

Enterocolitis ulcerativa por virus citomegálico como causa de diarrea prolongada

JESÚS VILLEGAS-GONZÁLEZ,
RAÚL VILLEGAS-SILVA,
MANUEL REYNOSO-GARCÍA,
JOSEFINA PORTILLA-AGUILAR Y
ALICIA FASTAG DE SHOR

Se plantea la posibilidad de que ocurra infección de la mucosa de tubo digestivo con virus citomegálico excretado por la saliva, la orina o la materia fecal. Tal infección da lugar a diarrea mucosanguinolenta de evolución prolongada, que culmina con la muerte por perforación, peritonitis o por hemorragia masiva a partir de las lesiones intestinales, favorecida ésta por la trombocitopenia que también provoca el virus. Quizás esta nueva expresión patológica del virus citomegálico represente ya o lo haga en el futuro próximo, un problema de salud pública

CLAVES: Virus citomegálico, diarrea prolongada, enterocolitis ulcerativa, hemorragia intestinal.

Recibido: 4 de marzo de 1983.

Aceptado: 1o. de agosto de 1983.

Jesús Villegas-González, Manuel Reynoso-García y Josefina Portilla-Aguilar. Departamento de Patología. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Raúl Villegas-Silva. Hospital General de Zona 29. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Alicia Fastag de Shor. Departamento de Patología. Hospital infantil San Juan de Aragón. Departamento del Distrito Federal.

Transcurrieron casi 75 años desde la primera observación de Ribbert en 1881¹ hasta que Smith, en 1954, logró cultivar el virus causal del crecimiento anormal de las células infectadas y que se caracterizan por un gran cuerpo de inclusión intranuclear rodeado por el halo claro.² Durante esos tres cuartos de siglo, la presencia del virus citomegálico solamente se conoció al través de los informes de los histopatólogos cuando observaron los elementos característicos en los tejidos de estudios *postmortem* o de biopsias.

A partir del cultivo del agente viral, el conocimiento sobre su morfología, clasificación y algunas manifestaciones clínicas avanzó notablemente. Pero aún subsisten demasiadas interrogantes sin

respuesta que requieren intensificar la investigación para tratar de proteger a las múltiples comunidades que lo padecen.

En México es casi nulo el interés que se ha concedido al virus citomegálico. Su existencia sólo se conoce por algunos estudios serológicos practicados en pocos hospitales de ginecología y obstetricia y por menos de 50 casos publicados en la literatura nacional como hallazgo *postmortem*.

El principal motivo de esta comunicación es despertar la inquietud de investigadores, infectólogos, pediatras o epidemiólogos, para que con su esfuerzo pueda establecerse la frecuencia, morbilidad y letalidad del virus que se ha manifestado, en nuestra casuística, como un enteropatógeno más, entre los ya numerosos que aquejan a la niñez de nuestro país.

Material

En el Departamento de Patología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional se han podido detectar 70 casos en los que se observaron las células características de la infección por virus citomegálico en uno o varios órganos. Algunos de estos casos fueron publicados previamente³⁻⁵ y en esas comunicaciones, al igual que en otras de la literatura internacional^{6,7} se soslayó la importancia que implica la presencia de elementos de inclusión citomegálica en las úlceras del tracto digestivo, que ocasionan diarrea mucosanguinolenta de evolución prolongada.

El análisis de los expedientes mostró, entre muchos datos interesantes, los siguientes: en 34 pacientes existió el antecedente de diarrea, que en 28 fue de tipo mucosanguinolento; en 25 de ellos la duración del proceso diarreico fue de 15 a 120 días antes del fallecimiento. Solamente en 18 casos se pudieron observar las células características en las úlceras; la publicación de 13 de estos casos se encuentra en prensa.

Resultados

Se encontró franco predominio del sexo masculino (14 casos) sobre el sexo femenino (4 casos); la edad de los pacientes varió entre siete días y cinco años y medio, con una media de seis meses para los casos con enterocolitis por virus citomegálico. Al iniciarse el proceso diarreico no existía, en los 18 casos, un notorio estado de desnutrición que permitiese establecer relación con la infección.

Cuadro clínico

El que con ligeras variantes predominó en todos los casos fue el siguiente: se inició con evacuaciones líquidas, frecuentes (en ocasiones 20 al día) con datos de deshidratación grave que obligó a la hospitalización y reposición de líquidos; más adelante, las evacuaciones se tornaron menos frecuentes,

presentaron abundante moco y posteriormente fueron francamente mucosanguinolentas con carácter disenteriforme. La biometría hemática mostró al principio ligera leucocitosis ocn neutrofilia; varios casos presentaron elevación acentuada de leucocitos con linfocitosis relativa y absoluta muy importante. Este dato fue casi siempre transitorio y se detectó en una sola de las determinaciones durante la evolución del paciente; posteriormente las cifras de leucocitos descendieron, incluso por abajo de las constantes normales. La baja en el número de plaquetas y la presencia de púrpura y petequias constituyeron signos frecuentes.

La búsqueda de agentes enteropatógenos fue infructuosa, excepto en cuatro casos en los que se aislaron salmonelas de diversas especies. En la fase final, muchos de los pacientes presentaron datos de complicación intraabdominal por neumatosis, perforación y peritonitis, o bien hemorragia importante por tubo digestivo con choque hipovolémico y signos sugestivos de coagulación intravascular diseminada; procesos neumónicos importantes también complicaron la etapa terminal de la enfermedad.

Al examen macroscópico, las características más relevantes de las lesiones del tubo digestivo fueron las siguientes: en esófago predominaron las lesiones erosivas, de forma irregular, con pérdida del epitelio mucoso y necrosis hemorrágica del tejido subyacente; en el estómago las ulceraciones habitualmente fueron de aspecto polipoide, sangrantes; en el intestino delgado y el grueso las lesiones ulcerativas tuvieron forma redondeada, de bordes elevados, crateriformes, muy semejantes a las úlceras amibianas.

Al estudio microscópico las alteraciones se caracterizaron por la destrucción del epitelio de la mucosa, de la lámina propia, *muscularis mucosae* y de la submucosa. La necrosis de la submucosa ocurrió en mayor extensión que en la mucosa, como sucede también en la úlcera por amibiasis invasora, con la obvia diferencia de la ausencia de trofozoítos de *Entamoeba histolytica* y la localización en yeyuno e ileon de las lesiones. Los capilares de la lámina propia y de la submucosa mostraron intensa reacción inflamatoria en sus paredes a base de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y escasos eosinófilos y neutrófilos; algunos capilares estaban rotos, otros trombosados con zonas de hemorragia en el tejido circundante (fig. 1-4).

Se encontraron afectadas por el virus citomegálico las células del epitelio de la mucosa, tanto la lesionada como la indemne, las células epiteliales de las glándulas, células endoteliales, fibroblastos, células musculares de la *muscularis mucosae*, macrófagos y células en la luz de los capilares. En relación directa con el tiempo de evolución del proceso, se observó gran reacción fibroblástica con formación de colágena en los bordes y en el piso de las úlceras.

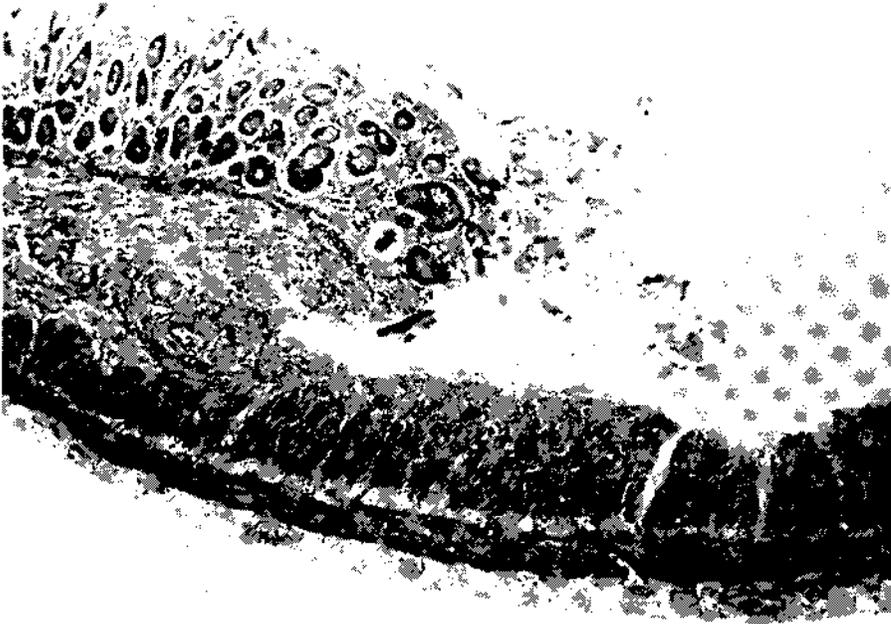
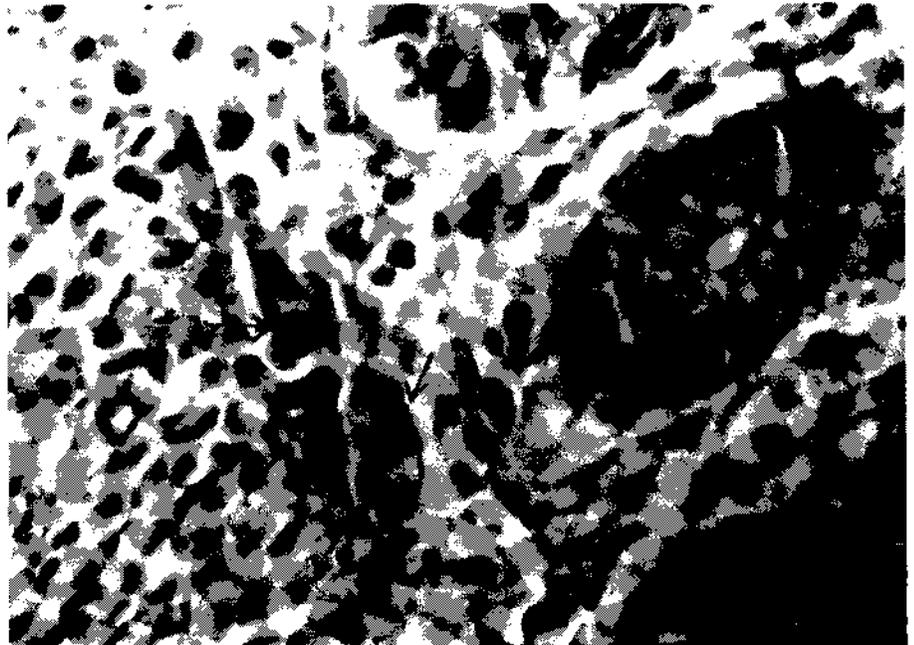


Fig. 1. Fotomicrografía de colon en la que se observa una lesión ulcerativa en la que ha desaparecido parte de la mucosa y parte de la submucosa. La necrosis de la submucosa es de mayor extensión que la que muestra la mucosa dando la forma en "botón de camisa", tan peculiar de la amebiasis invasora. Hematoxilina-eosina, 40 X.

Fig. 2. Fotomicrografía de colon. Se observan elementos de inclusión citomegálica en las fibras musculares de la *muscularis mucosae* y en el infiltrado de la submucosa (flechas). Hematoxilina-eosina, 800 X.



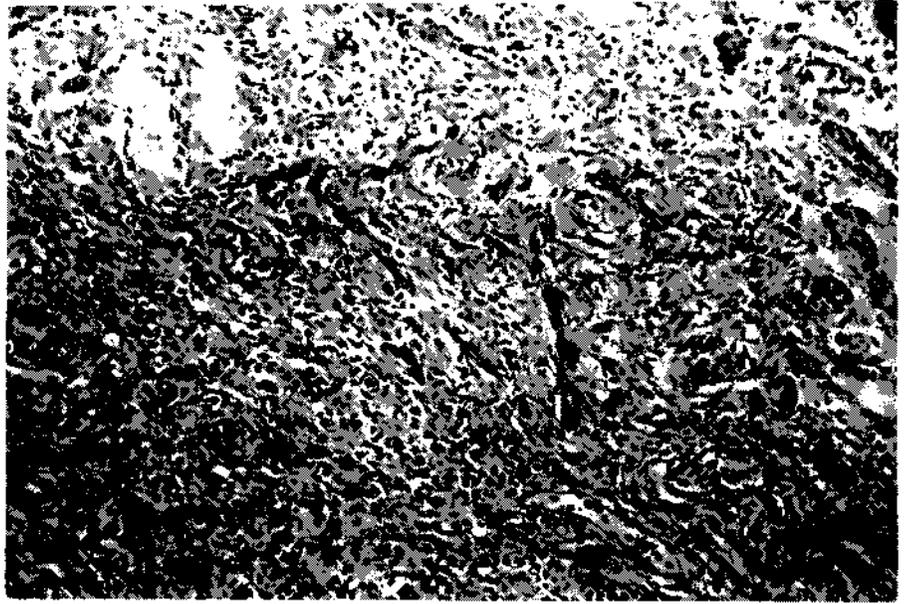


Fig. 3. La pared de los vasos y los tejidos adyacentes muestran numerosos linfocitos, macrófagos y escasos neutrófilos y eosinófilos. Se pueden identificar, también, varias células grandes con una inclusión dentro del núcleo (flechas). Hematoxilina-eosina, 400 X.



Fig. 4. Obsérvese la reacción fibroblástica que se encuentra en los bordes de la ulceración, indicando la larga evolución del proceso. Hematoxilina-eosina, 250 X.

Comentarios

Los cuadros clínicos causados por virus citomegálico conocidos hasta estos momentos, son variados. La forma congénita se manifiesta por ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, púrpura y trombocitopenia,⁸ signos que se presentan tempranamente en el periodo postnatal, de adquisición *in utero* sea por vía transplacentaria⁹ o por transfusión sanguínea intrauterina.¹⁰ Se ha invocado también la posibilidad de infección del producto al pasar por el canal del parto en casos de lesiones cervicales por virus citomegálico.¹²

La literatura sajona asocia frecuentemente al virus citomegálico con alteraciones ingénitas del sistema nervioso central, como microcefalia, hidrocefalia, calcificaciones periependimarias y coriorretinitis;¹² estas lesiones no han sido observadas en la casuística del Hospital de Pediatría. En 1965 se describió un síndrome semejante al de la mononucleosis infecciosa pero negativo para anticuerpos heterófilos, en el que se comprobó la etiología por virus citomegálico.¹³ Al mismo agente se le considera responsable de casos de anemia hemolítica autoinmune¹⁴ y de algunas formas de síndrome de Guillain-Barré.¹⁴ Últimamente se le ha involucrado en el síndrome de deficiencia inmune adquirida.

El virus citomegálico es causa de síndrome coqueluchoide que se caracteriza por tos quintosa, cianótica y emetizante. En la biometría hemática se encuentra leucocitosis con gran linfocitosis. La etiología la confirma el estudio microscópico, que revela destrucción del epitelio bronquiolar y de las fibras musculares lisas peribronquiolares por elementos de inclusión citomegálica.⁵

Para explicarse la patogenia de algunos de los cuadros anteriormente citados y la manifestación como enterocolitis ulcerativa con diarrea mucosanguinolenta de larga evolución, es preciso recordar las vías por las que el virus es eliminado y trasladado a otro organismo.

La vía transplacentaria⁹ ya comprobada explica perfectamente las características sistémicas que adopta la enfermedad y que pueden observarse en edades posteriores por transfusión sanguínea, así como también el síndrome semejante a mononucleosis infecciosa.¹³

Se ha encontrado que la saliva de las personas infectadas contiene partículas virales;¹⁶ es posible que la infección de los pacientes con síndrome coqueluchoide se produzca por gotas de saliva aspiradas por las vías respiratorias, colonización del epitelio traqueobronquial y lesión bronquiolar y del músculo liso periférico al bronquiolo, provocando así los accesos de tos característicos.

Por la comunicación de Nakonecksa¹⁷ se sabe que el virus citomegálico es capaz de colonizar y ulcerar la piel de la región perianal. Onge¹⁸ encontró que el líquido seminal produjo una ulceración gigante en el esófago de un paciente homosexual y Lang comprobó ulceración y colonización del cérvix uterino por el virus contenido en

el líquido seminal, en el cual la concentración de partículas virales es aún mayor que en la orina.¹⁹

Es decir, el virus citomegálico es capaz de ulcerar epitelios resistentes como el estratificado queratinizado de la piel y los epitelios estratificados de las mucosas de esófago y cérvix, cuya infectabilidad posiblemente esté en relación con la cantidad de partículas virales que se ponen en contacto con la zona afectada. Fundamentada la capacidad del virus para colonizar las células con las que se pone en contacto, se torna verosímil la hipótesis de que la contaminación de la cavidad bucal del lactante o de sus alimentos con orina o materia fecal que contenga virus citomegálico, sea la responsable de la infección manifestada por la diarrea mucosanguinolenta.¹⁶

Es posible también que exista relación directa entre la magnitud del inóculo y la gravedad del cuadro clínico y su duración. Es sugestiva la siguiente correlación entre la evolución del cuadro clínico y los diversos estadios de las lesiones intestinales: los vómitos y las evacuaciones líquidas y numerosas que se presentan al principio del proceso corresponderían a invasión inicial de las células superficiales de la mucosa de estómago y del intestino delgado; más tarde, al ser afectadas las células del intestino grueso, las evacuaciones se tornan mucosas; la destrucción de la lámina propia y sus capilares da lugar a evacuaciones mucosanguinolentas.

Como ocurre con otros microorganismos intestinales, las ulceraciones y roturas vasculares facilitan el paso del virus citomegálico al torrente circulatorio, lo que da lugar a la leucocitosis y linfocitosis transitorias que se ha observado en algunos casos. La muerte sobreviene por diversas complicaciones. La ulceración se hace más profunda y provoca perforación y peritonitis; pueden ocurrir hemorragias masivas por el tubo digestivo al agravarse el sangrado de las úlceras por la trombocitopenia que suele ocasionar el virus citomegálico al pasar a la circulación sanguínea, lo que se manifiesta también por manchas purpúricas en la piel, sugestivas también de coagulación intravascular diseminada.

Otra complicación frecuente son los procesos neumónicos ocasionados por el propio virus citomegálico o por bacterias enterales que pasan a la circulación y que eventualmente pueden provocar ictericia y alteración de las pruebas funcionales hepáticas. La infección bacteriana secundaria por bacterias patógenas o habitantes normales del intestino se vería favorecida por las alteraciones en la inmunidad celular que provoca el virus citomegálico.^{20, 21}

Conclusiones

En México existe una entidad caracterizada por evacuaciones mucosanguinolentas de evolución pro-

longada, que puede provocar la muerte por sí misma o por sus complicaciones y que es ocasionada por el virus citomegálico. Se desconoce el número de casos en los que el virus desaparece o permanece latente, curando la enfermedad real o aparentemente, ya que el virus puede ser eliminado por saliva, orina y materias fecales, en el caso de la orina por años, es probable que el contagio ocurra por vía oro-fecal y que llegue a constituirse en un grave problema de salud pública.

REFERENCIAS

1. Diosi, P. y David, C.: *Cytomegalic inclusion disease: a historical outline*. Clin. Med. 3: 12, 1968.
2. Smith, M. G.: *Propagation of salivary gland virus in tissue culture*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86: 435, 1954.
3. Villegas, G. J. y Juárez-Frausto, A.: *Enfermedad generalizada por virus de inclusión citomegálica en un lactante mayor*. Rev. Mex. Pediat. 37: 29, 1968.
4. Villegas, G. J. y Juárez-Frausto, A.: *Enfermedad por inclusión citomegálica*. GAC. MÉD. MÉX. 99: 694, 1969.
5. Villegas, G. J.; Fastag de Shor, A. y Villegas-Silva, R.: *Enfermedad por inclusión citomegálica asociada a malformaciones renales, síndrome coqueluchoide y alteraciones hematológicas*. Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) 32: 25, 1975.
6. Underwood, J. C. E.: *Persistent diarrhoea and hypoalbuminaemia associated with cytomegalovirus enteritis*. Brit. Med. J. 1: 1029, 1978.
7. Goodman, M. D. y Porter, D. D.: *Cytomegalovirus vasculitis with fetal colonic hemorrhage*. Arch. Pathol. 96: 281, 1973.
8. Weller, T. H.: *The cytomegaloviruses: ubiquitous agents with protean clinical manifestations*. New Eng. J. Med. 285: 267, 1971.
9. Rosenstein, D. L. y Navarrete, R. A.: *Cytomegalic inclusion disease observation of the characteristic inclusion body in the placenta*. Am. J. Obstet. Gynecol. 89: 220, 1964.
10. King-Lewis, P. A. y Gardner, S. D.: *Congenital cytomegalic inclusion disease following intrauterine transfusion*. Brit. Med. J. 2: 608, 1969.
11. Reynolds, D. W.; Stagno, A. y Hosty, T. S.: *Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection*. New Eng. J. Med. 289: 1, 1973.
12. McDearis, D. N.: *Observations concerning human cytomegalovirus infection and disease*. Bull. Johns Hopk. Hosp. 114: 181, 1964.
13. Klemola, E. y Kääriäinen, L.: *Cytomegalovirus as possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis*. Brit. Med. J. 2: 1099, 1965.
14. Zuelzer, W. W.; Mastrangelo, R. y Stulberg, C. S.: *Autoimmune hemolytic anemia: natural history and viral-immunologic interactions in childhood*. Am. J. Med. 49: 80, 1970.
15. Collaborative study: *Cytomegalovirus infections in the northwest of England: a report on a two years study*. Arch. Dis. Childh. 45: 513, 1970.
16. Cox, F. y Hughes, W. T.: *Fecal excretion of cytomegalovirus in disseminated cytomegalic inclusion disease*. J. Infect. Dis. 129: 732, 1974.
17. Nakoneczna, I. y Kay, S.: *Fatal disseminated cytomegalic inclusion disease in an adult presenting with a lesion of the gastrointestinal tract*. Am. J. Clin. Path. 47: 124, 1967.
18. Onge, G. S. y Bezahler, G. H.: *Giant esophageal ulcer associated with cytomegalovirus*. Gastroenterology 83: 127, 1982.
19. Lang, J. D.; Kummer, F. J. y Hartley, P. D.: *Cytomegalovirus in semen*. New Eng. J. Med. 291: 121, 1974.
20. Loh, L. y Hudson, J. B.: *Murine cytomegalovirus-induced immunosuppression*. Infect. Immun. 36: 89, 1982.
21. Yourtee, L. E.; Bia, J. F.; Griffith, P. B. y Root, K. R.: *Neutrophil response and function during acute cytomegalovirus infection in guinea pigs*. Infect. Immun. 36: 11, 1982.