

Patogenia de las enfermedades causadas por virus citomegálico

JESUS VILLEGAS-GONZALEZ
RAUL VILLEGAS-SILVA
SONIA JOSEFINA LOPEZ-SANCHEZ
ALICIA FASTAG DE SHOR y
SILVESTRE FRENK*

La observación hecha por Ribbert en 1881, de células varias veces más grandes que las células normales de la misma estirpe, que dentro del núcleo exhibían un cuerpo rodeado por un espacio claro, inició en diversas partes del mundo una vasta serie de informes sobre hallazgos similares. Se forjaron múltiples especulaciones acerca de la etiología de los padecimientos caracterizados por tales formaciones, en el curso de los primeros 75 años que siguieron a la descripción de Ribbert,¹ pero la causa de la formación de células con las características descritas sólo quedó aclarada al obtenerse el desarrollo de un virus de material obtenido de las glándulas salivales² y del tejido linfático adenoideo faríngeo³ de niños con enfermedad citomegálica.

* Académico titular. División de Nutrición. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Jesús Villegas-González. Departamento de Patología. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Raul Villegas-Silva. Hospital General de Zona y Medicina Familiar No. 29. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Sonia Josefina López-Sánchez. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

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

Epidemiología

El virus citomegálico se encuentra ampliamente extendido en casi todos los países;^{1,4} se encuentra afectado un elevado porcentaje de la población infantil y adulta. La infección es más frecuente en zonas rurales y suburbanas que en áreas urbanas,⁵ y parece abundar en sitios donde conviven gran número de individuos, como ocurre en guarderías y hospitales.^{6,7}

Manifestaciones clínicas

Se ha demostrado que el virus puede ser adquirido por vía trasplacentaria,⁸ por transfusión intrauterina de sangre al feto,⁹ al momento del paso del mismo por un cérvix lesionado por el virus¹⁰ y en la vida postnatal, por transfusión de sangre procedente de donadores infectados¹¹ y por transmisión sexual.¹²

La infección intrauterina se manifiesta por un proceso sistémico que afecta a las células sanguíneas y al reticuloendotelio, con hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, púrpura y trombocitopenia.¹³

El virus citomegálico se ha encontrado frecuentemente en casos que nacen con malformaciones congénitas, principalmente del tubo digestivo, como son atresia del esófago, estenosis o atresia del intestino delgado, agangliosis intestinal, atresia de las vías biliares, onfalocele y paladar hendido.^{14,15} Se ha logrado cultivar el virus de las lesiones intestinales ulcerativas en niños que padecen diarrea mucosanguinolenta desde el primer

día de vida y se le ha asociado con el cuadro ahora denominado enterocolitis necrosante.¹⁶⁻²¹

La transfusión de sangre infectada en diferentes edades puede provocar un cuadro de anemia hemolítica autoinmune²² o el síndrome de mononucleosis infecciosa sin anticuerpos heterófilos.²³ Otras entidades, como el síndrome de Guillain-Barré²⁴ y la miastenia gravis no congénita^{25,26} han coincidido con infección por virus citomegálico.

Se ha observado que el semen que contiene partículas virales puede ocasionar lesiones ulcerativas en el cérvix uterino,²⁷ en el esófago²⁸ y en el colon.²⁹

Si bien desde hace muchos años existen informes acerca de la asociación del virus a lesiones ulcerativas en el aparato digestivo,³⁰ recientemente se ha incrementado el número de publicaciones acerca de casos de úlcera gástrica, perforación del colon, diarrea perdedora de proteínas y hemorragias masivas del tubo digestivo.³¹⁻³⁵ En niños se ha encontrado asociación de lesiones ulcerativas en el intestino delgado y el colon^{20,21} con elementos de inclusión citomegálica en 20 casos que presentaron cuadros de diarrea y vómitos; en varios de esos casos la diarrea fue mucosanguinolenta y de evolución prolongada.^{20,21}

El virus citomegálico ha sido cultivado de saliva, raspado bucal, orina, heces,³⁶ líquido amniótico,³⁷ leche materna³⁸ y semen.¹² Por las técnicas de hibridación ha sido posible identificar genomas del virus en la sangre.³⁹

Comentarios

La gran diseminación mundial del virus citomegálico y las dificultades para su cultivo, así como su especificidad de especie, que impide la experimentación y la observancia de los postulados de Koch, explica que numerosos investigadores consideren al virus citomegálico como un agente oportunista que requiere, para provocar enfermedad, que en el huésped prevalezca un estado de inmunodepresión.

Además de que numerosos autores hacen énfasis sobre un buen estado de salud previo a la enfermedad en los casos que relatan, existen estudios que establecen una dosis letal mínima para producir la enfermedad citomegálica. Se ha visto que varias unidades de sangre administradas al mismo receptor y que provienen del mismo donador infectado pueden ocasionar enfermedad, mientras que una sola unidad de sangre modifica solamente la serología del receptor.^{40,41} Por otra parte, el virus citomegálico murino presenta muchas semejanzas con el virus que afecta al humano; el ratón recién nacido desarrolla enfermedad citomegálica diseminada y mortal cuando recibe un cultivo puro del virus por vía intraperitoneal.⁴² Pero si a ratones de la misma cepa y con las mismas características se les administran diversas diluciones del cultivo, se encuentra la dosis a la que solamente desarrollan una hepatitis

moderada, con recuperación total.⁴³ Si a ratones con las mismas características se les sujeta a radiación antes de la inoculación, el cultivo diluido puede provocar la enfermedad mortal.⁴³

Se establece así que en condiciones normales se requiere una dosis letal mínima para provocar enfermedad y que esa dosis o número de partículas virales puede ser menor cuando está deprimido el mecanismo inmunológico del huésped.

La capacidad del virus citomegálico para deprimir los mecanismos inmunológicos ha sido demostrada en varias publicaciones; ⁴⁴⁻⁴⁶ es el caso de la coincidencia del virus en numerosos casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), cuya frecuencia es mayor entre homosexuales varones, drogadictos y hemofílicos,⁴⁷ también se le ha observado en niños que conviven con adultos que presentan las mismas características.⁴⁸

Las principales manifestaciones del SIDA, como son diarrea grave y complicaciones pulmonares por agentes oportunistas como *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus*, *Candida* y otros, fueron encontradas en tres de los casos con inclusión citomegálica estudiados en el Hospital de Pediatría. Se plantea pues la hipótesis de que el virus citomegálico que infecta al niño por vía digestiva, al ingerir alimentos contaminados con materia fecal, orina o saliva de personas infectadas, provoque cuadros de enterocolitis de intensidad variable de acuerdo con el número de partículas ingeridas y que en casos extremos ocasione depresión del aparato inmunológico y como consecuencia, infecciones múltiples. En el adulto, el SIDA podría ser la consecuencia de colocar el semen directamente en la mucosa rectal (por contacto sexual anormal) cuyo epitelio tiene, como principal función, la pinocitosis, que constituye la forma que el virus utiliza para infectar a las células.

La infección por vía digestiva en el niño podría explicar los casos publicados de enterocolitis necrosante en el recién nacido, así como las anomalías del tubo digestivo que se han asociado al virus, ya que el producto de deglute aproximadamente 500 ml de líquido amniótico⁴⁹ en 24 horas y que el virus se ha podido cultivar del líquido amniótico.

Si el semen que contiene partículas virales puede infectar y destruir las células con las que se pone en contacto, como es el caso del cérvix uterino, esófago y recto, es posible también que al paso por las mucosas nasofaríngeas afecte las glándulas salivales y adenoideas, tejidos en los que con más frecuencia se le encuentra. Al respecto, el virus también puede afectar la trompa de Eustaquio y provocar lesiones en el oído medio, laberinto y octavo par⁵⁰ que tan frecuentemente dejan como secuela hipoacusia neurosensorial.⁵¹

Se postula pues que el mecanismo más frecuente de infección con el virus citomegálico sea la vía digestiva, en la etapa prenatal por deglución de líquido amniótico o en el momento del parto cuando existen

lesiones en el cérvix uterino. Más tarde la infección ocurriría por la leche materna o por alimentos o utensilios contaminados con materia fecal, orina o saliva. El factor más importante para provocar la enfermedad y la intensidad de la misma lo constituye el número de partículas ingeridas; la depresión previa del mecanismo inmunológico aumenta las posibilidades de desarrollar la enfermedad y su gravedad. Un número de partículas infectantes elevado daría lugar a síndromes de inmunodeficiencia que favorecerían la ocurrencia de infecciones múltiples.

REFERENCIAS

1. Diosi, P. y David, C.: *Cytomegalic inclusion disease: A historical outline*. Clin. Med. 3: 32, 1968.
2. Smith, M.G.: *Propagation in tissue cultures of cytopathogenic virus from human salivary gland virus disease*. Proc. Soc. Exp. Biol. 92: 424, 1956.
3. Rowe, W.P.; Hartley, J.W.; Cramblett, H.G. y Mastrota, F.M.: *Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids*. Proc. Soc. Exp. Biol. 92: 418, 1956.
4. Krech, U. y Tobin, J.: *A collaborative study of cytomegalovirus antibodies in mothers and young children in 19 countries*. Bull. World Hlth. Org. 59: 605, 1981.
5. Li, F.P. y Hanshaw, J.B.: *Cytomegalovirus infection among migrant children*. Am. J. Epidemiol. 86: 137, 1967.
6. Pas, R.F.; August, A.M.; Dworsky, M. y Reynolds, D.W.: *Cytomegalovirus infection in a day-care center*. New Engl. J. Med. 307: 477, 1982.
7. Spector, S.A.: *Transmission of cytomegalovirus among infants in hospital documented by restriction-endonuclease-digestion analyses*. Lancet 2: 378, 1983.
8. Feldman, R.A.: *Cytomegalovirus during pregnancy (a prospective study and report of six cases)*. Am. J. Dis. Child. 117: 517, 1969.
9. King-Lewis, P.A. y Gardner, S.D.: *Congenital cytomegalic inclusion disease following intrauterine transfusion*. Brit. Med. J. 2: 603, 1969.
10. Diosi, P.; Babusccar, L.; Neviglovschi, O. y Kun-Stoicu, G.: *Cytomegalovirus infection associated with pregnancy*. Lancet 2: 1063, 1967.
11. Klemola, E. y Kaariainen, L.: *Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis*. Brit. Med. J. 2: 1099, 1965.
12. Lang, D. y Kummer, J.F.: *Demonstration of cytomegalovirus in semen*. New Engl. J. Med. 287: 756, 1972.
13. Weller, T.H.: *The cytomegaloviruses: ubiquitous agents with protean clinical manifestations*. New Engl. J. Med. 285: 203, 1971.
14. Hanshaw, J.B.: *Developmental abnormalities associated with congenital cytomegalovirus infection*. Adv. Teratol. 4: 64, 1970.
15. Vinh, L.T.; Duc, T.V.; Thieffry, S. y Lelong, M.: *Association de malformation congénitale et de cytomégalie. Etude de 18 observations anatomo-cliniques*. Nouv. Presse Méd. 2: 1411, 1973.
16. Rossi, E. y Kühi, M.: *Infantile cytomegalic inclusion disease vs chronic gastrointestinal disturbances*. Minn. Med. 52: 125, 1969.
17. Cox, F. y Hughes, W.T.: *Focal excretion of cytomegalovirus in disseminated cytomegalic inclusion disease*. J. Infect. Dis. 129: 732, 1974.
18. Gretilat, F.; Debray, P.; Mselati, J.C. y Brunier, S.: *Inclusions cytomegaliques dans le tractus gastro-intestinal d'un nourrisson au cours d'une entérocólite*. Nouv. Presse Méd. 8: 2757, 1979.
19. Sann, L.; Aymard, M.; Gibert, R.; Bourgeois, J.; Cottancin, G. y Bethenod, M.: *Enterocolite necrosante et infection a cytomegalovirus*. Nouv. Presse Méd. 10: 2495, 1981.
20. Villegas, G.J.; Sánchez-Rebolledo, J.M.; Villegas-Silva, R. y Cocillo, R.P.: *Citomegalovirus como agente causal de enteritis ulcerativa*. Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) 40: 498, 1983.
21. Villegas, G.J.; Villegas-Silva, R.; Reynoso-García, M.; Portilla-Aguilar, J. y Fastag de Shor, A.: *Enterocolitis ulcerativa por virus citomegalico como causa de diarrea prolongada*. GAC. MED. MEX. 119: 337, 1983.

22. Lang, D.J.; Scolnick, E.M.; Willerson, J.T.: *Association of cytomegalovirus infection with the postperfusion syndrome*. New Engl. J. Med. 278: 1147, 1968.
23. Hanshaw, J.B.; Betts, R.F.; Simon, G. y Boynton, R.: *Acquired cytomegalovirus infection; association with hepatomegaly and abnormal liver function test*. New Engl. J. Med. 272: 602, 1965.
24. Dowling, P.; Mennona, J. y Cook, S.: *Cytomegalovirus complement fixation antibody in Guillain-Barré syndrome*. Neurology 27: 1153, 1977.
25. Newson, D.J.: *Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange*. Neurology 28: 266, 1978.
26. Tyndall, R.S.A.: *Serum antibodies to cytomegalovirus in myasthenia gravis: effects of thymectomy and steroids*. Neurology 28: 273, 1978.
27. Montgomery, R.; Youngblood, L. y Medearis, D.N. Jr.: *Recovery of the cytomegalovirus of the cervix in pregnancy*. Pediatrics 49: 545, 1972.
28. Onge, G.S. y Bezahler, G.H.: *Giant esophageal ulcer in homosexual men. Two cases report*. Gastroenterology 83: 127, 1982.
29. Guttman, D.: *Virus associated colitis in homosexual men*. J. Gastroenterol. 78: 167, 1983.
30. Powell, R.D.; Warner, N.E.; Levine, R.S. y Kirsner, J.B.: *Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis*. Am. J. Med. 30: 334, 1961.
31. Toghil, P.J. y McGaughey, M.: *Cytomegalovirus esophagitis*. Brit. Med. J. 1: 294, 1972.
32. Goodman, M.D. y Porter, D.D.: *Cytomegalovirus vasculitis with fatal colonic hemorrhage*. Arch. Pathol. 96: 281, 1973.
33. Goodman, Z.D.; Boitnott, J.K. y Yardley, J.H.: *Colonic perforation association with cytomegalovirus infection*. Lab. Invest. 36: 339, 1977.
34. Tajima, T.: *An autopsy case of primary cytomegalic inclusion enteritis with remarkable hypoproteinemia*. Acta Pathol. Jpn. 24: 152, 1974.
35. Tamura, H.: *Acute ulcerative colitis associated with cytomegalic inclusion virus*. Arch. Pathol. 96: 154, 1973.
36. Cox, F. y Hughes, W.T.: *Isolation of cytomegalovirus from tears and feces*. (Res.) Pediatr. Res. 7: 374, 1973.
37. Skvorc-Ranko, R.; Gagnon, J.R.; Teasdale, F.; Fauvel, M. y Chagnon, A.: *Presence du cytomegalovirus dans le liquide amniotique au cours d'une infection asymptomatique chez la mère avec transmission au fœtus*. C.M.A. J. 121: 762, 1979.
38. Hayes, K.; Danks, D.M. y Gibas, H.: *Cytomegalovirus in human milk*. New Engl. J. Med. 287: 177, 1972.
39. Pagano, J.S.: *Infections with cytomegalovirus in bone marrow transplantation: report of a workshop*. J. Infect. Dis. 132: 114, 1975.
40. Yeager, A.S.; Grumet, F.G. y Hafleigh, E.B.: *Prevention of transfusion acquired of cytomegalovirus infection in newborn infants*. J. Pediatr. 98: 281, 1981.
41. Benson, W.T.; Boddin, S.J. y Tobin, J.O.: *Cytomegalovirus and blood transfusion in the newborn*. Arch. Dis. Child. 54: 538, 1979.
42. McCordock, H.A. y Smith, M.G.: *The visceral lesions produced in mice by the salivary gland virus of mice*. J. Exp. Med. 63: 303, 1936.
43. Henson, D.; Smith, R.D. y Ghrke, J.: *Non-fatal mouse cytomegalovirus hepatitis*. Am. J. Pathol. 49: 871, 1966.
44. Tegtmeier, P.J. y Craighead, J.E.: *Infection of adult mouse macrophages in vitro with cytomegalovirus*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 129: 690, 1968.
45. Virelizier, J.L.: *Mechanisms of immunodepression induced by virus: possible role of infected macrophages*. Biomedicine 22: 255, 1975.
46. Boos, J. y Wheelock, E.F.: *Progressive inhibition of T-cell function preceding clinical signs of cytomegalovirus infection in mice*. J. Infect. Dis. 135: 478, 1977.
47. Bol. Epidemiol. Org. Pan. Salud. 4: 5, 1983.
48. Oleske, J.; Minneford, A.; Cooper, R. y Thomas, K.: *Immune deficiency syndrome in children*. J.A.M.A. 249: 2345, 1983.
49. Rosa, P.: *Study of the circulation of the amniotic fluid in man*. Gyn. Obs. (Paris) 60: 463, 1951.
50. David, G.L.; Spector, G.J. y Strauss, M.: *Cytomegalovirus endolabyrinthitis*. Arch. Pathol. Lab. Med. 101: 118, 1977.
51. Meyers, N. y Stool, S.: *Cytomegalic inclusion disease of the inner ear*. Laryngoscope 78: 1904, 1968.