

Enfermedad Citomegálica con Inclusiones

*Primer Caso Reportado en Centro América, con
Revisión de Literatura*

Dr. Raúl A. Durón M. (■)

Dr. Carlos A. Delgado (*)

Historia.—El conocimiento de los "Corpúsculos de Inclusión", que se observa en cortes histológicos de muchos órganos afectados por esta enfermedad, se remonta al año 1904 (1), siendo considerados dichos cuerpos por aquel tiempo como microorganismos protozoarios por su notable parecido con las amibas.

Luego fue notándose la semejanza de dichos corpúsculos con los que se encuentran en la enfermedad por virus de glándulas salivares de numerosas especies de animales especialmente roedores, y es así como en 1921 (2) dichas lesiones en órganos humanos comenzaron a ser interpretadas como el resultado de una virosis.

Desde 1932, como resultado de autopsias practicadas en niños muertos por diferentes causas (3), se ha notado una incidencia que varía del 12% al 32% de inclusiones citomegálicas en sus glándulas salivares.

La enfermedad en la raza humana sólo se ha venido a comprender mejor, sin embargo, desde 1950 con numerosos aportes referentes a su etiología, cuadros clínicos y métodos diagnósticos culminando en 1956 (4) con el aislamiento del virus, y con el hallazgo de los anticuerpos específicos provocados por este virus en el suero humano (5).

El objeto de este trabajo es reportar el primer caso diagnosticado post-mortem en Honduras, y por ende en Centro América, siendo un caso más entre los pocos reportados en Latino América. Los otros casos reportados en América Latina encontrados en nuestra revisión de literatura corresponden al Brasil en 1957 (6), Venezuela en 1957 (7), Chile en 1957 y 1958 (8, 9), Colombia en 1958 (10), y República Argentina, 1958 (11).

Presentación de un caso.—MBM, 28 años de edad, con antecedentes familiares sin relación con el caso, se casó el 15 de Junio de 1957; el Agosto del mismo año presentó suspensión de reglas lo cual fue considerado como embarazo por el **obstetra**, sin haber efectuado ninguna prueba biológica. En esta fecha empezó a tener metrorragias abundantes habiéndole efectuado un legrado por orobable aborto **embrionario**.

Seauidamente, se instalaron sus períodos menstruales de carácter normal y debido a que no se podía embarazar nuevamente fue tratada **cota** hormonas femeninas y 4 aplicaciones de radioterapia de 50 R en los ova-

(■) De parte de Anatomía Patológica, Hospital San Felipe, Tegucigalpa, Honduras.

(*) Departamento de Pediatría, Hospital San Felipe, Tegucigalpa, Honduras.

nos, logrando embarazarse 6 meses después (Febrero 1958) habiendo presentado nuevo aborto de un mes de gestación el cual fue identificado como tal por el patólogo.

Presentó luego un período menstrual normal y un tercer embarazo se llevó a cabo aproximadamente el 25 de Mayo de 1958, cuya terminación fue el 24 de Enero de 1959. Durante el periodo de gestación mencionaremos que en el **segundo mes de embarazo** la madre estuvo en contacto con dos enfermos de "paperas" que atendió antes y durante el ataque agudo. Ella sufrió de "paperas" en su niñez.

En el quinto mes de embarazo, la madre tuvo un proceso febril con escalofríos de cinco días de duración, con dolor lumbar, piurfa y aparentemente curó con antibióticos de amplio espectro. Durante esta fecha dice no haber notado movimientos fetales durante 24 horas; quedó con décimos de fiebre por dos semanas los cuales desaparecieron. La historia obstétrica, no muestra ninguna otra anormalidad.

Los hallazgos en el recién nacido que vivió **únicamente** dos horas, fueron los siguientes: un feto de cuatro libras, la piel cubierta totalmente de petequias y equimosis con hepato y esplenomegalia, hemorragias por i nariz y boca e ictericia generalizada de piel y escleróticas.

Los hallazgos en la S3ngre tomada del cordón umbilical fueron los siguientes: RBC 3.290.000; Hb 17 gr.; Plaquetas 116.000; Eritroblasios y Normoblastos 111.700 por mm³.; N: 12%; E: 7%; M: 9%; L: 72%. Tipo de sangre en el recién nacido "O" Rh positivo CDe cDe. Tipo de sangre en la madre "O" Rh" positivo **CDe/cDe**. Tipo de sangre en el padre "O" Rh positivo CDe cDe.

El examen anatomopatológico post-mortem confirmó hepato-esplenomegalia. El estudio histológico reveló extensos focos de eritropoyesis extramedular en el hígado y riñones. Alteraciones de "**Citomegalia**" con corpúsculos de inclusión se encontraron en hígado y túbulo renales (Fotografías 1-2-3). Las glándulas salivares no fueron removidas para estudio. El Diagnóstico final fue de enfermedad Citomegálica con inclusiones, sistemática, del recién nacido.

Etiología e Incidencia.—Esta enfermedad llamada también "Enfermedad de Inclusiones", "Infección generalizada por virus de Glándulas Salivares", "Infección por células parecidas a Protozoos", "Enfermedad por virus sialadenotrópico", etc., es producida por un virus *que mide* 100 m. u (²) y puede recuperarse de los órganos afectados (^d), de la orina, de la cámara anterior del ojo (³), etc., en casos de la enfermedad, reduciendo las lesiones otológicas típicas de ésta a! cultivarlo en fibroblastos humanos.

Las cepas aisladas por diferentes autores son bastante semejantes y todas poseen el mismo efecto citopatogénico y comportamiento antigénico.

Es un virus exclusivamente humano pues no produce alteraciones en animales de experimentación. En esto es semejante pero no idéntico a los virus de glándulas salivares de diferentes especies animales, *donde* son específicos de cada especie.

Ya mencionamos anteriormente la alta incidencia de inclusiones citomegálicas encontradas por varios autores en autopsias practicadas en niños de la primera infancia. En contraste con estos hallazgos, las autopsias prac-

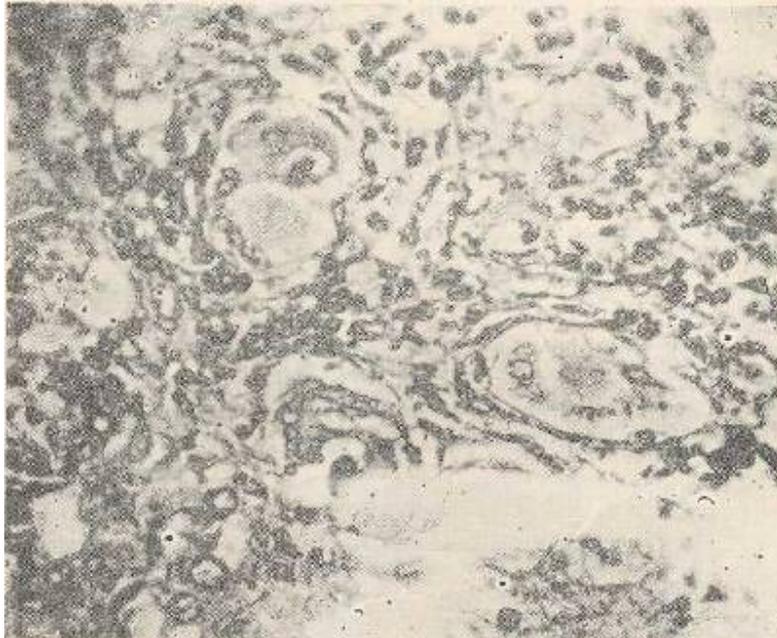


FIG. 1.—Hígado (100 X). H. y E. Cítomegalia con inclusiones. Célula "Ojo de Pájaro" en conducto biliar

ticadas en recién nacidos muertos por diferentes causas no arrojan mayor porcentaje de hallazgos citomegálicos (14), (15). Estos hechos coinciden con la virtual ausencia de virus en esta época de la vida (16), y en consecuencia, puede concluirse que la búsqueda de las lesiones citomegálicas debe realizarse en lactantes y niños de la primera infancia y no en recién nacidos.

Se ha demostrado la presencia de anticuerpos fijadores del complemento frente al virus en el 81% de hombres y mujeres sobre 35 años y en menor proporción en los más jóvenes (5). Estas observaciones hechas en Norte América parecen haber sido confirmadas en otras partes del mundo y en la América del Sur (17).

El número de casos de esta virosis reportados hasta 1955 ascendía a 105, de los cuales solamente 9 se habían presentado en adultos y el resto en niños bajo los 5 años de edad (18). En 1957, esta cifra ascendió a 132 (19), y es muy probable que a medida que se investigue y busque con más detenimiento tanto en sus formas aparentes como inaparentes se obtendrán en el futuro cifras muchísimo más elevadas.

Patogenia.—De lo apuntado anteriormente, se deduce que el grado de infección viral en el adulto es bastante alto, pero aparentemente asintomática, pudiendo permanecer el virus localizado en las glándulas salivares sin provocar trastornos, reactivándose en presencia de enfermedades

debilitantes y desgastadoras especialmente del sistema reticuloendotelial y discrasias hemáticas ⁽²⁰⁾, (21) diseminándose en dichos casos siendo entonces un factor contributivo al desenlace final por el proceso primario.

Las mujeres embarazadas pueden transmitir el virus al feto a través de la placenta provocando en él debido a la escasez de anticuerpos inmunizantes, el tipo de enfermedad generalizada, como lo demuestra el hecho de que la mayor parte de casos reportados se refieren a niños que presentan síntomas inmediatamente al nacer. En estos casos al igual que en la enfermedad hemolítica del recién nacido hay exagerada presencia de focos de eritropoyesis extramedular y consecutiva eritroblastosis, debido a la destrucción de eritrocitos fetales provocada por el virus.

Las formas de enfermedad que se presentan en lactantes y en la primera infancia, no son con toda probabilidad consecuencia de activación del virus que haya permanecido en estado latente y adquirido in útero; estas formas, llamadas formas retardadas (22) serían más bien resultado del primer contacto del virus con el niño (15).

Aunque no se han encontrado procesos infecciosos llamativos en las madres de estos niños, durante el embarazo, es interesante el hecho de que son por lo general primagrávidas y generalmente de zonas rurales y comunidades aisladas. Esto podría sugerir que la enfermedad resulta cuando la madre tiene una infección inicial del virus coincidiendo con su preñez. Como no se ha reportado casos de ocurrencia de la enfermedad



FIG. 2.—Riñón (100 X). H. y E. Citomegalia con inclusiones. Varias células típicas en túbulos renales

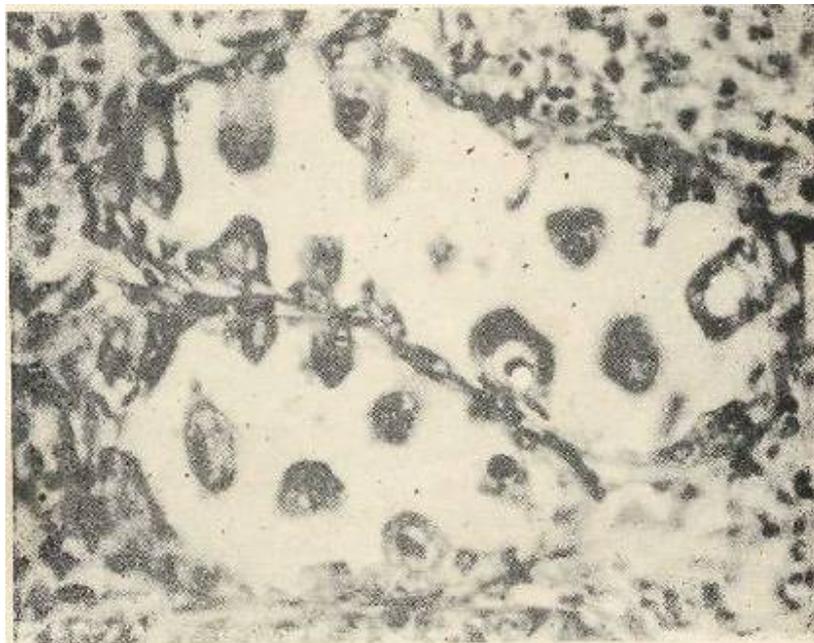


FIG. 3.—Riñón (100 X). H. y E. Citomegalia con inclusiones

generalizada en más de un niño de la misma madre y como parece que la mayoría de los adultos han tenido la infección en algún tiempo de su vida, parece que la infección de la madre previa a su primer embarazo no ofrece ningún peligro (23).

Anatomía Patológica.—La lesión histológica típica de la enfermedad es la "Citomegalia con cuerpos de inclusiones" de donde se deriva el nombre de esta entidad patológica. Se trata de alteraciones producidas por el virus en el núcleo y citoplasma de las células afectadas, las cuales se hipertrofian llenando a medir hasta 35 micras. El núcleo participa de esta hipertrofia y en el centro de él se encuentra un corpúsculo redondo intensamente basofílico. La Cromatina nuclear está condensada cerca de la membrana nuclear, dejando un "halo" claro alrededor del corpúsculo de inclusión. Esta morfología celular especial le da a la célula la apariencia de un "ojo de pájaro" que muy difícilmente escapa a la vista del observador por su gran tamaño. Dentro del halo claro pueden haber pequeños cuerpos de inclusión más pequeños que se han denominado cuerpos polares o cuerpos satélites. En el protoplasma también pueden aparecer cuerpos granulares pequeños, los cuales según estudio en el microscopio electrónico son partículas del virus. En cambio la gran inclusión nuclear sería más bien un producto debido a la acción del virus (24).

Las células que generalmente se afectan con esta morfología especial, pertenecen generalmente al sistema epitelial de revestimiento y endotelios.

Estas células se han descrito prácticamente en todos los órganos: glándulas salivares, pulmones, hígado, corazón, timo, riñones, intestino, páncreas, cerebro, retina, testículo, tiroides, suprarrenales, hipófisis, ovario, piel, bazo, médula ósea, etc.

Se han encontrado lesiones necróticas e inflamatorias diversas en los bréanos afectos, que lógicamente pueden atribuirse a la presencia del Virus en ellos: en el **riñón** aproximadamente el 25% de las células que revisten los túbulos renales pueden mostrar citomegalia con descamación de algunas de ellas dentro del lumen, de lo cual pueden deducirse utilidades diagnósticas. Los glomérulos y vasos aparecen intactos. El **hígado** está aumentado de tamaño y pueden encontrarse lesiones de hepatitis difusa y de cirrosis. En el **pulmón** se han descrito lesiones de pneumonitis intersticial y formaciones quísticas. En el **bazo** hemorragia e hiperplasia linfóidea. En el **intestino** lesiones ulcerativas de l-a mucosa. En el **páncreas**, fibrosis. En la **piel**, eczema de tipo crónico. En el **cerebro**, se han descrito lesiones granulomatosas con depósitos de calcio a lo largo de los ventrículos, Kernicterus, microcefalia, hidrocefalia, etc. En el **aparato ocular**, se han descrito catarata, autólisis, hemorragia, gliosis y neovascularización de la retina, etc.

En niños prematuros o recién nacidos, se encuentran grandes áreas de **hematopoyesis extramedular** especialmente en el hígado, bazo y riñones, lo cual es causa frecuente de errores diagnósticos, atribuyéndose dicha patología a sífilis, toxoplasmosis o enfermedad hemolítica del recién nacido, enfermedades éstas que también provocan exagerada hematopoyesis extramedular.

Las principales lesiones histológicas de esta enfermedad en niños mayores y adultos son las de pneumonía fibrinosa caracterizada por necrosis miliar y una forma de necrosis multifocal de las glándulas suprarrenales. Se encuentran además, las lesiones histológicas producidas por la patología primaria a la cual se asocia la citomegalia. Se han descrito casos asociados de esta virosis con toxoplasmosis (21).

Sintomatología y Cuadros Clínicos.—El cuadro clínico mejor conocido es la forma fulminante generalizada del recién nacido. Los signos y síntomas se hacen inmediatamente aparentes en el período post-natal. Muchos niños nacen muertos. De los 132 casos revisados por Medearis (Loc. cit.) el 32% eran recién nacidos, de los cuales la mitad eran prematuros. Igualmente que en la enfermedad hemolítica del feto y del *recen* nacido, comienzan a desarrollarse síntomas alarmantes en los primeros días. Los signos y síntomas usuales son: fiebre, ictericia, hepaiomaqalia, espleno-megalia, púrpura y anemia de tipo hemolítico. Pueden haber signos de pneumonía progresiva y de nefrosis. También pueden presentarse convulsiones y cianosis. Otros síntomas más tardíos suelen ser vómitos, diarrea, adelgazamiento y eczema. En la mavor parte de los casos recortados, la muerte ha ocurrido en los primeros días que siguen al parto. Sin embargo, algunos niños pueden sobrevivir presentando signos de retraso mental o microcefalia. La madre del niño afectado generalmente es asintomática, y en el futuro puede dar a luz niños completamente normales, En los embarazos gemelares, pueden los dos niños presentar la enfermedad o solamente uno de ellos (25),

En niños mayores existen formas localizadas generalmente pulmonares y gastro-intestinales. Bacala (²⁶), cree justificable la creación de formas clínicas de la enfermedad según cual sea el sistema predominantemente afectado por el virus. Según este criterio, hay una forma respiratoria-mente, un tipo cerebral, una forma gastro-intestinal, otra dermatológica, 1 forma renal, forma suprarrenal, forma hepato-biliar, forma hematológica, etc. Más recientemente se han descrito formas oculares (53), (27), descritas como uveítis por inclusiones citomegálicas.

Una forma completamente diferente sería la de los adultos (28), totalmente asintomática y con limitación exclusiva de los cambios patológicos a las glándulas salivares.

También hay que tener en cuenta la existencia de inclusiones virales j sialadenotrópicas en un grupo heterogéneo de enfermedades tanto en niños como en adultos. Ya mencionamos anteriormente, la asociación de esta virosis con la toxoplasmosis.

Métodos Diagnósticos y Diagnóstico Diferencial.—Hasta 1952, el diagnóstico se había hecho solamente en autopsias. Fetterman (29) hizo el primer diagnóstico en vida al examinar el sedimento urinario de un recién nacido con sintomatología que hacía sospechar la enfermedad. De ahí en adelante se han reportado numerosos casos en los cuales se ha hecho el diagnóstico siguiendo la misma técnica. Esto es posible, desde luego, cuando los riñones presentan las lesiones de citomegalia. La técnica consiste en fijar el sedimento urinario en partes iguales de alcohol y éter, coloreando luego con hematoxilina y eosina. También es posible el diagnóstico de la enfermedad mediante biopsia hepática y renal y mediante el examen de otras secreciones como el jugo gástrico y líquido cefaloraquídeo, donde se investiga la presencia de células gigantes con inclusiones.

En sangre periférica se descubre anemia que puede ser normocítica o macrocítica con numerosas células nucleadas. Hay por lo general, trombopenia y puede haber leucocitosis. Los reticulocitos están elevados cuando hay intensa hemólisis. La fragilidad de eritrocitos es normal o levemente elevada. La médula ósea es hiperplásica con incremento de hematopoyesis. La velocidad de sedimentación es normal o elevada. La bilirrubina está elevada en sus fracciones directa e indirecta. Las pruebas funcionales hepáticas son normales. Fuera del B. U. N. que puede estar elevado, por lo general la química sanguínea es normal. En el examen de orina pueden encontrarse indicios de nefrosis o nefritis. El Test de Coombs es negativo. Cultivos de sangre, orina, suero y L. C. R. son negativos por bacterias.

Cuando el cerebro está afectado por la enfermedad es de gran utilidad la radiografía del cráneo para investigar calcificaciones a lo largo de los ventrículos, diferentes de las calcificaciones de la toxoplasmosis que son más generalizadas (30), (31). Del conocimiento de la presencia de anticuerpos específicos contra el virus en el suero se puede inferir que en el futuro será de gran utilidad para el diagnóstico, la investigación de reacciones serológicas específicas.

El diagnóstico diferencial deberá hacerse en primer lugar con la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad de grupo Rh o de A. B. O. También hay que excluir la sífilis congénita, la esferocitosis,

y la anemia hemolítica no esferocitócica, la obstrucción congénita de vías biliares, toxoplasmosis, galactocemia, leucemia y víremias de otra naturaleza.

La infección por herpes simplex visceral (32) puede ser sugerida cuando la madre ha tenido fiebre en el período inmediato de ante partum o cuando se sabe que es portadora de este virus.

Pronóstico y Tratamiento.—La forma generalizada en el recién nacido es casi siempre mortal. Supervivencia de niños en los cuales se ha hecho diagnóstico por la presencia de las células típicas en la orina, sólo muy raramente se ha reportado. En los pocos que han sobrevivido, varios grados de anormalidad neurológica se han notado (33). Según Potter, (Loe. cit.) muchos de los individuos que se encuentran actualmente en instituciones mentales por secuelas de eritroblastosis, deben realmente haber tenido una infección por virus sialadenotrópico. En las formas localizadas de niños mayores y de adultos, el pronóstico es más benigno. Gallager (34) describe un interesante caso de un niño con sinfomatología pulmonar compleja que indujo al cirujano a practicar una toracotomía cuando el niño tenía dos meses de edad. El estudio patológico post-operatorio reveló la enfermedad citomegálica. El niño curó completamente siendo éste el único caso reportado hasta la fecha donde el tratamiento quirúrgico ha sido efectivo en el tratamiento de esta enfermedad.

Basándose en el reconocimiento de signos hemolíticos presentes en esta virosis, se ha ensayado terapéutica a base de esferoides. También se han empleado transfusiones, se ha recomendado el empleo de Gamma Globulina y de antibióticos sin la idea de que estos últimos afecten el curso del proceso primario sino como una medida profiláctica.

COMENTARIO SOBRE NUESTRO CASO

El caso que hemos presentado y que motivó la revisión de literatura sobre esta enfermedad, es el primero que se reporta en Honduras y en Centro América.

En la historia de los antecedentes maternos es de notarse que la madre estuvo en contacto con niños que padecían de "paperas" durante el segundo mes de su embarazo. Al respecto, cabe preguntarse si se trataba en estos casos de la verdadera parotiditis epidémica en dichos niños o si más bien se trataba de inflamación de sus glándulas parótidas por el virus de la citomegalia. La madre tuvo un proceso febril 3 meses después (período de incubación del virus?) que bien podría interpretarse como la manifestación clínica en ella de esta enfermedad y subsecuente transmisión de la viremia al feto.

No cabe más que hacer especulaciones al respecto, ya que no nos fue posible confirmar ninguna de las posibilidades etiológicas mencionadas.

R E S U M E N

Se hace relación del primer caso de citomegalia con Inclusiones que se ha diagnosticado en Centro América y se hace una revisión de la literatura hasta el presente sobre la enfermedad especialmente en Latino América.