

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"ENFERMEDAD DE INCLUSION CITOMEGALICA"

TESIS

Presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos
de Guatemala.

Por

CARLOS HUMBERTO PINEDA ALVARADO



En el Acto de su Investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Noviembre de 1969.

PLAN DE TESIS:

- I. MATERIAL Y METODOS
- II. INTRODUCCION
- III. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA ENFERMEDAD
DE INCLUSION CITOMEGALICA
- IV. CASUISTICA
- V. DIAGNOSTICO -DIAGNOSTICO DIFERENCIAL-
- VI. CONCLUSIONES
- VII. BIBLIOGRAFIA.

MATERIAL Y METODOS.

- 1.) Se revisaron un total de 6875 protocolos de autopsias en el Departamento de Patología del Hospital Roosevelt de Guatemala, desde el mes de Mayo de 1960 en que fuera reportado el primer caso de enfermedad por inclusión citomegálica, como un hallazgo de autopsia. Se encontró en edades que oscilaron entre los 20 días y 1 año 7 meses. En los protocolos revisados la enfermedad no se encontró en adultos.
2. - Se revisaron las preparaciones histopatológicas de los distintos casos de la enfermedad encontrados.
3. - Se hizo revisión de las historias clínicas correspondientes a dichos casos - en el Departamento de Estadística del Hospital Roosevelt.
4. - Lectura de la literatura científica reportada durante los últimos cinco años, con la exposición de los datos más interesantes, en las bibliotecas -- del Hospital Roosevelt. Facultad de Medicina, INCAP. y Juventud Médica.
- 5- Microfotografías de las preparaciones histopatológicas, mostrando las características lesiones celulares.

INTRODUCCION:

La enfermedad por citomegalovirus ha recibido distintos nombres. Así, se le conoce como a) Enfermedad por inclusión citomegálica, b) Infección viral generalizada de las glándulas salivales, c) Enfermedad viral por inclusión de las glándulas salivales, y d) Enfermedad por inclusión citomegálica generalizada; los diferentes nombres que ha recibido esta condición clínica se debe a que los diferentes autores han tratado primero, de hacer énfasis en la etiología viral de esta enfermedad y segundo para indicar la participación de las glándulas salivales donde se le encontró inicialmente (1, 28)

La primera observación de esta enfermedad fué hecha por Jessionek y Kiolemenoglou (20), quienes en 1904 informaron de la presencia de inclusiones intranucleares en los riñones y pulmones de un mortinato con diagnóstico clínico de sífilis. En el mismo año, Ribber (31) observó inclusiones intranucleares similares en riñones de un recién nacido y en las parótidas de dos niños lactantes. Lowenstein (25) en 1907 dió cuenta de la presencia de inclusiones en las células de los conductos de las mismas glándulas de cuatro lactantes de un total de 30 casos por él estudiados. En 1910 Smith y Weidman (30-40) creyeron que la enfermedad era secundaria a una infección por un protozoo.

En 1921 Goodpasture y Talbot (12) reportan un nuevo caso y llamaron

la atención sobre la similitud que existía entre tales inclusiones y las observadas Kackson (19), en las glándulas salivales de los cobayos, así como las observadas en las células epiteales infectadas por el virus de la varicela. Estos autores sugieren el nombre de citomegalia para designar a esta enfermedad.

Desde su descubrimiento la enfermedad no se diagnóstico clínicamente sino unicamente en la sala de autópsias. Fué Fetterman (22) quien en 1952, demostró la existencia de grandes inclusiones intranucleares en las células epiteales del sedimento urinario de pacientes que padecen de esa enfermedad. Desde esta fecha, este ha sido uno de los procedimientos que ha servido para establecer el diagnóstico clínico.

Margileth (22) 1955, publicó el primer caso de sobre vida de un niño con dicha enfermedad, habiéndose establecido el diagnóstico por el exámenes del sedimento urinario.

La etiología viral de la enfermedad se demostró definitivamente en 1955 cuando Smith (41) y Welle (22) lograron cultivar el virus en cultivos de tejidos y por la presencia de anticuerpos neutralizantes en el suero de pacientes, en el mismo año se logró observar el virus con la ayuda del microscopio electrónico (26).

La enfermedad es cosmopolita. Se han descrito casos de ella en casi todo el

mundo. Trabajos dignos de mencionarse en la América Latina son los de potenza y colaboradores de Venezuela (29) Faria (10), Torres-Barsona (43), Lisboa y - Col. (24), del Brazil. Pumarino y Col. (30), de Chile y Robledo Villegas de - Colombia (35). En Centroamerica fué reportada por primera vez en Honduras por Duron y Delgado en 1959 (6) en Guatemala la primera comunicación fué hecha por Tejada en 1962 (42), ante la asociación de Bienestar Infantil en Pto. Barrios el siguiente año 1963, Herrera describe la enfermedad en la Revista de la Juventud Médica (17). Posteriormente Tejada y colaboradores reportan 6 casos de es- ta condición nosológica en la Revista del Colegio Médico 1965 (42).

ETIOLOGIA Y PATOGENIA.

El agente etiológico de esta enfermedad es un citomegalovirus que pertenece al grupo de virus del herpes, los cuales estan ampliamente difundidos en el reino animal. La infección de animales domésticos, especialmente ratas y ratones, pudiera tener alguna relación como focos permanentes de infección; lo que no ha - quedado definitivamente establecido, es el papel que presentan los animales do- mésticos y los focos selváticos en la infección humana y si alguno de los roedores infestados pueden contaminarse con cepas humanas-(17). En el ser humano, qui--zá solamente produzcan la enfermedad cuando el huésped es susceptible se consideran factores predisponibles la edad y el agotamiento.

La lesión histológica de la enfermedad por inclusión citomegálica se carac- teriza por grandes células que contienen cuerpos de inclusión intranuclear, mide- aproximadamente 9 μ de diámetro; es púrpura rojiza, con los colorantes de he- matoxilina y eosina, y está rodeado de un halo. El cuerpo de inclusión citoplás- mico es más granular y de aspecto más basófilo. (22)(34).

Las células que presentan cuerpos de inclusión estan ampliamente disemina- das. Se les ha encontrado en los siguientes lugares: glándulas salivales, riñon, -- hígado, pulmón, cerebro, páncreas, tiroides suprarrenales, tubo digestivo, bazo, - timo, ganglios, linfáticos, paratiroides, hipófisis, testículos, epidídimo, ovario, corazón, musculos, médula ósea, piel y vasos sanguíneos. Cuando estan afectados

pulmones y riñones, se encuentran nefritis por mononucleares en el tejido intersticial. En el hígado, pueden existir focos de necrosis. El cerebro puede presentar lesiones granulomatosas con necrosis y calcificación extensa. El hígado y el bazo son a veces asiento de hemopoyesis extramedular (22, 28).- (34).

El virus es de forma icosaédrica, está formado por un cápside compuesto de 162 capsómeros y un núcleo interno. Algunas de las partículas de virus están rodeadas de una envoltura, y algunos núcleos contienen una subestructura circular. El ácido nucléico parece ser el de ~~des~~ribonucleico (DNA.), según los resultados de las reacciones de tinción y de inhibición de la multiplicación del virus con 5-fluordesoxiuridina. El virus contiene también proteínas y lípidos. El citomegalovirus del hombre es el virus animal más lábil estudiado hasta ahora. Por ejemplo a 37° centígrados, su vida media es aproximadamente 45 minutos y su constante arrhenius es inferior a 23.00 cal/mol entre cero y 44 grados C. (22).

En forma congénita, el virus es transmitido a los infantes hijos de madres portadoras del mismo que son completamente asintomáticas (23). Como en la rubeola los efectos en el feto son más serios mientras la infección sea adquirida más temprano en el embarazo. El citomegalovirus es capaz de cruzar la barrera placentaria y producir morbilidad y mortali-

dad neonatal. La infección es materna, usualmente sub-clínica y ocurre aproximadamente 6% de las mujeres durante el embarazo, pudiendo dar origen a infecciones congénitas en el 1 a 2 % de los recién nacidos. Sin embargo, solamente una minoría de estos recién nacidos, presentan la clásica aguda y fatal citomegalia, con hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica, ictericia, trombocitopenia y daño al sistema nervioso central. Otras veces las manifestaciones clínicas, además de las producidas por el virus mismo, son aquellas de las enfermedades con las cuales se halla asociada, tales como bronconeumonía, bronquitis, croup, tos ferina, síndromes diarreicos etc. (2, 18, 23).

CUADRO CLINICO:

La enfermedad de inclusión citomegálica se puede presentar en dos formas bien manifiestas:

- 1o. Una forma atípica de la enfermedad, su manifestación clínica es leve o no ocurre, generalmente es hallazgo de autopsia.
- 2o. Una forma típica, es la enfermedad generalizada y son casos graves, generalmente mortales. El cuadro clínico se caracteriza por ictericia, hepatoesplenomegalia y erupción petequeal, se ve a menudo en un recién nacido prematuro, unas horas o pocos días después del nacimiento, aparece letargo, trastornos respiratorios y ataques convulsivos. El desenlace fatal, cuando sucede, se presenta a unos días o unas cuantas semanas de vida. En los niños que sobreviven, la-

ictericia puede desaparecer al cabo de dos semanas o durar más de cuatro meses. Los fenómenos hemorrágicos desaparecen pronto. La hepatoesplenomegalia puede aumentar durante los dos a cuatro primeros meses y durar -- mucho tiempo después. No es rara la corioretinitis. (22, 28).

Muchos lactantes y niños afectados presentan secuelas neurológicas gravísimas. Son comunes el retraso mental y los trastornos motores. Hay también otras manifestaciones de lesión cerebral, como espasticidad, -- diplejia, ataques epileptiformes y ceguera.

Esta es la forma típica de la enfermedad que hace pensar en su -- diagnóstico y promueve los medios para su identificación. (22, 28)

Tanto la enfermedad adquirida como la congénita van acompañadas por crónica excreción de virus, por la orina y la saliva, esta excreción persiste por meses, además de la concomitante presencia de anticuerpos en el suero. Después de los cuatro años, la viruria es rara excepto que está presente en el 6% gestantes (18).

En varios estudios se ha tratado de esclarecer la forma como la enfermedad se adquiere intra-útero. Rowe y colaboradores demostraron que el 81% de las personas mayores de 35 años tienen anticuerpos fijadores del complemento para citomegalovirus siendo este un dato positivo similar -

a los obtenidos para el herpes simple. Su hipótesis dice que el citomegalovirus - persiste en el hombre como huésped después de una infección primaria inaparente y su reactivación se produce cuando una serie de condiciones clínicas, afectan al individuo asociándose los síntomas y signos de la infección viral con los de la enfermedad concomitante. (1)

Al principio se pensó que la enfermedad se encontraba exclusivamente en lactantes y que su hallazgo era más frecuente en prematuros, aunque es cierto -- que en éstos el cuadro clínico se presenta con todas sus características; se ha -- demostrado que los citomegalovirus se encuentran en pacientes de todas las -- edades y que constituyen parte de muy variadas entidades nosológicas.

No se conoce una relación directa ante la presencia de la enfermedad por inclusión citomegálica y la edad de gestación, sin embargo se sabe que en los recién nacidos de peso bajo, la infección es más frecuente encontrándose las -- manifestaciones clínicas descritas (38).

HEPATOESPLENOMEGALIA:

La hepatoesplenomegalia es uno de los signos más característicos y más -- constantes presente en la enfermedad de inclusión citomegalia. Indudablemente la infección causa daños en estos tejidos que se traduce en anormalidades de los test de función hepática. Se han reportado entre otros, 8 casos de infección por citomegalovirus en niños por debajo de un año de edad. En siete de estos -

pacientes los niveles de fosfatasa alcalina fueron altos con un promedio de 56 U. King-Amstrong (normal: 3 a 28 u.) . Los hallazgos clínicos más comunes en estos niños fueron : hepatoesplenomegalia, ictericia y anemia hemolítica severa (2, 3, 4). La biópsia hepática fué practicada en seis de los ocho pacientes y el virus fué aislado del material de unas de las biópsias.

En todo estos casos se aisló el virus en la orina. No se obtuvieron cultivos de saliva o heces. Además tres de los pacientes presentaron coriorretinitis e hidrocefalia obstructiva.

ASCITIS, CIRROSIS HEPATICA:

Raramente ocurre ascitis marcada al nacimiento, en ausencia de edema. Baghdassarian (3, 13) reporta tres grandes grupos de anomalías que son responsables 1) anomalías intestinales, especialmente perforación intestinal. 2) obstrucción de la circulación portal 3 -anomalías del tracto urinario bajo. Se describe un caso de ascitis con el cultivo y aislamiento de citomegalovirus por biopsia hepática. Desde los estudios serológicos de Weller, se ha sugerido que una familia de virus humano puede ser la causa de esas manifestaciones clínicas. Quizá gran cantidad de casos con manifestaciones de ascitis fetal enfermedades hepáticas reportadas en la literatura antigua, pudieron haber sido secundarias a infección intra uterina con esta familia de virus. Los casos más graves se acompañan frecuentemente por desórdenes hepáticos como eritroblastosis fetal, atresia biliar in

tra o extra-hepática, galactosemia y quizá un tipo de cirrosis postnecrótica, o transformación del hígado en células gigantes del recién nacido (3, 13).

MICROCEFALIA:

Algunos autores no encontraron relación entre la circunferencia del cráneo y la frecuencia de la enfermedad de inclusión citomegálica en estos pacientes. Otros estudios indican que sí existe daño selectivo; estos últimos basan su afirmación en el hecho de haber encontrado calcificación periventricular en cuatro de los pacientes por ellos estudiados sin significativa enfermedad extraneural. Además, se demostraron anticuerpos para enfermedad citomegálica en los mismos. La calcificación periventricular es característica de esta enfermedad y está asociada con anticuerpos específicos en niños de cinco a doce meses de edad. Basados en el estudio de estos investigadores. Se concluye que el diagnóstico de la enfermedad podría ser considerado en cualquier niño con la circunferencia craneana reducida con o sin la presencia de síntomas extraneurales asociados y con la presencia de anticuerpos fijadores del complemento (2, 14).

Otra de las complicaciones del sistema nervioso central de la enfermedad de inclusión citomegálica es la presencia de hidrocefalia que probablemente es secundaria a obstrucción ventricular (2, 14).

CITOMEGALOVIRUS Y CONVULSIONES:

Un 60% de los síndromes convulsivos, convulsiones masivas que afect

tan a todo el cuerpo del niño con daño severo al cerebro y que se presentan entre los 3 y los 7 meses de edad, son de origen conocido, va ligado a trastornos del período perinatal: anoxia, hipoglicemia, fenilketonuria, o aún antes del nacimiento, argiria, toxoplasmosis, pero en un 40% de este mismo grupo de pacientes, las causas de estas convulsiones permanecen obscuras. Se atribuye que en algunos casos la infección por citomegalovirus puede ser la causa (11, 36).

MONONUCLEOSIS Y CITOMEGALOVIRUS:

La enfermedad por citomegalovirus ha sido encontrada como forma atípica de mononucleosis infecciosa en adultos sanos (8, 33).

El cuadro clínico es una enfermedad febril asociada a una relativa o absoluta linfocitosis en la sangre y presencia de abundantes mononucleares anormales o células "glandular-fever-lide". Las características clínicas difieren de una mononucleosis ordinaria, en que la faringitis exudativa y linfadenopatía están ausentes y la reacción de Paul Bunnell permanece negativa. Un síndrome similar ocurre como una complicación en cirugía a corazón abierto.

Un paciente fué reportado con ictericia como síntoma inicial, el diagnóstico se inclinó hacia hepatitis, sin embargo más tarde los cambios en la sangre fueron los de una típica mononucleosis pero la reacción de Paul Bunnell permaneció negativa. Fué interesante encontrar en este paciente, altos niveles

de anticuerpos para citomegalovirus y en la orina se aislaron los virus para esta misma enfermedad durante esta y 3 meses después.

En un estudio de 7 pacientes que padecían de enfermedad de inclusión citomegálica, durante su primer semana de vida, ninguno tuvo leucocitosis, aunque después de esta edad sí ocurrió intermitentemente un elevado conteo de blancos en varios pacientes. Se encontró absoluta y/o relativa neutropenia en todos los pacientes reportándose formas jóvenes de la serie mieloide. Uno tuvo aumento de la forma linfocítica. La bilirrubina directa estaba marcadamente elevada en 2 de los pacientes con incompatibilidad Rh. y en uno con enfermedad fulminante. Ninguno de ellos presentó coriorretinitis o calcificaciones intracraneales (8, 33).

ENFERMEDADES NEOPLASICAS Y CITOMEGALOVIRUS:

Se encontró que 15 pacientes con leucemia aguda, que fueron estudiados; en 5 de ellos se logró aislar el citomegalovirus por cultivos de orina y esputo; el mismo resultado se obtuvo en 2 de seis pacientes con enfermedad de Hogkin y en 4 de once seleccionados que padecían de otras neoplasias. Se concluyó que un 33 a 36% de pacientes con enfermedades neoplásicas padecen de citomegálica. Todos los cultivos tomados de 17 pacientes en control, resultaron negativos. A 5 pacientes a quienes se les aisló el virus en vida, se les logró practicar estudios post mortem: en 3 de ellos la diseminación de la infección se demostró por la presencia de inclusiones en una variedad de órganos, la alta incidencia en los

pulmones corroboraron los hallazgos de otros autores. Uno de los pacientes presentaba serio daño en los tejidos atribuido a la invasión de citomegalovirus e incluía una ulceración esofágica con necrosis focal, adrenal y hepática y neumonitis difusa (2,3,7).

PERFUSIONES SANGUINEAS Y CITOMEGALOVIRUS.

En 1960 Kreel et. al. reportaron un síndrome de fiebre atípica, linfocitosis, esplenomegalia en pacientes sometidos a circulación extracorporea durante operación a corazón abierto, resultando después de 3 a 6 semanas. Este cuadro clínico-post transfusional fué delineado por Perillie y Glen 1962. Seaman y Starr 1962, Wheeler et al. 1962. Anderson y Larsson 1963, Holwade et al. 1963. Smith 1964, Bastin et. al. 1965. Horton 1966; Reyman 1966; Riemeschneider and Moss 1966, reportaron la incidencia en niños y adultos en el 2 a 11% de los pacientes perfundidos durante la operación.

Los principales signos encontrados fueron: hepatoesplenomegalia, mal estar, rash, eritematoso popular, y menos constante, ictericia, y función hepática anormal. La reacción de Paul Bunnell para anticuerpos heterófilos fué negativa. Seaman y Starr 1962 pensaron que el síndrome podría deberse a la transfusión de sangre fresca, sustancias agregadas a la bomba u oxigenador, o bien a la bomba misma. Kaariainen 1966 y colaboradores descubrieron títulos altos de anticuerpos para citomegalovirus en cuatro pacientes que habiendo sido transfundidos con sangre fresca durante la operación quirúrgica.

En 7 casos reportados con detalle con este síndrome transfusional, se demostró la infección por citomegalovirus por el aumento de títulos de anticuerpos en la sangre. Cinco de los pacientes desarrollaron síntomas y dos no. La fiebre fué en hallazgo más común: los síntomas resultaron con promedio de 8 días después de la operación.

Este mismo síndrome de la enfermedad generalizada, se observa en pacientes adultos que requieren gran cantidad de transfusiones sanguíneas por traumatismos; tales pacientes son débiles y se supone como razones por las que la enfermedad llega a ocurrir, a) que la enfermedad puede ser adquirida en la sangre por virus que se transmiten en ella, b) que las repetidas transfusiones reactivan una infección latente. (16,9,27,37,).

DROGAS INMUNOSUPRESIVAS Y CITOMEGALOVIRUS:

En revisión del material de autopsias de pacientes que murieron después de homotrasplantes Peter Bent Brigham Hospital, 1951, se concluyó que la enfermedad estaba asociada con el tratamiento inmunosupresivo dado en 7 de 10 pacientes renales quienes habían tomado las drogas. De dicho material de autopsias se aisló el virus. En otro estudio se demostró la infección en 8 de 25 pacientes --- (32%) por homotrasplante renal que habían tomado dichas drogas (azathioprine - prednisona, azaserine actinomicin C, en varias combinaciones). La enfermedad se presentó en pacientes que supervivieron uno o más meses. Se encontró gran cantidad de virus en los pulmones, glándulas salivales, páncreas, y riñón tras-

plantado.

La enfermedad por inclusión Citomegalica es una enfermedad común -- cuando estas drogas se han administrado, siendo esta, ocasionalmente la causa de la muerte. Las evidencias, aunque incompletas, sugieren que estas drogas activan los virus latentes. La posibilidad de que la infección sea adquirida de persona a persona parece excluida. (15, 21, 32).

PRESENTACION DE LOS CASOS:

CASO No. 1: Reg. Med. 77351

C. A. D. de sexo masculino, de dos meses de edad, originario y residente en esta capital. El niño fué producto de un parto eutósico simple, pesó al nacer 6 - libras .

Padres sanos, lactancia materna. Vacunaciones BCG al nacer.

Cuatro días previos a su ingreso al hospital el niño dió muestras de estar decaído, con tos seca y espasmódica, rinorrea y dificultad para respirar asociado con fiebre poco intensa.

Al exámen físico, el niño se mostraba decaído, deshidratado, en mal estado general con moderada cianosis peribucal constante. Presentaba además períodos -- cortos de apnéa que se dieron después de la administración de oxígeno y cafeína. -- Pulso central y periférico de 140x', respiraciones de 60 temperatura de 36 grados- c. , peso 7 libras. Hallazgos positivos: Se encontro orofaringe congestionada, respiración ruda y estertores crepitantes escasos en ambas bases pulmonares. Exámenes de laboratorio dieron una hemoglobina de 13 gramos, hematocrito de 40% glóbulos blancos de 6200 con un diferencial normal. Orina y heces dentro de límites normales. Una radiografía de torax reveló infiltración densa del parénquima de ambos -- pulmones de distribución bronconiomónica que obliteraba los contornos normales -- de las ramificaciones arteriales. La infiltración era de tipo multimicrofocal que --

sugería granulía.

El niño estuvo hospitalizado por un período de 27 días inmediatamente después de su ingreso se le administro penicilina cristalina, estimulantes respiratorios y oxigenoterapia. El niño continuo hasta el 20 o. día de hospitalización en que presentó -- alza febril de 38 grados y deshidratación moderada secundaria a diarrea. Esta última se presentó con evacuaciones líquidas, verdes grumosas, sin sangre, en número de 5 al día.

Exámenes de laboratorio efectuados en esta oportunidad revelaron glóbulos rojos 4,610,000; hemoglobina de 13 gramos; globulos blancos 26,350 (segmentados) 74%; cayados, 18%; linfocitos, 5%; monocitos 2%. Orina: mostró albúmina positiva y leucocitos en número de 1 a 2 por campo y células epiteliales en regular cantidad. Intradermo reacción de la tuberculina fué negativa. Un nuevo control radiográfico indicó infiltración bronconeumónica, crónica bilateral. El niño continuó decaído con fiebre diariavespertina e intermitente y las evacuaciones diarreicas previamente descritas. Se le -- administró palmitato de cloromicetina y a los 26 días de su ingreso se le dió remifón y estreptomycin, al 27o. día el niño presento cianosis, tiraje intercostal marcado y se escucharon estertores finos diseminados en ambos campos pulmonares. El niño falleció al día siguiente.

La autopsia No. 1499 reveló un niño en mal estado nutricional con un peso de 6 libras y una talla de 50 cm.; distensión abdominal marcada secundaria a gas en la ca-

vidad peritoneal. Las asas intestinales se hallaban recubierta de adherencias fibrinosas y la cavidad de los epiplones con un contenido aproximadamente de 60 cc. de un material oscuro con aspecto de sangre digerida este proceso fué secundario a una perforación de 0.4cm. de diámetro reciente, en la pared posterior del estomago. Los pulmones presentaron consolidación difusa observándose nódulos de tipo miliar, firmes de color blanquecino distribuidos en las áreas mencionadas previamente en el examen radiológico.

El Corazón, hígado y bazo eran de aspecto normal. El estómago presentaba -- varias ulceraciones agudas, con perforación de una de ellas. El esófago se hallaba erosionado con moderada congestión. Los intestinos delgado y grueso se encontraban dilatados y congestionados observandose además hemorragia y ulceraciones bien definidas, de bordes netos, cortantes y de un diámetro promedio de 1-5mm. El encéfalo excepto por edema y congestión pial era normal. El estudio histológico revelo una neumonía intersticial difusa en ambos pulmones y numerosas inclusiones intranucleares e intracitoplásmicas, típicas de enfermedad de inclusión citomegálica. Se encontraron además, inclusiones semejantes en el hígado, testículo, páncreas, riñon y glándula suprarrenal. En esta última también se observaron focos de necrosis a nivel de las áreas afectadas por las inclusiones intranucleares.

Las ulceraciones descritas en el intestino y estómago mostraron una reacción inflamatoria aguda. En el estómago además se apreciaban numerosos micelios y apare-

mente identificados como pertenecientes a *Candida albicans*.

El diagnóstico final de autopsia en este caso fué: enfermedad de inclusión citomegálica con neumonitis intersticial severa; enterocolitis ulcerosa aguda, difusa; moniliasis de la mucosa esofágica y del estómago; perforación gástrica y peritonitis aguda.

CASO No. 2 : reg. Med. 66382.

Recién nacido prematuro, de sexo masculino, nacido en el hospital Roosevelt de un parto eutócico simple. El niño pesó al nacer 3 libras 7 onzas. Durante los primeros 5 días de vida estuvo aparentemente asintomático. Al quinto día el niño presentó ictericia, con una bilirrubina total de 8.0 mg. x 100 cc. (directa 0.5 mg. e indirecta 1.5 mg.); hemoglobina 10 gramos; el grupo sanguíneo fué 0 Rh positivo. Prueba de Coombs fué negativa la condición general del niño se deterioró progresiva y rápidamente a pesar del tratamiento instituido a base de antibióticos, plasmas, transfusiones y soluciones electrolíticas. Después de un episodio de insuficiencia respiratoria y una epistaxis de 3c.c. el niño falleció a los 20 días de edad.

Autopsia No. H.R. 1174 reveló un niño prematuro, de libras cuatro onzas y una talla de 1 cm. el abdomen se hallaba distendido secundariamente debido a la dilatación de las asas intestinales. Las costillas eran prominentes. Las fosas nasales se hallaban manchadas de sangre. El pulmón derecho presentaba congestión difusa y pocos de consolidación pardo ojizo confluentes. El pulmón izquierdo mostraba iguales características que el derecho aun-

que menos severas. Las porciones ariadas del parénquima pulmonar estaban localizadas únicamente al borde anterior del lóbulo superior de ambos pulmones, otros órganos eran de aspecto normal para la edad de gestación actual de este paciente. desde el punto de vista histológico se observó una neumonía intersticial difusa con áreas ^{de} atelectasia congestión y edema, y focos hemorrágicos intralveolares e intra-bronquiales en ambos pulmones en algunas de las hebras que cubrían los alveolos pulmonares y los conductos bronquiales se observaron además células grandes, gigantes y en su interior inclusiones basófilas intranucleares. Hígado presentaba cambio grasiento ligero, foco de eritropoyesis intra medular, trombos biliares intracanales depósito de pigmento intracelular. Además se encontraron en algunas células inclusiones intranucleares similares a las pulmonares. En la corteza suprarrenal y testículo, se observaron focos en los cuales las células presentaban inclusiones intranucleares. Los exámenes de los otros órganos fueron negativos.

Diagnóstico final de este caso fué: recién nacido prematuro; enfermedad sistémica de inclusión citomegálica neumonitis intersticial y hemorragia pulmonar.

CASO No. 3: Reg. Med: 99973.

A.B.P.C. paciente de un año siete meses de edad, de sexo femenino, originaria de Escuintla y residente en esta ciudad refiere la madre del paciente que un mes antes el niño principió con picos febriles, seguido de evacuaciones diarreas líquidas, de color amarillo en número de 3 a 4 al día, las cuales se dieron en

en termino de 3 días con tratamiento antiarréico, días después aparecio edema de miembros inferiores el cual se centralizo posteriormente. Antecedentes personales: alimentación previa era insuficiente. Tuvo tos ferina y probablemente paludismo.

Al exámen físico la niña presentaba anasarca, el peso era de 11 libras el pelo escaso, facilmente desprendible, la piel con lesiones pelagroides y las mucosas estaban pálidas. Presentaba además queilosis comisural y se escucharon estertores sub-crepitantes en la base pulmonar izquierda. Los exámenes de laboratorio a su ingreso mostraron una leucocitosis moderada de 15000 con diferencial de (segmentados 53%; linfocitos 27%; monocitos 4%; Eosinófilos 5%; basófilos 1%; mielocitos 1%); Hemoglobina de 4.2 gramos; hematocrito de 20% posteriormente la leucocitosis fué de 41,566 con predominancia de linfocitos, Exámen de plaquetas revelaron 64,000. La orina fué normal. Las heces revelaron uncinaria y tricocéfalos + La niña falleció a los 17 días de hospitalización.

Autopsia H.R. 2204 reveló una niña desnutrida, de 64 cm. de talla y on-- de libras de peso. Exámen de cavidades fué negativo; los pulmones excepto por edema ligero, eran de adpecto normal. El hígado estaba ligeramente aumentado de tamaño y pálido y el bazo pequeño y fibrosado. Uncinarias y tricocefalos se encontraban en el intestino delgado y colon respectivamente todos los demás órganos eran de aspecto normal. El estudio histológico mostró al nivel del pulmón un infiltrado mononuclear intersticial muchas de las hebras arbolares y bronquiales estaban hiperplás

ticas, aumentadas de tamaño con inclusiones intranucleares. Las glándulas suprarrenales presentaban pequeños focos de necrosis en la cortical en algunas células se observaron cuerpos de inclusión citomegálica. Hiperplasia marcada de las hebras del sistema retículo endotelial se encontró en los ganglios linfáticos. Los otros órganos eran normales.

El diagnóstico final de este caso fué el de desnutrición (síndrome diarreico): Enfermedad citomegálica sistémica con envolvimiento de pulmón adrenales y ganglios linfáticos mesentéricos; e hiperplasia moderada de la médula ósea y tricocefaliasis y uncinarias.

Caso No. 4. Reg. Med. 116582

P.Z.T. de un niño de 14 días de edad, de sexo masculino, originario y residente en esta Capital. Ingresa al hospital con historia de diarrea de un mes de evolución y 15 días de tos y fiebre. Al exámen físico el niño pesó 13.3 libras. El pulso central periférico de 104x = respiraciones 36; temperatura 39.2, niño desnutrido, polipneico con disnea de tipo respiratorio facies abotada; conjuntivas pálidas y respiración ruda bilateral, el abdomen era globuloso, y los miembros inferiores mostraban edema discreto. Los exámenes de laboratorio a su ingreso, revelaron una hemoglobina de 14.4 grs.; hematocrito de 47% y glóbulos blancos de 98000 (segmentados 54%; linfocitos 38%; cayados 7%; y juvenil 1%). El paciente estuvo hospitalizado por un término de 7 días durante este lapso de tiempo, el cuadro respiratorio se em-

peoró, presentando tos seca constante tiraje y aleteo nasal, se escucharon estertores húmedos en ambas bases pulmonares. El niño presentó además fiebre remitente cada 48 horas con alzas hasta de 39 grados centígrados. El niño fué tratado con antibióticos, soluciones salinas intravenosas y transfusiones de sagre.

La autopsia No. H.R. 2387, reveló un niño con desnutrición tipo marasmático de 14 libras de peso y 64 cm. de talla, las cavidades pleurales y abdominales eran normales. Corazón mostró dilatación de la aurícula y ventrículo derechos. La válvula pulmonar presentaba el cono moderadamente dilatado y prominente. Los pulmones eran enfisematosos; al corte se observaron áreas focales de bronconeumonía en el lóbulo superior, y confluentes en el lóbulo inferior. El resto del parénquima pulmonar, turgente, con ligero aumento de la trama fibrosa. Los bronquios mostraron un exudado mucopurulento con bronquiectasias cilíndricas moderadas en las ramas inferiores. El hígado mostraba signos de congestión pasiva crónica. El bazo mostraba ligera fibrosis del parénquima. El esófago, estómago, intestino y el aparato génito uri--nario y sistema nervioso central, eran de aspecto normal.

El estudio histológico en esta caso reveló una bronconeumonía difusa, confluyente severa con áreas de necrosis. En el tejido intersticial se observó una reacción inflamatoria mononuclear. Muchas de las hebras de los alveó-

los estaban hiperplasiadas mostrando grandes inclusiones basófilas intranucleares de bordes regularmente definidos, rodeados de un halo claro, produciendo desplazamiento de la cromatina nuclear y del nucleolo hacia la periferia. Los -- bronquios presentaban dilatación y reacción inflamatoria aguda de la pared.

Similares inclusiones intranucleares fueron observadas en algunas célu--las hepáticas y en algunas células de la corteza adrenal. En esta última asociadas con las inclusiones se encontraron pequeños focos de necrosis, asociados con infiltrados polimorfonuclear. El hígado presentó además metamorfosis grasa de gota fina de distribución peritoneal y aumento de los leucocitos dentro de los sinousoides. El páncreas mostró atrofia acinar. El corazón, riñones, encéfalo, tiroides, paratiroides, testículo, músculo estriado, colon e intestino delgado -- eran normales. El diagnóstico final de autopsia fué: Enfermedad de inclusión citomegálica sistémica con envolvimiento de pulmón, adrenal e hígado. Desnutrición. Bronconeumonía confluyente severa bilateral; bronquiectasias difusas. Enfisema intersticial, difuso hipertrofia y dilatación del corazón derecho; sin--drome diarréico y congestión pasiva generalizada.

Caso No. 5: Reg. Med. 10961.

M.D.E. Paciente de un mes 11 días de edad. de sexo femenino, producido de un embarazo en el curso de la 35 semana, por altura uterina, nacido de -- un parto eutócico simple, pesó al nacer 5.2 libras.

A las doce horas de nacida, la niña desarrollo ictericia moderada y e
patoesplenomegalia fué detectada en el exámen físico. Las pruebas de labo
ratorio en esta oportunidad, revelaron una hemoglobina de 19.5 gr. hemato
crito 75% reticulocitos 5% bilirrubina total de 18.5 mg. (directa 9.2 gr. e in
directa de 9.3 mg.).

En grupo sanguíneo fue ORh positivo. Prueba de Combs. Fué negativa.
Durante los dos primeros días de edad, la ictericia se acentuó tanto clínica--
mente como desde el punto de vista de exámenes de laboratorio. En esta opor
tunidad la bilirrubina directa fué de 21.2 mg. y la indirecta de 10.6. mg. -
En los 15 días siguientes, se observó mejoría clínica y la ictericia disminuyó -
ligeramente; (bilirrubina directa, 16.5 mg. e indirecta de 10 mg.) nuevos e-
xámenes de laboratorio en esta oportunidad revelaron glóbulos blancos de ---
19000; hemoglobina 11.4 g. hematocrito 38%. Debido a persistencia de ic--
tericia y a la esplenomegalia, se trataron de descartar en esta oportunidad o--
tras condiciones clínicas que producen este tipo de síntomas y signos en el re--
cién-nacido. Prueba de cardiolipina (VDRL) fue negativa.

Exámenes radiográficos de cráneo y tórax en esa oportunidad eran nor-
males.

Durante su estancia hospitalaria esta paciente no presentó fiebre; y --
persistió la hepato y esplenomegalia. El tratamiento fué a base de cloranfeni
col y soluciones salinas y mixtan intravenosas.

Dos días previos a su muerte, la niña presentó disnea moderada cianosis pe
ribucal, aleteo nasal, tiraje intercostal, y estertores subcrepitantes y respiración
ruda, las cuales persistieron hasta el momento de su muerte.

La autopsia No. H.R. 2307, reveló una niña prematura de 4.3 libras de -
peso y 47 cm. de talla, piel pálida y cavidades normales. Los pulmones de co-
lor pardo rojizo oscuro, densos, mal alineados, congestionados y edematosos. -
El hígado pardo rojizo verdoso, de consistencia firme en estructura lobulillar ma
nifiesta, el bazo ligeramente aumentado de tamaño, con la cápsula tensa, mos-
tró al corte, fibrosis moderada. Los riñones eran pardo rojizos, observándose en
la superficie externa, un punteado fino y blanquecino. El corazón, sistema gas-
trointestinal, tiroides, adrenales y genitales normales.

El cerebro era pequeño, con congestión pial. Al corte seriado axcepto por
agenesia del septum pelucidum y epididinitis granulosa ligera, era normal. El
bulbo la protuberancia y cerebelo, dentro de límites normales.

El estudio histológico señaló la presencia de membranas hialinas, recubrien
do el alveolo y una exudada celular predominantemente mononuclear dentro de
los mismos, así como marcada congestión con ligero infiltrado celular intersti--
cial el hígado mostró múltiples áreas de infiltrado intersticial de células mono-
nucleares abundante pigmento biliar intracelular, al igual que células hepáticas
multinucleares. Evidencia de degeneración celular estaba presente.

El bazo presentaba congestión de la pulpa roja y escasos focos de eritropo-

yesis extra medular. En el riñón se observaron áreas focales de necrosis de los túbulos contorneados proximales, cuya luz se encontró llena de una sustancia acidófila de aspecto granuloso. Hubo además un infiltrado intersticial pleomórfico de células predominantemente mononucleares. Algunas de las obras de los túbulos contorneados proximales presentaban inclusiones intranucleares y citomegalia. Inclusiones intranucleares también fueron observados en células de la corteza adrenal, en algunas células de los folículos primordiales del ovario y en algunas células foliculares del tiroides. Las glándulas paratiroides se encontraron normales, sección de la protuberancia, cerebelo y corteza cerebral mostraron intranucleares en algunas de las células. Los nucleos grises.

Asociado en este hallazgo se encontró reacción pial de aspecto micro nodular. El corazón músculo esquelético y páncreas parecían normales.

El diagnóstico final en este caso, fué el de recién nacido prematuro enfermedad de inclusión citomegálica con envolvimiento del riñón, ovario adrenal, tiroides, y sistema nervioso central; hepatitis intersticial, neumonía intersticial atípica difusa, severa.

Caso No. 6: Reg. Med. 136089.

M.A.R.G. Paciente de un año dos meses de edad, de sexo masculino, originario y residente en esta capital; ingresa con historia de diarrea, -

fiebre, crisis de tos quintosa y convulsiones generalizadas. Al examen físico, la temperatura fue de 37.4° C. y su peso de 13 libras. Niño inconciente, con contracciones intermitentes en la lengua y en los dedos de las cuatro extremidades. Los miembros permanecieron flácidos. Las pupilas estaban dilatadas, el fondo de ojo fué negativo. La respiración era superficial y se escucharon a la auscultación, estertores crepitantes bilaterales. Corazón normal. Panículo adiposo a nivel del abdomen estaba fundido, el hígado palpable a dos cm. por debajo del borde costal. El examen neurológico reveló reflejos tendinosos disminuidos. Exámenes de laboratorio a su ingreso revelaron una leucocitosis de 58000 (93% segmentados). Hemoglobina 7.4 gr. hematocrito 26%, glóbulos blancos 10300 (segmentados 83%, linfocitos 16%, mielocitos 1%). Policromatofilia, anisocitosis y poicrocitosis. Examen de líquido cefalorraquídeo 2 células por mm³. Bacterioscopía negativa; proteínas de 56 mg%, glucosa 44 mg%; cloruro de 134 mg%. Examen de orina y de heces fué negativo.

Una radiografía de tórax, reveló infiltración bronconeumónica del parénquima de ambos pulmones, asociado a agrandamiento de los ganglios peribronquiales. La impresión fué de infiltración bronconeumónica crónica.

Durante su estancia hospitalaria, la actitud del niño era indiferente, permanecía estático, con una temperatura de 37.8° C., aleteo nasal y tiraje intercostal y subcostal marcado. Se observó edema blando y depresible en la re-

gión témporo parietal izquierda. La mirada fija y desviada, con midriasis simétrica, bilateral y rigidez de nuca. A la percusión presentaba su matidez en la base pulmonar izquierda y a la auscultación, estertores diseminados en ambos campos pulmones.

Había además edema del escroto y del prepucio. Los miembros superiores se encontraban en flexión de dedo sobre la mano y extensión de antebrazo y brazo; los miembros inferiores en extensión; flácidos, con reflejos abolidos. El niño falleció a los 13 días después de su ingreso.

Autopsia No. H.R. Reg. Med. 2742. Reveló un niño de 16.4 libras de peso y 68 cm. de talla, la piel era pálida, con el pelo escaso y fácilmente desprendible. Las cavidades eran normales. Los pulmones presentaban áreas de consolidación neumónica, pardo rojiza, prominentes en los segmentos posteriores, así como en la casi totalidad del lóbulo derecho. Además múltiples nódulos blancos amarillentos de 0.5 cm. de diámetro de distribución peribronquial diseminados en el resto del parénquima pulmonar viable. El hígado tenía cambio grasiento moderado. El corazón, bazo, páncreas, estómago, encéfalo y genito urinario de aspecto normal. La mucosa del intestino delgado y colon estaba pálida y edematosa.

El estudio histológico reveló un proceso bronconeumónico severo, -- con áreas de necrosis y células hipertróficas con cuerpos de inclusión citome-

g lica.

El hígado mostraba cambio grasiento difuso de gota gruesa en el ri n n -- se observaron en algunos tubulis contorneados proximales, células hipertrofiadas con inclusiones citomegálicas.

Similares inclusiones fueron halladas en la corteza adrenal asociadas con focos de necrosis. El corazón, bazo, páncreas, testículos, tiroides y músculo estriado y encéfalo, no mostraron alteraciones microscópicas.

El diagnóstico final en este caso, fué de enfermedad de inclusión citomegálica, sistémica, con envolvimiento del pulmón, desnutrición no clasificable, cambio grasiento en el hígado y microabscesos en la corteza suprarrenal.

Los dos casos siguientes, son formas de enfermedad de inclusión citomegálica, en las cuales no existía una sintomatología previa que indicara o hiciera sospechar la presencia de dicha enfermedad. Estos tres casos representan formas asintomáticas de la enfermedad y se describen a continuación:

Caso No. 7: Reg. Med. 161719.

H.D.N.O. Niña de un mes y 22 días de nacida, prematura por peso, nacida en el Hospital Roosevelt, de madre cuyos antecedentes obstétricos y personales se desconoce.

La niña fué transferida al departamento de cirugía pediátrica por presentar una masa que ocupa las regiones cervical y supraclavicular desde el naci-

miento. La masa es depresible, blanda y no dolorosa. Además se observa incisión baja del pabellón de las orejas. En esta oportunidad se hizo el diagnóstico de un quiste del cuello, el cual drenó espontáneamente. Posteriormente dicho hidrome se infectó habiéndose identificado neumococo en cultivos posteriores. El proceso infeccioso se acompañó de irritación de la médula ósea con leucocitos y desviación de la forma leucocitaria hacia la izquierda, con el apareamiento de forma inmadura de la serie blanca y roja, asociada con trombocitopenia.

Este cuadro hematológico fué catalogado como una leucoeritroblastosis secundaria al proceso infeccioso.

Exámenes de laboratorio practicado en esta oportunidad, revelaron una hemoglobina de 11.2 gramos, hematocrito de 35%, un recuento de glóbulos blancos de 20,000 con un diferencial de segmentos 48, eosinófilos 7, mielocitos 16 juveniles 12, cayados 9 y linfocitos 6.

Exámenes posteriores indicaron una mejoría hematológica, exámenes de orina normal. La niña fué tratada con penicilina cristalina.

Autopsia No. H.R. reveló una niña prematura de 1850 gramos de peso y 47 cm. de talla. El examen externo reveló una masa dura, fija, a la piel, de 5 x 3 cm. localizada a la región surpaclavicular derecha que descendía sobre la parte superior de la cavidad pleural del mismo lado. Y en con-

tacto con la faringe y la traquea hasta nivel del tercio de la traquea. En examen macroscópico de los pulmones reveló múltiples áreas de consolidación -- bronconeumónica pardo rojiza de 2 cm. de diametro localizadas a nivel del lóbulo inferior izquierdo y del lóbulo superior y medio derechos. El resto del parénquima pulmonar de aspecto normal. El examen del corazón, hígado, bazo, páncreas, tubo gastro intestinal adrenales, sistema génito urinario y sistema nervioso central de aspecto normal. Desde el punto de vista histológico la masa presente en el cuello (cortes) mostraron múltiples cavidades recubiertas de células endoteliales aplanadas con una pared compuesta de tejido fibroso en la cual se observan varios agregados nodulares de linfocitos, algunos de ellos con formación de centros germinales. En los pulmones se observó un proceso bronconeumónico.

El corazón, páncreas, tiroides y ovario normales. Focos de eritropoyesis extramedular fueron encontradas en el hígado y en el riñón.

En este último había algunos túbulos contorneados proximales hipetrofia -- de algunas de las células tubulares con inclusiones citomegálicas intranucleares.

No había evidencia de necrosis o de inflamación aguda o crónica. El diagnóstico final en este caso, fué de premadurez linfangioma quístico del cuello infectado, absceso cervical secundario; bronconeumonía, inclusiones citomegálicas en riñón hematopoyesis extramedular.

Caso No. 8: Reg. Med. 194593.

W.O.A.M. de cuatro meses de edad, de sexo masculino, originario y residente en esta capital, ingresa con historia de 8 días de tos, catarro y hervor de pecho. Un mes antes de su ingreso presentó un cuadro de infección respiratoria similar, haciéndosele en esta oportunidad un diagnóstico de bronquiolitis. Antecedentes personales. Es el segundo hijo de padres sanos.

El niño pesó al nacer 12 libras y 11 onzas, presentó forunculosis a los 6 días de nacido, siendo tratado con penicilina procaína.

Al examen físico el paciente bien nutrido, activo irritable, con un peso de 16 libras. Temperatura de 39 grados C. presente aleteo nasal, tiraje intercostal y congestión nasal.

A la auscultación se escucharon respiración ruda bilateral. El niño fallece a las 24 horas de haber sido hospitalizado, con cuadro de insuficiencia cardiorrespiratoria.

Exámenes de laboratorio practicados durante su corta estancia hospitalaria, revelaron una hemoglobina de 12.8 gramos, hematocrito de 38% y glóbulos blancos de 7700 (segmentados 58%, linfocitos 40%, monocitos 2%). El examen de heces fué negativo, el niño fue tratado con penicilina cristalina, estreptomycin y lanicor.

Autopsia No. H.R. 4225, revelón un niño en buen estado nutricional.

Exámen externo de cavidades normales. Como datos positivos se encontraron pulmones de superficie pleural lisa, con adherencias fibrosas interlobares ligeras. Al corte el parénquima se halló consolidado, de color violáceo. Las áreas de consolidación estaban distribuidas a nivel del hilio pulmonar y bases del pulmón izquierdo. Corazón, hígado, bazo, pancreas, tubo gastro intestinal, adrenales, aparato génito urinario y sistema nervioso central macroscópicamente de aspecto normal. Al examen histológico se encontró un proceso de tipo bronconeumónico en las áreas de consolidación arriba mencionadas. En secciones de glándula submaxilar se encontraron inclusiones intranucleares en algunas de las células de los túbulos excretores secundarios, necrosis o reacción inflamatoria a este nivel no estaba presente.

El diagnóstico final en este caso fué de una bronconeumonía bilateral, atelectasia focal; enfisema pulmonar; infartos renales de ácido úrico e inclusiones citomegálicas en la glándula salival.

COMENTARIO:

Como señalan las historias correspondientes, todos los niños eran de dos años, siendo el mayor de 1 año 7 meses de edad; y el menor de 20 días. De acuerdo con la historia clínica y los hallazgos anatomopatológicos, la enfermedad de inclusión citomegálica en nuestros casos, pueden dividirse en tres grupos: el -

primer grupo está constituido por tres niños, en los cuales la enfermedad se --
manifestó clínicamente en el período neonatal indicando que la infección --
probablemente se adquirió en útero. Estos tuvieron como denominador común
el hecho de ser prematuros, presentar ictericia de síntomas respiratorios. En
el segundo grupo dos niños, cuya edad oscila entre los tres meses y un año. --
A este grupo pertenecen los casos con examen de rutina de las glándulas saliva
res submaxilares. El tercer grupo está representado por niños mayores de un
año de edad, sugiriendo la posibilidad de una infección congénita latente o --
de una infección adquirida. En general, no existe un cuadro clínico especí
fico y las manifestaciones clínicas son bastante pleomórficas. En dos de nues
tros casos, la manifestación predominante fué ictericia, en cinco casos fue
ron cuadros clínicos anatomopatológicos de desnutrición asociados con infec
ción respiratoria; y por último un caso de un niño prematuro con un linfángio
ma quístico del cuello, secundariamente infectado.

Cuando se practicó el exámen radiológico, pudo observarse un proce
so de infiltración pulmonar no específico, tal como ocurrió en los casos nú
mero 3 y 6. La fiebre, relativamente moderada, constante en todos los ni
ños que presentaron manifestaciones respiratorias. En tres niños se observó,
disnea de grado variable. Uno de los niños del presente estudio (caso No. --
6), con manifestaciones primarias de tipo respiratorio, presentó además al

final, convulsiones, con rigidez de la nuca, disminución de los reflejos tendino
sos, midriasis y mirada fija y desviada. El examen de líquido cefalorraquídeo,
fué normal, y en las secciones estudiadas en el momento de practicar la autóps
sia no se encontró lesión cerebral ni cuerpo de inclusión citomegálica. Los exá
menes de laboratorio efectuados en este grupo de pacientes se ilustran en el --
cuadro No. 1 (Ver Cuadro No. 1). Como puede observarse, dos de los enfermos
padecían de anemia grave de 4.2 y 7.4 gr. de hemoglobina, ambos eran niños --
desnutridos, uno de ellos con infección por uncinaria. Otros dos pacientes no re
velaron anemia. En los casos 2 y 5 con ictericia, se observó anemia ligera de --
10 y 11.5 gramos de hemoglobina, respectivamente, no obstante, el último te
nía una franca hemoconcentración inicial, secundaria a deshidratación, puesto
que la hemoconcentración desapareció. Dicha anemia era aparen
temente de tipo hemolítico, en vista de que en la sangre periférica se encontra
ron abundantes células rojas inmaduras y reticulocitos de 5 a 15%. Ambos niños
la bilirrubina se presentó elevada, en uno a expensas de la bilirrubina directa y
en el otro a partir de las dos. La prueba de Coombs fué negativa en los dos ca
sos, hecho que descarta la posibilidad de reacción inmunológica. Por lo general
se apreció una leucocitosis moderada de alrededor de 25,000, aunque en los ca
sos con sintomatología respiratoria ésta fué mucho más severa y en dos de ellos
los valores fueron hasta de 58000 y 98000. Recuento diferencial reveló neutro

filia con desviación franca a la izquierda. Los dos pacientes con ictericia -- presentaron eritroblastosis. En examen de orina fué negativo, salvo en el -- primer caso en que había albuminuria ligera. Solamente en uno de los enfermos (Caso No. 5), se investigó en el sedimento urinario la presencia de inclusión citomegálica en las hebras de escamación. El resultado fué negativo a pesar de que el estudio histológico del riñón reveló francas lesiones de citomegalia en los tubulis renales.

HALLAZGOS DE LABORATORIO EN OCHO NIÑOS CON ENFERMEDAD DE INCLUSIÓN CITOMEGALICA.

CASOS:	No. 1.	No. 2.	No. 3.	No. 4.	No. 5.	No. 6.	No. 7.	No. 8.
Hemoglobina -- (g. %).	13	10	4.2	14.4	1-19.5 2-11.5	7.4	11.2	12.8
Hematocrito (%)	40	37	20	47	1-75.	26.	35.	38%
Glóbulos Blancos:	1- 6200 2- 26300	18000	1-15000 2-41500	98000	2-38 19000	1- 58000 2- 10300	20000	7700
Recuento Diferencial:	1- Desv. iz. 2- neutrofia y desv. Iz.	Eritro-- blastosis	1- Desv. Iz. 2- Desv. der.	Neutro- filia.	Eritroblas- tosis.	1- Neutrof 2- Neutrof	Neutrof.	Neutrof.
Plaquetas:	---	---	64,000	---	---	---	---	---
Reticulocitos	---	---	---	---	5-15	---	---	---
Bilirubinas -- (mg/100 ml.	---	Direc 0.5 Ind. 7.5	---	---	1- Dir. 9.2 ind. 9.3 2- Dir 21.2 ind. 10.6	---	---	---
Coombs	---	Negat.	---	---	Negat.	---	---	---
L. C. R.	---	---	---	---	---	Normal	---	---
Orina:	Albumina	Nl.	Nl.	Nl.	Sediment. Neg. Cuerp. de incl.	Nl.	--	---
Heces:	Neg.	Uncinaria		Neg.	Neg.	neg.	neg.	neg.

D I G A N O S T I C O :

Una historia bien tomada y los signos clínicos encontrados al examen de un paciente, son indudablemente la motivación para promover la búsqueda de una enfermedad. En esta entidad resulta difícil, sobre todo cuando ésta se presenta en tan variada forma; pero aún así se pueden señalar signos -- más o menos constantes: hepatoesplenomegalia, ictericia, microcefalia, -- calcificaciones cerebrales, trastornos del sistema nervioso central. Otros -- son menos comunes: herpes simple, trastornos hemorrágicos, petequias, coriorenitis. Otras veces la infección citomegálica adopta quizá, o bien --- constituye parte de síndrome o entidades nosológicas determinadas: Gastroenterocolitis aguda, bronconeumonía, cuadros convulsivos, septicemias, hepatitis, atresia biliar extra o intra hepática, leucemia, mononucleosis. Frecuentemente la infección está asociada con enfermedades debilitantes o sistémicas crónicas, neoplasias, perfundidos con sangre, repetidamente o postoperados con circulación extracorporea o trasplante de órganos y en pacientes sometidos a terapia inmunosupresiva.

El diagnóstico de certeza se hace por los siguientes métodos: 1.) Examen del sedimento urinario contenido gástrico o saliva, buscando los característicos cuerpos de inclusión en las células de descamación. Se practica un frote con este sedimento y se tiñe con la técnica de Papanicolao, Feulgeni o -

Hematoxilina eosina. Hay que tener presente que las células a investigar se deterioran rápidamente debiendo usar secreciones recientes, la excreción de células patológicas puede ser intermitente por lo que unas muestras son negativas.

- 2.) Estudio histopatológico por biopsia en busca de esos cuerpos de inclusión.
- 3.) Identificación del virus en el cultivo de tejidos inoculados con orina o con muestras históricas infectadas: biopsia de hígado, tejido adenoidal, humor acuoso.
- 4.) Test de fijación del complemento identificando los anticuerpos para la enfermedad. Rowe y colaboradores demostraron que el cultivo de material infectado por el virus, podría ser usado como antígeno de fijación del complemento. (Destrucción, trituración de estas células y preparación de suspensiones a diferentes títulos). El uso de éstos antígenos en niños a quienes se les aisló el virus, demostró una evidente correlación positiva. Títulos de anticuerpos de 1:8 en un niño de 6 a 12 meses de edad, indica una infección congénita pero no siempre está asociada con síntomas de la enfermedad (14).

(Ver Microfotografías)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Debe hacerse con las siguientes enfermedades:

Toxoplasmosis Congénita:

El cuadro clínico de la toxoplasmosis es notablemente parecido al de la enfermedad por citomegalovirus generalizada, en ambos casos hay frecuentemente ictericia, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis, calcificaciones cerebrales, retraso psicomotor, así como microcefalia. El diagnóstico de la toxoplasmosis se establece por el aislamiento del organismo en el líquido cefalorraquídeo, médula osea, o distintos tejidos o bien por pruebas serológicas (método o con colorante). El pronóstico de la forma infantil es malo.

La toxoplasmosis es enfermedad poco común del sistema nervioso central cuyo agente causal es el *Toxoplasma gondi*.

Eritroblastosis Fetal:

O enfermedad hemolítica del recién nacido, ocurre en la gestación de un feto con factor Rh positivo en una madre con factor Rh negativo, (11% de todos los embarazos), sin embargo, es necesario que la mujer produzca aglutinas anti-Rh y que la inmunización se produzca lentamente.

En esta enfermedad la ictericia con púrpura y el letargo del lactante, se acompañan de una prueba de Coombs positiva. La actividad de trans-



Microfotografía No. 1. -

Sección de glándula sub maxilar a nivel de algunas de las Células de los túbulos intercalares. Se observan inclusiones intranucleares. (Caso No. 2.)



Microfotografía No. 2.

La misma sección vista a mayor aumento. Caso # 2. -

minasa del suero (SGOT) es alta en la hepatitis por citomegalovirus y normal - en eritroblastosis fetal.

Herpes Simple Generalizado:

Es una enfermedad aguda, a veces crónica causada por virus dermatrópico y neurotrópico. La transmisión es probablemente por contacto directo a través de lesiones cutáneas o bucales. La infección primaria puede manifestarse como gingivomastitis, vulvovaginitis, queratoconjuntivitis, meningoencefalitis, rinitis, dactilitis eczema hepático o como enfermedad severa generalizada del recién nacido. Es raro encontrar calcificaciones cerebrales, se necesita aislar el virus y realizar estudios serológicos para confirmar el diagnóstico - de infección por virus del herpes simple.

Septicemia del Recien-nacido:

Las infecciones hematógenas del recién-nacido, pueden manifestarse en diversas formas. En todos los padecimientos de causa obscura, será preciso -- tener en cuenta esta posibilidad, se debe practicar siempre un hemocultivo. Sultivos de sangre umbilical pueden resultar positivos, debido a organismos -- que se encuentran en el ombligo. La infección puede llegar al torrente sanguíneo a través de la piel, las mucosas y el ombligo o extenderse por esta vía a una viscera cualquiera, puede presentarse en el período prenatal, perineal o en la fase de recién nacido, y puede ser ocasionada por cualquier microor-

ganismo patógeno, generalmente empieza después del tercer día o presentarse al nacimiento. Los signos más comunes suelen ser: anorexia, incapacidad para ganar peso, letargia, intranquilidad, fiebre, vómitos, diarrea, convulsiones. Y los signos: hepatoesplenomegalia, ictericia, hemorrágias y meningitis.

Sífilis Congénita:

Se transmite por inoculación directa a la sangre, a través de la placenta durante la segunda mitad del embarazo. Si la infección materna es reciente, el producto de la concepción casi siempre está afectado. Mientras mayor es el intervalo entre la infección materna y el nacimiento, mayor será la posibilidad de que el niño se encuentre libre de la enfermedad. Los signos aparecen antes de la sexta semana de edad: el primer síntoma es rinitis rinorrea mucopurulenta con huellas de sangre. Erupción cutánea, anemia, osteocondritis y/o periostitis, fracturas patológicas, hepatomegalia, esplenomegalia, ecitericia marcada, y coriorretinitis. En la forma tardía de la infección, los signos pueden aparecer después del 3er. mes.

El diagnóstico diferencial se puede hacer aislando el treponema pallidum pruebas serológicas, y radiológicamente comprobando la osteitis luética.

TRATAMIENTO.

Sin que pueda apreciarse efecto beneficioso alguno en el tratamiento de la enfermedad por inclusión citomegálica, se han usado: los antibióticos, la gamma globulina, los corticoesteroides y las transfusiones sanguíneas. Actualmente hay en la literatura científica (5), reportes del uso de nuevas drogas que ofrecen nuevas esperanzas para los pacientes que padecen la enfermedad.

Fluoro-2doxyuridine (FURD), Floxuridine.

Los efectos antivirales del floxuridine han sido demostrados. Previene la infección por citomegalovirus en tejidos de tejido infectados.

La terapia con floxuridine ofrece mejoría en los pacientes que padecen la enfermedad: de cinco niños con leucemia aguda, en 2 se aisló el virus en el esputo, en los 3 restantes, este hallazgo fué negativo, pero tenían las manifestaciones clínicas de la enfermedad por citomegalovirus. En ninguno se obtuvo -- mejoría mientras recibieron tratamiento con antibióticos, el cuadro empeoró -- con fiebre alta, tos, polipnea y signos evidentes de neumonitis demostrada radiológicamente. Sin embargo al iniciar el tratamiento con floxuridine, franca -- mejoría se observó en todos ellos, el concomitante uso de prednisolona acortó el curso de la infección viral (33).

5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU), Idoxuridine.

Se reporta un caso en el cual se dió un total de 600 mg. de idoxuridine --

por Kg. de peso intravenosamente al 0.5% de solución glucosada, 200 mg. el primer día y 100 mg. diarios los días siguientes. Aunque el tratamiento de este citomegalovirus congénito no fué considerado un éxito, fué un seguro adelanto en la terapia del mismo. Se trata de un recién nacido, hijo de padres sanos que pesó 3.7 kg. al nacer. A la edad de 7 semanas fué referido por su médico por presentar cráneo relativamente pequeño para su edad. (33.6 cm.), se mostraba irritable, no sonreía. Rx. de cráneo demostró calcificaciones, títulos altos de anticuerpos para la enfermedad por citomegalovirus, se encontraron en la madre e hijo, y en la orina se aislaron virus. Desde el inicio del tratamiento se vió luego la mejoría. A las 22 semanas de edad, la niña ya sonreía, tomaba objetos, se mostraba menos irritable, los padres de la criatura notaron el progreso. A los 10 meses de edad se notó progreso psicomotor, aunque la circunferencia del cráneo había aumentado solamente 3.8 cm.. Disminuyó la excreción de virus por la orina. (5)

En el enunciado de la enfermedad por inclusión citomegálica se podía leer: Enfermedad grave, mortal de pronóstico reservado, sin tratamiento específico, sin embargo, hay nuevas esperanzas: indudablemente el hallazgo post mortem primero, y el diagnóstico clínico de la enfermedad después, nació como resultado obligado de la dedicación y acuciosidad que los estudiosos le dedicaron. A la evolución progresiva de los métodos, procedimientos y maquinaria científica que ofrecen ya, el apacible paciente, por intermedio del clínico, un alivio a su dolencia.

CONCLUSIONES:

1. - El agente etiológico de la enfermedad es un citomegalovirus que pertenece al grupo de los virus del herpes ampliamente difundidos en el reino animal (especialmente ratas y ratones), tiene ésto significado epidemiológico, considerando a estos animales como focos permanentes de la enfermedad. Su distribución es cosmopolita.
2. - La enfermedad por inclusión citomegálica se presenta en 2 formas: a- forma atípica asintomática, considerándolo como hallazgo de laboratorio, y b- la forma típica, sintomática, generalmente congénita, constituyendo una entidad clínica.
3. - Hepatoesplenomegalia, ictericia, y calcificación periventricular, son los signos más constantes de la enfermedad. En un paciente con microcefalia, el diagnóstico debe ser considerado.

El diagnóstico basado en manifestaciones clínicas puede ser un error, porque el cuadro puede reflejar una toxoplasmosis congénita, rubeola, eritroblastosis fetal o sépsis del recién nacido.
4. - En la forma congénita de la enfermedad las madres son portadoras asintomáticas y ocurre en el 6% de ellas, los virus son capaces de producir morbilidad y mortalidad neonatal en el 1 a 2%.
5. - La enfermedad por inclusión citomegálica se encuentra en todas las edades. 81% de las personas mayores de 35 años tienen anticuerpos fijados.

res del complemento para la enfermedad.

6.- La infección por citomegalovirus, se encontró en pacientes que padecen de enfermedades neoplásicas, debilitantes, en pacientes que han recibido transfusiones masivas en post operados de trasplante de organos y en pacientes que recibieron drogas inmunosupresivas.

7.- En nuestro trabajo efectuado, la enfermedad no se encontró en adultos, las edades oscilaron entre 20 días y 1 año 7 meses. Las manifestaciones clínicas más notorias, aparte de la esplenomegalia, ictericia; fueron: - problemas respiratorios, tos, disnea, cianosis, faringitis, rinorrea, probablemente debidas a una infección respiratoria a virus. La fiebre fué constante 38° C. en todos los pacientes.

8.- El diagnóstico basado en manifestaciones clínicas puede ser un error porque el cuadro puede reflejar una toxoplamosis congénita, rubeola, eritroblastosis fetal, sífilis, o sepsis del recién nacido.

9.- Se recomienda investigación de sedimento urinario, contenido gástrico, o saliva, practicando frotis teñidos con la técnica de Papanicolao, Feulgeni o Hematoxilina eosina, e identificar los característicos cuerpos de inclusión en las células de descamación.

10- Uso de las técnicas de reacción, de fijación del complemento.

11- Flouro-2-doxyuridine (FURD), - Floxuridine. y 5-iodo-2'-deoxyuridine

(IDU), Idoxuridine, son las drogas enunciadas en la literatura científica reciente, con efectos antivirales comprobados. Estas drogas ofrecen esperanzas a los pacientes que padecen la enfermedad de inclusión citomegálica.

BIBLIOGRAFIA.

1. - Benschel, R. W. T.: A search for the reservoir of Cytomegalovirus in Salivary Gland Tissue. The J. of Pediatrics 72: 479-482, 1968.
2. - Diseases Caused by Citomegaloviruses. British Medical J1. 1(5584): 72-73, 1968.
3. - Cangir, A. Cytomegalovirus Syndrome in children with acute Leukemia. JAMA. 201 (8): 612-15. 1967.
4. - Carter, A. R. Cytomegalovirus disease presenting as hepatitis. British Medical J. 3 (5621): 786. 1968.
5. - Conchie, A. F. Congenital Cytomegalovirus infection treated with -- Idoxuridine. British Medical J. 4 (5624): 162-63. 1968.
6. - Duron, R. A. y Delgado, C. A. Enfermedad de inclusión citomegálica. Rev. Med. Hondureña, 17: 30, 1959.
7. - Duvall, C. P. Recovery of cytomegalovirus from adults with neoplastic disease. Annals of Internal Medicine 64(3): 531-39, 1966.
8. - Emanuel, I. Cytomegalic inclusion diseases of infancy. Pediatrics 38. (6): 957-65, 1966.
9. - Ambil, J. A. Cytomegalovirus infection following extracorporal circulation in children. The Lancet 2 (7579): 1151-1155, 1968.
- 10- Faria, J. L. de: Citomegalia en crianças, primeiros casos registrados no Brasil, Rev. Paul. Med. 50: 153, 1957.
- 11- Feldman, R. A. Possible association between Cytomegalovirus infection and infantile spasms. The Lancet 1 (7535): 180-81, 1968.
- 12- Goodpasture, E. W. y Talbot, F. B.: Concerning the nature of "protozoan like" cell in certain lesions of infancy. Am. J. Dis. Child 21: 415, 1921.
- 13- Frank, J. Fetal ascitis and cytomegalic inclusion disease. American J. of Diseases of Children 112: 604-607, 1966.

Bibliografía...

- 14- Hanshaw, B. Cytomegalovirus complement-fixing antibody in microcephaly. The New England J. of Med. 275: 476-9, 1966.
- 15- Hendley-Whyte, E. T. Generalized cytomegalic inclusion disease after renal homotransplantation. The New England J. of Med. -- 473--5, 1975.
- 16- Henson, D. Cytomegalic inclusion disease following multiple blood --- transfusion. JAMA 199: 278-80, 1967.
- 17- Herrera, J.R. Enfermedad citomegálica por cuerpos de inclusión. Rev. de la Juventud Médica 4: 10-4, 1963.
- 18- Hildebrandt, R.J. Cytomegalovirus in the normal pregnant woman. -- The American J. of obstetrics and Gynecology, 98 (8): 1125-28, 1967.
- 19- Jackson, L.: An intracellular protozoan parasite of the ducts of the salivary glands of the guinea-pig. J. Infect. Dis. , 2:347, 1920.
- 20- Jessioneck y Kiolemenoglou: Über einen Befund von protozoenartigen - Gebilden in den Organen eines hereditär-luetischen Fetus. -- München. Med. Wchnschr. , 51: 1905, 1904.
- 21- Kanich, R.E. Cytomegalovirus infection and Cytomegalic inclusion - disease in renal homotransplant. recipients. The American J. of Medicine 40 (6): 874-82, 1966.
- 22- Krugman, S. Enfermedades infecciosas 3a. ed. México, Interamericana 1965, pp. 18-24.
- 23- Lang, D. J. The association of indirect inguinal hernia with congenital cytomegalic inclusion disease, Pediatrics 38: 913-6, --- 1966.
- 24- Lisboa, A. Adler, B.: Doença citomegalica de inclusao generalizada Pediatría e puericultura (Bahía), 29: 75, 1960.

Bibliografía...

- 25- Lowenstein, C. Ueber protozoanartige Gebilde in der Organen von Kindern. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 18: --- 513, 1907.
- 26- Luse, S.A. y Smith, M.G. Electron microscopy of salivary gland viruses. A, J. Path., 32: 642, 1956.
- 27- Mott, M.G. Cytomegalovirus infection following extracorporal -- circulation. The lancet 2 (7581): 1298-9. 1968.
- 28- Nelson, W.E. Tratado de pediatría 5a. ed. Barcelona, Salvat. -- 1965 pp 673-4.
- 29- Potenza, L., De-Cavaller, B. Feo. M. Y Mantilla, A.: Citomegalia en recién nacidos y mortinatos. Arch. venezol. Pueri cult. Pediat. 17: 85, 1957.
- 30- Pumarino, H. Honorato, A. y Rosa, G. de la.: Enfermedad citomegalica con inclusiones. Rev. Chilena Pediat. , 32: --- 136, 1961.
- 31- Ribbert, H. Ueber Protozoenartige Zellen in der Niere eines Syphilitischen Neugeborenen und in der parotis von Kindern. Centralbl. f. allg Path, u. path Anat. , 15: 945, 1904.
- 32- Rifkind, David, Citomegalovirus infection after renal transplantation. Archives of internal Med. 116: 554-8, 1965.
- 33- Rifkind, David, Cytomegalovirus mononucleosis. Annals of Internal Med. 69: 842-3, 1968.
- 34- Robbins, S.L. Tratado de Patología. 3a. ed. México, Interamericana, 1968. pp. 438-41.
- 35- Robledo, Villegas, M.: Enfermedad Citomegálica. Anotaciones pediátricas (Medellín Colombia), 32: 481. 1961.

- 36- Stern, H. Cytomegalovirus infection and infantile spasms. The Lancet 1, (7538): 361-2, 1968.
- 37- Sobel, J. D. Cytomegalovirus infection following extracorporeal circulation in children, The Lancet 2 (7579): 689, 1968.
- 38- Satarr, J. Congenita Cytomegalovirusinfection associated with low brith weight. The J. Of Pediatrics 74, (5): 815-16, -- 1969.
- 39- Smith, A. J. y Widman, F. D.: Infection of a stillborn infant by an amebi-form protosoon (Edamoeba Mortinatalium. n. s.) Univ. Pensylvania M. Bull. 23: 285, 1910.
- 40- Smith, A. J. Y Weidman, F. D.: Futher note upon the ocurrence of Endamoeba Mortinatalium, as a human parasite. Am. J. Trop. Dis., 2: 256, 1914-15.
- 41- Smith, Margaret G.: propagation in tissue cultures of a cytopa--thogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disea--se. Proc. Soc.. Exp. Biol. Med. 92: 424, 1956.
- 42- Tejada, C. Presentación oral en la Reunión de Puerto Barrios de la Asociación de Bienestar Infantil en 1962, de dos primeros casos de enfermedad citomegálica, descritos en Guatemala. Jefe de la División de Enseñanza de INCAP.
- 43- Torres-Barbosa, L., Roselli-Cavalcanti, A. y Braga-Díaz, L.: - Doenca citomegálica de inclusao. Anais Nestlé, 58: 4, --- 1959.

Vo. Bo.


Sra. Ruth Ramirez de Amaya
Bibliotecaria.

BR. CARLOS HUMBERTO PINEDA ALVARADO

DR. FEDERICO CASTRO
Asesor.

DR. RAFAEL MONTIEL
Revisor.

DR. RONALDO LUNA AZURDIA
Director de Fase III.

DR. FRANCISCO VILLAGRAN M.
Secretario General.

Vo. Bo.

DR. JULIO DE LEON MENDEZ
Decano.