

## *Una contribución al diagnóstico de las enfermedades Virales*

Por el Prof. CLEMENTE INCLÁN, (\*)  
y los Dres.: YAMIL KOURI (\*\*) Y RAFAEL  
INCLÁN ARGUDIN

### INTRODUCCION

En el momento presente no hay una prueba específica para distinguir una enfermedad viral de una infección bacteriana. Frecuentemente el diagnóstico de infección viral se hace por exclusión.

Sin embargo el conocimiento epidemiológico de la enfermedad prevalente en una comunidad puede ser una indicación importante. .

#### *Manifestaciones Clínicas de Enfermedad Viral.*

Existen ciertos signos de síntomas comunes a los enfermos de infección viral. Por ejemplo: La curva Bifásica de temperatura que se ve en poliomielitis. La cefalea intensa y dolor retro-orbital son característicos de infección por virus Coxsackie.

Otra característica de una infección no bacteriana es la coriza con Rinorrea no purulenta.

(\*) Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de la Habana. Habana, Cuba

(\*\*) Director del Laboratorio de Investigaciones Endocrinológicas. Escuela de Medicina, Director Laboratorio Investigaciones Bioquímica Consejo Científico.

Una buena manera de diferenciar la infección estreptocócica de la viral es por la ronquera de la voz. Rammel Kamp dice que no ha visto ningún paciente con infección estreptocócica que tenga ronquera. De otra parte las adenopatías están presente tanto en infección viral como en la bacteriana, y por ende de ningún valor en la diferenciación.

Mientras que la presencia de una exantema es sugestivo de virosis, un diagnóstico apresurado con esta sola evidencia puede resultar en un fallo en reconocer a un caso inicial de meningococemia o una reacción medicamentosa.

#### *Estudio en Sangre Periférica.*

Ordinariamente estudios en sangre periférica revelan un número normal o disminuído de leucocitos en casos de enfermedad viral, una notable excepción a esta regla general es evidente en casos de encefalitis viral, donde puede haber leucocitosis.

En las infecciones agudas por virus es más frecuente la linfocitosis que en las enfermedades bacterianas.

Sin embargo puede haber linfocitosis durante el período de recuperación de una variedad de enfermedades infecciosas y en otras ocasiones como en la Tirotoxicosis y en la enfermedad del suero. Linfocitos atípicos pueden encontrarse en la sangre de pacientes con Mononucleosis infecciosa, hepatitis infecciosa, varicela, neumonía atípica primaria y otras enfermedades, pero estas células también pueden verse en otras enfermedades no virales como por ejemplo: la enfermedad del suero, la fiebre tifoidea, y la toxoplasmosis.

#### *Inclusiones Celulares.*

La citología exfoliativa ha sido de gran utilidad en el diagnóstico precoz de algunas enfermedades virales como la enfermedad de las inclusiones citomatólicas.

Recientemente Pierce y Hirsh han descrito la "ciliocitophthoria" es decir la presencia en el esputo en ciertas afecciones respiratorias virales, de células ciliadas dañadas con inclusiones citoplasmáticas. Tompkins y Macauley así como Hancke han descrito la aparición de células gigantes en exudados nasales tomados durante el período prodrómico del sarampión. En el adulto su utilidad mayor ha sido en la detección de células atípicas exfoliadas de tumores del tractus urinario. Exceptuando la pielonefritis, poca atención se ha prestado al estudio de la estructura de las células del sedimento urinario en las diversas enfermedades.

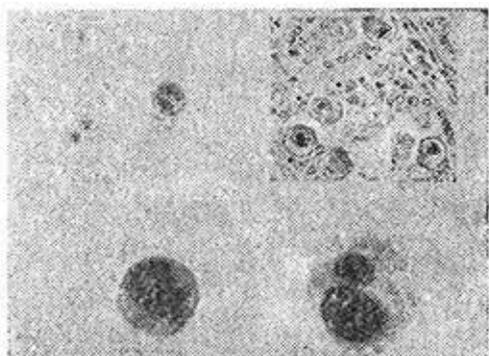
Nosotros hemos llevado a cabo un estudio del sedimento urinario de niños padecientes de infecciones virales comunes para determinar la ocurrencia y significación de ciertos cuerpos de inclusión intracelulares descritos anteriormente.

#### *Pacientes, Materiales y Métodos.*

Los pacientes cuya orina se estudió eran principalmente niños con la excepción de un grupo de controles. El diagnóstico de enfermedad viral fué basado en el criterio clínico y algunos casos por reacciones de sero-aglutinación. Sólo los casos típicos fueron utilizados en el estudio, la orina estudiada fué en casos de sarampión, rubeola, varicela, parotiditis, herpangina y meningitis séptica. Siempre que fué posible muestras consecutivas del mismo paciente fueron examinadas en un esfuerzo por determinar posibles cambios diarios.

Los pacientes controles incluyeron niños en buen estado de salud, pacientes con enfermedades bacterianas y enfermedades de tractus urinario.

La muestra de orina fué fijada inmediatamente después de su recolección por lo menos durante una hora en igual volumen de Etanol al 70% entonces fué centrifugada 15 a 20 minutos a 2,000 rpm. Se decanta el líquido sobrenadante.



**FIGURA 1.—ARRIBA A LA IZQUIERDA:** Microfotografía de una célula con inclusión intranuclear que fue hallada en el sedimento urinario de un paciente con la enfermedad de las inclusiones Citomegálicas.

**ARRIBA — A LA DERECHA—** Incluimos un corte histológico tomado por Biopsia renal en el mismo paciente para demostrar las células —in situ.

**ABAJO.—**Células con inclusiones citoplasmáticas en casos de Sarampión.

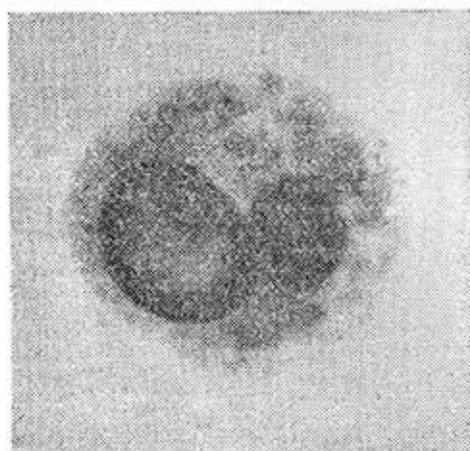
te y el sedimento urinario es extendido en una lámina portaobjeto y secada al aire.

Entonces fueron colocadas las láminas en una mezcla a partes iguales de Etanol 95% y Eter.

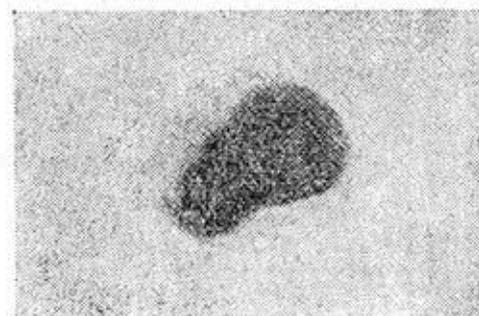
Después se procedió a la coloración según el método de Papanicolau.

#### Resultados.

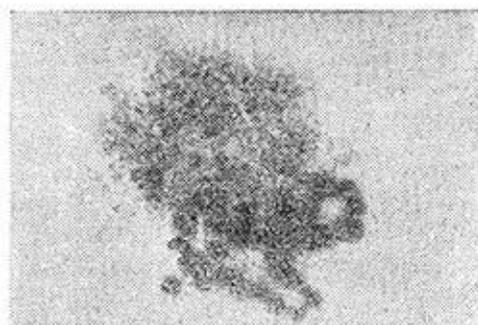
Figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6.



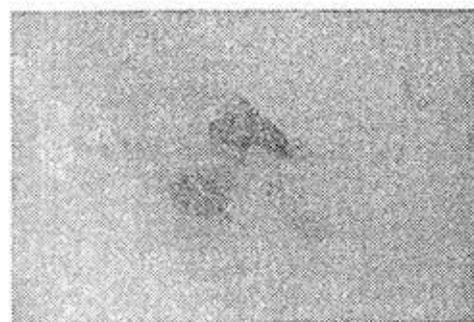
**FIGURA 2.**—CELULA CON UN CUERPO DE INCLUSIÓN BIEN DESARROLLADO en un caso de Sarampión. El núcleo es excéntrico y piónótico. La inclusión es mayor que el núcleo y eosinofílica. También se observan en el citoplasma otras inclusiones de menor tamaño



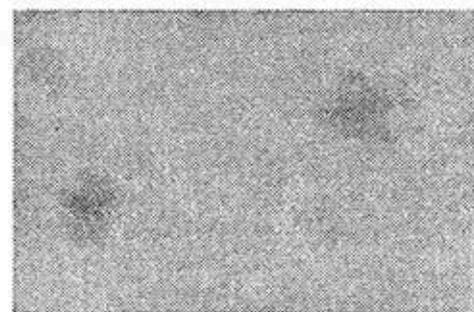
**FIGURA 3.**—Célula con cuerpo de inclusión citoplasmático en un caso de Sarampión.



**FIGURA 4.**—Reproducción de un caso descrito por Bolande en el cual encontró numerosas células gigantes multinucleadas y con numerosas inclusiones pequeñas y dispersas.



**FIGURA 5.**—Inclusión entracitoplasmáticas encontradas en el sedimento urinario de un paciente con mononucleosis infecciosa.



**FIGURA 6.**—Inclusión entracitoplasmáticas encontradas en el sedimento urinario de un paciente con mononucleosis infecciosa.

## Morfología de las Células con las inclusiones.

La célula anormal es redonda, mide de 15 a 35 micras de diámetro y contiene una inclusión ovoidal prominente y muy característica. El núcleo es característicamente picnótico y excéntrico. Ocasionalmente 2 ó 3 núcleos pueden encontrarse en una misma célula. La inclusión en sí es típicamente redonda u oval y bien delimitada del resto del citoplasma.

Toma los colorantes de eosinófilos, aunque en grado puede variar hasta un tinte verdoso. La inclusión tiene un diámetro promedio 5-10 micras. En varios casos específicamente en la mononucleosis infecciosa, hemos visto la inclusión fragmentada en numerosos pequeñas inclusiones redondeada eosinofílica semejando gotas de grasa, diseminadas por el citoplasma. Con un poco de experiencia es posible detectar las inclusiones a pequeño aumento microscópico, en uno de los casos de Sarampión se pudo verificar por biopsia renal la presencia de las células características —in situ.

En la Tabla 1 hacemos un sumario de nuestros hallazgos.

T A B L A 1

Enfermedad	Número de Casos	No. de Casos Positivos de Inclusiones Virales
Sarampión .....	18	13
Rubeola .....	5	3
Varicela .....	4	3
Parotiditis .....	3	3
Herpangina .....	2	2
Mononucleosis infecciosa .	5	5
<i>Controles</i>		
Niños sanos .....	25	3
Tuberculosis .....	10	0
Glomerulonefritis .....	5	0
Nefrosis .....	6	0
Pielonefritis-cistitis .....	12	2
Neoplasias .....	15	5

## Enfermedades Virales

### Sarampión.

Los cuerpos de inclusión fueron encontrados en el examen de orina inicial en 13 de 18 niños con sarampión. En estudios seriados las inclusiones aparecieron a los 8 días de la exposición, aumentaron de cantidad con la aparición de la erupción y decrecieron gradualmente con la desaparición de la erupción.

Era bien prominente cuando aparecieron las manchas de Kóplick.

A medida que iba desapareciendo la erupción iban haciéndose negativos los Smears, pasando por etapas en que las inclusiones disminuían en número y tamaño haciéndose múltiples, pleomórficas y pequeñas al final, las inclusiones aparentaban ser una granulación citoplasmática dispersa.

### Rubeola.

Los cuerpos de inclusión se encontraron presentes, al examen inicial en 3 de 5 casos de Rubeola.

Las inclusiones eran más pequeñas y dispersas comparadas con las del Sarampión, con tendencia a la multiplicidad y la basofilia.

### Varicela.

Los cuerpos de inclusión se encontraron en 3 casos de 4 estudiados.

Aparecieron hasta 13 días antes de la erupción y desaparecieron varios días antes que la rash. Aquí tampoco las inclusiones alcanzan el tamaño de los del Sarampión.

### *Parotiditis.*

Los tres casos estudiados eran adultos 2 eran varones, uno de ellos con orquitis y el tercer caso fué una señora que desarrolló una pancreatitis. En los tres casos las inclusiones eran moderadas en tamaño.

### *Mononucleosis infecciosa.*

Hemos encontrado en 5 casos estudiados que todos presentaron las características inclusiones, hasta 1 semana después de haber desaparecido la sintomatología.

### *Herpangina.*

En dos casos estudiados se encontraron las inclusiones las cuales aparecieron pequeñas, numerosas y eosinofílicas.

### *Otras condiciones.*

La orina de 2 niños normales presentó los cuerpos de inclusión a la semana siguiente de haber recibido la vacuna contra la viruela. También dos niños con diarrea infecciosa, de etiología probablemente viral, lo presentaron (reportado por Bolande).

### *Controles.*

#### *Niños Sanos.*

3 niños de 25 estudiados mostraron los cuerpos de inclusión en la orina. Por lo general estas inclusiones eran pequeñas y pobremente formadas.

#### *Tuberculosis.*

En 10 casos estudiados no se encontró las inclusiones en ninguno de los casos.

2 casos de sepsis fueron negativos.

### *Pielonefritis.*

De 12 casos estudiados solamente 2 mostraron las inclusiones los cuales estaban pobremente formados y escasos.

### *Glomerulonefritis y Nefrosis.*

Fueron estudiados 5 casos de glomerulonefritis y 6 casos de nefrosis todos los cuales arrojaron un resultado negativo.

### *Neoplasias.*

En 15 casos estudiados los cuales habían sido histológicamente diagnosticados como portadores de neformaciones del tractus urinario, 5 de ellos mostraron cuerpos de inclusión.

### *Discusión.*

Estas observaciones confirman otros datos reportados por Pierce y Bolande, en el sentido de que ciertas células portadoras de inclusiones citoplasmáticas características aparecen en el sedimento urinario de personas que padecen de una gran variedad de infecciones virales.

Estas inclusiones aparecen preferentemente en los estudios prodrómicos y eruptivos sobre todo en el Sarampión, que es donde hemos encontrado las inclusiones en mayor número y de mayor tamaño.

También constituyeron un hallazgo consistente en los casos de mononucleosis infecciosa estudiados.

Pero el hecho de haber encontrado inclusiones semejantes en casos de varicela, rubeola, parotiditis y herpangina hace que el hallazgo no pueda ser considerado patognomónico de Sarampión ni de mononucleosis infecciosa.

También fueron encontrados ocasionalmente en niños sanos y otros controles lo cual va en contra de que puedan tomarse como patognómico de *Virosis* en general. Pero debemos señalar que las características de las inclusiones en los casos-contrales eran diferentes a las de las enfermedades virales pues siempre eran pobremente desarrolladas y pequeñas.

Sin embargo, considerando todos estos hechos, la presencia de gran número de estas inclusiones en la orina —sobre todo en niños— nos pueden inclinar a favor de una *Virosis*, particularmente Sarampión o mononucleosis infecciosa.

El sitio de origen de estas células con las inclusiones no está bien esclarecido.

Es mayor que un neutrófilo de la sangre, más pequeño que una célula escamosa y demasiado variable en tamaño para ser una célula del epitelio de transición.

Aunque pudiera derivarse del epitelio tubular renal es más probable un elemento monocitoide derivado del estroma del tractus urinario o de la sangre.

Surge ahora esta cuestión, ¿representa la inclusión el efecto citopatológico del ataque viral? o es simplemente una respuesta no específica al ataque?

Sabemos que una reacción bien conocida es la aparición de gotitas hialinas y colcoidales en el citoplasma celular, lo cual puede verse en células del epitelio de los tubulillos renales en casos de nefritis, nefrosis y otras uropatías tóxicas.

La diversidad de las enfermedades en las cuales encontraron las inclusiones favorecería esta última interpretación aunque debemos señalar que las características morfológicas entre este tipo de

respuesta y las inclusiones son bien diferentes, no habiéndose encontrado, por otra parte ni en los casos de glomerulonefritis ni en los de nefrosis.

En cuanto a la Pielonefritis, el cuerpo de inclusión no debe ser confundido con el "*Glitter cell*" un leucocito que se colorea pálido y que se describe como patognómico de la pielonefritis.

No existe base morfológica que nos haga asumir que estas células están relacionadas.

Llama extraordinariamente la atención la similitud entre estas inclusiones y la de las células infectadas por el virus de la poliomielitis. También la "*ciliocitophthoria*" observada en el esputo del paciente con influenza es muy parecida a estos cuerpos de inclusión.

El hecho de que las inclusiones observadas en esta gran variedad de cuadros clínicos tienen entre sí gran similitud, va en contra de que pudieran tomarse exclusivamente como un resultado del ataque viral.

En la varicela se ha descrito una inclusión intranuclear más que un cuerpo de inclusión citoplasmático.

En el sarampión, el efecto citopatológico más típico de la infección viral es la producción de una célula gigante multinucleada con inclusiones pequeñas citoplasmáticas e intranucleares.

No obstante, cuerpos de inclusión idénticos a los reportados por nosotros han sido reportados en lesiones viscerales del Sarampión y en monocitos de la sangre durante el estudio eruptivo.

A pesar de los hechos en contra referidos no podemos descartar la posibilidad de que estos cuerpos de inclusión

se deriven del ataque viral y su consistente aparición en casos de Sarampión y mononucleosis infecciosa hacen pensar que se pueden utilizar para inclinar un diagnóstico tempranamente hacia *Virosis*.

#### Sumarios y Conclusiones.

Describimos una célula con cuerpos de inclusión que aparece en el sedimento urinario de pacientes con mononucleosis infecciosa, sarampión, varicela, parotiditis y herpangina.

La aparición de células con inclusiones citoplasmáticas en gran número aparecen consistentemente en mononucleo-

sis infecciosa y en el Sarampión, pero por los controles estudiados, llegamos a la conclusión que no son patognomónico de esas enfermedades aunque pueden inclinar el diagnóstico hacia enfermedad viral.

Sugerimos estudios posteriores que arrojen más luz sobre la naturaleza de estas inclusiones.

#### Agradecimiento.

Agradecemos al Sr. Guerra del Departamento Fotográfico del Hospital Comandante Fajardo su asesoramiento en la confección y preparación de las microfotografías.

#### BIBLIOGRAFIA.

- 1—JACKSON, J. F.—The cytology of the degenerating leukocyte. *J. Labb and Clin. Med.* 43: 227, 1954.
- 2—BERMAN, J. B.—Schreiner, G. E., and Feys J. D.—Observations on the Glitter cell Phenomenon. *New Eng. J. Med.* 255: 989, 1956.
- 3—POITIER, K. P., and JACKSON, G. G.—Characteristics of leukocytes in the urine sediment in pyelonephritis. *An. J. Med.* 23: 579, 1957.
- 4—PIERCE, C. H. and HIRSCH, J. G.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 98: 489, 1958.
- 5—TOMPKINS, V. and MACAULEY, J. C. *J. A. M. A.* 157-711, 1955.
- 6—HANEKE, R. P.—*Pediatric* 24: 7, 1959.
- 7—PAPPANICOLAOU, G. N.—*Atlas of Exfoliative Cytology*, Harvard Univ. Press, 1954 pp. 5, 6.
- 8—SMETANA, H., and JOHNSON, R. F.—The origin of colloid and lipid droplets in the epithelial cells of the renal tubules. *Am. J. Path.* 18: 1029, 1942.
- 9—LUDFORD, R. G.—*Pathological Aspect of cytology, in cytology cells physiology*, Oxford, 1951.
- 10—ENDERS, J. F.—Observation on certain viruses causing exanthematous diseases in man. *Am. J. M. Sc.*, 231: 622, 1956.
- 11—REISSING, M. HOWES, D. W. and MELNICK, J. L.—Sequence of Morphological changes in epithelial cell Structures infected with polio-virus. *J. Exper. Med.*, 104, 289, 1956.
- 12—CORBETT, E. U.—The visceral lesions of measles with a report of Koplick Spots in the colon. *Am. J. Path.* 21, 905, 1954.
- 13—Broadhurst, J. CAMERON, G. and SAURINO.— Measles inclusions bodies in blood and tissue cultures, *J. Infest. Dis.* 62: 6, 1938.