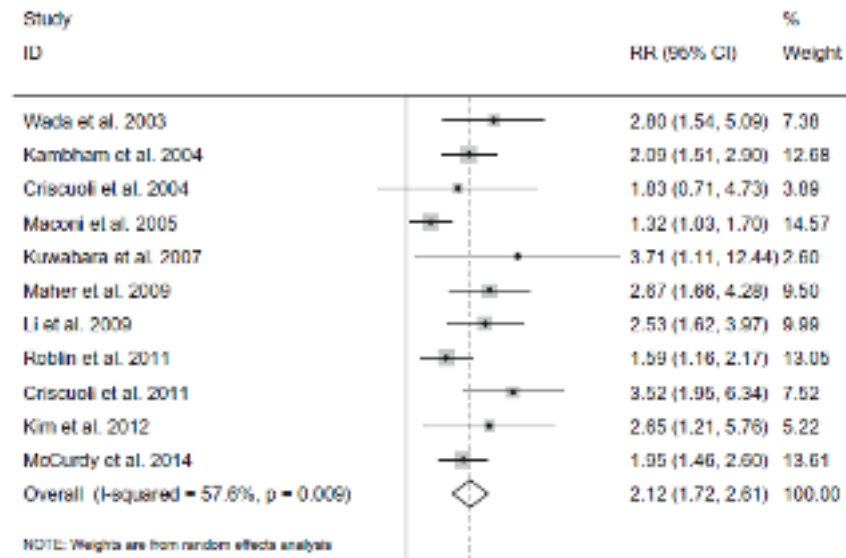
- Prosoektif gözlemsel çalışma, herbiri 25 hastadan oluşan 4 grup
 - İv steroid ihtiyacı gösteren aktif ÜK
 - Steroid refrakter ÜK (7-10 günlük iv steroide cevapsız)
 - Mesalamin ted altında inaktif ÜK
 - Azothiopurin ted altında inaktif ÜK
 - Sağlıklı kontrol
- CMV hastalığı (HE veya İHK ile) sadece CS refrakter olanların 6sında saptanıyor
- ÜK'de CMV hastalığı sadece seropozitif steroide refrakter ÜK hastalarını etkiler
- Hastalık aktivitesiyle birlikte steroid/siklosporin tedavisi kolonik CMV'nin reaktivasyonuna zemin yaratabilir

Roblin, Am J Gastroenterol, 2011

- Orta ciddi ÜK nedeniyle hastaneye yatırılan ve **iv steroid** başlanan ardışık 42 hasta
- Başlangıçta kolonoskopi yapılmış, doku örneklerinde CMV yönünden histolojik inceleme ve PCR ile CMV DNA yükü araştırılmış.
 - 7. günde steroidde cevap vermeyenlerde siklosporin veya infliximaba geçilmiş
- 16 hastada CMV DNA pozitif (İHK hepsinde negatif), 8'i tedaviye yanıtız
- Kolondaki **CMV pozitifliği steroidde direncin tahmin ettiricisi**
- 8 hastaya immünosupresif tedaviye ek olarak gansiklovir veriliyor
- Sonuç: **Dokuda 250 kopya/mg'ın üzerinde CMV DNA yükü steroid direncinin önemli bir göstergesi**

CMV pozitif IBH hastalarında steroid direnci görülme olasılığı 2 kat fazla (Wu ve ark, metaanaliz, 2015)

CMV detection	Definition of steroid resistance
Serology, histopathology	No tendency to improvement even when prednisone was administered at a daily dose of 30 mg or more for at least 2 weeks
Histopathology	Absence of response to systemic steroids administered for a period of 2 or more weeks
Serology, histopathology	Persistent symptoms despite methylprednisolone 1 mg/kg/die i.v. for 5-10 days
Histopathology	Chronically active UC with poor response to medium-high dose of steroids for more than 2 weeks
Histopathology	Patients showing no tendency toward improvement, even when prednisolone was administered at a daily dose of 30 mg or more for at least 2 weeks



UC	11	65	Histopathology	Resistant to intravenous hydrocortisone 100 mg three times daily for 5-7 days
UC	16	26	Histopathology, PCR	Persistence of a Lichtiger score above 7 for moderate UC and Lichtiger Index score ≥ 10 and/or a decrease < 3 for severe UC (corticosteroids administered at a dose of 1 mg/kg for 7 days)
UC	28	57	Histopathology, PCR	NR
UC	31	41	Serology, histopathology	Absence of clinical improvement after a 7- to 14-day course of intravenous steroid administration
UC/CD	68	202	Histopathology	Minimal or no improvement in symptoms after 14 days of oral corticosteroids, 7 days of intravenous corticosteroids

- Steroid direncinin altında CMV pozitifliği olabilir
- Steroid kullanımı CMV pozitifliğine neden olur mu?

Mc Curdy

- Refrakter hastalık,
- İmmünomodulator tedavi ve
- 30 yaşın üzerinde olma CMV hastalığı ile bağımız olarak ilişkili

Shukla T Corticosteroids and Thiopurines, But Not Tumor Necrosis Factor Antagonists, are Associated With CMV Reactivation in Inflammatory Bowel Disease, J Clin Gastroenterology 2016

- Bir sistematik derleme ve metaanaliz
- Serum veya doku örneğinde çalışılan testlerle CMV reaktivasyonu saptanan çalışmalar, 1180 hasta
- Kortikosteroidler 2,05 kat, tiyopürinler 1,56 kat CMV reaktivasyon riskini artırıyor
 - Sadece dokuya dayalı tanı konmuş olanlar ele alındığında da aynı sonuç alınmış
- TNF alfa inhibitörleri ile CMV reaktivasyon riski artmıyor

Tedavi

- Zagorawicz ve ark 5 ya da daha fazla İHK poz hücreleri olanlarda gansiklovirin pozitif etkisi görülmedi
- Delvincourtun çalışmasında da tedavinin pozitif etkisi görülüyor
- Kopilovun 2014 yılında yaptığı metaanalizde antiviral tedavinin pozitif etkisi yok
 - Tüm ÜK hastaları dahil edilmiş
 - Primer sonlanım 30. gün kolektomi
- Buna karşın Roblinin çalışmasında sonuç iyi

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**

- Kolektomi oranı hem tüm kohortta hem de KS refrakter olanlarda değerlendirilmiş.
- 15 gözlemsel çalışma, 333 CMV (+) ÜK hastası, %43ü antiviral tedavi almış, 8 çalışmada CS refrakter olanlar ayırt edilmiş
- Tüm popülasyonda antiviral tedavi alanlarla almayanların kolektomi oranları arasında fark yok
- Steroid refrakter olanlarda ise önemli düzeyde fark var (odds ratio, 0.20; 95% confidence interval, 0.08–0.49)
- **Sonuç: Steroid refrakter olanlarda tedavi ile kolektomi oranları düşüyor**

Okahara K, Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis, PLOS ONE, 2017

- Aktif fazda olup kolonoskopi ve biyopsi yapılmış 46 UK hastası çalışmaya dahil edilmiş.
- Mukozal PCR ile CMV infeksiyonu analiz edilmiş
- CMV DNA negatif vakalarla CMV DNA pozitif fakat düşük viral yükü olan vakalar arasında klinik seyir açısından fark saptanmamış
- Düşük viral yükü olanların hepsi antiviral tedavi almadan sadece İM tedavi ile düzelmiş

ECCO 2014 önerileri

- İmmünomodulator (İM) tedavi başlamadan önce CMV enfeksiyonu taramasına gerek yoktur
- Akut steroid rezistan ÜK vakalarında İM tedavi arttırılmadan önce İHK veya doku PCR ile CMV varlığı araştırılmalıdır
- Ciddi steroid dirençli kolit vakasında mukozada CMV saptanırsa antiviral tedavi başlanmalı, kolit semptomları düzelineye kadar İM tedavinin kesilmesi düşünülmelidir
- 2-3 haftalık gansiklovir tedavisi öneriliyor

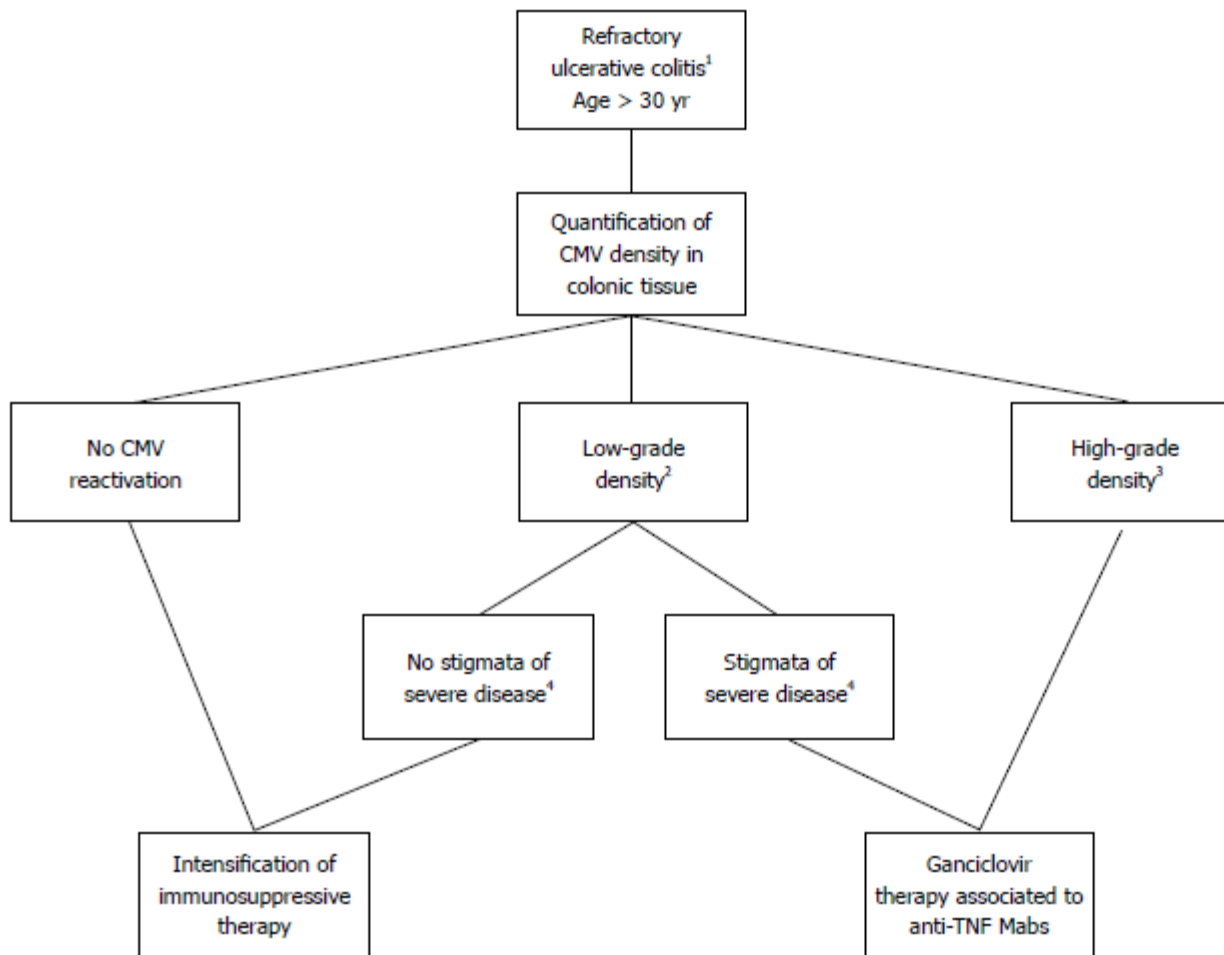


Figure 2 Therapeutic algorithm for the intake of flare-ups of refractory ulcerative colitis in patients aged > 30 years according to the quantification of cytomegalovirus density in colonic tissue. ¹Defined by steroid resistance or immunosuppressive treatment or anti-TNF drugs; ²Defined by quantification of CMV DNA in intestinal tissue of 10-250 copies/mg of inflamed tissue or low-grade CMV density by IHC in biopsy specimens (4 inclusions or less); ³Defined by quantification of CMV DNA in intestinal tissue of > 250 copies/mg of inflamed tissue or high-grade CMV density by IHC in biopsy specimens (more than 4 inclusions); ⁴Defined by a need for hospitalization and a Lichtiger score > 10. CMV: Cytomegalovirus; IHC: immunohistochemistry; TNF: Tumor necrosis factor.

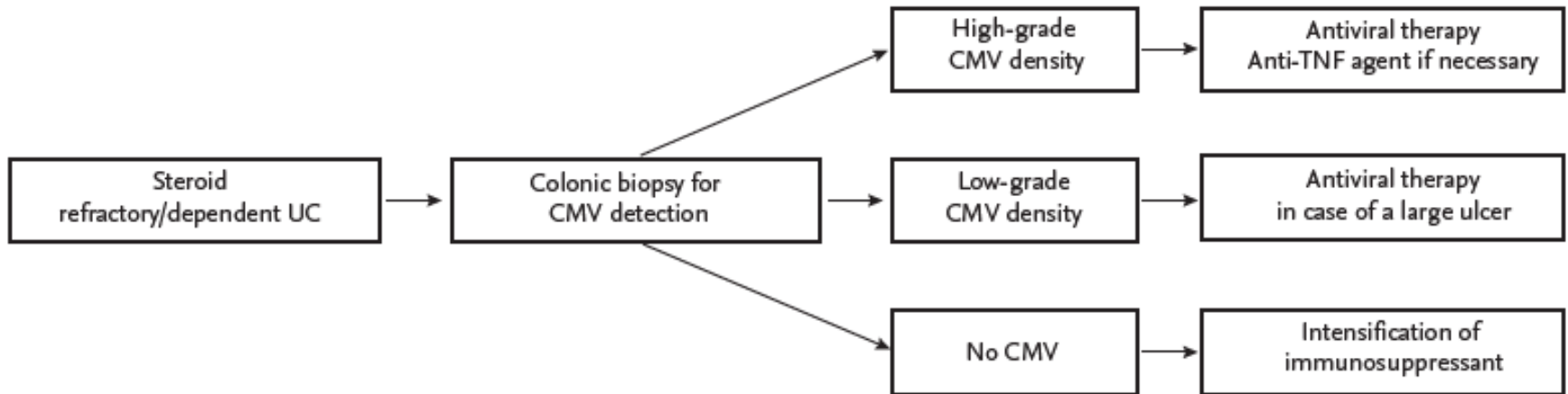


Figure 2. A management algorithm for cytomegalovirus (CMV) colitis in ulcerative colitis (UC) patients. TNF, tumor necrosis factor.

Özetle

- CMV inflame ve replike olan dokulara trofiktir
- Steroid refrakter olanlarda CMV hastalığı görülme oranı %30 dur
- CMV pozitif olanlarda steroid direnci olasılığı %50-70dir
- Steroid direnci olanlarda CMV araştırılması ve pozitifse antiviral tedavi öneriliyor

Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis

Ho-Su Lee, MD,* Sang Hyoung Park, MD,[†] Sung-Han Kim, MD, PhD,[‡] Jihun Kim, MD, PhD,[§] Jene Choi, MD, PhD,[§] Hyo Jeong Lee, MD,* Wan Soo Kim, MD,[†] Jeong-Mi Lee, MD,[†] Min Seob Kwak, MD,[†] Sung Wook Hwang, MD,[†] Dong-Hoon Yang, MD, PhD,[†] Kyung-Jo Kim, MD, PhD,[†] Byong Duk Ye, MD, PhD,[†]

- CMV koliti tanısı doku örneklerinde histopatoloji ve/veya İHK ile konmuş
- Akut ciddi ÜK'i olan 149 hastanın 50sine CMV koliti tanısı konmuş. Yatış boyunca **CMV poz ve negatif gruplar arasında kolektomi oranları açısından fark yok**
- CMV pozitif gruba kurtarma tedavisi daha çok verilmiş
- Multivaryans analizine göre son dönemde yüksek doz steroid kullanımı ve yüksek Mayo skoru CMV kolitinin risk faktörleri olarak bulundu
- CMV koliti akut ciddi ÜK'de, özellikle steroid kullanımı olan ve Mayo skoru yüksek olanlarda sıklıkla görülmekte
 - Akut ciddi kolit ve CMV pozitifliği birlikte olanlarda prognoz daha kötü