

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Infección por citomegalovirus humano

Sara Sanbonmatsu Gámez, Mercedes Pérez Ruiz y José María Navarro Marí*

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

RESUMEN

Palabras clave:

Citomegalovirus
Diagnóstico
Serología
PCR
ADNemia
Antigenemia
Cultivo

La infección por citomegalovirus humano (CMV) tiene una altísima prevalencia mundial. Tras la infección primaria, el virus pasa a un estado de latencia, pudiendo aparecer recurrencias por reinfección con una cepa nueva o por reactivación de la replicación del CMV latente. Los cuadros clínicos más graves se dan en infección congénita y en pacientes inmunodeprimidos, en los que se comporta como patógeno oportunista. Las técnicas serológicas son de elección en la infección primaria y para determinar el estado inmune frente a CMV en el donante y receptor de órganos. Aunque faltan estudios estandarizados, la reciente comercialización de métodos de medida de la respuesta inmune celular ofrece buenas perspectivas para predecir el riesgo de enfermedad por CMV en inmunodeprimidos. Las técnicas moleculares, que han ido sustituyendo al cultivo y/o detección de antígeno, son actualmente los procedimientos más utilizados en el diagnóstico de rutina y control de la infección por CMV.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Infection by human cytomegalovirus

ABSTRACT

Keywords:

Cytomegalovirus
Laboratory diagnosis
Serology, PCR
DNAemia
Antigenemia
Culture

Prevalence of human cytomegalovirus infection is very high worldwide. Following primary infection, the virus remains latent, being able to cause recurrences either by reinfection with a new strain or by reactivation of the replication of the latent virus. The most severe disease is seen in congenital infection and in immunosuppressed patients, in whom the virus act as an opportunistic pathogen. Serological techniques are the methods of choice in primary infection and to determine the immune status against CMV in organ donor and receptor. Although well-standardized studies are lacking, the recent commercial availability of methods that measure cellular immune response are promising to predict the risk of CMV disease in immunosuppressed individuals. Molecular assays, that have gradually been substituting viral culture and/or antigen detection, are the most widely used methods for the diagnosis and control of CMV infection.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Citomegalovirus (CMV) es un parásito humano muy bien adaptado, por lo que la prevalencia de infección por CMV es muy elevada en la población general. En individuos inmunocompetentes, la infección suele cursar de manera asintomática o con sintomatología leve. Tras la primoinfección, el virus pasa a un estado de latencia de por vida, pudiendo aparecer infecciones recurrentes (reactivaciones y reinfecciones)

en determinadas situaciones. En inmunodeprimidos, pacientes trasplantados, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o en infección congénita se comporta como un patógeno oportunista, causando enfermedad y secuelas graves e incluso la muerte.

Las técnicas serológicas son útiles para el diagnóstico de infección primaria, fundamentalmente en niños, y para conocer el estatus inmunológico del donante y del receptor de órganos para un correcto manejo del último. Las técnicas moleculares cuantitativas están sustituyendo a la antigenemia y al cultivo celular para el seguimiento del paciente trasplantado y, además, han permitido determinar la resistencia a antivirales de una forma eficiente.

Este documento es un resumen de los aspectos más relevantes de la infección por CMV y de las técnicas actuales empleadas en el diag-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josem.navarro.sspa@juntadeandalucia.es (J.M. Navarro Marí).

nóstico, así como la utilidad y aplicación de estas en los diferentes contextos clínicos.

Aspectos virológicos

Generalidades

CMV se aisló por primera vez en 1956, aunque la infección se había descrito anteriormente, a finales del siglo XIX, en tejidos fetales con inclusiones citomegálicas, que fueron atribuidas inicialmente a un protozoo¹.

Taxonómicamente CMV pertenece a la familia Herpesviridae, subfamilia Betaherpesvirinae, género *Cytomegalovirus*, especie *herpesvirus humano 5* (<http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>).

La estructura del virión se compone de dentro a fuera de: la nucleocápside con el ADN de doble cadena lineal contenido dentro una cápside proteica compuesta por 162 capsómeros dispuestos en una matriz típica icosaédrica, otra capa proteica denominada tegumento, que contiene fosfoproteínas y una envoltura lipídica en la que se insertan glucoproteínas virales que actúan como mediadores de la entrada del virus a la célula hospedadora^{2,3}.

Es un virus sensible a los solventes orgánicos, pH ácido y luz UV. Se debe conservar a temperaturas inferiores a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y preferentemente en nitrógeno líquido para preservar su viabilidad. Cuando se congela durante períodos prolongados a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, el virus pierde completamente su infectividad³.

Genoma

El ADN de la cepa AD169 contiene unas 235 kb. La secuenciación de la cepa AD169 ha permitido predecir 204 posibles marcos de lectura abierta (ORF, del inglés "open reading frames") y codifica para unas 178 proteínas⁴. Estudios recientes usando técnicas de secuenciación masiva muestran una gran variabilidad genética de las cepas salvajes de CMV, incluso en un mismo individuo, tanto a nivel de nucleótidos como de aminoácidos, casi comparable a la variabilidad observada en virus ARN, aunque estas diferencias no permiten la caracterización del virus en diferentes serotipos^{3,5,6}.

El genoma se divide en 2 regiones únicas denominadas "unique long" (UL) y "unique short" (US), cada una de las cuales está flanqueada por una secuencia repetida terminal, TRL y TRS, y por una secuencia repetida interna, IRL e IRS, respectivamente⁷. Estas regiones contienen prácticamente todos los genes de CMV⁸.

Expresión genómica y proteínas virales

Una vez que el virus entra en la célula por fusión de membranas, se liberan la nucleocápside y las proteínas del tegumento y tiene lugar el transporte de la nucleocápside hacia el núcleo, donde se produce la liberación del ADN viral.

La expresión genómica de CMV se lleva a cabo en una cascada de 3 fases. En primer lugar se expresan los genes α o IE ("immediate early"), se originan los primeros ARNm en cuya síntesis parecen intervenir ARN polimerasas celulares. En esta primera fase se sintetizan las proteínas α , que conducen al virus al ciclo lítico, con actividad fundamentalmente reguladora de la replicación y transcripción de los genes "early" de la segunda fase, que codifican para las proteínas β , con función enzimática reguladora de la replicación del ADN y expresión final de los genes de la tercera fase que codifican para las proteínas γ . Estas son las proteínas estructurales del virión, entre las cuales se encuentran las glucoproteínas de envoltura (gp), principales implicadas en la producción de anticuerpos neutralizantes, las proteínas de la cápside y las proteínas del tegumento, fosfoproteínas (pp), entre las que destaca la pp65 (ppUL83), principal diana para la producción de anticuerpos monoclonales usados en las pruebas diagnósticas de antigenemia^{3,8} (fig. 1).

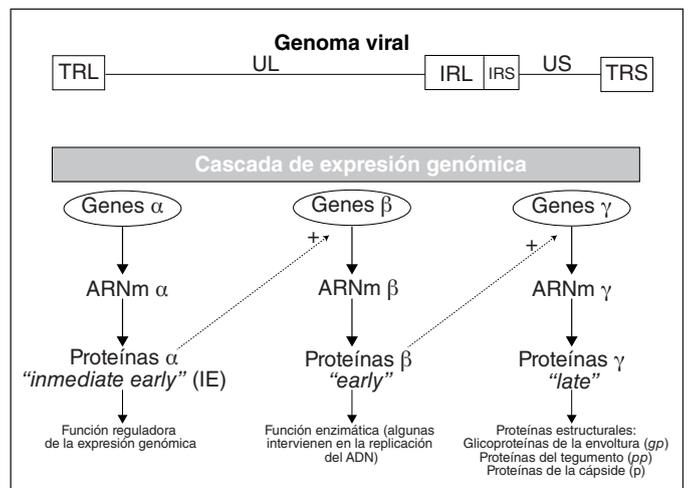


Figura 1. Esquema del genoma de citomegalovirus (CMV) y cascada de expresión genómica. IRL: "internal repeat-long"; IRS: "internal repeat-short"; p: proteínas; pp: fosfoproteínas; TRL: "terminal repeat-long"; TRS: "terminal repeat-short"; UL: "unique long"; US: "unique short".

En la infección latente no se produce una nueva progenie de virus, ya que algunos genes IE están reprimidos probablemente para evadir la respuesta inmune. Periódicamente, CMV puede reactivarse y producir un nuevo ciclo lítico².

Crecimiento in vitro

Los fibroblastos humanos son las únicas células capaces de replicar CMV a títulos elevados. Este hecho contrasta con la preferencia de CMV por órganos de origen epitelial in vivo. Para que el virus se propague eficientemente en fibroblastos ha de perder un fragmento de ADN de 13-15 kb que contiene genes que codifican factores de patogenicidad y proteínas necesarias para la entrada de CMV en células epiteliales. Este fragmento está deleciónado en la cepa de laboratorio AD169, por lo que esta replica mucho más rápidamente en fibroblastos que las cepas salvajes^{8,9}.

In vitro, la encapsidación ocurre en el núcleo. Los productos de los genes *UL50* y *UL53* digieren la membrana nuclear interna y el virus adquiere su envoltura por gemación a través de esta¹⁰. Los viriones envueltos pasan al citoplasma en forma de vesículas y se fusionan con la membrana celular para liberar viriones maduros. Otras formas incompletas del virus, como los cuerpos densos (virión sin nucleocápside) y las partículas envueltas no infecciosas (cápside y envoltura sin ADN), también se liberan de la misma manera⁸.

La replicación de CMV in vivo es rápida, con un tiempo de generación de 1 día, mientras que in vitro las cepas salvajes crecen lentamente, ya que necesitan adaptarse. El tiempo medio para crecer en cultivo, para la mayoría de las cepas, es de 8 días (rango: 2-21 días)³.

Epidemiología

La infección por CMV tiene una altísima prevalencia mundial, especialmente en países subdesarrollados, en los que el 90% de la población está infectada, frente al 60% estimado en los países desarrollados¹¹. En zonas con malas condiciones socioeconómicas, la mayoría de los niños se ha infectado antes de la pubertad. El hacinamiento y la falta de higiene favorecen la transmisión de CMV. En los países desarrollados, el 40% de los adolescentes son seropositivos, aumentando la prevalencia aproximadamente un 1% por año de vida.

En individuos inmunocompetentes, la infección primaria suele ser asintomática, leve o causar un síndrome mononucleósico. Tras esta, el virus queda latente de por vida en monocitos y posiblemente también en otros órganos y tejidos. Se pueden producir infecciones

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3400802>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3400802>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)