

Neumonía intersticial y Citomegalovirus: Un proceso inmunopatológico

ANA ISABEL TORO

La infección activa por Citomegalovirus (CMV) es causa frecuente de morbi-mortalidad en individuos inmunocomprometidos, particularmente entre receptores de trasplante renal y médula ósea y en personas afectadas por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV), en las cuales, a menudo, se presenta neumonía intersticial (NI) fatal (1,2). La patogénesis de la NI causada por CMV no es clara aún, pero las observaciones clínicas en el hombre y los estudios con modelos murinos permiten pensar en ella como una alteración inmunopatológica. El análisis de tales conceptos es el objetivo de esta revisión.

PALABRAS CLAVE
NEUMONÍA INTERSTICIAL
ALTERACIÓN INMUNOPATOLÓGICA
CITOMEGALOVIRUS
TRASPLANTE RENAL
TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

OBSERVACIONES CLÍNICAS

En los pacientes que reciben trasplante de médula ósea alogénico, la enfermedad injer-

to vs huésped (ElvsH) se asocia con frecuencia al desarrollo de NI causada por CMV (1-3). Por el contrario, en el seguimiento de 100 receptores humanos de trasplante de médula ósea singénico, donde no se espera ElvsH, no se encontró ningún caso de esta entidad a pesar de que la incidencia de infección viral activa fue similar a la del primer grupo (4,5). Además, se ha informado que los pacientes que reciben trasplante de médula ósea autóloga presentan una baja incidencia de NI por CMV aun cuando reciben la misma terapia pre-trasplante que los sometidos a trasplante alogénico (6-8). La incidencia total de neumonitis y neumonía idiopática también es más baja en los casos de trasplante de médula ósea singénica o autóloga que en los alogénicos (9). Estas observaciones sugieren una posible interacción entre las reacciones inmunológicas que ocurren en la ElvsH y el desarrollo de la NI por CMV.

Los factores que predisponen a la NI por CMV en los trasplantados renales podrían ser diferentes debido, entre otras cosas, a que en ellos se dan muy bajos niveles de transferencia de células inmunocompetentes y, consecuentemente, poca o ninguna posibilidad de ElvsH. En estos pacientes el uso de

LICENCIADA ANA ISABEL TORO, Bacterióloga, Estudiante del Posgrado en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

globulina antilinfocítica o de altas dosis de esteroides, como terapia supresora, parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de la NI (10,11).

En los pacientes con SIDA la NI se asocia con factores diferentes. En ellos generalmente coexiste el CMV con otro agente patógeno, usualmente *Pneumocystis carinii*, y la mortalidad por ambos patógenos no es diferente de la explicable sólo por el segundo agente; por esto se ha cuestionado la participación de la NI por CMV en la morbimortalidad de los pacientes con SIDA; además, en estos individuos no existe evidencia de que el CMV induzca NI con una histopatología semejante ni con la misma frecuencia que ocurre en receptores de trasplantes (9,12,13).

Se han utilizado sin éxito varios agentes antivirales para el tratamiento de la neumonía por CMV. En los receptores de médula ósea que tenían NI por CMV el Ganciclovir redujo en más del 99.99% el título del virus pero el 90% de los individuos murieron como consecuencia de la NI (14); ello sugiere poca correlación entre el título de CMV en el tejido pulmonar y la severidad de la neumonía. Por el contrario, la terapia con Ganciclovir demostró efectividad para el tratamiento de la neumonía y la retinitis causadas por CMV en los pacientes con SIDA; sin embargo, se requiere una terapia prolongada con el fin de prevenir la recurrencia (15).

MODELOS MURINOS

1. Modelo Elvsh-Citomegalovirus Murino (CMVM): la Elvsh puede inducirse en ratones híbridos F1 no irradiados al transferirles 2×10^7 células de bazo procedentes de una de las cepas parentales. La severidad de la Elvsh inducida en presencia de infección activa por CMVM es mayor; mas aún, los F1 desarrollan una neumonía difusa fatal que no se observa con la inducción individual de la infección viral o la Elvsh. Cabe resaltar que los títulos virales en los pulmones son similares cuando el animal sólo tiene la infección por CMV que cuando ésta coexiste con la Elvsh (16). Por lo tanto la replicación viral *per se* no parece ser suficiente para el desarrollo de la neumonía; debe existir de manera simultánea algún grado de Elvsh. En ratones a los cuales se les inducen la Elvsh y la infección activa por CMVM y además se les administra Ganciclovir, se observa que eliminan por completo el virus de los pulmones pero desarrollan la

neumonía severa (17). En este modelo no se correlacionan la cantidad de virus que se replica en los pulmones y la patología pulmonar. Adicionalmente, las células recuperadas mediante lavado broncoalveolar de los pulmones de los F1 murinos con Elvsh e infección por CMVM son principalmente linfocitos T Thy 1.2+ provenientes del donante (18). Estos resultados indican que en este modelo el efecto patológico se asocia a un infiltrado de células del donante.

2. Modelo de la Ciclofosfamida (Cy): se ha utilizado la Cy como agente inmunosupresor en modelos murinos. En ratones BALB/c una dosis única de Cy administrada de manera simultánea con CMVM, induce el desarrollo de NI, lo que no ocurre con el virus o la Cy administrados de manera individual. Sin embargo, la administración continua del agente inmunosupresor evita el desarrollo de la neumonía a pesar de los títulos virales altos en el tejido pulmonar (19). Por lo tanto algún evento de la respuesta inmune del huésped, que se suprime al administrar la Cy de manera continua, es importante para el desarrollo de la NI por CMVM. Por otro lado, la administración de CMV concomitantemente con una dosis única de Cy, seguida por el tratamiento con Ganciclovir no previene la aparición de la neumonía a pesar de la disminución en la replicación del virus hasta niveles no detectables (9,20). En este caso, al igual que con el modelo de la Elvsh-CMVM, la replicación del virus en los pulmones no se correlaciona con la neumonía.

3. Modelo de ratones atímicos (nu/nu): la administración de CMVM a ratones atímicos (deficientes en células T) conduce a replicación viral extensa en los pulmones; sin embargo, la neumonía sólo se desarrolla en la etapa terminal de la infección aun cuando se administre Cy. La neumonía sí se desarrolla cuando los ratones se reconstituyen con células T singénicas antes del reto antigénico y de la Cy. En este modelo, por lo tanto, es necesario algún componente de la respuesta de las células T para el desarrollo de la NI (9).

NEUMONÍA INTERSTICIAL POR CMV COMO CONDICIÓN INMUNOPATOLÓGICA

Las observaciones clínicas hechas en los receptores de trasplante de médula ósea y en los tres modelos murinos tienen dos cosas en común: 1) una falta de correlación entre la replicación del virus en

los pulmones y el desarrollo de la neumonía intersticial y 2) la participación de la respuesta inmune celular mediada por linfocitos T en el desarrollo de la neumonitis.

En los trasplantados de médula ósea y en el modelo murino de ElvsH-CMVM, el componente inmunológico que se requiere para la aparición de la NI parece ser parte de la reacción de ElvsH. En los trasplantados renales no es claro aún si el injerto, la inmunosupresión o ambos son importantes; además estos pacientes tampoco son tan severamente inmunosuprimidos como los sometidos a trasplante de médula ósea, lo que los hace más comparables al modelo de la Cy. El modelo de la ciclofosfamida sugiere que una leve alteración en el sistema inmune, asociada con la administración de una dosis única de la droga, es suficiente para inducir la neumonía en los ratones infectados con CMVM. Sin embargo, la inmunosupresión más severa, que se logra mediante la administración continua de Cy o en los ratones inmunodeficientes, no se asocia con NI.

POSIBLES MECANISMOS DE INDUCCIÓN DE LA NEUMONÍA INTERSTICIAL

Uno de los posibles mecanismos que explicarían la asociación entre la NI y la infección por CMV en los pacientes trasplantados, podría ser una respuesta inmune mediada por las células T a un antígeno viral de reacción cruzada con autoantígenos expresados en las células del tejido pulmonar. Los candidatos más probables serían los antígenos tempranos inmediatos y los tempranos (22). Este mecanismo explicaría la falta de eficacia de los agentes antivirales ya que ellos sólo bloquean la replicación del genoma viral completo, lo cual es posterior a la expresión de estos antígenos (23). También explicaría la falta de correlación con los títulos del virus en el tejido pulmonar. El hecho demostrado de que en las células infectadas por CMV los productos de los genes tempranos inmediatos y tempranos son los principales blancos de las células T, apoya parcialmente esta propuesta (24).

Los posibles mecanismos que permitirían asociar la NI causada por CMV y la ElvsH serían los siguientes:

1. La ElvsH se asocia con un aumento de la expresión en varios tejidos de antígenos del CMH clases I y II. En estudios previos se ha demostrado que las moléculas del CMH clase I pueden servir de

receptor para el CMV (25); esto aumentaría la susceptibilidad de las células a la infección viral. El aumento en la expresión de antígenos del CMH clases I y II en asociación con proteínas del CMV podría estimular una respuesta inmune mediada por células T específicas para antígenos virales expresados en las células infectadas facilitando así el desarrollo de la NI.

2. La ElvsH se acompaña de activación policlonal tanto de linfocitos T como B. Durante la ElvsH podría haber expansión de clones de células T del donante que presentan reactividad cruzada (de baja afinidad) con las moléculas del CMH del receptor asociadas a los antígenos virales.

En los individuos con SIDA, el CMV puede aislarse de los pulmones sin causar NI probablemente porque estos pacientes no pueden montar una respuesta inmune celular adecuada. Es posible que, si hay daño pulmonar, éste pueda ser causado directamente por la replicación del virus lo cual se podría explicar con lo observado en el modelo de ratones atímicos. Además, en estos individuos se ha demostrado una respuesta efectiva a la terapia continua con Ganciclovir como tratamiento para la infección pulmonar por CMV.

Los resultados de las observaciones clínicas en humanos y experimentales en ratones sugieren que el daño producido por el virus no es la causa directa de la NI por CMV, sino que ésta podría ser producida por un ataque del sistema inmune a los pulmones, mediado por linfocitos T citotóxicos (CTL). Sin embargo, no se descarta el compromiso de otras células como los macrófagos alveolares en la patogénesis de dicha enfermedad.

SUMMARY INTERSTITIAL NEUMONIA AND CYTOMEGALOVIRUS.

AN IMMUNOPATHOLOGICAL PROCESS

Cytomegalovirus (CMV) infection is a frequent cause of morbidity and mortality in immunocompromised individuals, including renal and bone marrow transplant recipients and patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). CMV infection often affects the lung producing a fatal interstitial pneumonitis (IP). The pathogenesis of CMV IP is not well un-

derstood, but clinical observations in humans and laboratory studies with murine models, offer possibilities for explaining CMV-induced IP as an immunopathological disease.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jorge Ossa, tutor, promotor y revisor del manuscrito. A Colciencias por su apoyo a través del proyecto 1115-05-001-91.

BIBLIOGRAFÍA

1. MEYERS JD, FLOURNOY N, THOMAS ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis* 1986; 153: 478-488.
2. BUFFONE GJ, FROST A, SAMO T, et al. The diagnosis of CMV pneumonitis in lung and heart/lung transplant patients by PCR compared with traditional laboratory criteria. *Transplantation* 1993; 56: 342-347.
3. MILLER W, FLYNN P, MCCULLOUGH J, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-vs-host disease. *Blood* 1986; 67: 1162-1167.
4. APPLEBAUM FR, MEYERS JD, FEFER A, et al. Non-bacterial non-fungal pneumonia following marrow transplantation in 100 identical twins. *Transplantation* 1982; 33: 265-268.
5. FORMAN SJ, ZAIA JA. Treatment and prevention of cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: where do we stand? *Blood* 1994; 83: 2392-2398.
6. REUSSER P, FISHER LD, BUCKNER CD, et al. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation: occurrence of cytomegalovirus disease and effect on engraftment. *Blood* 1990; 75: 1888-1894.
7. WINGARD JR, CHEN DYH, BURNS WH, et al. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation with comparison to infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1988; 71: 1432-1437.
8. WINGARD JR, SOSTRIN MB, VRIESENDORP HM, et al. Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. *Transplantation* 1988; 46:61-65.
9. GRUNDY JE. Virologic and pathogenic aspects of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis* 1990; 12: S711-S719.
10. PASS RF, WHITLEY RD, DIETHELM AG, et al. Cytomegalovirus infection in patients with renal transplants: potentiation by antithymocyte globulin and an incompatible graft. *J Infect Dis* 1980; 142: 9-17.
11. RUBIN RH, COSIMI AB, HIRSH MS, et al. Effects of antithymocyte globulin on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1981; 31: 143-145.
12. WALLACE JM, HANNAH J. Cytomegalovirus pneumonitis in patients with AIDS. *Chest* 1992; 2: 198-203.
13. BOZZETTE A, ARCIA J, BARTOK AE, et al. Impact of *Pneumocystis carinii* and cytomegalovirus on the course and outcome of atypical pneumonia in advanced human immunodeficiency virus disease. *J Infect Dis* 1992; 165: 93-98.
14. SHEPP DH, DANDLIKER PS, DE MIRANDA P, et al. Activity of 9-2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethoxymethyl guanine in the treatment of cytomegalovirus pneumonia. *Ann Intern Med* 1985; 103: 368-373.
15. LASKIN OL, STAHL-BAYLISS CM, KALMAN CM, ROSE-CAN LR. Use of ganciclovir to treat serious cytomegalovirus infections in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1987; 155: 323-327.
16. GRUNDY JE, SHANLEY JD, SHEARER GM. Augmentation of graft-versus-host reaction by cytomegalovirus infection resulting in interstitial pneumonitis. *Transplantation* 1985; 39: 548-553.
17. SHANLEY JD, POMEROY C, VIA CS, SHEARER GM. Interstitial pneumonitis during murine cytomegalovirus infection and graft-versus-host reaction: effect of ganciclovir therapy. *J Infect Dis* 1988; 158: 1391-1394.
18. SHANLEY JD, VIA CS, SHARROW SO, SHEARER GM. Interstitial pneumonitis during murine cytomegalovirus infection and graft-versus-host reaction. *Transplantation* 1987; 44: 658-662.
19. SHANLEY JD, PESANTI EL, NUGENT KM. The pathogenesis of pneumonitis due to murine cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1982; 146: 388-396.
20. SHANLEY JD, PESANTI EL. The relation of viral replication to interstitial pneumonitis in murine cytomegalovirus lung infection. *J Infect Dis* 1985; 151: 454-458.
21. STINSKI MF. Cytomegalovirus and its replication. En: FIELDS BN, KNIPE DM, et al, eds. *Virology*. 2a. ed. New York: Raven Press Ltd; 1990: 1959-1980.
22. BEAN B. Antiviral therapy: current concepts and practices. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 146-182.
23. BORYSIEWICZ LK, MORRIS S, PAGE JD, SISSONS JGP. Human cytomegalovirus specific cytotoxic T-lymphocytes: requirements for in vitro generation and specificity. *Eur J Immunol* 1983; 13: 804-809.
24. GRUNDY JE, MCKEATING JA, WARD PD, SANDERSON AR, GRIFFITHS PD. b₂ microglobulin enhances the infectivity of cytomegalovirus and when bound to the virus enables Class I HLA molecules to be used as a virus receptor. *J Gen Virol* 1987; 68: 793-803.