

## کولیت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس به همراه کولیت اولسراتیو؛ گزارش یک مورد نادر

دکتر رحمت اله رفیعی<sup>۱</sup>، نوید شریفی<sup>۲</sup>

### گزارش مورد

#### چکیده

**مقدمه:** ویروس هرپس سیمپلکس (Herpes simplex virus یا HSV) یک ویروس بیماری‌زا است که به ندرت می‌تواند دستگاه گوارش را به خصوص در افرادی که زمینه‌ی سرکوب ایمنی داخلی یا خارجی دارند، درگیر کند.

**معرفی بیمار:** بیمار، مرد ۲۶ ساله‌ای با سابقه‌ی قبلی کولیت اولسراتیو است که با شکایت از حملات شدید دل درد، هماتوژی مقاوم به درمان و مصرف همزمان داروهای سرکوب‌گر ایمنی مراجعه کرده است. پس از شک و بررسی، عامل حملات حاد بیماری، ویروس هرپس سیمپلکس شناخته شد و بیمار تحت درمان با داروی Acyclovir قرار گرفت و پس از چند روز علائم وی بهبود یافت.

**نتیجه‌گیری:** امروزه، ویروس هرپس سیمپلکس به عنوان یکی از علل حملات برق‌آسا و یا مقاومت بیماری‌های التهابی روده به درمان‌های تعدیل‌کننده‌ی ایمنی مطرح است که می‌توان با استفاده از روش‌های Immunohistochemistry و Polymerase chain reaction نمونه‌ی بافتی، آن را شناسایی کرد و با درمان ضد ویروسی به موقع، از حملات و آسیب‌های شدید بیماری جلوگیری نمود.

**واژگان کلیدی:** ویروس هرپس سیمپلکس، بیماری التهابی روده، کولیت اولسراتیو، آسیکلوویر

**ارجاع:** رفیعی رحمت اله، شریفی نوید. کولیت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس به همراه کولیت اولسراتیو؛ گزارش یک مورد نادر.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۵): ۱۹۴-۲۰۰

#### مقدمه

عفونت با ویروس هرپس سیمپلکس (HSV یا Herpes simplex virus)، در سراسر جهان شایع است؛ به طوری که بیش از ۹۰ درصد مردم دنیا تا دهه‌ی چهارم زندگی، برای HSV سرم مثبت می‌شوند (۱). در بیماران نقص ایمنی شامل مبتلایان به بیماری التهابی روده (Inflammatory bowel disease یا IBD) عفونت شدید و منتشر با HSV گزارش شده

است (۲). همچنین در این افراد، HSV شناسایی بیشتری برای منتشر شدن دارد (۳).

در بیماران مبتلا به IBD، به طور قابل توجهی خطر عفونت HSV ناشی از درمان با تعدیل‌کننده‌های ایمنی، افزایش یافته است (۴). این داروهای سرکوب‌کننده‌ی ایمنی شامل کورتیکواستروئیدها، آزوتیوپرین، سیکلوسپورین، متوترکسات یا تاکرولیموس می‌باشند. همچنین در بیماران IBD، عود

۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد و بیمارستان دکتر علی شریعتی، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد، اصفهان، ایران

Email: navidsharifi@smd.iaun.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: نوید شریفی

در حدود ۳ ماه پیش از مراجعه‌ی بیمار، بر روی پوست اندام تحتانی وی چندین راش قرمز رنگ به قطر ۵ میلی‌متر و هم سطح با پوست به وجود آمده بود و پس از گذشت چند روز خودبه‌خود از بین رفته بود. بیمار در همان زمان برای اولین بار به کلینیک مراجعه کرده و مورد بررسی کلونوسکوپی قرار گرفته بود که پس از انجام بیوپسی و بررسی‌های پاتولوژیک، تشخیص قطعی کولیت اولسراتیو برای وی گذاشته شد. در این مدت، بیمار تحت درمان با Asacol بود و در هنگام حملات هماتوئیزی به طور متناوب از کورتیکواستروئیدها نیز استفاده می‌کرد و علائم وی به نسبت تحت کنترل بود. بیمار از سال گذشته کاهش وزن محسوسی را بیان کرده است، اما دچار خستگی زودرس و تنگی نفس فعالیتی و حملات دل درد و هماتوئیزی مکرر می‌شده است.

بیمار با شکایت هماتوئیزی و اسهال غیر قابل کنترل که از حدود ۱۰ روز پیش شروع شده بود، به کلینیک بیمارستان دکتر شریعتی اصفهان مراجعه کرد. علائم حیاتی وی در حد طبیعی بود و تب نداشت. در معاینه، ملتحمه‌ی بیمار رنگ پریده بود. شکم وی نرم و بدون تندرns و گاردینگ بود و در لمس، کبد و طحال وی به دست نمی‌خورد و هیچ گونه ضایعه‌ی پوستی و مفصلی رؤیت نشد.

در آزمایش‌های اخیر بیمار، آنمی خفیف ( $\text{gr/dl}$ )  $\text{HGB} = 11/7$ ،  $\text{RBC} = 5/56 \times 10^6$  و  $\text{HCT} = 38/6$  درصد (هایپوکروم، میکروسیتیک  $\text{MCV} = 69/4 \text{ FL}$  و  $\text{MCH} = 21/1 \text{ pg}$ ) از نوع فقر آهن ( $\text{Iron} = 21$ ،  $\text{TIBC} = 490$  و  $\text{Ferritin} = 27$ ) همچنین لکوسیتوز ( $64/3$  درصد  $\text{Neut}$  و  $\text{WBC} = 15600$ ) دیده می‌شد. نتایج کبدی، کلیوی،

عفونت، به خصوص در افرادی که با چند عامل سرکوب‌گر ایمنی مواجه شده‌اند، بیشتر گزارش شده است (۵-۶). عود HSV می‌تواند باعث ایجاد عفونت‌های سیستمیک شدید مانند انسفالیت، مننژیت، پنومونی، ازوفازیت، کولیت یا هپاتیت شود که با مرگ و میرقابل توجهی همراه است (۷-۸). کولیت ناشی از HSV، حتی در بیماران IBD، بسیار نادر است؛ اما می‌تواند علت یا تقلید کننده‌ی یک حمله‌ی حاد باشد (۸-۱۱)، که برای آن خطر بالای کولکتومی وجود دارد (۸).

در این مقاله یک مورد کولیت ناشی از HSV که به عنوان یک عارضه برای کولیت اولسراتیو بیمار به وجود آمده است، معرفی می‌گردد.

### معرفی بیمار

بیمار مردی ۲۶ ساله ساکن دولت‌آباد اصفهان بود که از حدود ۳ سال پیش دچار دردهای شدید در ناحیه‌ی هایپوگاستر چپ و راست همراه با دفع خون روشن در مدفوع بوده است. دل دردهای بیمار با خوردن بعضی مواد غذایی مانند ماکارونی بدتر می‌شده است و با دفع مدفوع، دل درد بیمار پس از گذشت ۱۰ دقیقه بهبود می‌یافته است. در سوابق درمانی بیمار، یک کلونوسکوپی دیده شد که برای رد کردن کولیت اولسراتیو انجام شده بود و در آن، در آنوس و ۱۰ سانتی‌متری فوقانی آن اریتم شدید و زخم وجود داشت. اما در بررسی پاتولوژیک آن مخاط روده‌ی بزرگ مشهود بود و در آن ارتشاح سلول‌های التهابی حاد و مزمن به همراه هایپرمی لامینا پروپریا وجود داشت و تشخیص آن، کولیت غیر اختصاصی اعلام شده بود.

انعقادی والکترولیت‌های بیمار، در حد طبیعی گزارش شده بود.

آزمایش مدفوع بیمار از لحاظ پارازیت‌ها منفی بود، قوام آبکی داشت و همچنین یک تا دو عدد گلبول سفید و مقدار زیادی گلبول قرمز در آن ذکر شده بود. با توجه به این که بیمار در چند ماه اخیر چند مرتبه با حملات هماتوئیزی و دل درد مراجعه کرده بود و با مصرف کورتیکواستروئیدها و Asacol و Azathioprine بهبودی نیافته بود، در نهایت موجب شد عفونت‌های ویروسی دستگاه گوارش مشکوک باشد و آزمایش آنتی بادی بر علیه CMV (Cytomegalovirus) و HSV درخواست شود که در آن آنتی بادی HSV (IgM) بالاتر از حد طبیعی و آنتی بادی IgG آن زیر حد طبیعی گزارش شد و برای CMV فقط آنتی بادی از نوع IgG بالاتر از حد طبیعی بود و آنتی بادی IgM طبیعی بود. در نهایت، با توجه به مثبت شدن IgM بر علیه ویروس HSV، برای تأیید تشخیص و فعال بودن ویروس HSV، برای بیمار آزمایش یا PCR (Polymerase chain reaction) نیز درخواست شد که متأسفانه بیمار قادر به انجام آن نبود.

بنابراین، بیمار بلافاصله پس از مثبت شدن آنتی بادی HSV (IgM)، تحت درمان با قرص Acyclovir قرار گرفت و از دوز کورتیکواستروئید وی کاسته شد که از آن پس، بیمار به درمان پاسخ مطلوب داد و علایمش بهبود یافت.

### بحث

امروزه علت قطعی IBD هنوز روشن نشده است؛ اما مطالعات مختلف برای شروع و پیشرفت این بیماری

وجود استعداد ژنتیکی، تحریک به وسیله آنتی ژن‌های باکتری‌های داخل روده‌ای، ادجوانت‌ها (تحریک کننده‌های پاسخ ایمنی غیر اختصاصی) و حملات محرک‌های محیطی را که باعث شکسته شدن سد مخاطی روده می‌شوند، ضروری دانسته‌اند (۱۲-۱۳).

گاهی اوقات بیماران IBD به درمان‌های معمول مقاوم و یا دچار حملات برق‌آسا می‌شوند، که باید به فکر عوامل عفونی سوار شده بر روی بیماری IBD از جمله ویروس‌ها، باکتری‌ها و انگل‌ها بود. ویروس‌های درگیر کننده‌ای که تا کنون گزارش شده‌اند، شامل Cytomegalovirus (۱۴-۱۵)، Epstein-barr virus B۱۹ Human parvovirus (۱۶)، Herpes simplex (۱۷) و (۱۸) هستند.

درگیری دستگاه گوارش بالغین با ویروس HSV بسیار نادر است (۱۹) و اغلب در زمینه‌ی سرکوب ایمنی داخلی و خارجی دیده می‌شود (۸) و همراه با مرگ و میر قابل توجهی است که به طور معمول در اتوپسی تشخیص داده می‌شود (۲۰-۲۱).

شیوع جهانی HSV-type ۱ تا دهه‌ی چهارم ۹۸-۴۵ درصد است (۲۲) و شیوع سرولوژی ۲ HSV-type هم زمان با سن شروع فعالیت جنسی در نوجوانان و بزرگسالان افزایش می‌یابد (۲۳). مری، پرینه و رکتوم شایع‌ترین محل‌های درگیر در دستگاه گوارش است که به ندرت به صورت کولیت منتشر هم دیده می‌شود (۲۴). تا به حال گزارش‌های اندکی از همراهی بیمار کولیت اولسراتیو با کولیت ناشی از HSV گزارش گردیده است (۸، ۱۰)، که هیچ یک از ایران نبوده است.

Schunter و همکاران موردی از شعله‌ور شدن کولیت اولسراتیو ناشی از ویروس HSV-type ۲ را در

است؛ با این حال، عدم وجود این علائم، احتمال عفونت با HSV را رد نمی‌کند که به علت درگیری موضعی ویروس است (۱۹).

در عفونت با HSV علامت‌دار، Acyclovir (آنالوگ Nucleoside) مؤثر است (۲۶). این آنالوگ پس از برداشت داخل سلولی و تبدیل شدن به آسیکلوویر تری فسفات، با مهار آنزیم پلیمرز ویروسی به صورت انتخابی، از رونویسی ویروس هرپس جلوگیری می‌نماید (۲۷). Valacyclovir، Penciclovir و Famciclovir نیز می‌توانند با همین روش مؤثر واقع شوند. درمان سرکوب‌گر ایمنی ممکن است باعث بدتر شدن عفونت HSV شود و درمان‌های تعدیل‌کننده‌ی ایمنی نباید در عفونت فعال آغاز شوند (۳). اما عفونت گذشته یا نهفته‌ی HSV مانعی برای درمان‌های تعدیل‌کننده‌ی ایمنی نمی‌باشد (۵).

Chevaux و Peyrin-Biroulet قطع درمان استروئیدی و شروع درمان آنتی ویروسی را منجر به برطرف شدن سریع دل درد و مدفوع خونی بیماران می‌دانند (۲۸). در بیمار مورد مطالعه نیز به علت عدم پاسخ به درمان‌های معمول کولیت اولسراتیو، بالا بودن Anti HSV-IgM و کاهش علائم بیمار پس از مصرف Acyclovir، تشخیص وجود ویروس فعال مورد تأیید قرار گرفت.

### نتیجه‌گیری

HSV می‌تواند به عنوان یکی از علل حملات برق‌آسا و یا مقاومت بیماران IBD به درمان‌های تعدیل‌کننده‌ی ایمنی باشد. بنابراین همیشه در مواردی که بیمار با وجود مصرف داروهای تعدیل‌کننده‌ی ایمنی

خانم ۳۵ ساله‌ای گزارش کردند (۸). همچنین Blaszyk و همکاران (۱۰) نیز یک مورد کولیت HSV را در یک خانم مبتلا به کولیت اولسراتیو مقاوم به درمان، از یک نمونه بافت کلون به روش Immunohistochemistry یا IHC گزارش نمودند. علائم کولیت ناشی از HSV با سایر علل کولیت تفاوت قابل افتراقی ندارد و شامل اسهال آبکی خونی، درد کرامپی شکم، تب، آرتراژی، تهوع، کاهش اشتها و کاهش وزن است (۲۵). به همین دلیل، یک راه تشخیص سریع و مطمئن برای کولیت ناشی از HSV لازم است، تا بتوان بدون اتلاف وقت، درمان آنتی ویروسی را آغاز کرد و مرگ و میر ناشی از آن را کاهش داد (۸).

روش استاندارد طلایی برای تشخیص عفونت با HSV، PCR یا IHC (Immunohistochemistry) بافت متأثر است؛ اما در صورت وجود تیترا بالای Anti HSV-IgG، ظاهر شدن Anti HSV-IgM و یا افزایش تیترا Anti HSV-IgG نشانه‌ی عود عفونت با HSV است (۲۲) که بیمار مورد مطالعه نیز Anti HSV-IgM مثبت داشت.

یافته‌های کلونوسکوپی می‌تواند شامل قرمزی و شکنندگی مخاط، زخم‌های آفتی، ضایعات التهابی پولیپوئیدی کاذب و زخم‌های نکروزه باشد (۱۹)، که برخی از آن‌ها در بیمار حاضر نیز دیده شد. ارزیابی‌های میکروسکوپی نمونه‌ها، می‌تواند ضایعات التهابی را از یک ادم واضح در لامینا پروپریا با ترشح لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها تا زخم‌های عمقی مخاطی نشان دهد. هسته‌ی داخل سلولی اتوزینوفیلیک (Cowdry type A) و چند هسته‌ای شدن بعضی از سلول‌های اپیتلیال، معرف کولیت ناشی از هرپس

سرکوب‌گر ایمنی باشد و دچار عفونت HSV علامت‌دار شود، باید سریع درمان آنتی ویروسی (Valacyclovir, Penciclovir و Famciclovir و ...) را آغاز نمود و داروهای تعدیل‌کننده ایمنی را نیز تا بهبود علائم، قطع نمود.

دچار حمله‌ی شدید و مقاوم به درمان شده است، می‌بایست ابتدا با یکی از روش‌های IHC و یا PCR نمونه‌ی بافت، کولیت ناشی از HSV را رد کرد و سپس دوز داروهای سرکوب‌گر ایمنی را افزایش داد. در صورتی که بیمار IBD مصرف‌کننده‌ی داروهای

## References

- Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, McQuillan GM, Lee FK, Nahmias AJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006; 296(8): 964-73.
- Baumgart DC. Crohn's disease and ulcerative colitis: from epidemiology and immunobiology to a rational diagnostic and therapeutic approach. New York, NY: Springer; 2012. p. 648.
- Slifkin M, Doron S, Snyderman DR. Viral prophylaxis in organ transplant patients. *Drugs* 2004; 64(24): 2763-92.
- Abera FN, Lichtenstein GR. Methods to avoid infections in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(7): 685-95.
- Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De MP, D'Haens G, 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.
- Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 929-36.
- Zamani F, Mohamadnejad M. Herpes simplex virus encephalitis during immunosuppressive treatment of ulcerative colitis. *Med Gen Med* 2004; 6(4): 7.
- Schunter MO, Walles T, Fritz P, Meyding-Lamade U, Thon KP, Fellermann K, et al. Herpes simplex virus colitis complicating ulcerative colitis: A case report and brief review on superinfections. *J Crohns Colitis* 2007; 1(1): 41-6.
- el-Serag HB, Zwas FR, Cirillo NW, Eisen RN. Fulminant herpes colitis in a patient with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22(3): 220-3.
- Blaszkyk H, Hyman NH, Cooper K. Herpes simplex virus colitis in ulcerative colitis, simulating malignancy. *Histopathology* 2006; 49(3): 316-8.
- Ruther U, Nunnensiek C, Muller HA, Rupp W, Gforer S, Bader H, et al. [Herpes simplex-associated exacerbation of Crohn's disease. Successful treatment with acyclovir]. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117(2): 46-50.
- Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126(6): 1504-17.
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 417-29.
- Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993; 119(9): 924-35.
- Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(7): 2137-42.
- Watanabe T. Ulcerative colitis that developed 8 years after human parvovirus B19 encephalopathy. *Eur J Pediatr* 2004; 163(6): 341-2.
- Gehlert T, Devergne O, Niedobitek G. Epstein-Barr virus (EBV) infection and expression of the interleukin-12 family member EBV-induced gene 3 (EBI3) in chronic inflammatory bowel disease. *J Med Virol* 2004; 73(3): 432-8.
- Wakefield AJ, Fox JD, Sawyerr AM, Taylor JE, Sweenie CH, Smith M, et al. Detection of herpesvirus DNA in the large intestine of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease using the nested polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1992; 38(3): 183-90.
- Colemont LJ, Pen JH, Pelckmans PA, Degryse HR, Pattyn SR, Van Maercke YM. Herpes simplex virus type 1 colitis: an unusual cause of diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(9): 1182-5.
- Buss DH, Scharjy M. Herpesvirus infection of the esophagus and other visceral organs in adults. incidence and clinical significance. *Am J Med* 1979; 66(3): 457-62.
- Matsumoto J, Sumiyoshi A. Herpes simplex

- esophagitis--a study in autopsy series. *Am J Clin Pathol* 1985; 84(1): 96-9.
22. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(5): 737-63.
23. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet* 2007; 370(9605): 2127-37.
24. Smith JO, Sterling RK, Mills AS, Stravitz RT, Luketic VA, Fuchs M, et al. Herpes simplex virus colitis in a patient with Crohn's disease and hepatitis B and d cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6(2): 120-2.
25. Dray X, Treton X, Mazon MC, Lavergne-Slove A, Joly F, Mimram D, et al. Herpes simplex virus type 1 colitis in a patient with common variable immunodeficiency syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(5): 541-4.
26. Fillet AM. Prophylaxis of herpesvirus infections in immunocompetent and immunocompromised older patients. *Drugs Aging* 2002; 19(5): 343-54.
27. Whitley RJ, Gnann JW, Jr. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992; 327(11): 782-9.
28. Chevaux JB, Peyrin-Biroulet L. Herpes simplex virus colitis complicating the course of a patient with Crohn's disease and cirrhosis: an underestimated association? *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6(2): 122-4.

## Herpes Simplex Induced Colitis Complicating Ulcerative Colitis: A Case Report

Rahmatollah Rafiei MD<sup>1</sup>, Navid Sharifi<sup>2</sup>

### Case Report

#### Abstract

**Background:** Herpes simplex virus (HSV) is a virus rarely can involve the gastrointestinal tract, particularly in individuals with underlying endogenous or exogenous immunosuppressant.

**Case Report:** Patient, a 26-year old man with a history of ulcerative colitis was referred with severe abdominal pain, treat-refractory hematochezia and use of simultaneous immunosuppressive drug. Once suspected and investigated, HSV was known to be the cause of the acute episode. Therefore, the patient underwent treatment with acyclovir whereupon in a matter of days his symptoms healed.

**Conclusion:** Today, HSV is considered as the cause of fulminant attack or resistance of inflammatory bowel diseases to immunomodulator treatment; it can be identified using immunohistochemistry and polymerase chain reaction of tissue samples. Timely antiviral therapy can prevent severe attacks and damage.

**Keywords:** Herpes simplex virus (HSV), Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, Acyclovir

**Citation:** Rafiei R, Sharifi N. **Herpes Simplex Induced Colitis Complicating Ulcerative Colitis: A Case Report.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(275): 194-200

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Shariati Hospital, Islamic Azad University, Najafabad Branch, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, Islamic Azad University, Najafabad Branch, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Navid Sharifi, Email: navidsharifi@smd.iaun.ac.ir