

Infección por citomegalovirus en paciente con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Revisión de la literatura a propósito de un caso

Guillermo Veitia¹ , Rafael Montero² , Beatriz Pernaite³ , Teresa Gledhill⁴ .

Resumen

La infección por citomegalovirus (CMV) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) puede presentarse como refractariedad del cuadro clínico, algunas veces asociado al estado de inmunosupresión inducido por algunos tratamientos, siendo regularmente descrito en el contexto de pacientes con colitis ulcerosa (CU) y poco en casos de pacientes con enfermedad de Crohn (EC). El diagnóstico se fundamenta en hallazgos endoscópicos, histológicos y pruebas serológicas. Siendo el tratamiento de elección el uso de Ganciclovir según las características individuales. Se presenta caso de femenina de 22 años de edad con diagnóstico de CU en tratamiento con mesalazina y prednisona quien consultó en malas condiciones generales con evacuaciones mucosanguinolentas aumentadas en frecuencia, con hallazgos endoscópicos e histológicos compatibles con infección por CMV, presentando luego del inicio de tratamiento con Ganciclovir buena evolución hasta su egreso. El rápido diagnóstico y tratamiento oportuno llevaron a la respuesta adecuada evitando así complicaciones potenciales.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, citomegalovirus, infección.

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) infection in patients with inflammatory bowel disease (IBD) is mainly associated with the immunosuppression state induced by the patient's treatment, being regularly described in the context of patients with ulcerative colitis (UC) and rarely in patients with Crohn's disease (CD). The diagnosis is based on endoscopic and histological findings, with ganciclovir as the treatment of choice depending on the individual characteristics of each case. We present the case of a 22 year old female with a diagnosis of UC on regular treatment who consulted for changes in bowel habits with endoscopic and histological findings compatible with CMV infection. After starting treatment with ganciclovir, she had a good evolution until her discharge, with the rapid diagnosis and timely start of treatment allowing a good evolution and avoiding potential complications.

Key words: Inflammatory bowel disease, Cytomegalovirus, infection.

Introducción

La asociación entre enfermedad inflamatoria intestinal (EII) e infección por citomegalovirus (CMV) ha sido documentada ya en la literatura médica siendo descrita principalmente en asociación a colitis ulcerosa (CU) donde en el contexto de pacientes inmunodeprimidos, principalmente por el tratamiento de base, desarrollan exacerbación de los síntomas gastrointestinales describiéndose frecuentemente la refractariedad al tratamiento esteroideo, siendo muchos menos los casos de asociación entre CU de debut e infección por CMV y por tanto sin ningún tipo de inmunosupresión farmacológica así como escasos los casos descritos relacionados con enfermedad de Crohn (EC). El

diagnóstico se fundamenta principalmente en los hallazgos endoscópicos e histológicos siendo el tratamiento de elección el uso de antivirales recomendando la terapia con ganciclovir según las características individuales de cada caso. La sospecha inicial con un rápido diagnóstico y oportuno inicio de tratamiento permite una buena evolución evitando complicaciones potenciales.

Caso clínico

Se trató de paciente femenina de 22 años de edad conocida por diagnóstico de CU en

¹Médico gastroenterólogo, jefe del servicio de gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas y presidente de la Organización Panamericana de Crohn y Colitis. ²Médico gastroenterólogo, adjunto del servicio de gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas. ³Médico gastroenterólogo, adjunto del servicio de gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas. ⁴Médico anatomopatólogo, adjunto del servicio de anatomía patológica del Hospital Vargas de Caracas.

Correspondencia: Dr. Rafael Montero. Correo: rjmonterom@gmail.com

tratamiento regular con mesalazina y prednisona quien presentó desde 3 meses previo a su consulta cambio del hábito evacuatorio dado por evacuaciones líquidas de moderada cantidad, amarillentas y fétidas con presencia de moco y sangre ocasional en número de 8 a 13 evacuaciones al día concomitante a dolor abdominal difuso tipo cólico de moderada intensidad que exacerba con la ingesta de alimentos así como pérdida de peso de 15 kg, astenia y adinamia progresiva por lo que consultó.

Con antecedente de apendicetomía y sin otros comórbidos, niega hipersensibilidad a medicamentos o antecedentes familiares de importancia siendo usuaria de narguile y negando consumo regular de alcohol o tabaco. Al interrogatorio funcional refiere hábito evacuatorio previo regular de heces Bristol 3 diario.

Al examen físico de ingreso a nuestro centro impresionaba paciente en malas condiciones generales con frecuencia cardíaca de 108 lpm, frecuencia respiratorios de 22 rpm, TA de 100/60 mm/Hg, SatO₂ 95% aire ambiente con turgor y elasticidad cutánea disminuida con llenado capilar de 3 seg, tórax simétrico y expansible con ruidos respiratorio presentes sin agregados, ruidos cardíacos rítmicos y regulares sin soplos, r3 o r4. Abdomen blando con ruidos hidroaéreos presentes de forma universal, aumentados en intensidad y frecuencia, con dolor a la palpación abdominal profunda de forma difusa sin megalias o evidencia de irritación peritoneal. Extremidades móviles sin edema estando vigil, orientada y sin déficit motor o sensitivo.

En paraclínicos realizados se reportó de forma inicial leucocitos $12,4 \times 10^3/uL$, Neu 70%, Linf 27%, Hb 10g/dl, Pla_q $227 \times 10^3/uL$, Creat 0,3 mg/dl, Albumina 2.5 g/dl, Na 125 mmol/l, K 2,6 mmol/l, PCR 54,3 mg/l, VDRL No reactivo, Quantiferon negativo, Serologías para VHB, VHC y HIV negativos, Rx de tórax sin hallazgos patológicos y coproanálisis que reporta presencia de moco y sangre en la muestra sin formas infectantes con acumulo de moco e inclusiones leucocitarias abundantes y hematíes moderados.

Ante hallazgos y evolución paciente fue llevada a colonoscopia donde progresando hasta colon sigmoide se evidencia mucosa congestiva y nodular con úlceras en sacabocado confluentes, profundas, concéntricas y circunferenciales con presencia de pólipos inflamatorios y pérdida de haustras lo que condicionaba disminución parcial del calibre de la luz (Imagen 1) recibiendo posteriormente resultados de anatomía patológica de muestras tomadas donde se concluyen hallazgos compatible con EII, variedad CU con marcada actividad, sin evidencias de displasia complicada con infección por CMV. (Imagen 2)

Ante hallazgos se inició terapia con Ganciclovir 5 mg/kg/peso en dosis c/12 horas con rápida mejoría del estado general y paraclínico al cabo de 2 semanas egresando sin complicaciones.

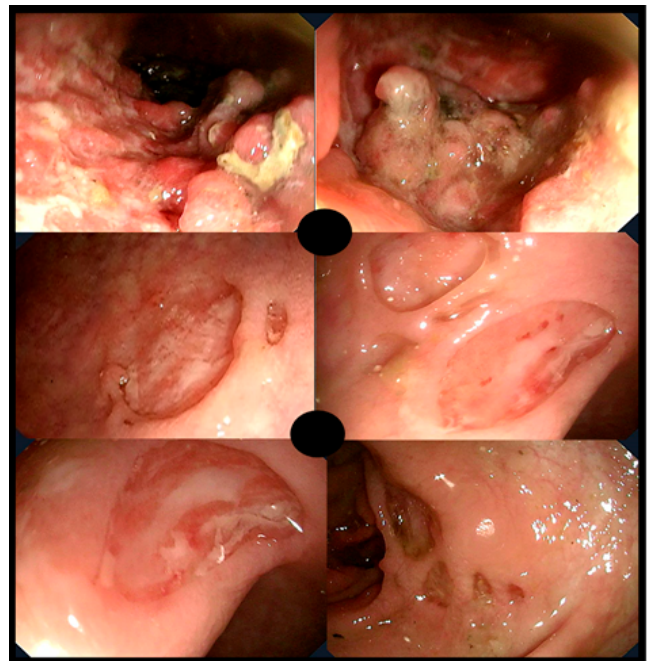


Imagen 1: Hallazgos en colonoscopia realizada con mucosa congestiva, nodular, ulcerada, con lesiones confluentes, concéntricas y circunferenciales con pólipos inflamatorios y pérdida de haustras que condiciona disminución parcial del calibre de la luz.

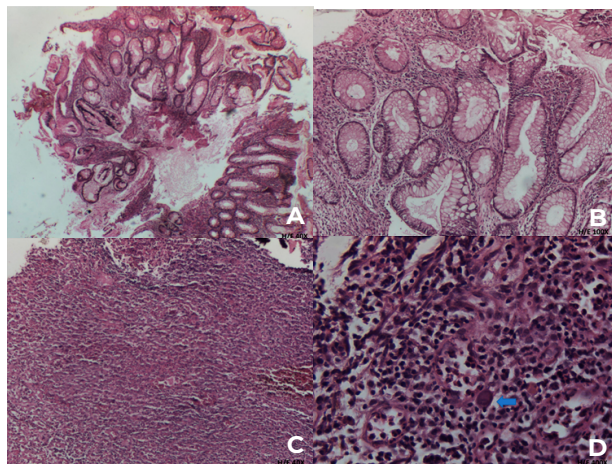


Imagen 2: Microfotografías con hematoxilina eosina observando A y B) Distorsión arquitectural difusa con mucosa colónica con epitelio superficial de tipo columnar con células caliciformes alternando con áreas de erosión el cual se invagina y forma criptas más inflamación linfocitaria reportando criptitis con abscesos crípticos y plasmocitosis basal con agregado linfoides C) Pérdida total de la arquitectura criptica con inflamación crónica, fibrina y necrosis que corresponde a fondo de úlcera D) Corte de gran aumento con evidencia de linfocitos, plasmocitos y polimorfonucleares con una célula de mayor tamaño con gran núcleo ovoide rodeado de halo claro con membrana nuclear engrosada (forma de ojo de búho) siendo las clásicas células con inclusiones de CMV.

Discusión

El CMV pertenece a la familia de los virus herpes (*Human herpesvirus 5*) siendo el humano el único huésped natural y presentando como características fundamentales la producción de inclusiones nucleares y citoplásmicas, su largo ciclo vital y su capacidad de generar infecciones persistentes principalmente entre hombres homosexuales, grupos con nivel socioeconómico bajo y residentes de países en vías de desarrollo donde se alcanzan mayores cifras de prevalencia. La transmisión está descrita en la mayoría de casos por medio del contacto con saliva, secreciones, contacto sexual, vía transplacentaria y transfusional, así como reportada la transmisión con el consumo de leche materna y en trasplantes de órganos sólidos^{1,2}.

Posterior a la primoinfección el virus se establece en un estado de latencia ubicándose principalmente en las células mieloides que constituyen el reservorio primario y lo que establece su estabilidad biológica y la posibilidad de reactivación futura bajo condiciones propicias en el huésped permaneciendo latente a lo largo del tiempo con episodios de reactivación alternantes y que llevan a la enfermedad por CMV.³

El primer informe de caso sobre infección por CMV en CU fue descrito por Powell y colaboradores en 1961 siendo, según un metaanálisis reciente, conocido que no existen en la actualidad diferencias significativas en la infección latente por CMV entre pacientes con EII y los controles (69,6% frente a 51,8%, odds ratio [OR] = 1,36, [IC] del 95% = 0,45–4,14, $p = 0,59$), lo que sugiere que no hay diferencia en la exposición al CMV y la susceptibilidad a la fase de latencia del virus entre estos grupos, sin embargo hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en términos de detección de IgM para CMV (5,5% vs 0,59%, OR 7,14, IC 95% = 1,58–32,25, $p = 0,01$) con tasas más altas entre los pacientes con EII de manera que se relaciona al riesgo de desarrollo de enfermedad aguda⁴⁻⁵. Entre los factores que se han asociado con un mayor riesgo de reactivación del CMV en pacientes con EII se incluyen el sexo femenino, presencia de pancolitis, edad avanzada, uso de terapia inmunosupresora como esteroides y azatioprina, duración de la enfermedad inferior a 60 meses y leucopenia⁶.

El papel que desempeña la infección por CMV en la exacerbación de la gravedad de la CU sigue sin estar claro más sin embargo se han descrito casos de colitis más grave en pacientes con infección por CMV que presentaron úlceras en sacabocados y defectos mucosos amplios en la colonoscopia especialmente en aquellos con PCR de CMV tisular positiva. En este mismo sentido pareciera que la presencia de colitis por CMV, definida histológicamente por la presencia de cuerpos de inclusión intranucleares o intracelulares en tinción con hematoxilina con eosina (H&E) o la positividad en el ensayo de inmunohistoquímica (IHC) se asocia con colitis endoscópica más grave con úlceras en sacabocados, úlceras irregulares o con apariencia de adoquín⁷⁻⁹.

Con respecto a la evolución y respuesta de la enfermedad al tratamiento, existe evidencia actual que establece que los pacientes con infección por CMV y colitis aguda grave son más resistentes al tratamiento con corticosteroides que los pacientes no infectados, siendo la infección por CMV un factor que determina un riesgo de casi 4 veces más resistencia a los esteroides en pacientes con EII (OR 3,63, IC 95 % = 1,99–6,62, $p < 0,0001$) siendo datos similares dentro de la población pediátrica⁵. Por su parte, se ha descrito que los pacientes con colitis resistente a los esteroides presentan un riesgo del 50 % de colectomía cuando el CMV era positivo, lo que se define por la presencia de cuerpos de inclusión y/o IHQ positivo en las biopsias tomadas de colon en comparación con un 15% de los casos cuando fue negativo¹⁰. Con respecto a la carga viral, Jung *et al.* encontraron que la carga viral colónica medida en pacientes con colitis por CMV era mayor en los pacientes con mala respuesta (1140 copias/mg de tejido) en comparación con los pacientes con respuesta (492 copias/mg de tejido), además, la carga viral sérica de CMV fue significativamente mayor en la CU refractaria a esteroides en comparación con los controles. Un estudio en una cohorte de pacientes con EII evaluado prospectivamente sugirió que el ADN tisular del CMV de ≥ 103 copias/105 células mediante PCR con transcripción inversa [RT-PCR] puede diferenciar entre colitis viral superpuesta e infección latente¹¹⁻¹². Sin embargo la gravedad de la afectación por CMV en el examen histológico se correlaciona bien tanto con los resultados clínicos como con las tasas de colectomía, es en este sentido, los pacientes estratificados con colitis de alto grado, definida por la presencia de cuerpos de inclusión viral tanto en tinciones H&E de rutina como en tinciones IHC especiales, tuvieron una tasa de colectomía de hasta el 57 % en comparación a los pacientes con colitis de bajo grado la cual es definida por ausencia de cuerpos de inclusión viral en tinciones rutinarias de H&E pero con presencia de tinciones positivas de CMV y IHC contra antígenos monoclonales de CMV, en la cual fue del 30 %¹³. Es con esta información que pareciera que en los casos con alta carga viral tisular y con presencia de cuerpos de inclusión, el virus puede ser el culpable de la inflamación intestinal, mientras que la inflamación inducida por la CU desempeña un

papel menor, siendo por tanto en este último caso que el virus sea un espectador inocente siendo la colitis por EII subyacente el principal impulsor de la inflamación intestinal, en estos casos, una optimización agresiva del tratamiento con inmunosupresión en lugar de terapia antiviral puede controlar la inflamación y mejorar el resultado clínico¹⁴⁻¹⁵.

Con respecto a los motivos que llevan al desarrollo clínico de la infección, se ha determinado que los pacientes con CU son más susceptibles a la reactivación del CMV por muchas razones; siendo en primer lugar poseer una actividad inherente de NK y una inmunidad de las mucosas deterioradas¹⁶. En segundo lugar, la inmunosupresión altera los linfocitos T, lo que provoca la reactivación del virus. En tercer lugar, se descubrió que los corticosteroides que se utilizan con frecuencia en la CU inducen la replicación viral *in vitro*¹⁷. Finalmente, se demostró que el aumento de la producción de citocinas, especialmente TNF- α , promueve la reactivación del CMV, ya que los monocitos infectados se diferencian en macrófagos después de la estimulación por citocinas inflamatorias. Durante el proceso de diferenciación y estimulación, el CMV puede reactivarse e infectar células epiteliales, endoteliales vasculares e intersticiales, lo que resulta en un aumento de mediadores inflamatorios como la IL-644, que puede exacerbar aún más la gravedad de la colitis¹⁸. Por lo tanto, el uso de corticosteroides en el contexto de inflamación por CU y terapia inmunosupresora puede reactivar el virus, causando más inflamación con una mayor migración de monocitos y macrófagos infectados por CMV hacia el tejido inflamado, propagando una mayor replicación del virus en presencia de TNF- α y creando así un círculo vicioso con empeoramiento de la inflamación intestinal¹⁹⁻²⁰. Por el contrario, en la EC las células T CD4+ producen interferón alfa que inhibe la reactivación del CMV, lo que puede explicar la diferencia en las tasas de infección por CMV entre la CU y la EC²¹⁻²².

Para el diagnóstico de esta entidad los métodos disponibles incluyen histología, serología, reacción en cadena de la polimerasa [PCR] para ADN de



CMV en la sangre o tejido intestinal y antígeno pp65 de CMV⁷. Siendo limitante poder diferenciar entre un brote agudo de CU y la colitis por CMV pues ambos comparten características clínicas similares, síntomas que incluyen fiebre, malestar general, diarrea, hematoquecia, dolor abdominal y pérdida de peso que en correlación pese a que algunos hallazgos endoscópicos son más comunes en pacientes con colitis por CMV, como úlceras en sacabocado, no existen características patognomónicas confiables en la endoscopia que puedan distinguir entre las dos afecciones^{5,23}. La infección o exposición que puede detectarse mediante serología de CMV, antigenemia sérica o incluso PCR de CMV positiva no causa necesariamente la enfermedad por CMV. Se ha demostrado que las pruebas mencionadas anteriormente se correlaciona mal con enfermedad activa por CMV debiendo ser correlacionadas con los síntomas y el daño tisular²⁴. Por lo tanto, en la CU, H&E, IHC y PCR tisular son los métodos de elección, en orden decreciente, para determinar la presencia de CMV en el tejido colónico como presencia de virus en el colon.

Con respecto al tratamiento, aunque algunos estudios demostraron que el tratamiento antiviral con ganciclovir o foscarnet mejoró los resultados, otros no mostraron ningún beneficio. Ahora está cada vez más claro que las tasas de respuesta dependen de la carga viral del CMV en el tejido colónico^{25,26}. Así mismo, no queda claro el beneficio de la terapia antiviral sobre la tasa de colectomía en pacientes con CU infectados por CMV en general, es así como se determinó que en los pacientes con colitis por CMV de bajo grado (<5 inclusiones en IHC) que no recibieron terapia antiviral tenían casi cinco veces más probabilidades de someterse a una cirugía dentro de 1 año que los pacientes con colitis de alto grado (≥ 5 inclusiones en cualquier fragmento único en histología IHC) que fueron tratados (HR 4,81, IC 95 % = 1,60–14,48)¹³. Incluso siendo varios los estudio que establecen esto no hubo diferencias en el riesgo de colectomía entre los pacientes tratados con terapia antiviral y los no tratados²⁶⁻²⁸. Sin embargo, en pacientes refractarios a corticosteroides, el riesgo de cirugía fue menor en aquellos tratados con antivirales²⁹.

Con respecto al tratamiento farmacológico, está bien establecido que los esteroides, incluso en un ciclo corto, así como el uso de los inmunomoduladores se asocian con un mayor riesgo de infección y/o reactivación del CMV^{30,31}. Con respecto a los agentes anti-TNF alfa la exposición a este fármaco no se asoció con un mayor riesgo de reactivación del CMV y así mismo el tratamiento con anti-TNF alfa no afectó negativamente el resultado de los pacientes con reactivación del CMV^{26,32}.

En cuanto a la ciclosporina, esta causa inmunosupresión mediante la inhibición de la proliferación de células T y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de reactivación del CMV siendo esto documentado en algunos pocos estudios donde se informó el desarrollo de infección por CMV en aproximadamente el 80% de los pacientes con CU grave tratados con ciclosporina siendo la reactivación del CMV entre 7 y 10 días después de comenzar el tratamiento intravenoso [IV] provocando una exacerbación de la colitis, por lo tanto, se recomendó no iniciar ciclosporina en pacientes con colitis grave e infección por CMV^{10,33}. Sin embargo, un estudio multicéntrico retrospectivo reciente, no mostró diferencias en la tasa de colectomía a 1, 3 y 12 meses entre los pacientes que recibieron ganciclovir solo o ganciclovir + infliximab o ganciclovir + ciclosporina³⁴. Por lo tanto concluyendo que pareciera que se puede administrar infliximab o ciclosporina en pacientes con infección por CMV siempre que se administre terapia antiviral². Por su parte el uso de vedolizumab también puede favorecer la reactivación del CMV debido a la disminución de la vigilancia inmune constante y, por lo tanto, en teoría puede aumentar el riesgo de infección por CMV sin embargo los datos disponibles son escasos al igual que con el uso de ustekinumab y tofacitinib.

Por tanto, al momento del abordaje de un paciente con colitis aguda y CMV es importante mantener una alta sospecha clínica de infección o reactivación por CMV con CU que presentan un empeoramiento de sus síntomas gastrointestinales, independientemente de su estado de inmunosupresión puesto que un retraso

en el diagnóstico y el tratamiento posterior puede estar asociado con malos resultados, incluido un aumento de las tasas de colectomía siendo la pruebas de elección para su detección la histológica, basada en tinciones H&E y pruebas especiales de IHC seguidas de pruebas de PCR tisular². En este sentido la mayoría de los algoritmos terapéuticos establecen proceder con una colonoscopia en pacientes con colitis grave, especialmente si son refractarios a los esteroides, después de que se hayan excluido los patógenos infecciosos comunes, obteniendo durante la colonoscopia biopsias para tinción H&E para verificar si hay cuerpos de inclusión, además de tinciones IHC y una PCR tisular cuantitativa para CMV. Obtenido los resultados, si los pacientes tienen múltiples cuerpos de inclusión, se recomienda un tratamiento antiviral independientemente de la PCR del tejido para CMV o las tinciones IHC positivas. Si los cuerpos de inclusión son negativos y los pacientes tienen PCR tisular de CMV alta (>250 copias/mg de tejido) o tinción IHC alta (>cuatro células/sección), entonces se recomienda el inicio de una terapia antiviral siendo el preferido el ganciclovir intravenoso en dosis de 5 a 7,5 mg/kg dos veces al día durante 2 semanas². Aunque se basa en evidencia de muy baja calidad, el BSG hace fuertes recomendaciones sobre el uso de la vía intravenosa con ganciclovir a 5 mg/kg dos veces al día mientras se continúa la terapia convencional con corticosteroides o medicamentos de rescate con infliximab o ciclosporina³⁵. Las guías ECCO, por otro lado, recomiendan ganciclovir intravenoso 5 mg/kg dos veces al día durante 3 a 5 días, luego Valganciclovir oral a 900 mg por vía oral dos veces al día durante 2 a 3 semanas, en casos de resistencia o intolerancia al ganciclovir². Las guías ECCO recomiendan que en pacientes con colitis grave resistente a esteroides en los que se detecte CMV en tejido colónico, además de iniciar terapia antiviral, se podrían suspender los inmunomoduladores. Sin embargo, los inmunomoduladores deben suspenderse en casos de enfermedad sistémica por CMV³⁶. La infección por CMV exacerba la CU subyacente, por lo que la continuación de los inmunomoduladores y el inicio/continuación de la terapia anti-TNF se han descrito como aceptables^{14,15}. Los principales medicamentos

controvertidos son los corticosteroides y, hasta la fecha, no está claro si estos deben suspenderse o no en pacientes con colitis por CMV que reciben terapia antiviral siendo recomendando por las guías inducir la remisión con terapia anti-TNF y reducir rápidamente los esteroides mientras se continúa con ganciclovir intravenoso².

Conclusiones

Siendo ya conocida la asociación entre EII e infección por CMV resulta fundamental por el equipo de salud realizar un diagnóstico precoz de esta entidad siendo sospechada principalmente ante el empeoramiento de los síntomas del paciente con refractariedad al tratamiento médico y para el cual es necesaria la correlación clínica y endoscópicas para su adecuado diagnóstico. El tratamiento de elección será el uso de ganciclovir recomendando su rápido inicio una vez se confirme esta asociación logrando adecuada respuesta en la mayoría de los casos.

Referencias:

1. Figueroa C. Citomegalovirus en enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol. latinoam* 2013;24(1):41-4.
2. Mourad F, Hashash J, Kariyawasam V, Leong R. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;1162-71
3. Rodríguez T, Ferreras P, Gutiérrez V, de Arriba JJ, García ML. Colitis ulcerosa e infección por citomegalovirus. *An Med Interna*. 2003;20:85-87.
4. Powell RD, Warner NE, Levine RS, Kirsner JB. Enfermedad de inclusión citomegálica y colitis ulcerosa; Reporte de un caso en un adulto joven. *Soy J Med*. 1961;30:334-40.
5. Lv YL, Han FF, Jia YJ, et al. Is cytomegalovirus infection related to inflammatory bowel disease, especially steroid-resistant inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Infect Drug Resist* 2017;10:511-9.
6. Gauss A, Rosenstiel S, Schnitzler P, et al. Intestinal cytomegalovirus infection in patients hospitalized for exacerbation of inflammatory bowel disease: a 10-year tertiary referral center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:712-20.
7. 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;53:1155-60.



8. Okahara K, Nagata N, Shimada T, et al. Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis. *PLoS One* 2017;12(9)
9. Yang H, Zhou W, Lv H, et al. The association between CMV viremia or endoscopic features and histopathological characteristics of CMV colitis in patients with underlying ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:814–21.
10. 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;14:1373–9.
11. Jung KH, Kim J, Lee HS, et al. Clinical implications of the CMV-Specific T-cell response and local or systemic CMV viral replication in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:526.
12. Ciccocioppo R, Racca F, Paolucci S, et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in inflammatory bowel disease: need for mucosal viral load measurement. *World J Gastroenterol* 2015;21:1915–26.
13. Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients. *Ulcers* 2011;1:1-7
14. Ciccocioppo R. Letter: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:127–9.
15. Park SC, Jeon YM, Jeon YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med* 2017;32:383–92
16. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev* 2005;206:296–305.
17. Forbes BA, Bonville CA, Dock NL. The effects of a promoter of cell differentiation and selected hormones on human cytomegalovirus infection using an in vitro cell system. *J Infect Dis* 1990;162:39–45.
18. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med*. 1993;119:924–35.
19. Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, van Lier RA, ten Berge IJ. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:381–6.
20. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med*. 1993;119:924–35.
21. McCurdy JD, Jones A, Enders FT, et al. A model for identifying cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:131–7.
22. Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T. Low prevalence of CMV infection in patients with Crohn's disease in comparison with ulcerative colitis: effect of different immune response on prevalence of CMV infection. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1498–9.
23. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2857–65.
24. Criscuoli V, Rizzuto MR, Cottone M. Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol*. 2006;12:4813–8.
25. Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al.; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:51–6.
26. Kopylov U, Eliakim-Raz N, Szilagyi A, Seidman E, Ben-Horin S, Katz L. Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2695–703
27. Shukla T, Singh S, Loftus EV Jr, Bruining DH, McCurdy JD. Antiviral therapy in steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2718–25
28. Wu XW, Yang MF, Li N, Wang FY. Unfavorable outcome of antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis may be due to inappropriate study inclusion in meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:1689–90.
29. Vega R, Bertran X, Menacho M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1053–6.
30. Al-Zafiri R, Gologan A, Galiatsatos P, Szilagyi A. Cytomegalovirus complicating inflammatory bowel disease: a 10-year experience in a community-based, university-affiliated hospital. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;8:230–9.
31. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:245–50.
32. 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;21:1580–6.
33. Minami M, Ohta M, Ohkura T, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol* 2007;13:754–60.
34. Kopylov U, Papamichael K, Katsanos K, et al. Impact of infliximab and cyclosporine on the risk of colectomy in hospitalized patients with ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus - a multicenter retrospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1605–13
35. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al.; IBD guidelines eDelphi consensus group. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:1–106.
36. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al.; European Crohn's and Colitis Organization [ECCO]. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443–68.