

## Editorial

# Citomegalovirus Otro problema biológico

Miguel Guzmán

Dentro del gran grupo de virus ADN se encuentra ubicada la familia Herpesviridae integrada por las subfamilias Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae y Gammaherpesvirinae con representantes en cada una de ellas de virus de la mayor importancia en patología humana como los Herpes Simplex tipo 1 y 2 (HSV), el virus Varicela-Zóster (V-Z), el virus de Epstein-Barr (EBV) y el citomegalovirus (CMV) (1), todos los cuales tienen un comportamiento biológico que plantea serios interrogantes, ya que burla el control epidemiológico, terapéutico y aun inmunológico. La capacidad que estos virus tienen para adaptarse y permanecer latentes presentando eventuales reactivaciones los ha convertido en un grupo de la mayor importancia médica frente a las situaciones en las cuales esté alterada en alguna forma la respuesta inmune (2), convirtiéndose, por tanto, su expresión clínico-patológica en un verdadero marcador biológico de algún grado de deficiencia inmunitaria. Por otra parte, algunos de estos virus guardan directa o indirectamente relación con algunos tipos de tumores (3-4). Su distribución es universal y, en consecuencia, la inmensa mayoría de los habitantes de las distintas regiones geográficas se han infectado y presentan anticuerpos circulantes como clara evidencia de que tal infección ocurrió.

El CMV como integrante de esta familia ha venido adquiriendo una gran importancia, no sólo por las acciones que directamente tiene como agente etiológico de cuadros infecciosos, sino por sus relaciones biológicas con el sistema inmunitario

que le permiten establecer interrelaciones que activan mecanismos que pueden traducirse en efectos indeseables, como veremos posteriormente.

Las infecciones debidas a CMV son conocidas desde el siglo pasado por descripciones de células similares a "protozoarios" observadas en riñones de mortinatos; ya para 1932 hay descripciones de enfermedad de inclusiones gigantes: "citomegalia" (5), haciendo referencia a la presencia de inclusiones intranucleares o citoplasmáticas muy grandes en las células afectadas, fenómeno citopático observable al microscopio de luz que constituye el elemento histopatológico que caracteriza la infección y que originó el nombre de "enfermedad de inclusión citomegálica". La etiología viral de ésta fue establecida hacia 1956 con el aislamiento del virus independientemente por varios autores (6-8). El nombre de citomegalovirus fue introducido por Weller en 1960, para designar al agente etiológico de la enfermedad de inclusión citomegálica.

El CMV pertenece, pues, a la subfamilia Gammaherpesvirinae, es un virus ADN, la partícula viral o virión tiene aproximadamente 150 nanómetros de diámetro, posee un ADN bicatenario, una cápside compuesta por 162 capsómeros hexagonales huecos y una envoltura lipoprotéica derivada de la membrana nuclear de la célula huésped, soluble en solventes orgánicos como el éter y muy importante en la absorción del virus durante el proceso de su replicación (5). Aunque no se ha descrito sino un solo CMV humano, existen algunas variaciones antigénicas que permiten diferenciar varios tipos serológicos.

El CMV es muy sensible y puede fácilmente inactivarse por procedimientos físicos o químicos simples. El virus está ampliamente distribuido en la naturaleza, a tal punto que se considera que más

Dr. Miguel Guzmán Urrego: Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; Jefe Sección de Diagnóstico, Investigación y Referencia, Instituto Nacional de Salud, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Guzmán.

del 80% de los adultos tienen anticuerpos circulantes contra él, como evidencia de que ocurrió una infección. Una característica de este virus es su enorme posibilidad de dar lugar a contaminación, ya que se elimina por múltiples puertas tales como saliva, secreciones genitales, lágrimas, leche materna, sangre, orina y secreciones respiratorias (9-16). La infección puede ocurrir "in útero" constituyendo la infección congénita de graves repercusiones neurológicas (17), o puede ocurrir poco después del nacimiento, constituyendo la llamada infección perinatal (5), o puede ocurrir posteriormente en la vida, constituyendo la infección postnatal. La inmensa mayoría de las infecciones por CMV suelen ser asintomáticas, pero ocasionalmente son sintomáticas y tienen una amplia gama de expresiones clínicas que van desde cuadros febriles hasta cuadros multisistémicos fatales (5, 18); esta circunstancia hace difícil que el diagnóstico pueda establecerse sobre la base de aspectos simplemente clínicos, debiéndose, entonces, comprobar por procedimientos de laboratorio que pueden ir desde los exámenes directos con coloraciones histológicas (19), microscopía electrónica (20), aislamiento e identificación en cultivo de tejidos (21), hasta las más variadas y sofisticadas técnicas serológicas (22-24). Es evidente que los procedimientos serológicos se han constituido en nuestros días en la más eficaz herramienta para determinar la infección por CMV.

Uno de los problemas que enfrenta la epidemiología de esta infección es que ella puede ocurrir como infección primaria en un huésped virgen a la exposición al virus y por tanto, inicialmente seronegativo, o puede ocurrir una reactivación de una infección preexistente en un huésped seropositivo en cuyo caso deberá documentarse un ascenso considerable de los títulos de los anticuerpos preexistentes. También puede ocurrir una reinfección exógena con ascenso de anticuerpos circulantes (5). El hecho de que en pacientes seropositivos pueda ocurrir una reactivación o una reinfección plantea el interrogante de qué papel juegan los anticuerpos y la inmunidad celular específica en el control de la enfermedad, pues evidentemente no son completamente protectores.

El cuadro clínico más común de la infección por CMV lo constituye un cuadro febril, seguido de cuadros de mononucleosis infecciosa indistinguibles de los causados por EBV, que sólo pueden distinguirse mediante estudios serológicos específicos. Frecuentemente estos cuadros son iatrogénicos, por transfusiones (14). Pueden presentarse cuadros de mayor severidad tales como neumonitis intersticial, hepatitis, hepatitis granulomatosa, síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis, miocarditis, trombocitopenia, anemia hemolítica, retinitis (5).

La relación entre la infección por CMV, la inmunosupresión y el trasplante constituyen uno de los problemas de nuestros días, ya que en este caso la infección puede asumir características clínicas de especial severidad, lo que plantea la necesidad de seleccionar los donantes para evitar problemas en el receptor; su importancia radica, además, en que la infección por CMV puede mimetizar un fenómeno de rechazo, de ahí la perentoria urgencia de establecer un diagnóstico correcto (25,26).

A más de los problemas arriba enumerados, la infección por CMV tiene implicaciones muy importantes en la respuesta inmune y en la asociación con otros fenómenos que a la luz de la biología molecular vienen aclarándose. Por ejemplo, la observación de la estrecha asociación de la infección por CMV con el Sarcoma de Kaposi Africano y con el Kaposi epidémico del SIDA (3, 4), han permitido postular la hipótesis de que esta infección puede desencadenar la génesis de este tumor mediante la producción de una citoquina elaborada por las células presentadoras de antígeno, citoquina que actuando sobre los endotelios capilares originaría el Kaposi (27). Recientemente también se ha postulado que la coinfección de este virus en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) estimula la replicación de este último (28), este fenómeno estaría mediado por otra citoquina, en este caso, el factor de necrosis tumoral o caquectina (TNF-alfa) (29). Así pues, el CMV plantea más de un problema biológico.

El manejo y control de la infección por CMV es difícil. En cuanto a prevención se refiere, las vacunas que se han desarrollado con cepas vivas ate-

nuadas, si bien es cierto estimulan una respuesta inmune muy buena en términos de anticuerpos circulantes y respuesta celular específica, no conllevan necesariamente un estado de resistencia ante la infección natural (30-33). El uso del interferón y las gammaglobulinas hiperinmunes muestran resultados contradictorios (34, 35). Las drogas antivirales en uso tienen apenas una limitada acción, como en el caso del ganciclovir.

En el presente número de Acta Médica Colombiana se publican dos trabajos, uno de los doctores Correa, Builes y Ossa y otro de los doctores Correa, Arango y Ossa, relacionados con CMV; el primero de ellos sobre "Prevalencia de la infección por Citomegalovirus en receptores de trasplante renal en Medellín para 1988-1989" en donde los autores analizan la infección por CMV en relación con trasplante renal presentando una amplia encuesta serológica que demuestra la alta frecuencia de esta infección en la población y la dificultad de obtener una situación ideal de seronegatividad en receptor y donante; particularmente interesante es la observación de los autores en este estudio entre infección por CMV y rechazo (36). El segundo de los trabajos, "Estandarización de un método de ELISA para citomegalovirus humano", es un trabajo interesante en nuestro medio, que si bien no tiene nada de original, como muy honestamente lo plantean los autores al enunciar en el título que se trata simplemente de una estandarización, tiene el gran mérito de demostrar que sí es posible en el país preparar los reactivos para muchas pruebas diagnósticas abaratando costos y rompiendo así las limitaciones que impone el uso de reactivos importados (37).

#### REFERENCIAS

1. **Mathews REF.** Classification and nomenclature of viruses: Fourth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Intervirology* 1982; **17**:1-199.
2. **Merigan TC.** Antiviral prevention and therapy. In: Verhoef J, Peterson PK, Qui PG eds. Infection in the immunocompromised host. Pathogenesis, prevention and therapy. *Development in Immunology* 1980; **11**:245-259.
3. **Giraldo G, Beth E, Coeur P, et al.** Kaposi sarcoma, A new model in the search for virus associated with human malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1972; **49**:1495-1499.
4. **Dew WL, Miner RC, Ziegler JL, et al.** Cytomegalovirus and Kaposi sarcoma in young homosexual men. *Lancet* 1982; **1**:125-128.
5. **Weller TH.** The cytomegaloviruses, ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *N Engl J Med* 1971; **285**:203-214,267-276.
6. **Smith MG.** Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; **92**:424-430.
7. **Rowe WP, Hartley JW, Waterman S, et al.** Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; **92**:418-424.
8. **Weller JB, Macaulay JC, Craig JM, et al.** Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957; **94**:4-12.
9. **Montgomery R, Voungblood L, Medearis DN, et al.** Recovery of cytomegalovirus from the cervix in pregnancy. *Pediatrics* 1972; **49**:524-531.
10. **Pass RF, Stagmp S, Sworsky ME, et al.** Excretion of cytomegalovirus in mothers observation after delivery of congenital infected and normal infants. *J Infect Dis* 1982; **146**:1-6.
11. **Mansfield HH, Chandler SH, Caine WA, et al.** Cytomegalovirus infection in sex partners: Evidence for sexual transmission. *J Infect Dis* 1985; **151**:344-348.
12. **Hayes K, Danks DAM, Stagno S, et al.** Cytomegalovirus in human milk. *N Engl J Med* 1972; **287**:177-178.
13. **Dworsky ME, Yow M, Stagno S, et al.** Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. *Pediatrics* 1983; **72**:295-299.
14. **Diosi P, Maldovan E, Tomescu N, et al.** Latent cytomegalovirus infection in blood donors. *Br Med J* 1969; **4**:660-662.
15. **Greenberg SB, Linder S, Baxter B, et al.** Lymphocyte subsets and urinary excretion of cytomegalovirus among homosexual men attending a clinical for sexually transmitted diseases. *J Infect Dis* 1984; **150**:330-333.
16. **Cheung KS, Lang DJ.** Transmission and activation of cytomegalovirus with blood transfusion. A mouse model. *J Infect Dis* 1977; **135**:841-845.
17. **Hanshaw JB.** Congenital cytomegalovirus infections. A fifteen years perspective. *J Infect Dis* 1971; **123**:555-561.
18. **Egbert PR, Pollard RB, Gallagher JB, et al.** Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed hosts. II ocular manifestations. *Ann Intern Med* 1980; **93**:664-670.
19. **Shulman HM, Hackman RC, Sale GE, et al.** Rapid cytological diagnosis of cytomegalovirus interstitial pneumonia on touch imprints from open lung biopsy. *Am J Clin Pathol* 1982; **77**:90-94.
20. **Macris NP, Nahmias AJ, Bailey PD, et al.** Electron microscopy in the routine screening of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J Virol* 1982; **2**: 315-320.
21. **Gleaves CA, Smith TF, Shuster EA, et al.** Rapid detection of cytomegalovirus in MRC-5 cells inoculated with urine specimens by using low-speed centrifugation and monoclonal antibody to an early antigen. *J Clin Microbiol* 1984; **19**:917-919.
22. **Booth JC, Hanington G, Bakir TMF, et al.** Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, radioimmunoassay, complement fixation, anticomplement immunofluorescence and passive haemagglutination techniques for detection of cytomegalovirus IgG antibody. *J Clin Pathol* 1982; **35**:1345-1348.
23. **Rifflths PD, Satagno S, Pass RF, et al.** Congenital cytomegalovirus infection. Diagnostic and prognostic significance of the detection of specific immunoglobulin M antibodies in cord serum. *Pediatrics* 1982; **69**:544-549.
24. **Griffiths PD, Stagno S, Pass RF, et al.** Infection of cytomegalovirus during pregnancy: Specific IgM antibodies as a marker of recent primary infection. *J Infect Dis* 1982; **145**:647-653.
25. **Fiala M, Payne JE, Berne TV, et al.** Epidemiology of Cytomegalovirus infection after transplantation and immunosuppression. *J Infect Dis* 1975; **132**:421-432.
26. **Simmons RL, Peterson PK, Balfour HH, et al.** Impact of cytomegalovirus disease on renal allograft recipients. In: Verhoef J, Peterson PK,

- Qui PG, eds. Infections in the immunocompromised host. Pathogenesis, Prevention and therapy. *Developments in Immunology* 1980; **11**:159-186.
27. Gallo CR, Nerurkar LS. Human retroviruses: their role in neoplasia and immunodeficiency. *Ann NY Acad. Sc* 1989; **567**:82-94.
  28. Davis MG, Kennedy SG, Kamine J, et al. Immediate-early gene region of human cytomegalovirus trans-activated the promoter. *Proc Natl Acad Sc* 1987; **84**:8642-8646.
  29. Roseberg ZF, Fauci AS. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection: Cytokine induction of HIV expression. *Immunol Today* 1990; **11**:176-181.
  30. Elek SK, Stern H. Development of vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero. *Lancet* 1974; **1**:1-5.
  31. Plotkin SA, Furukawa T, Zygraich ZN, et al. Candidate cytomegalovirus strain for human vaccination. *Infect Immun* 1975; **12**:521-527.
  32. Plotkin SA, Farqhar J, Hornberger E, et al. Clinical trials of immunization with the Towne-125 strain of human cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1976; **134**:470-475.
  33. Glazer JP, Friedman HM, Grossman Ra, et al. Live cytomegalovirus vaccination of renal transplant candidate. A preliminary trial. *Ann Intern Med* 1979; **91**:676-682.
  34. Meyers JD, McGuffin RW, Neiman PE, et al. Toxicity and efficacy of human leukocyte interferon for treatment of cytomegalovirus pneumonia after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1980; **141**:555-562.
  35. Meyers JD, Leszczynski J, Zaia JA, et al. Prevention of cytomegalovirus infection by cytomegalovirus immunoglobulin after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1983; **98**:442-445.
  36. Correa MR, Correa M, Ossa JE, Builes M, Arbeláez M. Prevalencia de infección por citomegalovirus en receptores y donantes de trasplante renal en Medellín para 1988-1989. *Acta Med Colomb* 1990; **15**(4).
  37. Correa MR, Arango AE, Ossa JE. Estandarización de un método de ELISA para citomegalovirus humano. *Acta Med Colomb* 1990; **15**(4).