

TRABAJOS ORIGINALES

Enfermedad citomegálica por cuerpos de inclusión

por

Carlos Pereira**

Pedro Morera*

Jorge Salas**

La enfermedad citomegálica por cuerpos de inclusión fue descrita por primera vez en 1904 por JESONEK y KIOLEMENOGLOU (8); estos autores describen la presencia de células protozoosímiles en los riñones, pulmones e hígado de un feto de aproximadamente 8 meses de gestación. Desde entonces la enfermedad ha sido conocida con diferentes nombres tales como enfermedad de inclusión, enfermedad viral generalizada de las glándulas salivales, infección viral de las glándulas salivales, enfermedad a células protozoosímiles (3). En la actualidad ha sido completamente descartada la idea de una posibilidad etiológica protozoica, estando la mayoría de los autores de acuerdo en la naturaleza viral del proceso morboso. A la primera observación (8) le sucedieron muchas más, todas ellas de casos en los que los pacientes eran preferentemente niños de corta edad (2, 7, 10, 11); sin embargo la enfermedad se ha observado también en adultos como son los casos de WYATT *et al.* (15) quienes la demostraron en una mujer de 54 años y en un hombre de 28 y de AMROMIN (1) quien describe un caso en un paciente de 64 años.

A pesar de las diversas descripciones de las células de la enfermedad citomegálica, no fue sino hasta 1932 que FARBER y WOLBACH (6) hacen una relación de dos nuevos casos, contribuyendo además con la primera descripción completa de los cambios histológicos provocados por la virosis.

Desde el punto de vista epidemiológico podemos decir que la enfermedad es cosmopolita; en efecto se han reportado casos en Estados Unidos, Canadá, Sur América, Inglaterra, España, Francia, Italia, Alemania, Escandinavia, Bulgaria, Líbano, Indias Orientales y China (13). La mayoría de los casos sin embargo proceden de la región de St. Louis Missouri, lo que en nuestra opinión se debe, no a una mayor incidencia de la enfermedad en esa zona, sino a un mayor interés de los investigadores en el problema. En los Estados Unidos (6) se ha demostrado la presencia del virus en las glándulas salivales de niños asintomáticos, en el 10-12% de los casos autopsiados y algunos datos ligeramente superiores han sido reportados en Sur América (17).

* Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

** Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de la C. C. S. S.

CASUISTICA

W. D. Ch. C.—Paciente de 15 días de edad, sexo masculino, raza blanca. Ingresó al Policlínico de la C. C. S. S. el 15 de setiembre de 1959, proveniente del cantón de Valverde Vega (provincia de Alajuela).

ANAMNESIS: La madre relata que el niño presentó una ictericia marcada desde su nacimiento, defecaba blanco y orinaba muy oscuro; por esta razón fue internado en un hospital de provincia desde el segundo día de edad y por un período de cinco días; el paciente ingresó al Policlínico de la C. C. S. S. por una hernia inguinal derecha que le fue reducida.

EXAMEN FÍSICO: Niño icterico; aparato cardio-pulmonar sin datos patológicos; abdomen: hígado y bazo muy aumentados de volumen (el hígado se palpa a dos traveses de dedo por debajo del reborde costal).

EXÁMENES DE LABORATORIO: Hematología: el 25 de setiembre de 1959 presentó: hemoglobina 14,06 g.%; eritrocitos 4.830.000; leucocitos 15.700; fórmula diferencial: eosinófilos 2; formas en banda 11; polinucleares neutrófilos 41; linfocitos 35; monocitos 11. El 26 de setiembre de 1959 tuvo una bilirrubina total de 13,8 mg.%. Prueba directa de Coombs negativa. Pruebas hepáticas: Hanger positiva; oro coloidal positiva; timol negativa; agua bidestilada negativa; grupo sanguíneo IV de Moss. Factor Rh(D) positivo.

Radiografía simple de abdomen: hepato y esplenomegalia; no hay otras anormalidades.

EVOLUCIÓN: El niño se empeora en los últimos días de su permanencia en el hospital debido a un flemón que ha presentado en la cara anterior del tórax y parte del cuello; el grado de la ictericia ha ido aumentando y las evacuaciones han tomado un color amarillo oscuro.

El niño muere el 7 de octubre de 1959 y es enviado al Servicio de Anatomía Patológica con los diagnósticos de:

Atresia de las vías biliares
Bronconeumonía
Ictericia obstructiva
Deshidratación y anemia.

RESUMEN DE LA AUTOPSIA: Protocolo de autopsia N° 348; cadáver infantil de sexo masculino intensamente icterico, con una hernia escrotal derecha. Piel deshidratada y ausencia de panículo adiposo. En el brazo izquierdo mostraba un pequeño apósito.

Organos del cuello: Tiroides 4 g.; nada especial. Timo 4 g.; atrófico. **Aorta de color amarillo brillante. Mucosas pálidas.**

Cavidad torácica: Pulmones: derecho 30 g., izquierdo 41 g.; aumentados de consistencia con pequeños depósitos fibrinosos en la superficie. Al corte el parénquima muestra áreas consolidadas que alcanzan hasta 5 cm. de diámetro, de color rojo oscuro. Histológicamente se observan áreas de hemorragia interal-

veolares; hay otras zonas en las que los alveolos están ocupados por edema y macrófagos. En los espacios intersticiales hay densa infiltración mononuclear; en algunas preparaciones se observan áreas atelectásicas.

Corazón: 25 g.; cavidades bien formadas. Miocardio y endocardio nada especial.

Cavidad abdominal: Estómago e intestino delgado distendidos por gases. Intestino grueso: los primeros cinco centímetros del ciego se encontraron alojados en el escroto derecho, estando la serosa de este segmento hiperémica y la mucosa erosionada. Microscópicamente se observó ulceración superficial de la mucosa e infiltración de la pared por mononucleares y eosinófilos.

Hígado: 294 g., liso, de color verde oscuro, con estructura lobulillar exagerada. En los espacios de Kiernan hay fibrosis y extensa infiltración por células redondas con proliferación de conductos biliares portales (fig. 1). Tanto los conductos portales como los intralobulillares tienen en su interior trombos biliares (fig. 2) las células de Kupffer se hallan impregnadas de pigmento biliar y las células hepáticas presentan degeneración penniforme en las cercanías de las áreas de infiltración inflamatoria. Además, se encontraron focos de eritropoyesis diseminados.

Vesícula biliar: contiene líquido mucoso filante.

Bazo: 50 g., aumentado de volumen, con hiperplasia de la pulpa roja y disminución del tejido linfático.

Riñones: izquierdo 23 g., derecho 22 g.; intensamente ictericos. Los glomérulos no muestran alteraciones; algunos túbulos están dilatados y en su interior se observan cilindros albuminosos (fig. 3); otros contienen pigmentos biliares. Algunas células del epitelio tubular están muy aumentadas de volumen y presentan cuerpos de inclusión intranucleares (CN) e intracitoplasmáticos (CC) (figs. 4, 5, y 6); en pocas ocasiones se pudo observar la sola presencia de CN y no nos fue posible encontrar células en las que se presentaran únicamente los CC. En el material fijado en formalina al 10% se observó que los CN presentan una fuerte retracción con respecto al núcleo ya que entre la membrana nuclear y el CN se presenta un espacio claro, fenómeno no observado en el material sin fijar. En los CC no se observó este fenómeno. Con técnicas histoquímicas especiales se pudo demostrar que el material que forma los CN reacciona en la misma forma que el ácido desoxiribonucleico mediante la reacción de Feulgen (fig. 7), mientras que la reacción de PAS para sustancias con grupos glicólicos 1-2 es negativa, Los CC en cambio presentan una reacción de

Feulgen negativa pero el PAS es fuertemente positivo. Con el método de Giemsa, en frotis, los CN presentan una mayor basofilia que la cromatina de los núcleos normales y una mayor homogeneidad. En el límite entre la cortical y la medular (alrededor de los túbulos cuyas células contienen cuerpos de inclusión, hay densas zonas de infiltración por mononucleares, y algunos eosinófilos.

Encéfalo: no se examinó.

DIAGNÓSTICOS ANATOMO-PATOLÓGICOS:

Enfermedad citomegálica
Neumonitis
Hepatitis colangiolar
Eritropoyesis extramedular
Nefritis intersticial
Hernia escrotal estrangulada
Necrosis focal intestinal
Ictericia, deshidratación y anemia.

COMENTARIO

Niño de pocos días de nacido que presentó desde su nacimiento una ictericia franca, que se acentuó durante su permanencia en el hospital. Los exámenes de laboratorio revelaron una anemia discreta y leucocitosis con una fórmula diferencial que demuestra una monocitosis absoluta y un aumento de las formas en banda. La bilirrubinemia fue bastante importante. La determinación del grupo sanguíneo y del factor Rh. se practicó en el paciente y en ambos padres, revelando los resultados de estas pruebas la imposibilidad de una incompatibilidad ABO o Rh. que explicaran una posible eritroblastosis como causa de la ictericia. El paciente permaneció 22 días en el hospital y su estado vino a ser complicado en la fase final de la enfermedad con el instaurarse de una bronconeumonía. Desgraciadamente no se llegó a practicar ningún examen de orina lo que tal vez hubiera permitido la identificación de las células con los típicos cuerpos de inclusión en el sedimento urinario, como ha sido reportado por algunos autores (12).

Desde el punto de vista anatómico-patológico nos llamó poderosamente la atención el hecho de haber encontrado los cuerpos de inclusión únicamente en el riñón, a pesar de que el hígado y los pulmones presentaron lesiones de bastante importancia. Por razones ajenas a nuestra voluntad no fue posible examinar el encéfalo, lo que hubiera permitido el examen de los astrocitos en busca de los cuerpos de inclusión (9).

El examen de los cuerpos de inclusión mediante técnicas especiales de coloración nos demostró que a pesar de que los corpúsculos intranucleares se comportan en forma idéntica que el ácido desoxiribonucleico cuando se practica la reacción de Feulgen, lo que está de acuerdo con los resultados de otros autores (5), no sucede lo mismo cuando se ponen de manifiesto mediante la coloración de Giemsa en material fijado en alcohol metílico, lo que nos ha hecho suponer que si bien existe una estrecha relación química entre el ADN y el material que forma los cuerpos de inclusión intranucleares, éstas no son la misma sustancia. Por otra parte, ya hemos apuntado que en el material fijado en formol se observó una mayor retracción del material que forma los cuerpos de inclusión intranucleares, que la cromatina, ya que aquel, al retraerse deja un espacio libre entre sí y la membrana nuclear. Este cuadro no se observó en el material sin fijar.

Para terminar queremos expresar nuestra opinión de que creemos que en este caso la infección se llevó a cabo a través de la placenta, vía que en la actualidad ha sido ampliamente demostrada (4).

RESUMEN

Los AA. describen el primer caso de enfermedad citomegálica por cuerpos de inclusión encontrado en Costa Rica y probablemente en Centro América, en un niño recién nacido, cuyo dato más evidente durante toda la enfermedad fue la ictericia.

Los cuerpos de inclusión fueron encontrados solamente en los túbulos renales, en donde había una importante reacción inflamatoria intersticial.

Se hizo un estudio histoquímico de los cuerpos de inclusión llegándose a la conclusión de que a pesar de que debe existir una estrecha relación química entre los cuerpos intranucleares y el ácido desoxiribonucleico, hay razones para pensar que no son la misma cosa.

SUMMARY

The first case of cytomegalic inclusion disease in Costa Rica and probably in Central America is reported. It occurred in a new-born infant whose out-standing feature was jaundice.

Inclusion bodies were found in the renal tubules only. A marked interstitial inflammatory infiltration was present in the kidneys.

Histochemical studies showed a close relationship between intranuclear inclusion bodies and de-oxy-ribonucleic acid, but there are reasons to believe they are not the same thing.

RIASSUNTO

Gli AA. presentano il primo caso di malattia citomegalica a corpi d'inclusione trovato in Costa Rica e molto probabilmente in America Centrale, in un bambino neonato, il cui reperto piú rilevante é stato l'ittero.

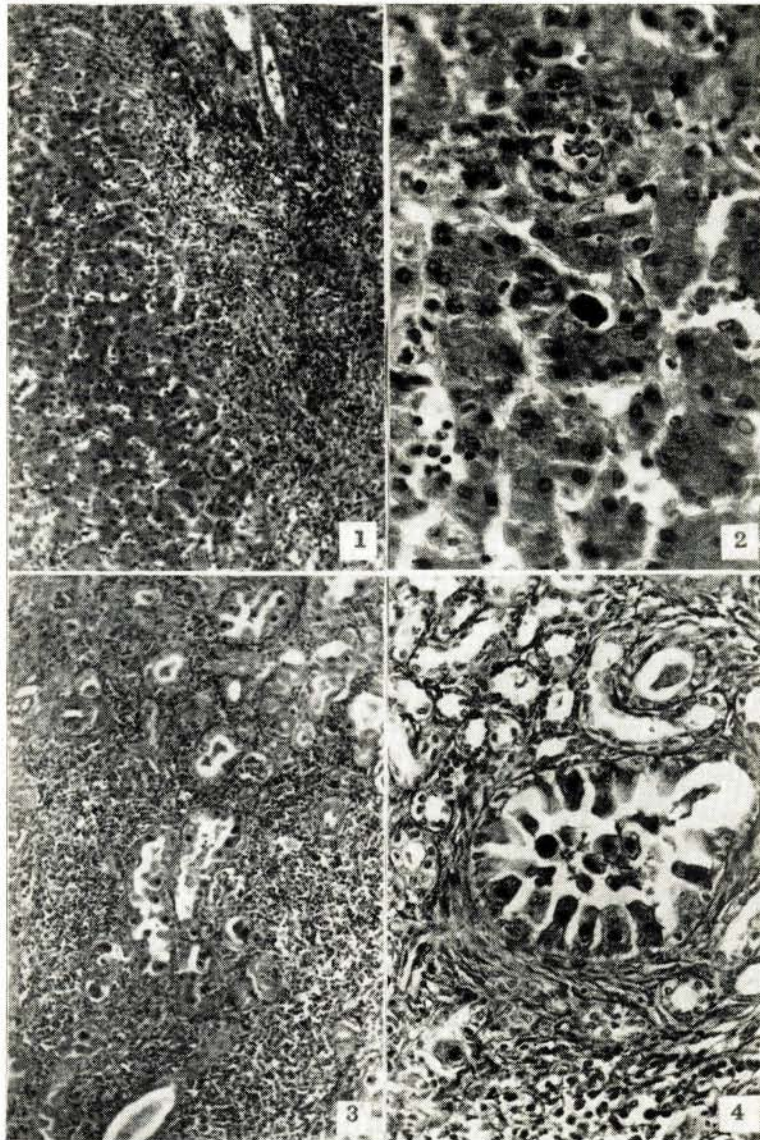
I corpi d'inclusione sono stati trovati unicamente nei tubuli renali, dove é stata trovata anche un'importante reazione infiammatoria interstiziale.

E stato fatto uno studio istochimico dei corpi d'inclusione giungendosi alla conclusione de che malgrado il fatto che c'é uno stretto rapporto chimico tra i corpi d'inclusione intranucleari e l'acido desossiribonucleico, de ne sono ragioni per pensare che queste sostanze non siano la stesa cosa.

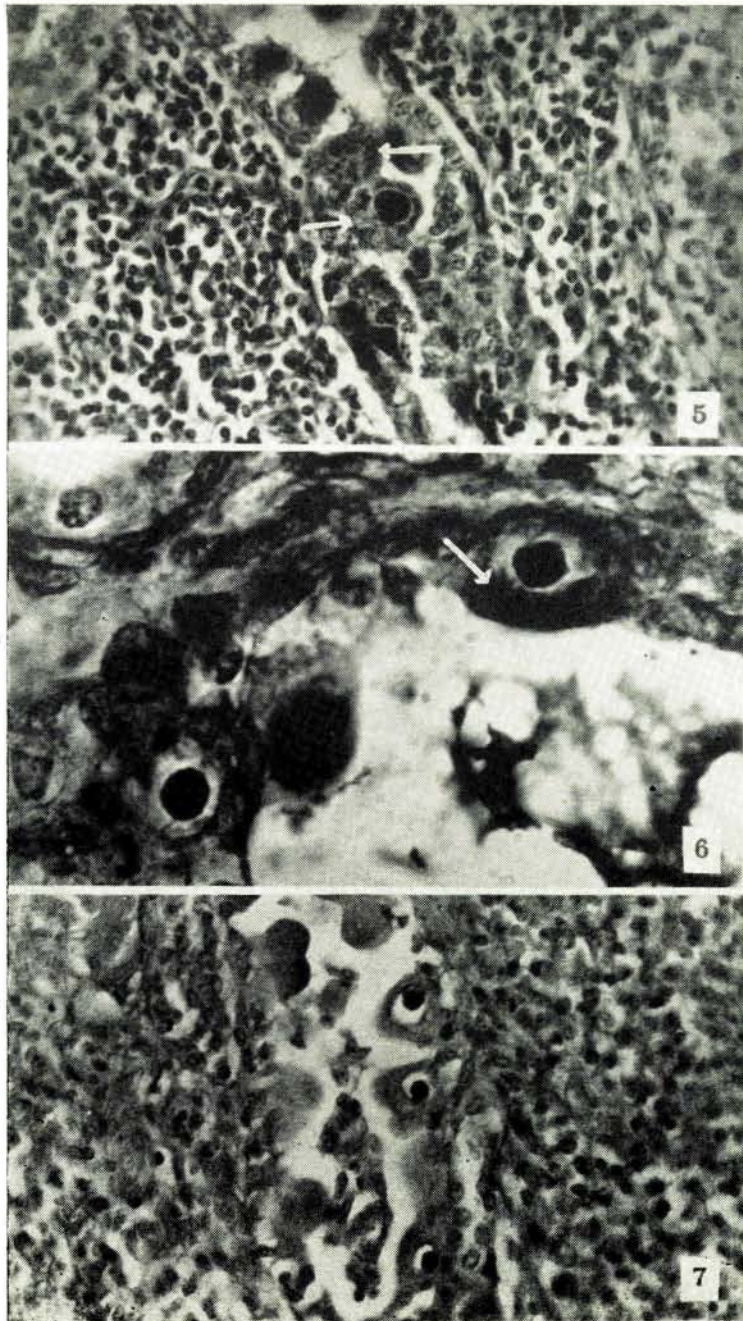
BIBLIOGRAFIA

1. AMROMIN, G.
Generalized salivary virus infection. Report of a case of its occurrence in an adult.
Arch. Path., 56:323-327, 1953.
2. AREY, J. B.
Cytomegalic inclusion disease in infancy. *Amer. J. Dis. Child.*, 88:525-526, 1954.
3. BACALA, J. C. y R. J. BURKE
Generalized cytomegalic inclusion diseases. *J. Pediat.*, 43:712-719, 1953.
4. BELLAMY, J.
Cytomegalic inclusion-body disease occurring in twins.
Amer. J. Clin. Path., 24:1040-1043, 1954.
5. DYCKMAN, J. y J. BELLAMY
Histochemical studies in cytomegalic inclusions diseases.
Arch. Path., 56:360-363, 1953.
6. FARBER, S. y S. B. WOLBACH
Intranuclear and cytoplasmic inclusions in the salivary glands and other organs of infants. *Am. J. Path.*, 8:123, 1932.
7. FETTERMAN, G. H.
A new laboratory aid in the clinical diagnosis of inclusion disease of infancy.
Amer. J. Clin. Path., 22:424-425, 1952.
8. JESIONECK, A. y B. KIOLEMENOGLOU
Über einen Befund von protozoenartigen Gebilden in der Organen eines hereditär-luetischen fötus. *München. Med. Wchnschr.*, 51:1905, 1904.
9. KIDDER, L. A.
Cerebral and visceral inclusion disease of infancy.
Amer. J. Clin. Path., 22:870-878, 1952.
10. MARGILETH, A. M.
The diagnosis and treatment of generalized cytomegalic inclusion diseases of the newborn. *Pediatrics*, 15:270-283, 1955.
11. MEDEARIS, D. N.
Cytomegalic inclusions disease. An analysis of the clinical features based on the literature and six additional cases. *Pediatrics*, 19:467-480, 1957.
12. MERCER, R. D., S. LUSE y D. H. GUYTON
Clinical diagnosis of generalized cytomegalic inclusion disease.
Pediatrics, 11:502-514, 1953.
13. NELSON, J. S. y J. P. WYATT
Salivary gland virus disease. *Medicine*, 38:223-241, 1959.
14. POTENZA, L.
Cytomegaly ("protozoa-like cells") in South American children.
Amer. J. Clin. Path., 24:48, 1958 (supplement).
15. WYATT, J. P., T. SIMON, M. L. TRUMBULL y M. EVANS
Cytomegalic inclusion pneumonitis in the adult.
Amer. J. Clin. Path., 23:353-362, 1953.

- Fig. 1: *Hígado*: extensa infiltración por elementos mononucleares en los espacios de Kiernan (Hematox-eosina; 100 ×).
- Fig. 2: *Hígado*: al centro, conductillo intralobulillar completamente obstruido por un trombo biliar; obsérvese la degeneración penniforme en algunas zonas (Hematox-eosina; 650 ×).
- Fig. 3: *Riñón*: visión panorámica del órgano en la que se puede observar la presencia de cuerpos de inclusión en el epitelio tubular; otros túbulos contienen cilindros albuminosos (Van Gieson; 100 ×).
- Fig. 4: *Riñón*: detalle de la figura anterior en el que pueden observarse los típicos cuerpos de inclusión intranucleares en las células de un túbulo (Van Gieson; 450 ×).



- Fig. 5: *Riñón*: obsérvense los pequeños cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos (flechas) que han sido evidenciados por medio de la leucofucsina; los cuerpos intranucleares toman la hematoxilina al hacer la coloración de contraste (PAS; 650 ×).
- Fig. 6: *Riñón*: detalle de la figura anterior; nótese el espacio presente entre el cuerpo de inclusión intranuclear y la membrana nuclear (PAS; 1000 ×).
- Fig. 7: *Riñón*: los cuerpos de inclusión intranucleares aparecen coloreados por medio de la reacción para evidenciar el ácido desoxiribonucleico; nótese que en el citoplasma de las células anormales no se observan los cuerpos intracitoplasmáticos (Feulgen; 650 ×).



Figs. 8 y 10: *Riñón*: (frotis): esquema a cámara clara y fotomicrografía de una célula en la que se observan únicamente los cuerpos de inclusión intranucleares (PAS; 650 ×).

Figs. 9 y 11: *Riñón* (frotis): esquema a cámara clara y fotomicrografía de una célula en la que se observan ambos tipos de cuerpos de inclusión (PAS; 1000 ×).

