

Enfermedad de inclusión citomegálica^()*

Presentación del primer caso cubano

Por los Dres.:

LIANE BOBBOLLA VACHER (**), ANTONIO GUERNICA ROUX (**),

ENZO DUEÑAS GÓMEZ (**), EDUARDO BELLAS LOSADA (**)

Y ALUMINO: NÉSTOR ACOSTA.

Hace más de 50 años, Jesionek y Kiolemenoglou¹ descubren por primera vez células gigantes con cuerpos de inclusión en el epitelio tubular renal de un recién nacido. Se pensó entonces que ciertos protozoarios eran los agentes causales de dichas alteraciones, desechándose pronto esta teoría. Farber y Wolbach² en 1932 encuentran la citomegalia en las glándulas lagrimales y salivales en un 12% de autopsias de niños muertos por diferentes causas. Posteriormente se sospechó que estas lesiones eran resultado de una virosis por analogía con enfermedades de los animales que presentan cuerpos de inclusión, lo cual fue probado por Smith³, Rowe⁴ y Weller⁵ en 1956 quienes lograron aislar el virus de la enfermedad humana.

Wyatt y colaboradores⁶ mostraron que el virus de glándula salival que se creía inocuo producía una afección mortal en los recién nacidos muy parecida a la eritroblastosis fetal. Después que se sugirió buscar las células características en la orina de los enfermos, la técnica del urocitodiagnóstico fue realizada por primera vez con éxito por Fetterman⁷ lo que permitió descubrir

la entidad en vida de los pacientes y conocer las formas curables. La afección ha sido descrita bajo varias denominaciones, hoy en día se acepta la de "enfermedad de inclusión citomegálica" como el término más descriptivo.

El caso que presentamos a continuación representa una variedad clínica especial del lactante pequeño y es el primero en la literatura cubana.

NUESTRA OBSERVACION

M.E.M., H.C. No. 333152, de 3 meses de edad, femenina, blanca, natural de la Habana, ingresa en septiembre 5 de 1961 por fiebre y vómitos.

Historia de la enfermedad actual: Desde hace un mes presenta fiebre variable de 38° C., 39° C. o 40° C. que aumenta al mediodía y desaparece por la noche. Tres días antes del ingreso, refiere la madre que la niña comenzó a tener vómitos alimenticios así como diarreas semilíquidas en número de 4 a 5 por día, de color amarillento, a veces verdosas. A pesar de un tratamiento no precisado por el familiar y de dos transfusiones de sangre la niña no mejora, persistiendo las deposiciones líquidas con flemas sanguinolentas.

Antecedentes prenatales: embarazo de 9 meses, gemelar.

Antecedentes natales: Parto por cesárea, el otro hermano, según informe del

(*) Trabajo del Servicio de Pediatría y de Anatomía Patológica del Hospital Docente "Cdte. Manuel Fajardo", Habana.

(**) Del Servicio de Pediatría del Hospital Docente "Cdte. Manuel Fajardo", Habana.

partero, pasó varios días muerto en el útero.

Antecedentes postnatales: Llanto demorado, cianosis al nacimiento, estuvo por varios días en cámara de oxígeno, pesó al nacer 5-3/4 lbs.

Alimentación: Leche materna hasta el momento actual, los últimos días leche tipo babeurre.

Desarrollo psicomotor: dentro de límites normales para su edad.

Antecedentes patológicos familiares: padres vivos y sanos, padre: 32 años. Madre: 22 años, un hermano de 5 años saludable, la madre tuvo un aborto de 5 meses espontáneo.

Examen físico general: Lactante distrófico, con buena vitalidad, que luce deshidratado con pérdida de la turgencia de la piel, mucosas hipocoloreadas, tejido adiposo muy disminuido, hipotonía muscular generalizada. Peso: 5 lbs., Talla: 50 cms., circunferencia cefálica: 32 cms.

Temperatura: 38.5°C.

Examen físico regional y por aparatos: Cabeza: cabalgamiento de los huesos del cráneo, fontanela anterior: 3 x 2-1/2 cms. ligeramente deprimida.

Oídos: tímpanos deslustrados.

Cuello: nada a señalar.

Tronco: aparato circulatorio: tonos bien golpeados, taquicardia, pulso: 110 x minuto.

Aparato respiratorio: nada patológico.

Aparato digestivo: moniliasis oral, faringe enrojecida; abdomen depresible, hernia umbilical, hígado: borde inferior rebasa el reborde costal derecho 3 traveses de dedo; bazo: no percutible ni palpable, no adenopatías.

Extremidades: nada a señalar.

Sistema nervioso: hipotonía muscular generalizada ya referida, reflectividad normal.

Evolución: el día del ingreso se realiza hemograma: Hb: 6.35 g./100 ml.

Hematíes: 3.520.000 / mmc., leucocitos: 42.500/ mmc., segmentados: 61%, linfocitos: 23%, monocitos: 3%, stabs: 11%, juveniles: 2%, oligocromía XX, anisocitosis X., eritrosedimentación: 105 en 1ra. hora, hematocrito: 24%, urea: 24 mg./100 ml., glicemia: 78 mg./100 ml., constantes corpusculares: V.C.M.: 68.7 micras cúbicas, H.C.M.: 18.4 micromicrogramos, C.C.H.: 26%, Gram en heces fecales: blastosporos, gérmenes gram negativos: 60%, gram positivos: 40%, serología: negativa; heces fecales: nada a señalar, orina: normal. Se inicia tratamiento antidiarréico con fórmula de caolín y pectina, antieméticos, medidas antitérmicas, reposo gástrico e hidratación por vía endovenosa, la moniliasis se trata con solución acuosa de violeta de genciana en la boca y nistatina, también se da neomicina por vía oral.

En los días siguientes, no se ve mejoría en la niña, las diarreas persisten numerosas, líquidas o semilíquidas, con flemas sanguinolentas algunas. Se suspende la neomicina y se administra cloramfenicol oral a razón de 20 mgs./kg de peso con tetraciclina a la misma dosis. El hemocultivo fue negativo, un coprocultivo muestra colonias de Proteus y Esch. Coli; otro hemograma: Hb.: 7.35 g./100 ml., hematíes: 3.260.000/mmc., leucocitos: 22.500/mmc., segmentados: 81%, linfocitos: 13%, monocitos: 3%, tabs.: 3%, oligocromía XX, anisocitosis XX poiquilocitosis, granúlos tóxicos XX, eritrosedimentación: 85 1ra. hora., conteo de reticulocitos: 0.7%; se realiza medulograma: integridad del megacariopoyético, hiperplasia del granulopoyético de tipo mielocítico, disminución del eritropoyético, aumento del % de plasmacellen, impresión: médula infecciosa. Al oncenno y duodécimo día del ingreso, la niña presenta distensión abdominal, la placa simple de abdomen señala un ileo

mecánico incompleto a nivel del sigmoides y distensión marcada del transverso. Se nota entonces que la niña expulsa sangre rutilante por el recto y se plantea la posibilidad de una enteritis necrotizante. Se suspende toda alimentación oral y se calcula hidratación por vía endovenosa durante 3 días reiniciándose entonces la vía oral al haber cierta mejoría disminuyendo el número de deposiciones y dejando de sangrar por el recto. Se suspende la cloromicetina. Se comienza tratamiento con Polimixin B por espacio de 6 días. Se administran transfusiones de plasma y de sangre en varias ocasiones mejorando algo la anemia.

El estado general de la paciente es precario, dos nuevos coprocultivos son negativos. Se nota en la niña una gran hipotonía muscular y temblores; una punción lumbar dió un líquido céfalo-raquídeo con caracteres normales y el examen bacteriológico negativo. El día antes de la muerte la enferma rechaza los alimentos, continúan las deposiciones líquidas y con sangre y aparecen edemas en los miembros inferiores.

El día que fallece, tiene 6 diarreas, hipotermia marcada, no llegando la temperatura a 35° C., enterorragia abundante; un nuevo hemograma es el siguiente: Hb.: 6.15 g./100 ml., hematíes 2.600.000 mmc., leucocitos: 13.5 500/mmc., segmentados: 67%, linfocitos: 24%, monocitos: 1%, stabs: 6%, juveniles: 2%, oligocromía XX, anisocitosis X, tiempo de protrombina: patrón: 13 segundos, muestra: 14 segundos, urea: 25m./100 ml., Gram en heces fecales: gérmenes gram negativos: 80%, Gram positivos: 20%, coprocultivo: se observan colonias de *Proteus*. En una placa de pulmones se aprecian signos de neumonitis. A las 7 p.m. muere en el mismo cuadro. La niña estuvo ingresada por espacio de 18 días, recibió neomicina 6 días, cloramfenicol 7 días,

polimixin B. 6 días, tetraciclina 12 días; se le hicieron 5 transfusiones de sangre y 8 de plasma. En resumen, niña prematura, distrófica, con enterocolitis subaguda ulcerativa o necrótica de etiología no precisada, moniliasis, neumonitis y anemia microcítica hipocrómica.

Protocolo de autopsia: Descripción microscópica: Pulmón: lesiones de neumonitis intersticial con infiltración inflamatoria de los tabiques a predominio de células redondas. Los alvéolos están ocupados en su mayor parte por un material hemático parcialmente hemolizado que contiene restos de fibrina. (Figs. 1 y 2). Se observan elementos citomegálicos en el interior de los alvéolos que muestran cuerpos de inclusión intranuclear y algunos intracitoplasmáticos. (Fig. 3). Riñones: lesiones de nefritis intersticial con acúmulos de células redondas. En algunos tubuli renales las células de los mismos presentan cuerpos de inclusión nucleares y citoplasmáticos, algunas de ellas descamadas en el interior del conducto. (Fig. 4). Algunos glomérulos están restraídos dentro de la cápsula y muestran aumento de la picnosis nuclear. Intestino: Lesiones ulcerativas necróticas que interesan la mucosa y parte de la submucosa en algunos lugares, con un infiltrado crónico a predominio de células redondas. (Fig. 5).

Se observan algunos macrófagos que muestran inclusiones intranucleares. (Fig. 6). Páncreas: Se encuentran algunos cuerpos de inclusión aislados, escasos que asientan en las células glandulares del sistema exocrino. Los fenómenos inflamatorios son discretos. Hígado: Esteatosis moderada y congestión pasiva. Los cuerpos de inclusión de este órgano son extraordinariamente raros. Suprarrenal: Algunas células de inclusión citomegálica están situadas en la porción cortical. Utero: nada a seña-

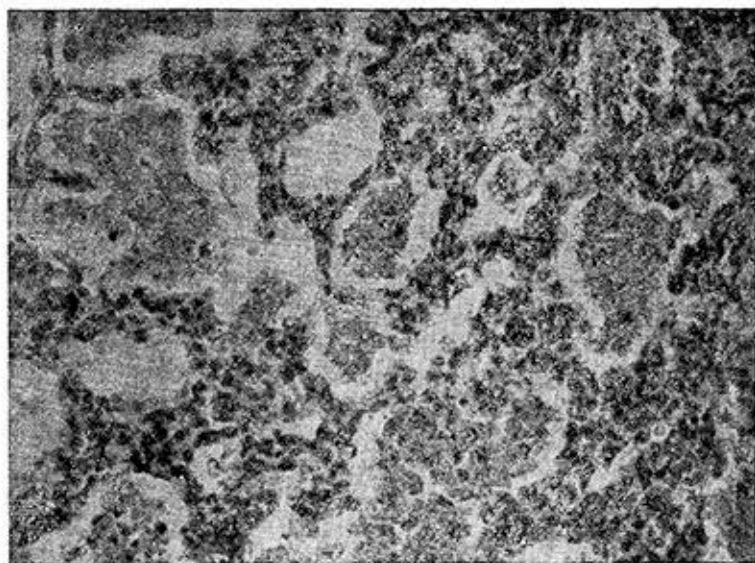


FIG. 1. Corte histológico de pulmón. Neumonitis intersticial y exudado hemático intra-alveolar.

lar, corazón normal. Sistema nervioso no se realizó. Conclusiones: Enfermedad de inclusión citomegálica generalizada con participación de pulmón, riñón, intestino, páncreas y suprarrenales, neumonitis, nefritis intersticial, enterocolitis ulcerativa.

No se hizo el diagnóstico en vida de la paciente. No se trata de una forma neonatal típica de la enfermedad. La niña no presentó íctero y diátesis hemorrágica en los primeros días. Llama la atención la edad de la madre que es muy joven.

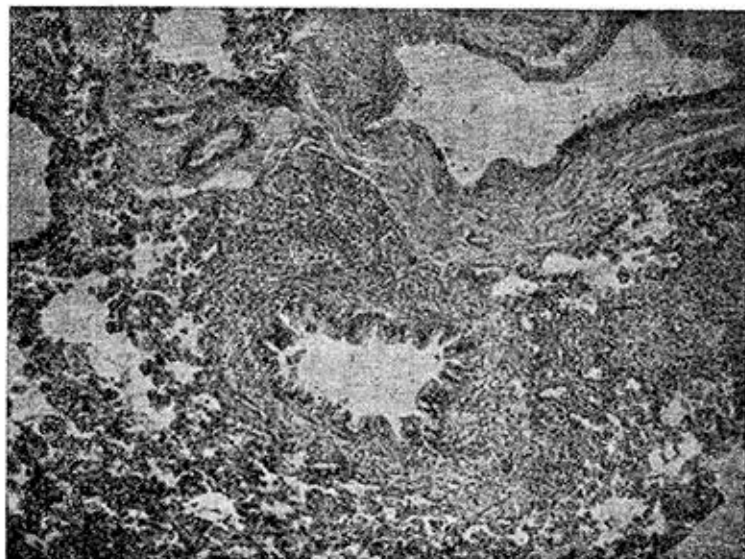


FIG. 2. Neumonitis intersticial con peribronquitis.

DISCUSION

Los citomegalovirus, agentes etiológicos de la enfermedad de inclusión citomegálica pueden producir varios síndromes clínicos en el niño, siendo más conocida la forma generalizada del recién nacido. Esta aparece generalmente en el prematuro y se caracteriza por un íctero de comienzo precoz e intenso, en las primeras 24 horas de vida, con hepatomegalia y diatésis hemorrágica (petequias, equimosis y he-

infección primaria subclínica y transmite el virus al feto a través de la placenta.

Lelong y cols¹² aislaron el virus en dos casos de infección humana neonatal en cultivos de fibroblastos humanos y pudo demostrar en ciertas vellosidades de la placenta de uno de los pacientes las grandes células con inclusiones características probando así que la infección inaparente en la mujer embarazada, ha cruzado la barrera placen-



FIG. 3. Célula gigante binucleada con sus cuerpos de inclusión. (Pulmón).

morragias digestivas). A medida que pasan horas o días, el niño se vuelve letárgico y disúxico, progresando los signos pulmonares y nerviosos hasta que ocurre la muerte. Algunos casos tienen coriorretinitis que simula la toxoplasmosis⁸ e hidrocefalia⁹. Es posible la supervivencia aunque los niños pueden morir más tarde en pocos meses de neumonitis intersticial, hepatitis focal necrotizante¹⁰ o enfermedad de Addison¹¹. La forma neonatal muestra la susceptibilidad de los tejidos inmaduros a la acción del virus. Se ha señalado que la madre durante el embarazo sufre una

taria y desencadenado en el feto o recién nacido una enfermedad rápidamente letal. Es de señalar la juventud de las madres de estos enfermos, como en la nuestra, lo que sugiere una primoinfección viral. Otras formas clínicas han sido descritas, fuera del período neonatal inmediato, con signos pulmonares, digestivos y neurológicos predominantes. Le Tan Vinh¹³ individualizó una variedad en el lactante que comienza con anemia y esplenomegalia, púrpura inconstante, eritroblastosis y trombocitopenia. Katz y Kibrick¹⁴ mencionan otra forma clínica dada por sig-

nos de neumonitis intersticial y gastroenteritis, como en el caso que presentamos.

La infección primaria en niños de más de 6 meses no produce mayormente enfermedad, aunque se han descrito formas locales de glándulas salivales y del tractus urinario con hallazgo del virus en lavados bucales y orina¹⁵. En la mayor parte de las personas, la infección es totalmente latente como lo demuestra el hecho ya señalado del ha-

tipo es desconocida. El diagnóstico de la E.I.C. puede hacerse por el examen de orina fresca teñida por Giemsa si se encuentran células grandes con cuerpos de inclusión. Algunos autores¹⁴ señalan que las inclusiones deben ser intranucleares, no teniendo valor el hallazgo de cuerpos de inclusión citoplasmáticos. Sin embargo el aislamiento del virus de la orina, lavados de la garganta y boca es la prueba diagnóstica irrefutable. Se ha señalado²¹ viruria persistente du-

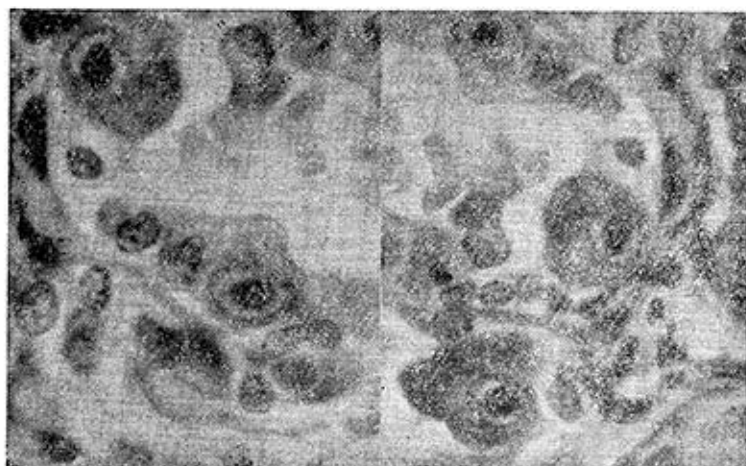


Fig. 4. Imagen a mayor aumento de varias células citomegálicas de inclusión a nivel del riñón.

llazgo frecuente en autopsias de niños y adultos de células gigantes con cuerpos de inclusión especialmente en glándulas salivales. También se ha hablado de formas de diseminación secundaria del virus en pacientes de cualquier edad después del período neonatal con enfermedades depauperantes, por ejemplo linfomatosis¹⁶. Puede coexistir con infracción por pneumocystis carinii o neumonía intersticial plasmocelular¹⁷. Fisher y Davis¹⁸ publican un caso en un adulto de neumonitis fibrosante refractaria. Se ha visto asociada a pancreatitis fibroquística¹⁹. Últimamente una forma rara es la representada por lesiones granulomatosas especialmente del aparato digestivo²⁰. La frecuencia de este

rante años en algunos casos y la presencia de anticuerpos en títulos crecientes en el suero de los presuntos enfermos es de gran valor.

El diagnóstico diferencial es importante en la forma generalizada neonatal. Se debe descartar la eritroblastosis fetal y la toxoplasmosis. Puede haber eritroblastemia en la enfermedad de inclusión citomegálica pero no hay incompatibilidad de grupos sanguíneos y la prueba de Coombs es negativa. En la placa de cráneo en casos de toxoplasmosis y de enfermedad de inclusión citomegálica se observan calcificaciones y en el fondo de ojos coriorretinitis pero en la última la prueba del colorante de Sabin Feldman es nega-



FIG. 5. Aspecto macroscópico de las lesiones ulcerativas y necróticas a nivel del intestino. Nótese la predominancia de las mismas en el intestino grueso.

tiva. La variedad del lactante, la que corresponde a nuestro caso, es de diagnóstico difícil y las latentes, hallazgos necrópsicos. Los estudios histológicos demuestran las células características en diferentes órganos especialmente hígado, pulmón, riñón, cerebro y glándulas salivales. El diagnóstico anatómopatológico se fundamenta en los datos siguientes: 1.—Cuerpos de inclusión nucleares y citoplásmicos. 2.—Gigantismo celular específico, con células que pueden medir hasta 35 micras. 3.—Las inclusiones nucleares son grandes y granuladas, adoptan la forma del núcleo en que se alojan, de reacción anfófila o basófila y se disponen en la parte central del núcleo, dejando un halo periférico claro y transparente. El aspecto general recuerda el de un "ojo de pájaro". 4.—Las inclusiones citoplásmicas son numerosas, basofílicas, situadas hacia un lado de las células, de forma esférica y alcanzan un tamaño uniforme que oscila entre las 2 y 4 micras.

5.—Hay gran polimorfismo y cambios degenerativos de la célula huésped. Las lesiones a nivel del pulmón tienen la característica histológica de una neumonitis viral intersticial, siendo muy significativa la presencia de un exudado hemático que ocupa la luz alveolar con el aspecto de sangre parcialmente hemolizada o coagulada. Las lesiones de los tubuli renales se caracterizan por la existencia invariable de una o varias células gigantes con inclusión bien manifiesta que pueden descamar y ocupar la luz del conducto. Existen focos de calcificación especialmente cerebrales con bastante frecuencia. Con el microscopio electrónico, los cuerpos de inclusión toman un aspecto reticulado. En esta red se ven partículas virales agrupadas y en el citoplasma, numerosas vacuolas que contienen igualmente partículas¹².

El pronóstico es muy variable, reservado en la forma neonatal y muy benigno en las otras variedades. No existe tratamiento específico por el mo-

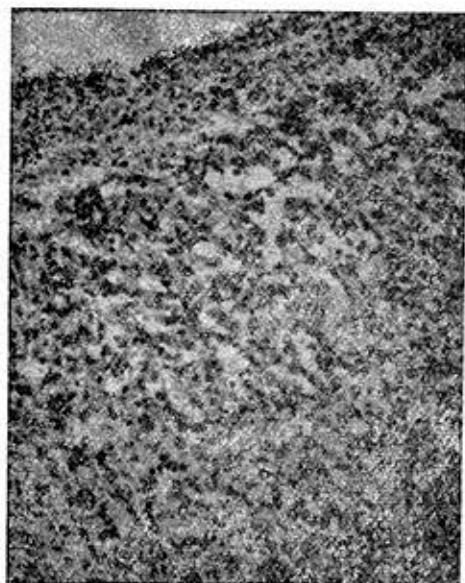


FIG. 6. Aspecto histológico de las ulceraciones a nivel del intestino.

mento y no hay pruebas de la utilidad de los esteroides y de la gamma globulina. Los antibióticos pueden usarse para evitar infecciones secundarias.

SUMARIO

Presentamos el primer caso descrito en nuestra literatura de la enfermedad de inclusión citomegálica en un lactante del sexo femenino de 3 meses de edad. Los signos clínicos principales fueron respiratorios (neumonitis intersticial) y digestivos (gastroenteritis ulcerativa con enterorragia). Se demostró la presencia de las células gigantes típicas en distintas vísceras, tratándose de una forma generalizada de evolución subaguda que se prolongó más allá del período neonatal.

SUMMARY

One case of cytomegalic inclusion disease, the first in the Cuban litera-

ture is reported in a 3 month-old female child. The clinical features were interstitial pneumonitis, ulcerative enterocolitis with bloody diarrhea. Giant cells with inclusion bodies were found in many organs and this infant, surviving the neonatal period, had a subacute disseminated form.

RESUME

Nous présentons le cas d'une enfant âgée de trois mois atteinte d'une maladie des inclusions cytomégaliqes, le premier dans la littérature cubaine. Les principaux signes cliniques furent respiratoires (pneumonie interstitielle) et digestifs (enterocolite ulcérate et enterorragie). Les cellules géantes à inclusions caractéristiques étaient présentes dans différents organes. Il s'agissait d'une forme généralisée d'évolution subaigue que se prolongea au-delà de la période néonatale.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Jesionek, A., and Kiolemenoglou, B.*: Über einen Befund von protozoenartigen Gebilden in den Organen eines hereditärlenteutschen Fötus Münch. med. Wschr., 51:1905, 1904.
- 2.—*Farber, S. and Wolbach, S. B.*: Intranuclear and cytoplasmic inclusions ("Protozoan-like bodies") in salivary glands and other organs of infants, Amer. J. Path., 8:123, 1932.
- 3.—*Smith, M. G.*: Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (S.G.V.) disease, Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 92:424, 1956.
- 4.—*Rowe, W. P., Hartley, J. W., Waterman, S., Turner, H.C. and Huebner, R.J.*: Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids, Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 92:418, 1956.
- 5.—*Weller, T. H., Mauuley, J. C., Craig, J. M. and Wirth, P.*: Isolation of intranuclear Inclusion Producing Agents from Infants with Illnesses Resembling Cytomegalic Inclusion Disease, Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 94:4, 1957.
- 6.—*Wyatt, J.P., Saxton, J., Lee, R.S. and Pinkerton, H.*: Generalized Cytomegalic Inclusion Disease, J. Pediat., 36:271, 1950.
- 7.—*Fetterman, G.H.*: A New Laboratory Aid in the Clinical Diagnosis of Inclusion Disease of Infancy, Amer. J. Clin. Path., 22:424, 1952.
- 8.—*Guyton, T.B., Ehrlich, F., Blanc, W.A. and Becker, M.H.*: New Observations in Generalized Cytomegalic - Inclusion Disease of the Newborn. Report of a Case with Chorioretinitis, New Engl. J. Med., 257:803, 1957.
- 9.—*Sackett, G.L. and Ford, M.M.*: Cytomegalic Inclusion Disease with Calcification Outlining the Cerebral Ventricles, Amer. J. Roentgenol., 76:512, 1956.
- 10.—*Medearis, D.N.*: Cytomegalic inclusion Disease. An Analysis of the Clinical Features Based on the Literature and Six Additional Cases, Pediatrics, 19:467, 1957.
- 11.—*Bacala, J.C. and Burke, R.J.*: Generalized Cytomegalic Inclusions Disease, J. Pediat., 43:712, 1953.
- 12.—*Lelong, M., Lepage, Fr., Le Tan Vinh, Tournier, P. et Chany, Ch.*: Le Virus de la Maladie des Inclusions Cytomégaliqes, Arch. franc. Pédiat., 17:437, 1960.
- 13.—*Le Tan Vinh*: La Maladie des Inclusions Cytomégaliqes, a propos de six observations personnelles, Ann. Pédiat., 33:514, 1957.

- 14.—Katz, S.L. and Kibrick, S.: Nonbacterial Infections of the Newborn *Pediat. Clin. North Amer.*, W.B. Saunders Company, ed. Philadelphia & London, vol. 8, p.493, 1961.
- 15.—Rowe, W.P.: Adenovirus and Salivary Gland Virus Infections in Children, *Viral Infections of Infancy and Childhood*, Symposium Sec. Microbiol. New York Acad. Med., H. Rose, ed., p. 205, 1960.
- 16.—Delvaux, T.C.: Viral lesions complicating lymphoma in adult: Localised Cytomegalic Inclusion Disease and a second viral infection. *Amer. J. Clin., Path.* 28: 286, 1957.
- 17.—Williams, G., Stretton, T.B. and Leonard, J.C.: Cytomegalic Inclusion Disease and *Pneumocystis Carinii* Infection in an Adult, *Lancet*, 2:951, 1960.
- 18.—Fisher, E.R. and Davis, E.: Cytomegalic Inclusion Disease in the Adult, *New Engl. J. Med.*, 258:1036, 1958.
- 19.—McCordock, H.A. and Smith, M.G.: Intracellular Inclusions, Incidence and possible significance in Whooping Cough and in a variety of other conditions, *Am. J. Dis. Child*, 47:771, 1934.
- 20.—Hartz, P.H. and Van de Stadt, F.R.: The Occurrence of Protozoanlike cells in a biopsy from the anus, *Am. J. Clin. Path.*, 13:148, 1943.
- 21.—Kluge, R. C., Wicksman, R. S. and Weller, Th. H.: Cytomegalic Inclusion Disease of the Newborn, Report of Case with Persistent Viruria, *Pediatrics*, 25:35, 1960.

Premio Fariñas 1962

Nuestra colaboradora Profesora Liane Borbolla obtuvo mercedamente el Tercer Premio Fariñas para 1962 por su magnífico trabajo "Aminoaciduria en niños encefalopáticos", publicado en colaboración con el Dr. Yamil Kourí en el número 3 de nuestra Revista Cubana

de Pediatría correspondiente a Mayo-Junio del presente año.

Plácenos felicitar a la Dra. Borbolla, quien por su constante y acendrado amor a la investigación científica en el campo de la Pediatría ve de esta manera retribuido con tan honroso premio su valioso trabajo.