

CASOS CLINICOS

CITOMEGALIA CON INCLUSIONES

Diagnóstico en vida de un caso generalizado y mortal

Drs. ARMANDO HONORATO, HECTOR PUMARINO
y CARLOS SOTOMAYOR

Servicio de Pediatría, Hospital de Viña del Mar.

La observación de un recién nacido que presentaba como signos cardinales: anemia de tipo hemolítico, púrpura, ictericia, hepatoesplenomegalia y microcefalia, condujo, después de descartar la incompatibilidad sanguínea materno-fetal y la toxoplasmosis, al diagnóstico de "Enfermedad citomegálica con inclusiones" de forma generalizada.

El interés de este caso reside en el hecho de ser una enfermedad poco conocida, a pesar de su frecuencia, cuyo diagnóstico en vida ha sido hecho en contadas ocasiones, según se desprende de la revisión de la bibliografía y en que además, es la primera vez que se observa en nuestro país. Por este motivo hemos considerado útil exponer una breve reseña de su historia, sinonimia, sintomatología, etiología, anatomía patológica y tratamiento.

SINONIMIA

Según la interpretación etiológica o morfológica que se ha dado a sus lesiones, ha sido denominada sucesivamente con los siguientes nombres: Enfermedad a células protozoarias; Eritroblastosis fetal; Enfermedad por inclusiones citomegálicas; Enfermedad por inclusión viral de las glándulas salivares; Infección generalizada a virus de las glándulas salivares; Citomegalia con inclusiones, que es la que hemos adoptado nosotros.

HISTORIA

La enfermedad citomegálica con inclusiones, era conocida desde hace medio siglo por los patólogos, pero su reconocimiento como entidad nosológica, así como su etiología viral, ha sido reconocida sólo recientemente.

En 1904, Jesionek y Kiolemenoglou¹ describieron por primera vez las lesiones características de la citomegalia con inclusiones en las vísceras de un mortinato con una aparente heredo-lúes. Interpretaron las inclusiones como protozoos (Protozoenartige Gebilden).

Análoga observación hace Ribbert el mismo año, al encontrar inclusiones en las vísceras y parótidas de otro recién nacido muerto, también aparentemente de heredo-lúes.

Otros observadores consideraron la presencia de las inclusiones citomegálicas, como una citomorfosis originada en el recién nacido como respuesta a las diversas causas infecciosas y tóxicas.

En 1921, Goodpasture y Talbot² citados por Guyton, interpretaron las lesiones citomegálicas, por analogía con otras enfermedades que presentan cuerpos de inclusión, especialmente en epidemias en roedores, inoculables en serie, como una virus.

En 1932, Farber y Wpibach³, demuestran alteraciones citomegálicas en las parótidas del 12% de los niños fallecidos por cualquier causa en las primeras semanas o meses. Soewadj encuentra inclusiones parotídeas en el 32% de los niños fallecidos en Indonesia. Lelong y Le Tan Vinh, encuentran un 12%.

Han sido descritas las lesiones parotídeas además en China y Canadá.

En Sud América, sólo hemos encontrado la descripción de dos casos de autopsia por Potenza y Blanke⁴ de Venezuela.

Mientras el hallazgo de lesiones localizadas a las parótidas es frecuente, la generalización de las mismas a las vísceras, es mucho menor. Wyatt ha encontrado en revisiones sistemáticas, del 1 al 2%. Sólo Le Tan Vinh, ha encontrado un mayor porcentaje, de 8% en 50 autopsias.

Ocasionalmente han sido encontradas lesiones citomegálicas en una o varias vísceras de adultos, fallecidos por distintas causas, especialmente neoplásicas, en número que alcanza a siete hasta la fecha.

En 1950 Smith M. y Vellios F., recolectaron 69 casos de citomegalia generalizada en niños, a los que agregan su experiencia personal de 20 casos.

El mismo año Wyatt J. y col.⁷ describen, basados en publicaciones anteriores y su experiencia de seis casos, en forma minuciosa, la anatomía patológica de la citomegalia y sugieren por primera vez la posibilidad futura de efectuar el diagnóstico, en la autopsia, sino en vida del enfermo, por el estudio del sedimento urinario, en vista de las frecuentes y extensas lesiones renales. El primer diagnóstico en vida de un enfermo, fué hecho por Fettermann G.⁸ en 1952, por el estudio citológico del sedimento urinario. Los ocho casos siguientes diagnosticados en vida del enfermo y que hemos encontrado en nuestra revisión bibliográfica, son los siguientes: Mercer y Colls⁹ en 1953; caso de Gallagher M.¹⁰ en 1952 en que por excepción el diagnóstico fué hecho por examen histológico de un pulmón poliquistico resecaado; Marghileth A.¹¹, en 1955, que a su vez constituye el primer caso descrito de sobrevida de citomegalia generalizada; Bratenhal en 1957 describe un caso en comunicación personal a El-fresch; Birdson¹² relata en 1956 otro caso de sobrevida sin lesiones neurológicas a los 10 meses de edad; y por último El-fresch A. J.¹³ en 1957 relata tres casos, uno fallecido y dos sobrevivientes, con distinto grado de daño neurológico.

Guyton y Colls¹⁴ en 1957, describen el primer caso de citomegalia con coriorretinitis.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Después de haber sido atribuída la enfermedad citomegálica con inclusiones a protozoos, por el aspecto de las inclusiones, o a reacciones inflamatorias peculiares a los tejidos del recién nacido frente a las infecciones, Talbot emitió la teoría de su origen viral.

La demostración definitiva de la causa de la enfermedad citomegálica se debe a Smith H.¹⁵, quien aisló del riñón de un niño fallecido de citomegalia, y propagó en cultivo de tejidos, un virus capaz de

reproducir in vitro las alteraciones características de las células tal como se encuentran en las vísceras de los enfermos. Estos trabajos fueron confirmados posteriormente por Weller y Colls¹⁶ al aislar el mismo virus en una biopsia hepática y en dos muestras de orina de enfermos.

Las capas aisladas por estos y otros autores son similares o idénticas en sus características de crecimiento, efecto citopatógeno y comportamiento antigénico. Los cambios inducidos por estas cepas son idénticos a los encontrados en los casos clínicos. Weller (loc. cit.) encontró además anticuerpos bloqueadores para el virus en el suero de los enfermos y en algunas de sus madres. Demostró también anticuerpos en algunos individuos aparentemente sanos. Rowe y Colls¹⁷ demostraron anticuerpos fijadores del complemento frente al virus de la citomegalia en el 1% de los hombres y mujeres, sobre 55 años y en menor proporción en los más jóvenes.

De las observaciones anteriores se deduce, que en los países estudiados, la infección por el virus de la citomegalia con inclusiones, se extiende progresivamente a la mayor parte de los adultos, en los cuales determina casi de regla sólo una infección inaparente. En individuos aquejados de afecciones graves, como cáncer, el virus de la citomegalia puede determinar lesiones viscerales, ya sean localizadas o generalizadas.

La infección de la mujer durante el embarazo, determina por susceptibilidad extremada del feto y un tropismo electivo del virus, la infección de las glándulas salivares.

Factores todavía desconocidos provocan en algunos fetos la generalización de la virosis a los órganos, o sea la enfermedad citomegálica generalizada, que es en la mayoría de los casos mortal.

Algunos niños empero, sobreviven con alteraciones más o menos acentuadas del sistema nervioso central. En ocasiones la infección intra-uterina no se manifiesta sino hasta semanas o meses de latencia, después del nacimiento.

CITOLOGÍA

El virus de la enfermedad citomegálica con inclusiones produce en algunas células de los órganos en que se ha localizado, lesiones tan típicas, que permitieron

su individualización morfológica antes de ser conocido su cuadro clínico y su naturaleza viral. Lo fundamental en esta alteración citológica, a la cual, se agregan en forma inconstante, lesiones necróticas e inflamatorias secundarias.

Lo que primero llama la atención en las células afectadas, es el aumento del tamaño al doble o triple de lo normal (de donde deriva el nombre citomegalia), con conservación de la relación núcleo-plasmática. La segunda característica es la presencia de cuerpos de inclusión, ya sea en el núcleo o en el citoplasma.

El núcleo aparece ocupado en gran parte por una voluminosa inclusión intensamente teñida con los colorantes nucleares, generalmente esférica, a veces en cuadrantes o irregular, que puede alcanzar hasta 15 micrones. Alrededor de la inclusión existe una zona clara delimitada por la membrana nuclear a la cual están adosados los restos de la cromatina formando un círculo, aspecto designado como "Ojo de pájaro".

En ocasiones se agregan a la gran inclusión central una a tres inclusiones esféricas adosadas a la parte interna de la membrana nuclear y denominadas por los autores "Cuerpos polares", pero que podrían denominarse también "Cuerpos satélites" por recordar la representación gráfica de un satélite girando en su órbita, representada por la membrana nuclear neta.

La inclusión es generalmente homogénea, aunque puede presentar un centro más oscuro o resolverse en gránulos esféricos de uno a dos micrones al ser observado en contraste de fase o por adecuadas coloraciones. El citoplasma es generalmente vacuolar y puede o no contener también inclusiones de pequeño tamaño. En ocasiones se observa como un extremo compromiso celular, que toda estructura nuclear está borradas y la célula aparece repleta de inclusiones semi-desintegradas.

Según Marie¹⁸ las inclusiones dan las reacciones citoquímicas del ácido desoxiribonucleico en la parte central, y del ácido ribonucleico en la periferia.

Las inclusiones citoplasmáticas no dan las reacciones del ácido ribonucleico.

Las reacciones de las fosfatasa es débil en las inclusiones y la reacción de las enterasas es negativa.

En contraste de fase, las inclusiones se destacan en forma neta sobre el fondo nuclear.

En ocasiones es necesario hacer la diferenciación con otras inclusiones químicas como las del estilbadimina, las inclusiones son basofílicas también, pero faltan las anomalías nucleares.

Igual puede decirse de los protozoos fagocitados, como toxoplasma, en que también faltan las anomalías nucleares, y se encuentran no en células glandulares sino en las células del retículo-endotelio. El gran tamaño de las células citomegálicas recuerda también al hallarse en el pulmón, las células gigantes de la neumonía de Hecht, pero aquí el núcleo es multilobulado.

HISTOPATOLOGÍA

Wyatt y cols. describen las lesiones histológicas insistiendo en las reacciones secundarias. La lesión más manifiesta, es como se ha dicho, la presencia de las células citomegálicas con inclusiones, en número variable, en los distintos órganos comprometidos.

En 64 casos encontró las siguientes frecuencias: Aparato respiratorio 52 veces; riñones 27; hígado 21; páncreas 10; tiroides 7; suprarrenales 6; cerebro 5 y una vez en el tubo digestivo, epidídimo, piel, bazo y globo ocular.

La presencia de células citomegálicas no está en relación directa con las lesiones asociadas. En los pulmones se observa regiones purpúricas y pequeñas zonas de condensación. Estas zonas de condensación son más frecuentes en los casos de asociación bacteriana, especialmente Coqueluche o Pneumocystis Carinii (caso de Le Tan Vinh). La lesión histológica dominante de la infiltración linfomonocitaria de los bronquiolos y tabiques interlobulillares, del tipo de la pneumonitis intersticial, común en las virosis. En los recién nacidos son comunes focos de eritropoyesis.

En los riñones, microscópicamente los glomérulos y vasos están generalmente indemnes. Las lesiones se asientan casi exclusivamente en los túbulos, cuyas células casi en el 25% pueden estar comprometidas en grado ascendente, desde células apenas aumentadas de tamaño, otras haciendo eminencia en el lumen, y

racimos de células típicas, libres en el conducto, formando verdaderos cilindros epiteliales. Estas últimas al caer en las vías de eliminación, son las que se encuentran en la orina de los enfermos, permitiendo el diagnóstico. El bazo se presenta aumentado de tamaño, congestivo con hemorragias difusas, hiperplasia linfoidea. Las células citomegálicas no son frecuentes.

El hígado aumentado de tamaño, presenta diversos aspectos. Puede presentar su arquitectura borrada al corte. Al microscopio puede encontrarse una hepatitis difusa necrótica, con infiltrados linfocitarios alrededor de los focos de células citomegálicas y focos de hematopoyesis. También puede observarse cuadros histológicos de cirrosis portal incipiente, y de cirrosis biliar obstructiva. Puede haber congestión sinusoidal, extravasación eritrocitaria, bilis y pigmento de hemosiderina extra-celular. En el intestino se han encontrado lesiones ulcerativas de la mucosa, responsables de la diarrea con mucosidades y sangre.

Sistema nervioso. Julien Marie y cols. han descrito con particular detalle las lesiones del encéfalo. Macroscópicamente puede observarse desde la anencefalia, a veces asimétrica hasta una simple reducción de tamaño del encéfalo o malformaciones diversas. La microgyria es frecuente. Al corte se encuentran lesiones muy características consistentes en focos de necrosis de un tamaño desde milímetros hasta centímetros, ya aisladas y confluentes, formando cavidades infructuosas. Su contenido es blando o líquido y sus paredes están infiltradas de sustancias calcáreas y situadas en las vecindades de los ventrículos. Al examen histológico se observa, en las zonas de microgyria, que las células neurales están reducidas a una capa discontinua o presentan aspecto inmaduro. En contraste con otras vísceras, en el encéfalo se observa al examen histológico intensas reacciones necróticas e inflamatorias. Hay focos granulomatosos en el sitio de elección de las encefalitis fatales, o sea subcorticales, y sub-ependimarios, infiltraciones linfocitarias, focales y perivasculares, proliferación glial, etc. Las alteraciones citomegálicas afectan principalmente a las células de la neuroglia, pero en muchas ocasiones no es posible precisar la naturaleza de las células afectadas. En las meninges hay intensos

engrosamientos por infiltración de fibroblastos y focos linfocitarios perivasculares. La microgyria verdadera permitiría afirmar que la infección fetal se ha hecho en el 4º o 5º mes de la gestación.

Según Marie, no es posible diferenciar macroscópicamente ni histológicamente las lesiones cerebrales de citomegalia y de la toxoplasmosis, como no sea por el hallazgo de las células características o de los parásitos respectivamente. En resumen puede decirse que en la enfermedad citomegálica con inclusiones se encuentra además de las células características, lesiones necróticas e inflamatorias, con mayor compromiso de riñones, pulmones, hígado y cerebro.

SINTOMATOLOGÍA Y FORMAS CLÍNICAS

Según la fecha de aparición de los síntomas, podría describirse una forma del adulto, una forma del niño y la forma congénita o neo-natal.

Dado que hasta la fecha, sólo se ha enlizado con inclusiones, en los cadáveres de contrado lesiones viscerales de citomegalia siete adultos, sería imposible describir este cuadro clínico.

La forma más común y conocida es la congénita o neo-natal. En la citomegalia congénita es posible diferenciar una forma localizada en las glándulas salivares, que hasta ahora ha sido reconocida como hallazgo de autopsia y una forma de enfermedad citomegálica generalizada, cuyo cuadro clínico recién comienza a perfilarse.

A esta nos referimos a continuación. Coordinando la sintomatología de los 10 casos diagnosticados in vivo hasta la fecha, con la reconstrucción retrospectiva de los síntomas presentados por los enfermos cuyo diagnóstico fué hallazgo de autopsia, diversos autores ya citados, establecen el cuadro siguiente de la forma congénita.

La tríada característica está formada por un síndrome hematológico, un síndrome de hígato-esplenomegalia y un síndrome neurológico.

Síndrome hematológico: Existe un púrpura más o menos diseminado o acentuado, que puede llegar hasta los hematomas sub-cutáneos o sub-durales, causada por una trombopenia acentuada. Hay anemia progresiva en los casos fatales, con aumento de los eritroblastos, hasta el ex-

tremo de simular una eritroblastosis fetal. Hay signos de hemolisis como aumento de la bilirrubina indirecta, reticulocitos aumentados y resistencia globular osmótica disminuida. Los eritroblastos alcanzaron a una proporción de 336 por 100 leucocitos. Los mielogramas son normales o revelan una hiperplasia eritroblástica reaccional a la hemolisis. Es frecuente una leucocitosis y una linfocitosis con presencia de linfocitos atípicos. El test de Coombs directo no revela hemo-anticuerpos.

Síndrome de hepato-esplenomegalia: Ambos órganos pueden llegar a la cresta iliaca, y en general se presentan firmes a la palpación. Existe ictericia causada ya sea por la hemolisis o por la hepatitis viral difusa. Las pruebas de floculación son positivas. No se ha encontrado variaciones apreciables de las proteínas, del calcio ni del fósforo.

Síndrome neurológico: Según Julia Marie (loc. cit.) este síndrome es causado por detenciones del desarrollo, malformaciones y lesiones necróticas encefálicas. El signo físico más frecuente es la microcefalia, con cabalgamiento de las suturas y tensión aumentada de las fontanales. Se observa reflejos exaltados, contracciones espásticas, a veces convulsiones y vómitos. La radiografía del cráneo muestra calcificaciones intra-cerebrales, sub-corticales. En el líquido céfalo raquídeo se observa una moderada hiperalbuminosis y aumento de los leucocitos, especialmente linfocitos. Ocasionalmente se encuentra células con las alteraciones citomegálicas típicas. En los casos de enfermedad citomegálica que ha permitido la sobrevivencia se aprecia un variable retardo de la actividad psíquica y trastornos de la expresión verbal. La electro-encefalografía en los casos de Elfresch, ha mostrado ausencia de actividad eléctrica en un hemisferio y retardo de ondas en el otro. Los tests mentales muestran alteraciones mentales no sistematizadas, indicando lesión orgánica cerebral.

La corio-retinitis, que se consideraba ausente en la citomegalia y por lo tanto un signo diferencial con la toxoplasmosis, ha sido encontrada también en los casos de Guyton y Mercer.

Otros síntomas: La generalización de la citomegalia a los diferentes órganos puede causar síntomas del aparato digestivo, pulmones, riñones y aun de la piel.

Algunos autores han encontrado malformaciones del aparato digestivo, anomalías cardíacas, hernias congénitas, etc.

A pesar de la frecuencia de las lesiones renales, no se describe mayor trastorno funcional que una albuminuria generalmente poco acentuada.

En el examen microscópico del sedimento, es posible con una buena técnica, revelar las células características, aunque en forma discontinua en el mismo caso.

Con frecuencia el sedimento especialmente pobre en células de cualquier tipo.

Aunque generalmente los síntomas descritos son apreciables al nacer el niño, a veces aparecen escalonadamente o también todo el cuadro se hace visible sólo a las semanas o meses del nacimiento (forma retardada) de Le Tan Vinh.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DE LABORATORIO

La presencia de anemia de tipo hemolítico plantea el primer diagnóstico diferencial con la eritroblastosis fetal por incompatibilidad materno-fetal. La falta de hemoanticuerpos permite descartarla.

La hepato esplenomegalia condujo en el pasado a considerar la mayoría de estos casos como heredo-lúes.

La microcefalia y la hepato-esplenomegalia conduce a la diferenciación más difícil, que es con la toxo-plasmosis, de la cual se diferencia por las reacciones negativas o débiles de Sabin Feldman, la ausencia de parásitos al examen directo o en inoculaciones y la presencia de células características. El aislamiento del virus a partir de productos orgánicos es de técnica difícil por el momento.

La demostración de anticuerpos en el suero de la madre y del niño, tampoco es de gran utilidad, ya que han sido encontrados también en individuos aparentemente sanos. El método de diagnóstico más eficaz sigue siendo el ideado por Wyatt y otros autores, o sea la búsqueda de las células características en el sedimento urinario, líquido céfalo raquídeo y contenido gástrico.

PRONÓSTICO

Durante muchos años se consideró la enfermedad citomegálica con inclusiones, como de curso fatal. Pero como ha sucedido con otras enfermedades como la histoplasmosis y la toxoplasmosis, la obser-

vación siguiente, está revelando que se trata de una virosis de enorme difusión, bajo la forma de una enfermedad inaparente. (Weller y cols.; Rowe y cols., loc. cit.).

Se sabe que existe además una forma localizada en las glándulas salivares, demostrada sólo por la necropsia de niños fallecidos por otras causas. Y que por último desde el caso de Margileth (loc. cit.) hay en observación algunos niños que han sobrevivido a una enfermedad citomegálica generalizada con trastornos residuales de diferente grado.

TRATAMIENTO

Sólo en un caso fué hecho tratamiento con cortisona, sin que pueda atribuirse la sobrevida al mismo, con seguridad.

CASO CLÍNICO

Ficha clínica N° 116421. Hospital de Viña del Mar (Chile).

Ingresa al Departamento de Pediatría el 28 de Noviembre de 1957 un recién nacido prematuro, con un peso al nacer de 2.250 gramos que es enviado del servicio de Puericultura por un cuadro purpúrico caracterizado por petequias más o menos numerosas en el abdomen y tórax y en menor número en las extremidades. Además ictericia y hepato-esplenomegalia.

Nacido en la Maternidad del Hospital de Viña del Mar, es el primer hijo de padres jóvenes y sanos. El embarazo transcurrió en forma normal, controlado en el Consultorio Externo. No acusa ninguna enfermedad intercurrente.

El parto se efectuó a los siete meses, el 24 de Noviembre. Hubo sufrimiento fetal y el niño presentó convulsiones generalizadas, que fueron tratadas en forma conveniente, y dejado en observación en la Sala de Prematuros del Servicio de Puericultura.

Antes de las 24 horas es visto por el Pediatra, quien constata los elementos petequiales descritos y solicita de urgencia, los exámenes hematológicos, que dieron el siguiente resultado:

25-XI-57: Eritrocitos 5.550.000; hemoglobina 17,5 gr.%; 110%; Valor globular 0,99; Eritroblastos 1.050 x mm³; Leucocitos 15.000; Linfocitos 29; Monocitos 2; Segmentados 44; Baciliformes 19; Juveniles 2; Mielocitos 3; Eosinófilos 1; Baso-

filos 0. Plaquetas 38.000; Eritrosedimentación 1 mm.; Índice icterico 80 unidades; Grupo Sanguíneo 0; Factor Rh positivo.

El aumento de la bilirrubina y la presencia de numerosos eritroblastos, hace necesario investigar los grupos sanguíneos de la madre y del niño y con el objeto de descartar la eritroblastosis por incompatibilidad sanguínea A-B-O.

Los resultados son los siguientes:

Niño: Factor Rh positivo. Test de Coomb directo, negativo.

Madre: Factor Rhesus positivo. Investigación de hemoaglutinina anti Rh: negativa.

La bilirrubina medida con el método de Malloy: Bilirrubina total 16.50 mgr%.

Eliminado el diagnóstico de incompatibilidad sanguínea materno fetal, el niño es trasladado al Departamento de Pediatría para efectuar su estudio y tratamiento.

Ingresa al 4º día de nacer, con un peso de 2.020 gr., o sea una baja de 210 gr. de su peso inicial.

El examen físico practicado en ese momento, comprueba un niño de sexo femenino, en malas condiciones, deshidratado, llanto débil, con escasa capacidad de succión y deglución. Piel fría de elasticidad disminuida, tinte icterico de la piel y los elementos petequiales ya señalados.

En la cabeza llama la atención la microcefalia, con una circunsferencia craneana de 25 cm. y cabalgamiento de las suturas. Fontanela 2 x 2.

Conjuntiva y mucosa bucal con tinte icterico. Corazón, tonos apagados, ritmo regular.

Abdomen depresible. Cordón umbilical en vías de momificación. Hígado, se palpa el borde inferior, duro y liso a 2 cm. por debajo del reborde costal. Bazo, se palpa aumentado y de consistencia blanda. Hay hipertonia generalizada.

Evolución y exámenes efectuados:

Durante los primeros días se observa los pañales intensamente teñidos por la orina y las deposiciones ligeramente descoloridas. Paulatinamente disminuye la coloración y al 5º día el color de la orina y deposiciones es normal. Persiste todavía la ictericia de la piel y mucosas, la que se mantiene hasta desaparecer al 12º día. La hepato-esplenomegalia en cambio

se acentúan. Sin embargo el estado general mejora bastante. Lloro con más intensidad e ingiere sus alimentos. El peso al 14^o día es de 2.150 gr.

A los 12 días la investigación se orienta hacia la toxoplasmosis, en vista de la hepato-esplenomegalia y microcefalia. De acuerdo con las normas de Neghme, se investiga toxoplasma en sangre, LCR por inoculación y examen microscópico, y se solicita al Departamento de Parasitología la reacción de Sabin y Feldman. Se pide radiografía de cráneo y examen de fondo de ojo.

La inoculación de sangre en dos cuyes resulta negativa, después de una observación de 50 días.

La reacción de Sabin y Feldman, cuyo resultado fué comunicado el 18-XII, dió el siguiente resultado:

Reacción de Sabin y Feldman positiva a título 1.16. Reacción de fijación del Complemento, negativa. (Dr. Faiguenbaum).

El examen de líquido céfalo raquídeo, acusó una reacción Pandy positiva. Leucocitos 10 x mm³, de los cuales eran linfocitos 80, Monocitos 6, polinucleares 14.

No se encuentra bacterios por coloración de Gram. Por coloración de May-Grünwald Giemsa, se encuentra en una que otra células endotelial algunos cuerpos redondeados basófilos, cuya naturaleza no es precisada en el primer examen, pero que pueden corresponder ya sea a protozoos, cuya distinción no es posible hacer siempre, como han sostenido Etcheverry y cols.¹⁰; pigmento fagocitado o inclusiones.

Este aspecto particular suscitó en el médico laboratorista la posibilidad de encontrarse ante un caso de citomegalia con inclusiones, por lo cual siguiendo a Fetterman, se practicó una investigación de orina. El análisis dió una albuminuria de 0,40 gr. y en el examen microscópico se encuentran escasos glóbulos de pus, algunos cilindros epiteliales, bacterios y la presencia de células atípicas de gran tamaño. Examinadas en fase de contraste podía observarse que el núcleo estaba ocupado por un cuerpo muy refringente, separado de la membrana nuclear. Los exámenes por coloración del sedimento urinario, revelaban células de unos 35 micrones, de citoplasma vacuolar. En el núcleo se destacaba un cuerpo de inclusión voluminoso muy densamente teñido, separado de la membrana nuclear por un

espacio claro, que recuerda un "ojo de pájaro". Estas células son provisoriamente interpretadas como células citomegálicas con inclusiones. Se encontraba además una importante proporción de células renales con núcleos en picnosis o en necrosis total.

El examen citológico del sedimento urinario, permitió pues orientar el diagnóstico hacia la "Enfermedad citomegálica con inclusiones", de forma generalizada, presunción que fué apoyada por una nueva revisión de la sintomatología que coincidía exactamente con las descripciones ya citadas.

La radiografía de cráneo revela: En posición frontal y lateral, fontanelas muy separadas. Calcificaciones anormales a nivel de la sutura frontoparietal. (Dr. H. Dighero) 20-XII-57.

El examen oftalmológico indica: O. D. I. Pupilas iguales. Fondo de ojo O. D. I. Pupilas pálidas. límites visibles. Arterias y venas de calibre conservado. No se observa lesiones corioretinales que hagan sospechar toxoplasmosis. Llama la atención la palidez del disco papilar. (Dr. Alejandro Uribe).

El examen citológico del sedimento urinario repetido dos veces consecutivas revela células citomegálicas con inclusiones típicas (ver figuras). El cultivo arroja además desarrollo de colibacilo y de proteus.

El 7-XII-57, se practica una nueva bilirrubinemia que da: Bilirrubina total 3.96 gr%. Bilirrubina directa pronta al minuto 2.11 gr%. Bilirrubina indirecta 61 mgr%. Se investiga además contenido gástrico y al examen citológico por coloración y no se encuentran células citomegálicas.

El 11-XII-57 tiene deposiciones dispépticas de color verdoso, disgregadas con escasas mucosidades, cuadro que se mantiene a pesar del tratamiento por varios días, aunque sin comprometer el estado general, va que aumenta de peso de 2.090 gr. a 2.150 gr.

El 14-XII-57 tiene alza térmica a 39.5^o y se constata una faringitis, la fiebre se mantiene a 39^o hasta el día siguiente en que baja a 38^o y persiste hasta el día 20.

El estado general se mantiene, el peso ha ascendido a 2.210 gr. El hígado se aprecia ahora a nivel del ombligo y el bazo a 5 cm. más bajo del reborde costal, ambos de consistencia dura y lisos.

A continuación se presenta palidez progresiva y nuevamente tinte icterico de las conjuntivas. Un hemograma efectuado el día 17-XII-57 arroja: Eritrocitos 2.900.000. Hemoglobina 60%. Anisocitosis marcada. Policromasia marcada. Micro y macrocitosis. Eritroblastos 704 x mm³. Leucocitos 17.600. Linfocitos 42%. Monocitos 3%. Segmentados 39%. Baciliformes 10. Juveniles 1. Mielocitos 2. Promielocitos 1. Eosinofilos 1. Basofilos 1. Granulación patológica en la mayoría de los neutrófilos. Plaquetas 51.000.

La bilirrubina indica: Bilirrubina total 3.08 mgr%; Bilirrubina directa pronta al minuto 1.26 mgr%. Bilirrubina indirecta 1,82 mgr%.

El 20-XII-57 se observa la aparición de pequeños abscesos en la pared torácica uno de los cuales se abre espontáneamente con salida de pus, y otro que se punciona, se obtiene al cultivo desarrollo de *Micrococcus pyogenes*.

Hay además aumento de volumen de la parótida izquierda, que se punciona, sin obtener salida de pus, sino escasas células glandulares, sin ser posible la identificación de células citomegálicas por la escasez de la muestra.

El día 23-XII-57 tiene alza térmica, desmejora rápidamente el estado general, no recibe alimentos y baja de peso. El hígado se aprecia a nivel de la cresta iliaca y el bazo a nivel del ombligo.

Se acentúa el tinte icterico. Aparecen denosiciones dispépticas.

Se efectúa una biopsia de parótida izquierda cuyo examen citológico revela escasas células citomegálicas y abundantes células glandulares necrosadas. Se produce un rápido empeoramiento del estado general y el niño fallece el 28-XII-57.

Tratamiento:

Se efectuó el tratamiento clásico del niño inmaduro, manteniéndolo con calor, oxígeno y la humedad necesaria, y se efectuó tratamiento sintomático para combatir el síndrome purpúrico en los primeros días. Se colocó penicilina para evitar las infecciones y se dió suero glucosado.

Posteriormente se efectuó tratamiento por su cuadro dispéptico; penicilina, Vitamina C, durante el cuadro febril.

En cuanto a la alimentación, recibió Eledón en los primeros días, al 5% y posteriormente al 7 y 10%.

No se administró Cortisona.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Cadáver de un lactante femenino, de unos 30 días, con deficiente desarrollo y acentuada desnutrición, que presenta descamación de la piel en las partes inguinales y sacras. El ombligo está cicatrizado y en la región parotidea izquierda hay una incisión reciente suturada.

Cavidad craneal. El cerebro pesa 250 gr. y se aprecia congestionado con los ventrículos laterales algo dilatados, con líquido de color rosado ligeramente turbio; en la parte posterior de estos ventrículos así como en su parte anterior, existe infiltración de una sustancia amarillenta. Se aprecia además focos de reblandecimiento albo, que forman pequeñas cavidades recubiertas de una sustancia amarillenta (grasa). La calota craneal presenta las partes óseas cabalgando por sus bordes.

Examen histológico de cortes de una de las zonas de reblandecimiento.

La estructura cerebral se presenta alterada por infiltración de numerosas células redondas de regular tamaño, con el núcleo claro y escasa cromatina. En la vecindad de la parte reblandecida hay mayor infiltración de células de distinto tamaño y con granulaciones hiperromáticas, que borran la estructura celular. Algunas de ellas presentan el núcleo con tendencia a formar la figura de "Ojo de pájaro".

También se aprecia algunas células grandes y monstruosas con el núcleo grande y granulaciones repartidas en todo el cuerpo celular. En los vasos más grandes se aprecia algunas células redondas grandes, de núcleo bien teñido o de cromatina muy densa.

Cavidad torácica. Pulmones pesan: el izquierdo 25 gr. y el derecho 25 gr. Tamaño regular, esponjosos de color rosado, con las bases más oscuras. Al corte exprimen aire. Bronquios con la mucosa sin alteraciones.

Corazón. No hay alteraciones de tipo fetal.



Figura 1. — Fotografía del paciente que muestra cabalgamiento de las suturas fronto-parietales y los límites del Hígado y Bazo (no se aprecia la microcefalia por la posición en que se tomó la fotografía).

Figura 2. — Radiografía del cráneo, las flechas indican la localización de las calcificaciones, en el cliché no se aprecian bien.

Figura 3. — Célula Citomegálica con núcleo en "Ojo de Pájaro" en el sedimento urinario.

Figura 4. — Célula Citomegálica con Inclusión de forma semilunar, en el sedimento urinario. Su contorno celular se ha delimitado para que se compare su tamaño con el leucocito de la izquierda.

Figura 5. — Célula Citomegálica con gran inclusión homogénea, aspecto más frecuente en la orina.

Figura 6. — Célula con inclusión nuclear central, rodeada de tres satélites. Frote de Riñón.

Figura 7. — Frote de Riñón. Célula con un cuerpo orbitario o satélite.

Figura 8. — Frote de Parótida. A la derecha, célula con inclusión homogénea. A la izquierda, células en necrosis total, con abundantes inclusiones irregulares.

Lengua, esófago, laringe, tráquea, timo sin alteraciones macroscópicas.

Parótidas. La derecha tumefacta y edematosa con aspecto necrosado, impregnada de líquido amarillento, turbio. La izquierda muy pequeña por extracción quirúrgica.

Corte de parótida derecha. Estructura muy alterada por abundantes focos de necrosis, limitados por ligera fibrosis. Hay escasas zonas con la estructura glandular conservada, infiltración de numerosas células redondas de diferente tamaño, la mayoría con el núcleo muy claro, a veces reducido sólo a la membrana nuclear y que en ciertas partes dan origen a focos que reemplazan a la estructura glandular.

En algunos puntos, hay células muy grandes, monstruosas, con el núcleo grande y granuloso, que ocupa casi todo el cuerpo celular.

Algunas células con el núcleo con el centro denso y bien teñido, rodeado de una zona clara que forma la figura de un "Ojo de Pájaro". Alrededor de los focos necrosados hay ligera infiltración linfocitaria.

Cavidad abdominal. Peritoneo liso brillante. Estómago pequeño con líquido color amarillento. Duodeno, páncreas, suprarrenales, intestinos, genitales, recto, aorta abdominal, sin alteraciones macroscópicas.

Bazo. Pesa 50 gr., muy aumentado de tamaño, firme de color violáceo. Al corte es de color rojizo, se arrastra pulpa, no se observan los foliculos. Al examen microscópico se observa la estructura muy borrada, por la gran infiltración de abundantes células redondas de diferentes tamaños, de núcleo bien teñido y denso o claro y reducido sólo a la membrana nuclear con escasa cromatina. No se aprecian foliculos linfáticos, y sólo existen escasos linfocitos. Tampoco se diferencia la pulpa roja, apreciándose entre los elementos celulares hemoglobina libre como pigmento biliar de color amarillo verdoso.

Riñones. Pesán 8 gr. cada uno, pequeños, firmes, lobulados, de color rosado. No se aprecian alteraciones al corte. Al examen microscópico se aprecia estructura conservada en general con los glomérulos muy regulares, algo recargados de elementos celulares y exangües. Los espacios capsulares están libres. Los túbulos presentan sus células con el citoplas-

ma grasoso, que a veces llega a la necrosis. Hay numerosos túbulos llenos de células grandes, a veces monstruosas, con núcleo voluminoso de cromatina granular y repartida por todo el cuerpo celular, o bien de cromatina condensada en la parte central y rodeada de una zona clara, con el aspecto de "Ojo de Pájaro". Existen figuras intermedias entre ambos tipos, o sea zonas de pincosis nuclear o bien la cromatina está repartida en dos o más corpúsculos de diferentes formas. Hay infiltración intersticial de células redondas de tamaño regular, con el núcleo bien teñido y que alteran algo la estructura. En la zona medular existen numerosos tubos colectores muy recargados de células grandes monstruosas con los núcleos en la forma descrita.

Hígado. Pesa 140 gr. Tamaño aumentado, firme, liso, de color pardo verdoso, presenta al corte su dibujo muy borrado. Vesícula de tamaño pequeño con algo de bilis verdosa. Al examen microscópico la estructura lobulillar y trabecular está muy alterada debido al gran edema que existe en los espacios de Disse, que separa las trabéculas hepáticas. Estas se presentan agrupadas en dos o más células y presentan su citoplasma algo grueso y aun necrótico. En numerosos hepatocitos hay abundante pigmento biliar, así como bilis en muchos canalículos biliares intercelulares. Los núcleos están bien teñidos, algunos hepatocitos presentan dos núcleos. En los sinusales se observan células grandes, redondas, con el núcleo bien teñido, como algunos linfocitos que corresponden a focos de eritropoyesis. Hay infiltración linfocitaria en los espacios portales que aun se diferencian. En algunas partes se observa algunas células grandes con el núcleo en "Ojo de Pájaro".

COMENTARIO

Nuestro caso, corresponde típicamente a la llamada "Enfermedad Citomegálica con inclusiones" de forma generalizada, descrita por numerosos autores extranjeros.

El diagnóstico clínico, en vida del enfermo, es extraordinariamente difícil, como lo comprueba el hecho de haber sido diagnosticada hasta el presente sólo en nueve casos, ya citados.

En esta ocasión, el diagnóstico se orientó hacia la citomegalia con inclusiones, mientras se investigaba el toxoplasma, una vez eliminada la incompatibilidad sanguínea materno-fetal.

El hallazgo de células con inclusiones en el líquido céfalo raquídeo de naturaleza desconocida en el primer momento, planteó la posibilidad de una citomegalia. Ante esta sospecha se efectuaron exámenes citológicos del sedimento urinario, siguiendo las recomendaciones de Wyatt y Fettermann. Continuamos las investigaciones hasta eliminar por completo la toxoplasmosis y se confirmó el diagnóstico de Enfermedad citomegálica con inclusiones, en los diferentes exámenes efectuados en vida del enfermo, el estudio de su cuadro clínico, y se tuvo la confirmación posterior en los cortes histológicos de las diferentes vísceras.

Los hallazgos clínicos que mostraba el enfermito, compatibles con la citomegalia, fueron especialmente: el síndrome hematológico, la hepato-esplenomegalia y la microcefalia.

El púrpura fué debido en este caso a una trombopenia de 38.000 plaquetas. El niño no nació con anemia, sino que esta se instaló progresivamente, con caracteres de tipo hemolítico. La ictericia fué precoz y desapareció totalmente a los doce días. La hepato-esplenomegalia estaba presente desde el nacimiento, y tuvo un aumento progresivo hasta alcanzar el nivel de la cresta iliaca.

La microcefalia era muy acentuada, con cabalgamiento de las suturas fronto-parietales. Como signos neurológicos presentó convulsiones al nacer y continuó con hipertonia. No hubo corioretinitis, cuya ausencia se daba como signo diferencial con la toxoplasmosis, hasta que ha sido encontrada también en la Citomegalia por Guyton.

Un hecho muy interesante, y que no hemos encontrado descrito en los trabajos clínicos realizados y revisados, es la presencia de un aumento de volumen de las parótidas. Es cierto que las lesiones de las glándulas salivares figuran en las revisiones anátomo-patológicas efectuadas sistemáticamente, pero en los relatos clínicos no se menciona este signo, que a nuestro modo de ver, sería un importante síntoma diferencial con la toxoplasmosis, al estar presente.

En efecto, en nuestro caso, alrededor de los 20 días de la enfermedad, se presentó un aumento de volumen inflamatorio de la parótida izquierda, tan sobresaliente, que fué puncionada con el objeto de investigar la presencia de pus, con resultado negativo.

Posteriormente se efectuó una biopsia, con hallazgo de células citomegálicas.

La autopsia reveló intensas alteraciones de ambas parótidas, consistentes en marcada necrosis y presencia de células citomegálicas.

El hecho fundamental para efectuar el diagnóstico fué el hallazgo de células citomegálicas con inclusiones en el sedimento urinario y en el líquido céfalo raquídeo. Resultados negativos se obtuvieron en el contenido gástrico y en una primera punción de la parótida.

Hay que destacar el hecho, de que siendo la Citomegalia con inclusiones, una enfermedad relativamente frecuente, por lo menos en su forma localizada a las glándulas salivares, no haya sido investigada sistemáticamente.

Nosotros proponemos, sobre todo, en esta última forma, la punción o la punción biopsia de las parótidas, en los casos sospechosos.

Destacamos además, que no hemos encontrado ninguna descripción de casos clínicos de Citomegalia con inclusiones en Sudamérica, sólo dos hallazgos de autopsias efectuados en una revisión anátomo-patológica en Venezuela.

Creemos que sería muy fructífera esta revisión en nuestro medio, para conocer su frecuencia real, hasta ahora desconocida.

RESUMEN

Se describe el primer caso en Chile, de Citomegalia con inclusiones, cuyo diagnóstico se hace en vida.

Se trata de un recién nacido prematuro, que presenta microcefalia, púrpura, ictericia y hepato-esplenomegalia.

La ictericia persiste hasta el 12º día, en cambio aumenta el tamaño del bazo y del hígado hasta llegar a la cresta iliaca.

Se descarta el diagnóstico de incompatibilidad sanguínea materno-fetal y la toxoplasmosis, llegándose al diagnóstico de citomegalia con inclusiones al encontrar células sospechosas en el líquido cé-

falo-raquídeo, lo que se confirma al examen del sedimento urinario, en donde se encuentran las células características.

El niño fallece a las cinco semanas del nacimiento y en la autopsia se encuentran lesiones histológicas típicas y células citomegálicas con inclusiones en el cerebro, glándulas salivares, hígado, bazo y riñones.

Se da importancia a la inflamación de las parótidas, que puede ser un signo clínico, para el diagnóstico de la enfermedad.

Se recomienda la punción biopsia de la parótida, además del examen del sedimento urinario, para la búsqueda de las células citomegálicas con inclusiones, en todo caso sospechoso.

SUMMARY

CYTOMEGALIC INCLUSION DISEASE.

The first Chilean case of Cytomegalic-Inclusion Disease is reported. It was a newborn in which microcephaly, purpura, icterus and hepato-splenomegaly were noted at birth. The icterus subsided two weeks later; anemia developed and the spleen and liver reached the iliac spine. Materno-fetal blood incompatibility and toxoplasmosis were ruled out. Inclusion bearing cells were found in the spinal fluid and in several instances in the urine sediment. The infant died five weeks after birth. Post mortem examination revealed severe involvement of the cerebrum, salivary glands, spleen, liver and

kidneys. A typical histological picture of Cytomegalic-Inclusion disease was found in all these organs.

The importance of the swelling of the salivary glands as an aide in the clinical diagnosis of the Cytomegalic-Inclusion disease is emphasized. Puncture or biopsy of the salivary glands is proposed for the search of the localized forms of the disease.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—JESONEK y KIOLEMEÑOGLOU. — *Munchen med. Wochensh.* 1904-51, 1905 citado por Wyatt.
- 2.—GOODPASTURE, E.; TALBOT, F. — *Dis. Child.* 21:415-425, citado por Mercer.
- 3.—FARBER, S.; WOLBACH, S. — *Am. J. Path.* 9: 123, 1932.
- 4.—POTENZA, J.; BLANKE, H. — *Archivos venezolanos de Puericultura y Pediatría.* Vol. 17. Enero-Marzo de 1954.
- 5.—LE TAN VINH. — *Annales de Pediatría* 33. Année N° 74-75, 1957.
- 6.—SMITH, M.; VELLIOS, F. — *Arch. Path.* 50:862, 1950.
- 7.—WYATT, J.; SAXTON, J.; LEE, R.; PICKERTON, H. *Pediatrics.* 36:271, 1959.
- 8.—PETTERMANN, G. — *Am. Clin. Path.* 22:424, 1952.
- 9.—MERCER, R.; LUSE, S.; GUYTON, D. — *Pediatrics.* 11:502, 1953.
- 10.—GALLAGHER, H. — *Am. Clin. Path.* 22:1147, 1952.
- 11.—MARGILETH, A. — *Pediatrics.* 15:270, 1955.
- 12.—BIRDSONG, M.L.; SMITH, D.; CAREY, J. — *J. A. M. A.* 162:1305, 1956.
- 13.—ELFRESCHE, A.; AREY, J. — *J. of Pediatrics.* 51:3, 1957.
- 14.—GUYTON, T.; EHRLICH, F.; BLANC, W.; BECKER, M. — *The New Engl. J. of Med.* Vol. 257-17, 1957.
- 15.—SMITH, M. — *Proc. Soc. Ex. Biol. and Med.* 92: 424, 1956.
- 16.—WELLER, T.; MACAULEY, J.; CRAIG, J.; WIRTH, F. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 94:12, 1957.
- 17.—ROWE, W.; MARTLEY, J.; WATERMANN, S.; TURNER, H.; HUBNER, R. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 92:419-424, 1956.
- 18.—MARIE, J. — *Ann. de Pediatría* 39 Année N° 25: 4, 1957.
- 19.—ETCHEVERRY, R.; REGONESI, C.; GUZMAN, C.; HATALINIC, V.; MAQUIRA, F.; THIERMANN, E. *Bolet. Chileno Parasit.* 11:22, 1956.

*

* *