

ENFERMEDAD POR INCLUSION CITOMEGALICA

DRES. JESÚS VILLEGAS-GONZÁLEZ¹ y ALFONSO JUÁREZ-FRAUSTO¹

En el Hospital de Pediatría del C. M. N. del I.M.S. se han observado cuatro casos de enfermedad por inclusión citomegálica de 1963 a 1968.

Desde 1881 en que la entidad fue descrita por Ribbert hasta la actualidad, ha adquirido gran importancia, ya que algunos autores han considerado la posibilidad de que el virus causal de la infección tenga poderes teratogénicos semejantes a los que presenta el virus de la rubeola; se ha propuesto también, que la enfermedad por inclusión citomegálica se manifiesta en el recién nacido por la lesión hepática conocida como hepatitis neonatal.

Procesos purpúricos observados en el recién nacido y cuya etiología, en la mayoría de los casos, permanece desconocida se han encontrado asociados con la enfermedad por inclusión citomegálica. Las lesiones más importantes que se encontraron en los casos estudiados, correspondieron al tejido pulmonar en el que se observó intensa reacción inflamatoria alrededor de los bronquiolos con dilatación de estas estructuras. El infiltrado leucocitario en la glándula hepática fue también una manifestación importante, localizándose principalmente en los sitios donde se encontraban elementos de inclusión citomegálica en vías de degeneración. El riñón no se encontró afectado en todos los casos, ni en la intensidad comunicada por otros autores; sin embargo, el hecho de que las células con la inclusión intranuclear característica se puedan desprender y aparecer en la orina obliga a estudiar el sedimento urinario para tratar de realizar el diagnóstico de la enfermedad. (GAC. MÉD. MÉX. 99: 694, 1969).

LA ENFERMEDAD por inclusión citomegálica parece ser muy poco frecuente en nuestro país. En la literatura a nuestro alcance solamente en-

contramos el caso publicado por nosotros en 1968,¹ sin embargo, la infección parece aumentar su frecuencia, ya que, durante ese mismo año observamos otros tres casos.

Las células características de la enfermedad fueron observadas por prime-

¹ Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

ra vez por Ribbert en 1881, pero su descripción corresponde a Jesionek y a Kiolemenoglou en 1904; el nombre de enfermedad por inclusión citomegálica fue propuesto por Goodpasture y Talbot en 1921; Von Glahn y Pappenheimer consideraron posible la etiología viral del proceso al encontrarlo por primera vez en un adulto en 1925. Finalmente, fue Smith en 1956, el que obtuvo un agente filtrable de las glándulas salivales y de los riñones de niños que padecieron la enfermedad.^{2, 3, 4, 5}

Para Rowe la enfermedad se presenta en cuatro formas: 1) Forma congénita. 2) Localización en glándulas salivales que puede pasar inadvertida

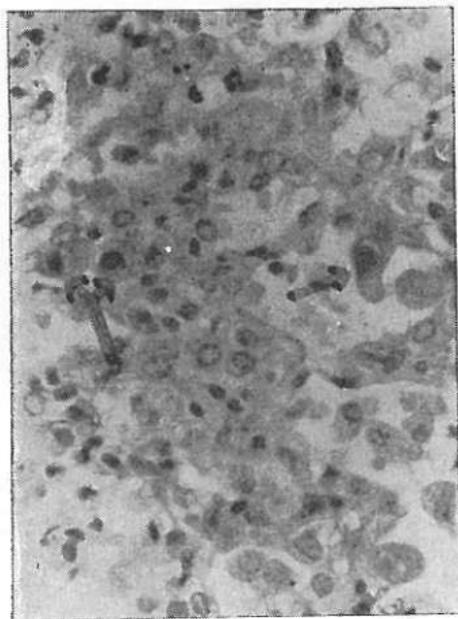


FIG. 1. Microfotografía de pulmón. Se observan tres células de mayor tamaño que las vecinas con núcleo grande y un cuerpo oscuro dentro del mismo núcleo, este cuerpo de inclusión está rodeado de un halo claro y rechaza la cromatina hacia la periferia.

pero, con aumento de los anticuerpos circulantes. 3) Forma secundaria que puede afectar a niños mayores y a adultos con linfomas, leucemia u otras enfermedades emaciantes. 4) La forma de granuloma localizado, ya sea en tubo digestivo o en vías respiratorias.⁶

En la forma congénita, la enfermedad por inclusión citomegálica representa un capítulo muy importante ya que, para algunos autores, Weller y Hanshaw entre ellos, el virus responsable de la enfermedad rivaliza con el virus de la rubeola como factor determinante de la presencia de anomalías congénitas; los mismos autores al aislar el virus responsable de la inclusión citomegálica de pacientes que presentaron datos clínicos e histopatológicos de hepatitis neonatal consideran la posibilidad de que la etiología de la hepatitis con células multinucleadas que se presenta en el periodo neonatal y en la cual se pueda desechar la etiología sífilítica, toxoplásmica o bien por isoinmunización fetal, corresponda al virus de la inclusión citomegálica.

Las características del virus han sido estudiadas por Luse y Smith, Smith y Rasmussen, Weller y Hanshaw. Su morfología es la siguiente: mide 65 y 120 milimicras, presenta una membrana que envuelve una parte central que parece estar constituida por ácido desoxirribonucleico; las partículas aparecen en la inclusión intranuclear tres a cinco días después de la infección y cinco días después pueden aparecer partículas similares en el citoplasma pero, en ocasiones, con doble membrana; la estructura fina de las partículas en ma-

terial de cultivo indica que se encuentra dentro del grupo de los virus herpes. Los virus son sensibles al éter y lábiles a pH de 3.0.^{5, 6, 7}

Las lesiones anatomopatológicas se han observado en la mayoría de los tejidos. En orden de frecuencia los más afectados son: riñón, glándula salival, hígado, suprarrenales, epitelio traqueal y bronquial, páncreas, islotes de Langerhans, hipófisis, tiroides y mucosa gastrointestinal; fundamentalmente las células afectadas son las epiteliales, pero también, las células del tejido conectivo, las fibras musculares y las células endoteliales pueden mostrar inclusiones.⁹

La lesión se caracteriza por la presencia de células muy grandes (25 a 40 micras y quizás más); el núcleo es también muy grande, ocupa gran parte del citoplasma, contiene un cuerpo generalmente basófilo, rodeado de un halo claro, que rechaza la cromatina hacia la periferia, adosándola a la membrana nuclear; solamente se observa infiltración leucocitaria cuando la célula infectada se encuentra en vías de degeneración.⁷

No es raro observar dos inclusiones en el mismo núcleo; en el pulmón, la infección suele producir bronquiolitis y peribronquiolitis, en ocasiones con formación de nódulos linfáticos en la periferia de los bronquios; la enfermedad por inclusión citomegálica se ha asociado con la formación de quistes pulmonares.⁸

El hígado muestra abundante infiltrado inflamatorio en los espacios porta y en el parénquima, observándose en

los sitios de infiltrado células con cuerpos de inclusión intranucleares en vías de destrucción; en los canaliculos, en los sinusoides y en las células hepáticas se pueden encontrar elementos de inclusión citomegálica.

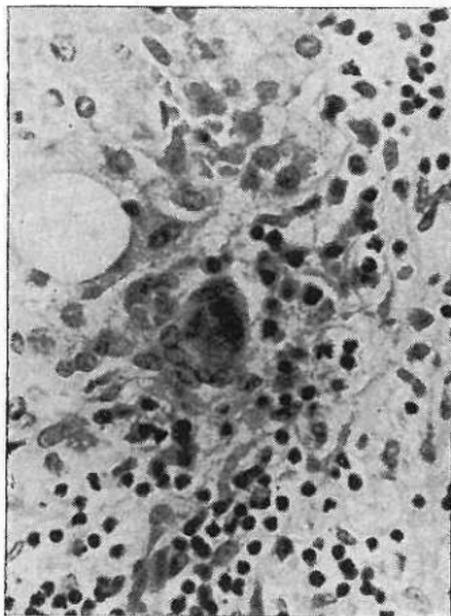


FIG. 2. Microfotografía de hígado, en la parte central se muestra una célula con dos núcleos y la correspondiente inclusión intranuclear.

En el tejido nervioso se observan calcificaciones, gliosis y también inclusiones intranucleares en las neuronas y en las células gliales.

En el riñón, las inclusiones citomegálicas están en el epitelio de los túbulos y también se acompañan de infiltrado leucocitario cuando las células degeneran.

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional se ha tenido oportunidad de observar cuatro casos de

enfermedad por inclusión citomegálica. Sobre el primero se hizo una comunicación en 1968,¹ los tres casos restantes se presentan a continuación.

CASOS CLÍNICOS

CASO N° 2

R. M. A., lactante mayor de un año de edad, del sexo masculino; producto del quinto embarazo a término, que pesó al nacer 4000 g; el desarrollo psicomotor fué normal.

El padecimiento que motivó su ingreso al hospital se inició al 1/XII/67 con accesos cortos de tos que fueron aumentando progresivamente y se acompañaron de estridor respiratorio y fiebre de 38° C; veinte días después de que se inició este cuadro, presentó paro respiratorio que ameritó respiración de boca a boca; posteriormente manifestó insuficiencia respiratoria con polipnea y aleteo

nasal. Ingresó el 1/I/68, encontrándosele somnoliento, con tórax enfisematoso, ingurgitación yugular; polipnea de 64 por minuto, tiros intercostales, estertores broncoalveolares escasos, hipoventilación pulmonar, taquicardia de 180 por minuto, hepatomegalia a cinco, y siete centímetros por abajo del borde costal en las líneas convencionales; se practicó biometría hemática que informó la existencia de reacción leucemoide con 107,000 leucocitos y linfocitos de 90%; la placa de tórax mostró infiltrado bronconeumónico e intersticial; falleció el 7/I/68. Se efectuó estudio postmortem y se elaboraron los diagnósticos:

1. Enfermedad por inclusión citomegálica en pulmones. 2. Degeneración del epitelio tubular renal.

CASO N° 3

Ch. J. V., lactante mayor de un año cuatro meses, femenino, producto de segundo embarazo a término, que pesó al nacer 3 750 g. Inició su padecimiento el 1/IV/68, con fiebre alta, accesos de tos seca, anorexia y decaimiento; los accesos de tos se hicieron más frecuentes e intensos, cianosantes y emetizantes; al mismo tiempo (14/IV/68) presentó cuadro convulsivo tónico y espasticidad generalizada que se acompañaron de sialorrea e indiferencia al medio; 20/IV/68 se instaló cuadro diarreico y melena. Se internó en el hospital el 21/IV/68 donde se le encontró con crisis convulsiva generalizada tónica clónica que cedió con la administración de tiobarbituratos; posteriormente se presentó hipotonía e hiporeflexia generalizadas; respiración superficial con períodos de apnea, hipoventilación pulmonar, hepatomegalia. Durante su evolución intrahospitalaria persistieron las crisis convulsivas con fiebre de 40°.3 C, las evacuaciones continuaron presentando sangre digerida; se practicó la biometría hemática que mostró leucocitosis de 64,800 con linfocitosis. La radiografía de tórax manifestó la presencia de infiltrado intersticial bilateral. Continuó inconsciente con respiración periódica y falleció el 23 de abril de 1968.

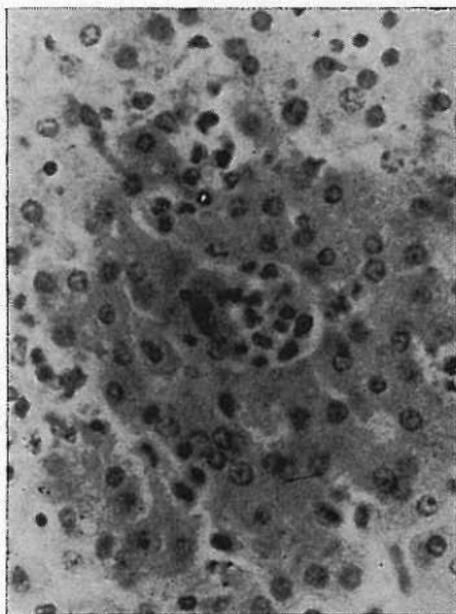


FIG. 3. Obsérvese el infiltrado de polimorfonucleares rodeando a un elemento de inclusión citomegálica en proceso degenerativo.

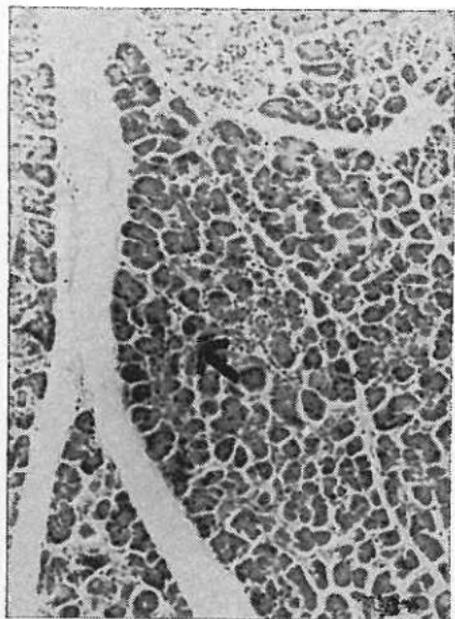


FIG. 4. Microfotografía de páncreas. La flecha señala la célula característica de la enfermedad por inclusión citomegálica.

Se realizaron los siguientes diagnósticos postmortem: 1. Enfermedad por inclusión citomegálica en pulmones. 2. Esofagitis aguda ulcerativa hemorrágica. 3. Enterocolitis aguda ulcerativa inespecífica. 4. Pericolangitis.

CASO Nº 4

F. E. J. E., preescolar masculino de tres años de edad; fue producto de segundo embarazo que cursó con amenaza de aborto a los dos años y seis meses. El parto fue a término, el niño pesó al nacer 2 800 g; en el período neonatal presentó insuficiencia respiratoria que ameritó permanencia en incubadora; a las 24 horas de su nacimiento padeció bronconeumonía. Desde los tres meses de edad presentó amigdalitis y bronquitis en repetidas ocasiones; al año y tres meses se le diagnosticó probable pielonefritis y poco después comunicación interventricular inoperable.

El 10/IV/68 presentó disnea de grandes

esfuerzos, el 25/IV/68 se agregó hiporexia, decaimiento y astenia; el seis de mayo de 1968 se instaló fiebre de 39° C. acompañada de epistaxis y lesiones petequiales diseminadas que aumentaron en número, por lo que se internó en el hospital el 10/V/68.

La exploración física informó la presencia de fiebre elevada, palidez de tegumentos, soplo sistólico paraesternal izquierdo con reforzamiento de segundo tono y ruido de choque durante el cierre de válvula pulmonar, hepatomegalia, lesiones petequiales en miembros inferiores. El laboratorio encontró anemia severa con hemoglobina de 6.7 y hematocrito de 26; la fórmula blanca fue normal, la cuenta de plaquetas fue de 14,000.

Al siguiente día de su ingreso, en forma súbita, presentó disnea, insuficiencia respiratoria, taquicardia. Se aplicó digoxina, e hidrocortisona; tres horas después falleció.

Los diagnósticos elaborados con el estudio postmortem fueron:

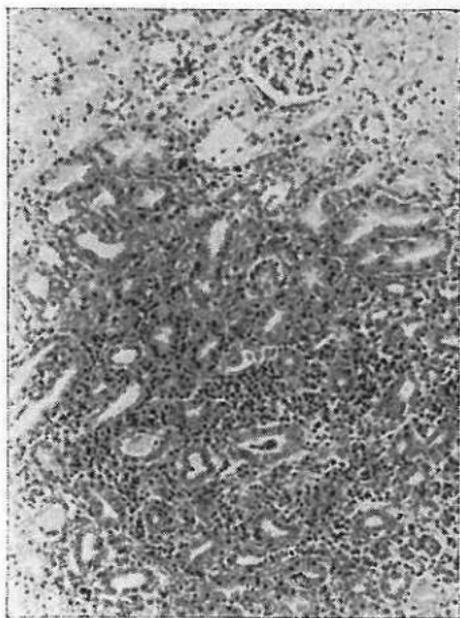


FIG. 5. Microfotografía de riñón que muestra una zona de infiltrado intersticial y en la luz de un túbulo distal un elemento de inclusión citomegálica.

1. Enfermedad por inclusión citomegálica con manifestaciones en pulmones, riñón izquierdo, hígado y pancreas. 2. Agenesia de riñón derecho. 3. Comunicación de 0.4 cms., en porción membranosa de septum interventricular. 4. Hiperplasia de capa muscular en arteriolas pulmonares con numerosos trombos recanalizados. 5. Miocarditis probablemente viral. 6. Pielonefritis aguda moderada.

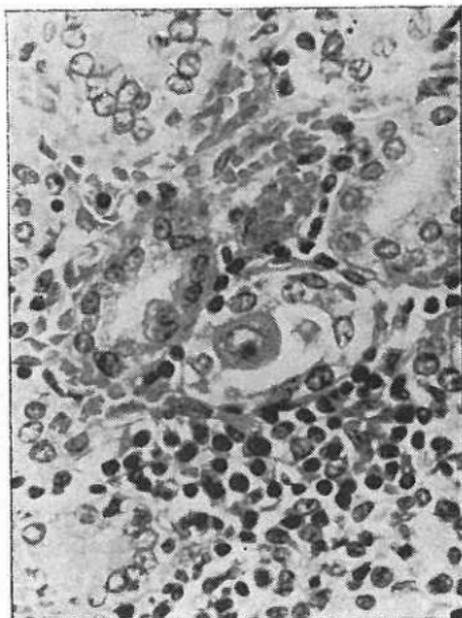


FIG. 6. Mayor aumento de la microfotografía 5, que muestra una célula grande con inclusión intranuclear.

COMENTARIO

Desde el punto de vista clínico los cuatro casos presentan aspectos que parecen de sumo interés. Tenemos la impresión de que todos ellos corresponden a una manifestación tardía de la forma congénita; sin embargo, algunas de las características no corresponden a las descripciones citadas en la literatura a nuestro alcance. Arey indica que los

cuadros de discrasia sanguínea corresponden a la forma congénita en el período del recién nacido; en dos de nuestros casos se observó púrpura y además, otras manifestaciones hemorrágicas. Dos casos mostraron un cuadro clínico muy sugestivo de tosferina; en efecto, la biometría hemática presentó leucocitosis elevada (64,800 y 107,000) con linfocitosis; en ninguno de los dos casos fue posible aislar la Bordetella en vida del enfermo o en el estudio bacteriológico post mortem.

El cuarto caso coincidió con dos anomalías congénitas importantes; comunicación interventricular y agenesia renal. Este hecho plantea la posibilidad, mencionada por Weller y Hanshaw, de que el virus de la enfermedad por inclusión citomegálica tenga la misma capacidad teratogénica que el virus de la rubeola.

La edad de los cuatro casos osciló entre uno y tres años; tres de los pacientes fueron del sexo masculino y un caso del sexo femenino; solamente en el primer caso se encontró deficiencia en el desarrollo psicomotor.

Los órganos afectados fueron en orden de frecuencia, los siguientes: pulmones (4 casos), hígado (2 casos), riñón, páncreas e intestino (1 caso).

Las lesiones predominantes se ilustran en las figuras 1 a 6; en pulmones fueron bronquiolares y peribronquiolares, en ocasiones con dilataciones bronquiolares y formación de nódulos linfáticos. Frecuentemente se observaron células de mayor tamaño que lo habitual sin inclusiones intranucleares; en un caso se encontró moderada atrofia

cerebral, con ligera hidrocefalia, pero fue imposible observar las células características en el tejido nervioso.

Si, como lo demuestran los casos que aquí se describen, la enfermedad por inclusión citomegálica existe en México, cabe preguntarse por qué son estos los primeros casos que se han comunicado en la literatura pediátrica nacional. Tal circunstancia puede obedecer a dos factores: 1) Que la entidad haya pasado inadvertida aún cuando las células son muy características y aparentes, ya que, en ocasiones, son tan poco numerosas que no aparecen en los cortes rutinarios y 2) Que su aparición en México puede ser reciente y ser estos casos los primeros que se presentan.

Esta serie de casos sugiere, por lo demás, que la enfermedad sea factor condicionante de malformaciones congénitas importantes. Por otra parte, las manifestaciones respiratorias de la enfermedad pueden ser muy semejantes a las observadas en procesos toserinosos, incluyendo las características de la fórmula blanca, y por lo tanto, se prestan, al igual que las lesiones purpúricas, a diagnóstico diferencial.

SUMMARY

The clinical and pathological characteristics of three out of a total of four cases of generalized cytomegalic inclusion disease are described. Patients' ages were one to three years. Two cases

showed purpuric lesions; in two instances, a severe lymphocytosis and clinical features mimicked whooping cough. One case showed important congenital malformations. In order of frequency, affected organs were the lungs, liver, kidneys, pancreas and intestine. These seem to be the first cases described in the Mexican pediatric literature.

REFERENCIAS

1. Villegas, G. J., y Juárez, F. A.: *Enfermedad generalizada por inclusión citomegálica en un lactante mayor*. Rev. Mex. Pediat. 37: 29, 1968.
2. Wyatt, J. P.: *Generalized cytomegalic inclusion disease*. J. Pediat. 36: 271, 1950.
3. Gardborg, O., y Hansen, O.: *Generalized cytomegalic inclusion disease in a newborn infant*. Act. Path. Microb. Scand. 53: 65, 1961.
4. Weller, T. T.: *Virological and clinical observation on cytomegalic inclusion disease*. New Eng. J. Med., 266: 1233, 1962.
5. Weller, T. H.: *Cytomegaloviruses*. En: *Viral and Rickettsial Infections of Man*. 4a. ed. Eds. Horsfall & Tamm, Philadelphia, Lippincott, 1965, p. 26.
6. Rowe, W. P.: *Adenovirus and salivary gland virus infections in children*. En: *Viral Infections of Infancy and Childhood*. Ed. Rose. Nueva York, Paul B. Hoeber, 1960 p. 205.
7. Murray, J. F.: *UCLA Interdepartmental Conference. Opportunistic pulmonary infections*. Ann. Intern. Med. 65: 576, 1966.
8. Gallager, H. S.: *Cytomegalic inclusion disease of infancy. Report of case associated with cyst of lung with recovery following lobectomy*. Am. J. Clin. Path. 22: 1147, 1952.
9. Stowens, D.: *Pediatric Pathology*. 2a. Ed. Baltimore, Williams y Wilkins Co., 1966, p. 296.