

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LXI

15 DE JUNIO DE 1956

NUMERO 5

REVISIONES DE CONJUNTO

CITOMEGALIA Y ENFERMEDAD CITOMEGALICA

V. M. AREÁN.

Catedrático Asociado de Patología.

Escuela de Medicina.—Escuela de Medicina Tropical.
Universidad de Puerto Rico. San Juan, Puerto Rico.

Con el nombre de "citomegalia infantium", "enfermedad a virus de glándula salivar diseminado", "enfermedad citomegálica de inclusión", "enfermedad a células protozoiformes" y simplemente "citomegalia", se conoce en la literatura contemporánea un conjunto sindrómico pleomórfico que afecta de preferencia a lactantes prematuros durante los seis primeros meses de la vida, raras veces a niños hasta de cuatro años de edad y sólo en contadas ocasiones a adultos. Se manifiesta esta entidad clínicamente por ictericia, tendencias hemorrágicas generalizadas, anemia de tipo hemolítico, hepatomegalia, esplenomegalia, neumonitis y sólo en casos aislados se observan convulsiones, dermatitis o un cuadro diarreico pertinaz. Es frecuente la trombocitopenia marcada, y menos común leucocitosis o fiebres altas. La evolución clínica es por lo general rápidamente fatal.

Lo que caracteriza a la enfermedad es el hallazgo en los estudios histopatológicos de unas células enormes con cuerpos de inclusión nuclear y protoplásmicos, que afectan, sobre todo, al epitelio de los conductos excretorios del hígado, glándulas salivares, páncreas o al túbulo renal, siendo también frecuentes en el alvéolo pulmonar. El tamaño extraordinario de estas células y el aspecto característico del núcleo hace que se semejen al ojo de un ave y sean fácilmente identificables en los estudios microscópicos.

DATOS HISTÓRICOS.

Aunque la enfermedad ha sido puesta de relieve como tal en las publicaciones de los últimos diez años (SMITH y VELLIOS, WYATT y colaboradores, CAP-

PELL y MCFARLANE, LINZENMEIER, SEIFERT, etc.), los hallazgos anatomopatológicos eran conocidos desde mucho antes.

En una reunión de la Sociedad de Historia Natural y Medicina de la Baja Renania, en 1881, presentó RIBBERT un trabajo titulado "Informe sobre un caso de hipertrofia parcial compensadora del epitelio tubular del riñón, en una nefritis focal intersticial en un natimuerto luético", en el que descubrió unas células enormes que causaban un agrandamiento del diámetro del tubo y que, a veces, parecían ocluir enteramente su luz; hizo también una descripción muy detallada de las mismas y las consideró como resultado de una hipertrofia compensadora del epitelio. En 1904, JESIONEK y KIOLEMENOGLOU publicaron sus observaciones en un natimuerto sífilítico, en cuyos túbulos renales encontraron unas células que variaban entre 20 a 30 micras de diámetro, conteniendo en sus núcleos una masa de material eosinofílico, el cual se hallaba separado de la membrana nuclear por un halo claro. La cromatina nuclear parecía estar agregada en grumos y desplazada hacia la periferia, de forma que aparecía como nodulillos en el borde interno de la membrana nuclear. También encontraron unos gránulos intensamente basófilos en el citoplasma, como de 1 a 3 micras de espesor. No pudieron determinar estos autores si estas inclusiones eran el agente causal de la sífilis (por entonces aún no descubierto) o si se trataba de infecciones secundarias de origen no determinado. Sin embargo, y debido a la semejanza con ciertos protozoos, los consideraron como posibles gregarinas. En el mismo año, RIBBERT publica dos casos más, uno de un niño de un año, no sífilítico, y otro en un lactante de tres meses, descubriendo dichas células en las parótidas de ambos casos; recalca que este tipo de célula no ha sido descrito aún, y como no observa transiciones entre formas tempranas y los estadios finales, descarta la hipótesis de una metaforfosis celular y sugiere una etiología parasitaria. Envió este autor preparaciones de sus casos al eminente protozoólogo alemán R. HERTWIG, quien opinó pudiese tratarse de un protozoo de la clase gregarina. LOWENSTEIN, en 1907, instigado por RIBBERT publica cuatro casos más; en tres las lesio-

nes se limitaban a los conductos excretorios de las salivares, mientras que en el caso restante los observó, además, en forma de agregados celulares en los túbulos renales, al extremo de hacer a éstos casi imposible de reconocer. Negó LOWENSTEIN que existiese relación alguna entre la sífilis y estas células y abogó por la hipótesis protozoaria. PISANO en Italia y MOUCHET en Francia, en observaciones semejantes, llegaron a las mismas conclusiones.

En 1910, SMITH y WEIDMAN encuentran este tipo de células en los riñones, hígado y pulmón de un natimuerto, y nuevamente en 1915 tienen ocasión de demostrarlas en el pulmón de un niño de dos meses que había muerto con el diagnóstico de neumonía. Encuentran, además de una neumonitis intersticial muy marcada, una pancreatitis intersticial con fibrosis, lo que les hizo pensar en la etiología sifilítica de la inflamación, a pesar de que fueron incapaces de teñir espiroquetas en los cortes de hígado o páncreas y de que la serología, tanto de los padres como del niño, fueron negativas. Respecto a las células enormes que describen minuciosamente, llegan a la conclusión de que se trata de una forma especial de ameba a la que dan el nombre de *Entameba mortinatalium*. En 1921, JACKSON observa por primera vez en animales de laboratorio células semejantes en las glándulas salivares de cobayos, y un año más tarde publica el caso de un niño de quince meses que murió de difteria, encontrando las mismas estructuras celulares en el riñón. Esta autora se adhiere también a la hipótesis de SMITH y WEIDMAN, y supone la naturaleza amebica de estas lesiones. El mismo año, GOODPASTURE y TALBOT informan el caso de un niño de seis semanas que presentó desde el nacimiento diarreas verdosas, seguidas de edema de extremidades y dermatitis húmeda; tenía, además, una tos persistente. En la autopsia encontraron estos investigadores citomegalia en riñón y pulmón y excluyeron en forma terminante la naturaleza protozoaria de las células de inclusión. Compararon sus hallazgos con los de TYZZER y LIPSCHUTZ en la varicela, y sugieren un virus como agente causal de la alteración celular. En 1922, DE LANGE comunica un caso de un niño de tres semanas con ictericia y petequias desde el nacimiento, con hepatosplenomegalia de origen indeterminado, encontrando en la autopsia una cirrosis hepática y citomegalia en el hígado y riñón. MÜLLER, en 1923, publica tres casos más, excluye la hipótesis protozoaria y cree posible que las alteraciones se deban a un factor irritativo crónico, cuya naturaleza, sin embargo, no es capaz de determinar. En 1925, VON GLAHN y PAPPENHEIMER comunican el primer caso observado en un adulto; se trataba de un hombre de treinta y seis años que se presentó con dolor de pecho y fiebre de tres semanas de duración y al que se le encontró un hígado grande y doloroso. Se le hizo un diagnóstico de absceso subfrénico, comprobándose la presencia de ameba histolítica en las heces. El absceso fué drenado en dos ocasiones distintas, pero a pesar de todas las medidas adoptadas falleció, encontrándose citomegalia en el pulmón, hígado e intestino. WALTZ, en 1926, encuentra células semejantes en el páncreas, riñón, hígado, pulmón y tiroides de un recién nacido que falleció a las veinte horas de haber nacido. WAGNER, en 1930, informa sobre un lactante de dos meses con petequias generalizadas, melena, convulsiones y esplenomegalia, en cuya autopsia encuentra citomegalia en riñón, pulmón, hígado, páncreas, glándula salivar y tiroides.

FARBER y WOLBACH hacen en 1932 un análisis sistemático de las glándulas salivares en 183 niños autopsiados en el Children's Hospital, de Boston, encontrando citomegalia en 12 por 100 de los casos, observando solamente uno con diseminación de las lesiones a otros órganos de la economía. A partir de esta fecha las comunicaciones se hacen más numerosas, sobre todo en Norteamérica, y el interés más creciente en los distintos aspectos de la afección.

En 1947, CAPPELL y MCFARLANE publican un estudio muy acabado de los caracteres citológicos de esta enfermedad, y hacen, al mismo tiempo, una revisión sumaria de la literatura hasta la fecha. En 1950, SMITH y VELLIOS publican una serie de casos de su observación personal, y el mismo año, WYATT y colaboradores hacen un resumen de sus observaciones, haciendo un estudio muy detallado de los caracteres anatomopatológicos, patogénicos y clínicos de la enfermedad. LINZENMEIER, en 1952, trata de sistematizar los hallazgos clínicos, y clasifica a esta enfermedad en tres formas evolutivas: aguda, subaguda y crónica, cada una con una tendencia a ciertas manifestaciones peculiares, señalando la prevalencia de cada una de ellas en ciertas edades. En 1954, HAYMAKER y colaboradores y DIEZEL hacen un estudio de las lesiones que acaecen en los centros nerviosos y, finalmente, SEIFERT publica en Alemania una revisión de la literatura y trata de establecer cierta relación entre algunas de las manifestaciones clínicas, al mismo tiempo que presenta conceptos originales sobre algunas de las lesiones observadas.

INCIDENCIA, SEXO, RAZA, ETC.

La frecuencia de la citomegalia en las glándulas salivares varía extraordinariamente en distintos países y según las estadísticas. En Norteamérica, FARBER y WOLBACH la encuentran en el 12 por 100 de sus casos, en Boston, y WYATT y colaboradores y SMITH y VELLIOS, en Saint Louis, en el 10 por 100 de los suyos. Por otra parte, POTENZA, en Venezuela, la observa en el 18 por 100, mientras que KUTNER y WANG, en China, y PRAWIROHARDJO, en Java, la demuestran en el 32 por 100 de la autopsias de niños examinadas. Por lo que atañe a la diseminación de la citomegalia a otras vísceras, los valores oscilan entre el 0,9 (AHVENAINEN), al 2,2 (SMITH y VELLIOS); la única excepción es la de POTENZA, que la encuentra en el 6 por 100 de sus casos, si bien sólo en uno afectó a más de dos vísceras.

No parece existir preferencia racial o sexual. La mayoría de los casos ocurren entre la primera semana y los tres meses de edad, aunque no sean raros los casos hasta dos años de la vida. En adultos no se han descrito arriba de nueve casos hasta la fecha actual. Las estadísticas concernientes a la incidencia en natimueitos es también muy variable, pues así como algunos autores la mencionan como si se tratase de algo común, otros (POTTER, POTENZA) no la han observado en estudios encaminados a dilucidar este aspecto de la infección. LINZENMEIER sostiene que nunca se la ha descrito en fetos entre los tres a siete meses, aunque no sea rara después de los ocho meses de la vida intrauterina.

La citomegalia se la ha observado en un gran número de países (Finlandia, Holanda, Alemania, Austria, Suiza, Francia, Italia, Inglaterra, Líbano, China, Java, Venezuela, Puerto Rico y, sobre todo, los Estados Unidos de América), lo que indica que

se trata de una infección de distribución universal.

En animales se la ha descrito en muchas especies, entre ellas en el cobaya (JACKSON, COLE y KUTTNER, PAPPENHEIMER y SLANETZ), en ratas y ratones (THOMPSON), en hamsters, zorros plateados, topes (RECTOR y RECTOR) y en monos, *Cebus flatellus* (COWDRY). En la mayoría de estos animales las inclusiones se han encontrado en las glándulas salivares, y sólo muy raras veces se ha descrito una diseminación visceral causante de epizootias.

ETIOPATOGENIA.

En un principio se trató de relacionar la presencia de estas estructuras celulares con la sífilis congénita; parecía corroborar esta opinión el hallazgo de lesiones inflamatorias intersticiales en el hígado, riñón, pulmón y otras vísceras, idénticas a las descritas en la lúes congénita. El adelanto en las técnicas de impregnación argéntica para demostrar el espiroqueto de la sífilis en secciones de órganos, así como el avance en las reacciones serológicas en esta enfermedad, pronto hicieron desechar esta hipótesis al comprobar que ambas reacciones eran negativas en la gran mayoría de los casos. Cuando GOODPASTURE y TALBOT sugirieron la posibilidad de que se tratase de una lesión similar a la descrita en la varicela y compararon este tipo de células con las descritas por JACKSON en los cobayas, se abrió un nuevo camino en la interpretación de estas alteraciones celulares. Sin embargo, estos autores recalcaron que la presencia de estas células, aun cuando por lo conspicuo de su aspecto pudiesen dominar el cuadro, su presencia difícilmente implicaría *enfermedad*, sino que más bien podría representar el efecto de una inflamación o irritación crónica sobre ciertas células que serían menos estables en el niño que en adultos.

Naturalmente, la presencia de cuerpos de inclusión bien intranucleares o intracitoplásmicos, no indica forzosamente la naturaleza vírica de estas lesiones celulares. Así, OLITSKY y HARFORD, LEE, BLACKMAN, ALTMANN, SEIFERT y otros han logrado producir experimentalmente cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplásmicos por medio del óxido de aluminio, plomo, bismuto, colchicina, etc. Estas inclusiones difieren, sin embargo, de las halladas en la citomegalia, de las que es posible diferenciarlas fácilmente; de todos modos conviene tener en cuenta que el logro de lesiones celulares de este tipo con agentes de índole tan variada, es una advertencia en contra de la aceptación sin ambages de la naturaleza vírica de las inclusiones halladas en la citomegalia.

Hay, sin embargo, un gran número de hechos que inclinan marcadamente en el sentido de la naturaleza vírica. Si bien la mayoría de los animales en los que se ha hallado, parecen soportar la afección sin indicios evidentes de enfermedad, también se han descrito epizootias mortales. PAPPENHEIMER y SLANETZ describieron tal ocurrencia en una serie de cobayos, observando diseminación en el 84 por 100 de los animales. THOMPSON también describió una epizootia en ratas y ratones que murieron con un cuadro semejante al de la eritromelia infecciosa generalizada, hallando lesiones citomegálicas en el 14 por 100 de los animales. WYATT y colaboradores sostienen que la dificultad en hallar inclusiones en ciertas enfermedades a virus, no es forzosamente un argumento en contra de la naturaleza vírica de las mismas, ya que en visones afectados de destemplanza

a virus, el hallazgo de inclusiones se consigue sólo tras búsqueda minuciosa y sólo en contadas ocasiones.

Uno de los escollos con que se topan los mantenedores de la teoría a virus de esta enfermedad, es la imposibilidad de transmitir el agente causal del ser humano a animales de laboratorio, y aun las grandes dificultades que se encuentran cuando se trata de hacer pases seriados en animales de la misma especie. COLE y KUTTNER, no obstante, consiguieron reproducir estas lesiones en cobayas a los que se inoculó por vías diferentes (intracerebral, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea) con órganos de otros cobayas con citomegalia. Estos autores pudieron inducir meningoencefalitis mortales, observando la presencia de gran número de estructuras citomegálicas con cuerpos de inclusión idénticas a las comprobadas en infecciones espontáneas. También lograron producir neumonitis intersticiales con citomegalia cuando las inoculaciones se hicieron por vía intratraqueal e incluso diseminación del virus en animales inoculados por vía intraperitoneal, causando la muerte del animal en tres a siete días. Las dificultades surgieron cuando trataron de hacer pases seriados, obteniendo resultados negativos a partir del segundo pase. Por otra parte, notaron que si en lugar de utilizar el mismo órgano, se alternaba el órgano seleccionado, de forma que se hiciesen inoculaciones en testículo con material proveniente del hígado, o viceversa, se obtenía positividad en un cierto número de casos, aunque con resultados muy irregulares. Esto hizo que llegasen a la conclusión de que el virus, además de poseer una virulencia muy baja—que perdería en pases sucesivos—, sería además de una especificidad para la especie muy pronunciada, de suerte que todo intento de transmisión a otra especie daría resultados negativos. SMITH y MCCORDOCK han obtenido resultados semejantes. CAPPELL y MCFARLANE hablan de la posibilidad de que se trate de dos virus: uno causante de las inclusiones nucleares y el otro responsable de las citoplásmicas. ANDERSON ha podido ocasionar lesiones simultáneas en la misma célula utilizando dos virus distintos, uno con tropismo nuclear y el otro con tropismo protoplásmico, indicando que por lo menos entre ciertos virus, no parece existir antagonismo. Sin embargo, CAPPELL y MCFARLANE llaman la atención sobre el hecho de que en la citomegalia las inclusiones nucleares preceden en varios días a las citoplásmicas y notan que, en las infecciones experimentales, las últimas jamás han sido descritas. Ello, a su parecer, indicaría más bien la existencia de un solo agente causal, sugiriendo que las lesiones citoplásmicas o son secundarias a la lesión nuclear o aparecen más tarde en la evolución de la lesión celular.

Tampoco el uso de medios especiales ha dado resultado para el aislamiento de estos virus. WYATT y colaboradores sugieren que quizá el empleo de huevos embrionados, cuyo metabolismo se haya modificado a placer o inoculaciones en medio de Maitland, con tejido humano, puedan en el futuro dar por resultado el aislamiento del agente causal de la citomegalia.

Así, pues, aunque en la actualidad no poseemos evidencia experimental de tipo definitivo en favor de la naturaleza vírica de esta afección, hay suficiente evidencia circunstancial para sospechar que ésta sea su naturaleza. Además, PINKERTON y WYATT y colaboradores dicen que el hecho de no poder cultivar el virus o aun su paso a animales de

laboratorio, no sería un argumento de gran poder en contra de la naturaleza vírica, ya que tampoco puede cultivarse ni transmitirse al animal de laboratorio el bacilo de Hansen y su papel etiológico en la lepra está fuera de duda; la *Bartonella* moniliformes es extraordinariamente difícil de cultivar, y en animales experimentales sólo el mono sufre lesiones del tipo de la verruga peruana, pero nunca la fase grave de la fiebre Oroya y solamente en los últimos años ha sido posible cultivar el virus de la poliomiélitis, siendo el único animal susceptible el mono, sin que se haya dudado por muchos años la naturaleza vírica de esta enfermedad.

Respecto al problema de si los cuerpos de inclusión representan el virus en sí o son más bien alteraciones nucleares subsecuentes a la acción nociva sobre el metabolismo de los ácidos nucleicos debida al agente patógeno, ha existido y existe aún gran discrepancia. LAGER y LAUDA, estudiando las inclusiones del herpes simplex llegaron a la conclusión de que las inclusiones nucleares no representaban el virus, sino que eran debidas a una disociación de la cromatina nuclear en el sentido de HEIDENHEIN. Este autor sostenía que la cromatina nuclear estaba dividida en dos porciones: una la oxicromatina y la otra la basicromatina. Así, para LAGER y LAUDA la inclusión acidófila nuclear representaría la aglomeración en una masa de la oxicromatina, mientras que la basicromatina estaría desplazada en la periferia del núcleo. En favor de esta opinión están los trabajos histoquímicos de FRANCIS y KURTZ, también en el herpes, demostrando que la inclusión nuclear no es el virus herpético. Por lo que atañe a la citomegalia, los conceptos parecen inclinarse en favor de una degeneración cromatínica resultado de la acción del virus, aunque últimamente MINDER, por medio del microscopio electrónico, ha podido observar en la zona clara del núcleo y en el citoplasma unas partículas de 100 milimicras a las que considera ser el virus.

Las lesiones causadas por el virus serían difíciles de explicar si hubiésemos de basarnos en la identificación o la intensidad de las alteraciones citomegálicas. Ciertamente a veces se observan grandes acúmulos de elementos citomegálicos rodeados de infiltrado inflamatorio severo; pero lo opuesto también ocurre, esto es, reacción inflamatoria de una gran severidad con muy escasas estructuras citomegálicas y, aun a veces, sin ellas. Por lo que concierne al pulmón, es de resaltar la frecuencia con que se asocia a la citomegalia una "neumonía intersticial de células plasmáticas". SEIFERT la encuentra en el 80 por 100 de sus casos, en tanto que sólo la ve en el 5 por 100 de 217 autopsias sin evidencia de citomegalia. Igualmente, WYATT y colaboradores observan neumonía intersticial en cinco de sus seis casos, siendo ésta la experiencia de la mayoría de los autores. Hay pruebas más que suficientes de que la "neumonía intersticial de células plasmáticas" es debida, en la gran mayoría de los casos, al Neumoquiste carinii. Esto cabe preguntar si existirá un cierto sinergismo entre la citomegalia y el Neumoquiste carinii, tal como sugirió SEIFERT. Para este autor podrían ocurrir dos cosas, o bien una viremia a virus citomegálico con localización pulmonar que favorecería el nidamiento del Neumoquiste, o bien se tratase de una infección aérea con virus citomegálico, el cual allanaría el terreno para la multiplicación ulterior del Neumoquiste, también adquirido por vía aérea. En todo caso este sinergismo actuaría en forma similar a como se ha demostrado ocu-

rrer en la tos ferina, en la que la acción sinérgica de un virus y una bacteria causan la enfermedad.

La infección, se cree por la mayoría de los autores, es adquirida por vía transplacentaria, como lo probaría la presencia de citomegalia en natimuer-tos y en niños que fallecen a los pocos días de haber nacido. Es posible que el virus se disemine por la sangre de la madre (la cual es resistente al mismo), y pasada la barrera placentaria, asiente en ciertos órganos donde, factores desconocidos, favorecerían su multiplicación y posiblemente su diseminación. La preferencia de los virus por tejidos embrionarios es cosa bien conocida. En la citomegalia se han descrito casos en los que esta preferencia por ciertas estructuras del sistema nervioso central en plena fase de desarrollo, es decir, con un metabolismo celular más embrionario que el resto, ha dado lugar a malformaciones congénitas tan características, que ha sido posible determinar con bastante exactitud la fecha aproximada en la que tuvo efecto la infección nerviosa. Otros autores suponen que la infección pueda en ciertas circunstancias adquirirse después del nacimiento, aunque cómo ocurre esto es cosa que no explican y que nos parece muy poco probable. La mayoría, pues, creen que el virus se adquiere durante la vida intrauterina; mantendríase así en estado latente y sin causar lesión hasta que, circunstancias favorables para su multiplicación y diseminación, los transformase en patógenos. LINZENMEIER cree posible que el virus, que, como hemos visto, tiene preferencia por las glándulas salivares (o al menos afecta de preferencia al epitelio de los conductos de estas glándulas), podría pasar con la saliva a la cavidad bucal, de donde sería inhalado al pulmón, de donde, por vía hemática, sería diseminado a otras vísceras; esto, naturalmente, es una hipótesis sugestiva, pero sin base alguna.

Que el papel de las enfermedades caquetizantes o que causan merma considerable en las resistencias orgánicas es importante, lo muestra la frecuencia con que se han descrito enfermedades concomitantes tales como la avitaminosis A (WILSON y DU BOIS), la toxoplasmosis (HEMSATH y PINKERTON), el Hodgkin (HAMPERL y otros), la leucemia (REINHARDT y colaboradores), cáncer de pulmón con metástasis generalizadas (KAPLAN), amebiasis crónica (VON GLAHN y PAPPENHEIMER), Neumoquiste carinii (VANEK, HAMPERL, McMILLAN) o con otras lesiones del sistema hematopoyético no neoplásicas (WYATT y colaboradores, ANROMIN), todos ellos observados en adultos en los que se supone que, debido a la debilitación, el virus que estaba en forma latente ha podido diseminarse y coadyuvar en forma considerable en el mecanismo de la muerte.

Digna de mención es la extraordinaria frecuencia con que se observa metaplasia mieloide y eritropoyesis extramedular en casos de citomegalia, tanto así, que la confusión con el cuadro clínico de la eritroblastosis en los primeros días de la vida sólo puede eliminarse haciendo las pruebas serológicas pertinentes que permitan tal exclusión. Cuál es el mecanismo por el que aparecen estos focos múltiples de hematopoyesis, es cuestión todavía sin dilucidar. Es muy probable que se trate de una reacción inespecífica, puesto que esto mismo ha podido observarse en procesos tan disímiles como la embriopatía diabética, la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Von Gierke, la toxoplasmosis, la lúes, pero sobre todo en sensibilizaciones al factor Rh o al grupo ABO intraútero. Es muy posible que las lesiones des-

critas hace años como inflamaciones intersticiales focales fueran en realidad focos de actividad mieloide.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

La célula característica de esta afección tiene un diámetro que varía entre 10 a 35 micras, aunque se hayan descrito células de hasta 50 micras, en diámetro. En los estadios iniciales se observa una pe-

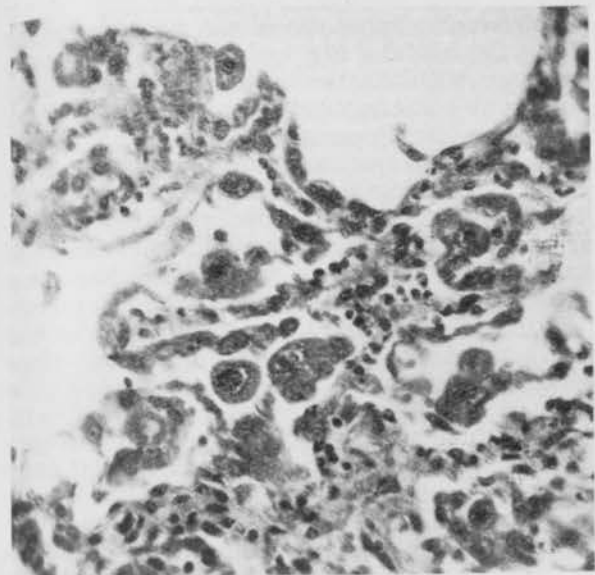


Fig. 1.—Obsérvese el aspecto en "ojo de ave" de los elementos citomegálicos. Nótese el halo claro alrededor de la inclusión nuclear y la presencia de cuerpos orbitarios. Hematoxilina-eosina, 400 X.

queña masa intranuclear, acidófila, que por su tamaño es difícil de diferenciar de un nucleolo a no ser por el halo o zona clara que la separa del resto de la cromatina nuclear. Esta masa aumenta de tamaño paulatinamente y aparece finalmente como una masa oval, cilíndrica, redondeada, arriñonada o en forma de herradura con una parte central más densamente tingible y una periférica de un tono rojizo más claro. La estructura interior puede ser homogénea o en ciertas circunstancias poseer una apariencia granular, con zonas claras separando partículas densamente teñidas. Una zona clara o halo separa la inclusión del resto de la cromatina nuclear; en el halo se ven a veces fibrillas delicadas de cromatina, como radiaciones, que parecen tender un puente entre la masa central acidófila y la membrana nuclear intensamente basófila. La cromatina nuclear está desplazada hacia la periferia y queda pronto reducida a dos o tres o más gránulos de material cromatinico dispuesto en el borde interno de la membrana nuclear y a los que CAPPELL y MCFARLANE han dado el nombre de "cuerpos orbitarios". En las células con inclusiones intranucleares arriñonadas o en forma de herradura, estos cuerpos orbitarios tienden a situarse enfrente de la escotadura del cuerpo de inclusión. La membrana nuclear se hace a veces tan fina, que no es posible percibirla con el microscopio óptico, dando así la impresión de que en estructuras citomegálicas aisladas, el cuerpo de inclusión puede aparecer en medio del citoplasma espumoso del que está separado solamente por su halo claro. El núcleo ocupa la mitad o más del tamaño celular, oscilando entre 10 a 15 micras de diámetro. Su aspecto es tan carac-

terístico, que da a la célula una semejanza notable con el ojo de un ave ("owl's eye" de los autores anglosajones) (fig. 1). Algunas de estas células son binucleadas (fig. 2), y KALFAYAN ha descrito estructuras conteniendo hasta ocho núcleos con otras tantas inclusiones.

El citoplasma es muy abundante, frecuentemente espumoso y a veces con grandes espacios lacunares (figura 3). En otras células estos espacios claros se observan hacia la porción basal de la célula, mien-

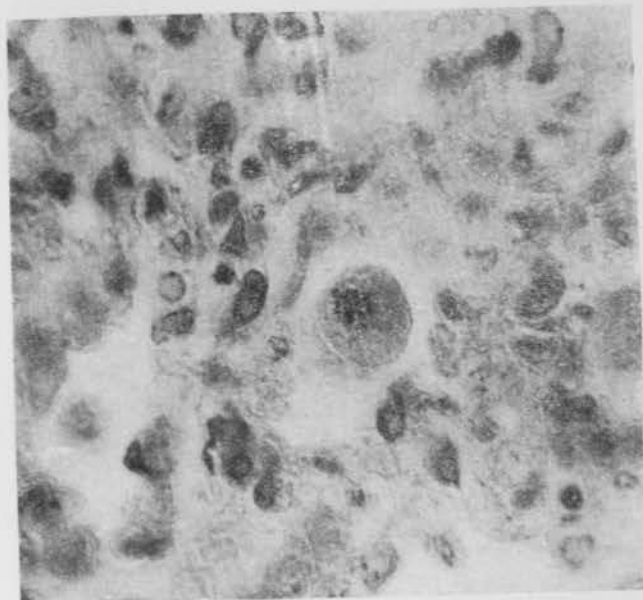


Fig. 1 a.—Mostrando los cuerpos orbitarios en extremos opuestos de la membrana nuclear. Hematoxilina-eosina, 900 X.

tras que hacia el borde libre se observan acúmulos de gránulos o cuerpos de inclusión intensamente basófilos, rodeados o no de un halo claro y dispuestos o bien en semiluna o bien forma irregular. Estas inclusiones varían entre 3 y 8 micras en diámetro y están compuestas de granulillos o partículas más

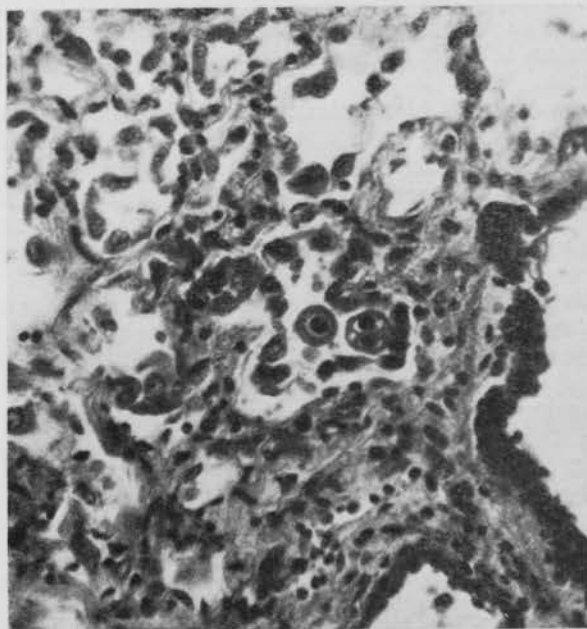


Fig. 2.—Estructura citomegálica binucleada, con inclusiones nucleares en ambos núcleos. Obsérvese una estructura libre en la luz alveolar. Hematoxilina-eosina, 400 X.

pequeñas, semejantes a los cuerpos elementales de otras infecciones víricas. Son muy resistentes y relativamente insolubles en medios de fijación corrientes. Se los encuentra siempre en conjunción con inclusiones nucleares, y si a veces pueden observarse estructuras aisladas contenido solamente inclusiones

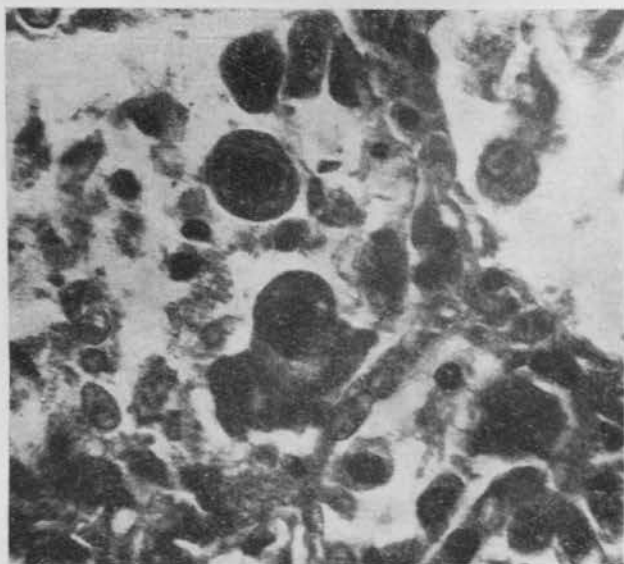


Fig. 3.—Demostrando el aspecto espumoso e incluso vacuolar del citoplasma. Hematoxilina-eosina, 900 X.

citoplásmicas, ello se debe o bien a que el núcleo se ha desintegrado o bien a que, debido al tamaño enorme de la célula, el corte ha excluido al núcleo de la sección bajo observación. No es raro observar inclusiones citoplásmicas agrupadas, libres en la luz alveolar o en la del tubo renal, de forma que dan la impresión de haber sido "excretadas" por los elementos citomegálicos. También algunas de estas estructuras muestran una condensación del citoplasma en toda su periferia de tal suerte, que parece como si poseyesen una membrana cuticular densa y refringente. Sólo en ocasiones se observa una lengüeta de citoplasma casi transparente, similar a las prolongaciones ameboides de los protozoos y que da a estas células un aspecto muy semejante a una bellota.

Los estudios histoquímicos de MCFARLANE y CAPPELL y los de DYCKMAN y BELLAMY han dado como resultado la demostración de una estructura interior de las inclusiones representada por una aglomeración de partículas finas que *no son el virus*, sino que representan reacciones nucleares a la presencia del agente patógeno. Ya FRANCIS y colaboradores habían observado lo mismo en las inclusiones a virus del herpes. Los caracteres tintoriales pueden verse en la tabla adjunta. DYCKMAN y BELLAMY, en estudios de espectrofotometría de absorción de las inclusiones citomegálicas, han podido determinar que las inclusiones contienen ácido desoxi-ribonucleico, el cual sufre depolimerización más o menos intensa dependiendo de la edad de la célula afectada. Esta depolimerización puede llegar al extremo de causar una lisis celular. La gran refractibilidad de las inclusiones y su tendencia a dar positiva la reacción de Millon indicaría su alto contenido proteico, mientras que la discrepancia entre las inclusiones nucleares y las citoplásmicas, por lo que se refiere a su tinción con ácido periódico de Schiff, se debería a la presencia de una fracción conteniendo

carbohidratos, la cual estaría absorbida o quizá incorporada a las proteínas de las inclusiones.

Para muchos autores el virus tiene un tropismo orientado casi exclusivamente hacia las células epiteliales, basándose para ello en la localización preferente de estas estructuras citomegálicas en el epitelio de los conductos excretorios de las glándulas salivares, hígado y riñón. CAPPELL y MCFARLANE dicen que la citomegalia se encuentra solamente en epitelios y nunca en tejidos de origen mesenquimatoso, y sostienen que el hallazgo de estas células en células del alvéolo pulmonar sería un argumento en favor del tan debatido problema del revestimiento epitelial del alvéolo. Sin embargo, GOODPASTURE y TALBOT, ya en 1922 habían sugerido que estas células derivasen del sistema retículo-endotelial de donde migrarían a los lugares de localización habitual. Aunque es cierto que la citomegalia afecta de preferencia al epitelio, también se la encuentra en otros tejidos, habiendo sido descrita en la grasa perisuprarrenal, el intersticio miocárdico, sinusoides del bazo y ganglios linfáticos y más recientemente en el músculo estriado del corazón (BERTON), así como en el timo, cerebro, cordón espinal, músculo liso y tejido subcutáneo. Las localizaciones más comunes por orden de frecuencia son los conductos excretorios de la parótida y submaxilares, el alvéolo pulmonar, el tubo renal, los conductos biliares intrahepáticos, el páncreas y tiroides. De todos modos quizá no haya órgano de la economía en donde no se las haya encontrado.

A veces, incluso con gran número de estructuras citomegálicas en un campo determinado, la reacción inflamatoria es mínima o falta por completo. Las

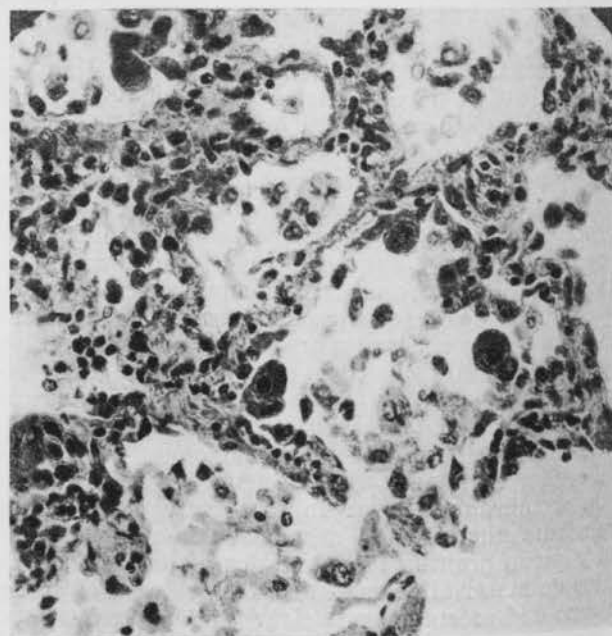


Fig. 4.—Demostrando la localización de las estructuras citomegálicas en el alvéolo pulmonar. Hematoxilina-eosina, 360 X.

más veces su presencia se asocia a un infiltrado intenso de linfocitos, monocitos, células plasmáticas e histiocitos, con alguna que otra célula de estirpe neutrófila. Las glándulas salivares pueden tener un aspecto macroscópico enteramente normal y sólo el estudio anatomopatológico logra descubrir las alteraciones citomegálicas. No ocurre lo mismo con otros órganos. Así, en el pulmón es frecuente ver conso-

lidación masiva de un lóbulo o la presencia de focos múltiples de infiltración semejantes a la bronconeumonía; suele haber edema y congestión marcados y focos de hemorragia intraparenquimatosa e incluso pleural. Los elementos citomegálicos se observan exclusivamente en el revestimiento alveolar (fig. 4) y raras veces en los bronquiolos respiratorios, pero nunca en bronquios de mayor calibre o en la tráquea. Las estructuras citomegálicas pueden al mismo tiempo que adheridas a la basal, encontrarse libres en la luz alveolar, observándose claramente las inclusiones nucleares y citoplásmicas (fig. 5). Obsérvese, además, un infiltrado intersticial muy pronunciado asociado o no con infiltrados hemorrágicos. El infiltrado es fundamentalmente un conglomerado de linfocitos, monocitos y células plasmáticas, con algún que otro histiocito. En algunos casos se han descrito pequeños, aunque múltiples, abscesos de distribución irregular. No es raro observar hemorragias intersticiales, y aún más común es el hallazgo de focos de mielopoyesis extramedular, aunque esta contingencia se dé aquí con menos frecuencia.

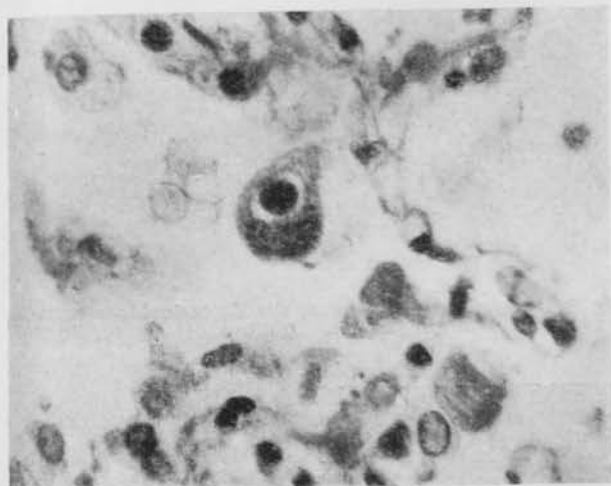


Fig. 5.—Estructura citomegálica mostrando claramente las inclusiones citoplásmicas e intranuclear. Ácido fosfotúngstico-hematoxilina de Mallory, 400 X.

cia que en otros órganos, como veremos más adelante. El corazón puede estar agrandado y mostrar dilatación de las cavidades, pero por lo general aparece normal macroscópicamente, a excepción de hemorragias subepicárdicas, miocárdicas o endocárdicas que varían entre 1 milímetro y 0,5 centímetros de diámetro. POTENZA ha visto citomegalia en el intersticio miocárdico, y BERTON ha publicado recientemente el único caso hasta la fecha informado, con una miocarditis debida a inclusiones citomegálicas. El hígado puede ser enorme, siendo la hepatomegalia uno de los hallazgos clínicos más corrientes. En otras ocasiones el tamaño es normal. Cuando hay ictericia el color puede ser verde-amarillento intenso, pero en el resto de los casos no ofrece alteraciones notables en el color. Es raro ver un aspecto nodular del corte de sección aun en aquellas circunstancias en las que el examen microscópico demuestra una fibrosis portal muy acentuada. Esta es, a veces, tan marcada, que lleva a hacer el diagnóstico de cirrosis periportal o cirrosis biliar. Pequeños focos hemorrágicos no son raros en casos con tendencias hemorrágicas. El examen histológico demuestra estasis biliar en algunos casos, necrosis focales muy raras veces y cicatrices aisladas en sólo contadas ocasiones. Lo que llama la atención es la intensa

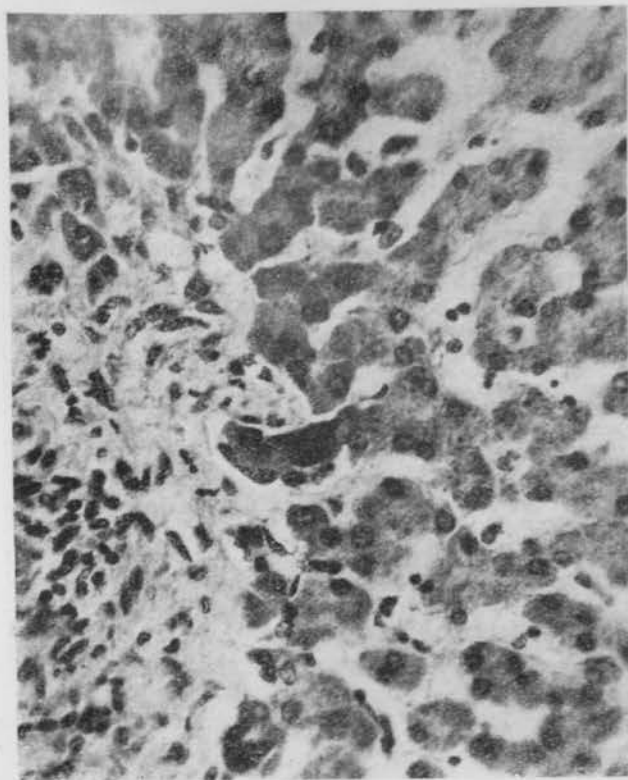


Fig. 6.—Corte de hígado con citomegalia de inclusión en una célula de conductillo biliar. Marcada fibrosis portal e infiltrado a células redondas. Hematoxilina-eosina, 400 X.

fibrosis periportal, con infiltrado a células redondas y la presencia de elementos citomegálicos reemplazando a las células epiteliales normales de los conductos biliares intrahepáticos. Estos se hallan a veces tan dilatados, que su diámetro es tres o cuatro veces el normal. A veces el infiltrado y la fibrosis son muy acentuados; en cambio, se observan sólo contadas estructuras citomegálicas (fig. 6), lo que indica que el virus puede causar lesión profunda sin necesidad de inducir alteraciones celulares específicas. Sólo en casos aislados se han descrito inclusiones en las células del parénquima hepático, sobre todo en la periferia del lobulillo, en la vecindad de un espacio porta (fig. 7). El bazo puede estar aumentado de tamaño, pero nunca en la proporción

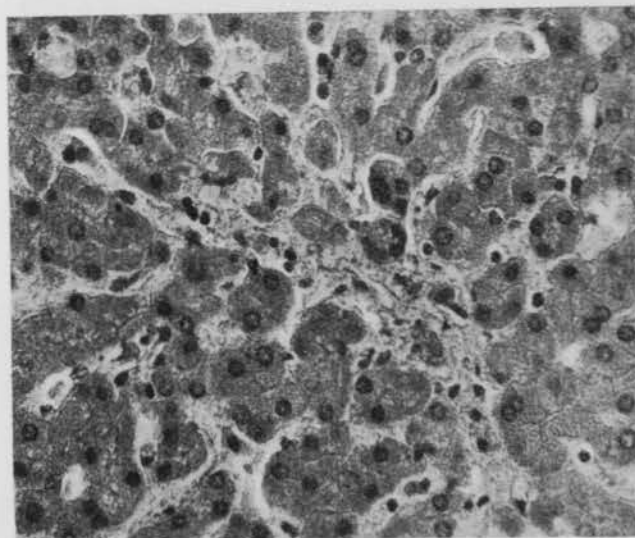


Fig. 7.—Célula de parénquima hepático con inclusión intranuclear, Hematoxilina-eosina, 400 X.

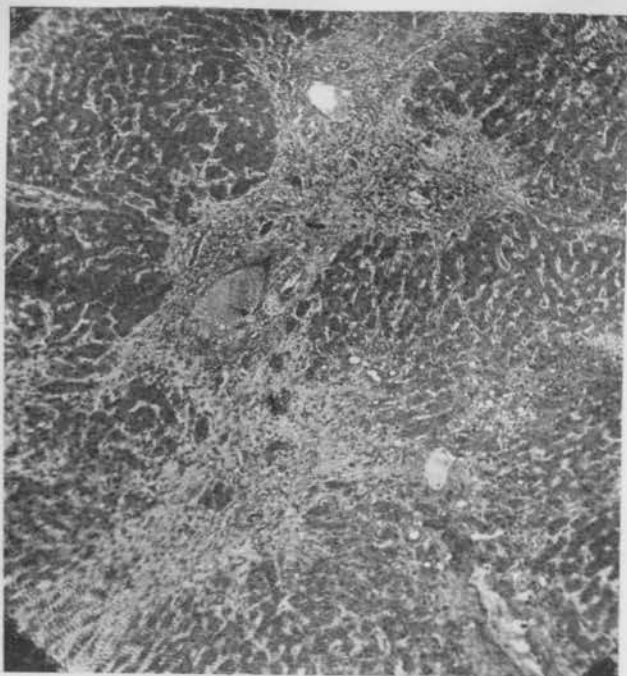


Fig. 8.—Fibrosis periportal marcada con infiltrado a células redondas, debido al virus citomegálico. Hematoxilina-eosina, 100 X.

en que lo está el hígado. Se le ve congestionado, con zonas hemorrágicas más o menos extensas y a veces con focos de necrosis diseminadas por el parénquima. La periesplenitis es rara. Las inclusiones se encuentran en células reticulo-endoteliales, en el espacio sinusoidal (fig. 9), y no es raro verlas asociadas con un proceso inflamatorio con necrosis franca. Tanto en este órgano como en el hígado, se observan con gran frecuencia focos de actividad eritropoyética o mielopoyética; hemosiderosis intersticial ha sido descrita en algunos de los casos. En el páncreas las alteraciones macroscópicas, al igual que

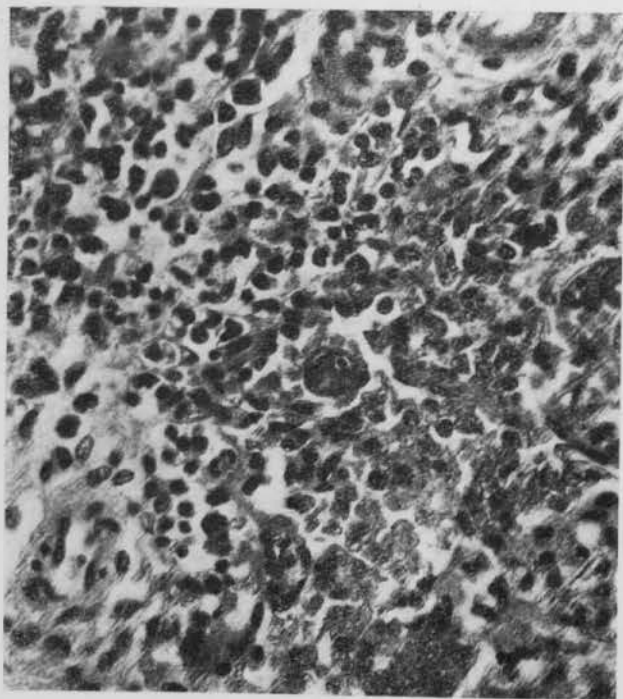


Fig. 9.—Corte de bazo demostrando una estructura citomegálica binucleada en un sinusoide. Hematoxilina-eosina, 360 X.

en las glándulas salivares, son de muy poca intensidad. Histológicamente se ve infiltración intersticial a células redondas, fibrosis, necrosis focales con destrucción del parénquima y degeneración quística tan marcada, que surge el problema de que puede tratarse de una fibrosis quística del páncreas secundaria al virus, o si más bien se trata de un caso de fibrosis quística primitiva con infección vírica se-

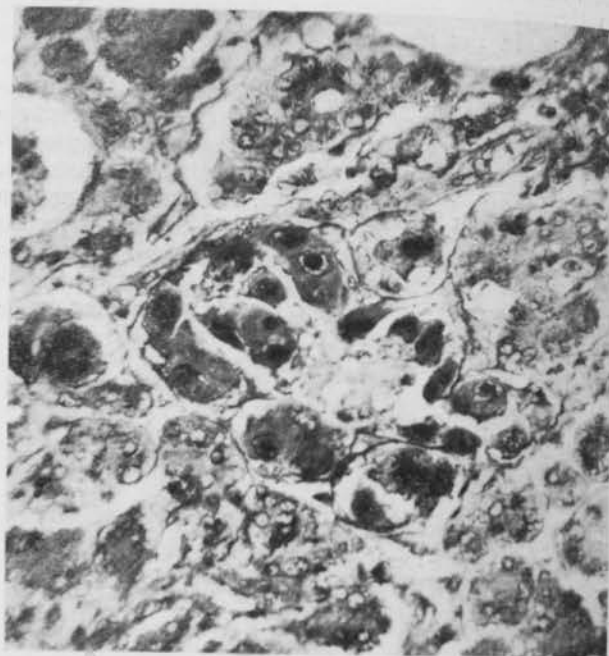


Fig. 10.—Páncreas con citomegalia de inclusión afectando a los acinis. Impregnación argéntica de Wilder, 400 X.

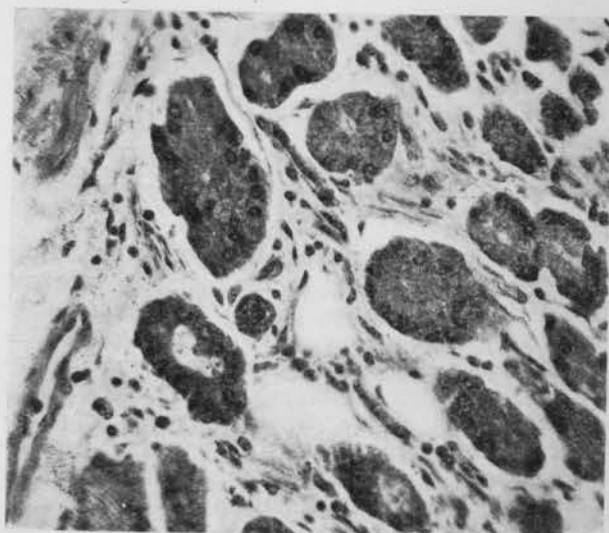


Fig. 11.—Estructura citomegálica en la membrana propia de la mucosa gástrica. Obsérvese la falta de reacción inflamatoria alrededor de la estructura, tanto en ésta como en la figura anterior. Hematoxilina-eosina, 400 X.

cundaria. La citomegalia afecta, sobre todo, a los conductos pancreáticos interacinares e interlobulares, pero tampoco son raras en las células acinares e incluso en los islotes de Langerhans (fig. 10). Mielopoyesis extramedular es muy rara en este órgano. Ulceraciones del tubo digestivo han sido descritas por varios autores, encontrándose acúmulos de elementos citomegálicos en úlceras de *esófago*, *estómago*, *duodeno*, *íleon* y *yeyuno*. Es probable que las diarreas y las melenas que sufren algunos de es-

tos pacientes sean debidas a las ulceraciones dichas, a veces muy extensas y profundas. También se las ve en las células de las glándulas gástricas o en el intersticio (fig. 11), sin reacción inflamatoria marcada. En las *suprarrenales* las inclusiones se hallan sobre todo en la corteza, donde no es raro observar necrosis debidas al virus. Hemorragias e infiltrado intersticial, e incluso focos de actividad hematopoyética también han sido descritos en este órgano. El *riñón* aparece aumentado de volumen y peso en la mayoría de los casos. Se nota congestión marcada de la corteza, con hemorragias subcapsulares e intraparenquimatosas, y en los casos que se acompañan de ictericia, con tinte icterico muy pronunciado. Las estructuras citomegálicas se encuentran, sobre todo, en los túbulos contorneados, la porción del asa de Henle y menos frecuentemente en los tubos co-

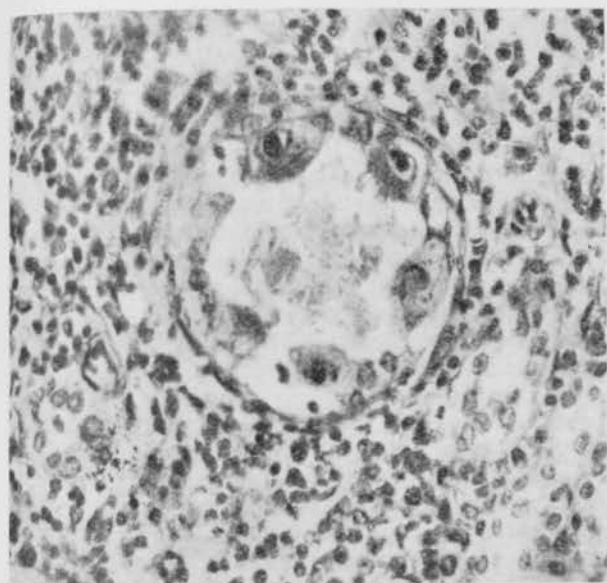


Fig. 12.—Corte de riñón mostrando citomegalia de inclusión en las células epiteliales del tubo. Obsérvese la presencia de inclusiones citoplásmicas hacia el borde libre de las células. Nótese el infiltrado muy marcado a células redondas del intersticio, así como la dilatación de la luz tubular. Hematoxilina-eosina, 400 X.

lectores. Afectanse de preferencia las zonas externas de la corteza y se acompañan de una inflamación intersticial muy severa e incluso con formación de pequeñas zonas de necrosis. El infiltrado está compuesto principalmente por células redondas (figura 12); las alteraciones celulares se traducen también en un aumento del calibre del túbulo renal de tal forma, que es muy difícil establecer a qué porción pertenecen. Los elementos citomegálicos tienen muy poca coherencia, de forma que se les ve con gran frecuencia en la luz tubular, de donde pueden pasar, arrastrados por la orina, al exterior y servir así para el diagnóstico clínico. Inclusiones con citomegalia también han sido descritas en la cápsula de Bowman y en los glomérulos, pero no han sido observadas en el intersticio. También pueden verse en este órgano focos de mielopoyesis, así como hemodiderosis y fibrosis marcada. La citomegalia se la ha descrito, asociada a inflamación más o menos severa, en el tiroides, epídimo (WAGNER, SMITH y VELLIOS, WORTH y HOWARD), estómago (HAMPERL, HARTZ, AREÁN), duodeno (SOEHARTO), íleon (observación personal en un adulto con linfosarcoma, no publicado), esófago (HARTZ y SAAR), ano (HARTZ), vena umbilical (WORTH y HOWARD), médula ósea

(WORTH y HOWARD), conductos de glándulas sudoríparas y nódulos subcutáneos (WORTH y HOWARD), pituitaria, timo, ganglios linfáticos, etc. En el *cerebro* las lesiones asientan sobre todo en la matriz subependimaria alrededor de los ventrículos laterales. A simple vista se notan placas irregulares o nódulos de un color amarillento diseminadas por la corteza, o en la sustancia blanca, en el epéndimo de los ventrículos laterales, con placas calcáreas, zonas hemorrágicas o herrumbrosas, con focos más o menos extensos de hemorragias subaracnoideas y zonas de engrosamiento irregular. En algunos casos se han descrito quistes aislados, así como verdaderas porencefalías, focos encefalomalácicos y nódulos de gliosis. Puede haber hidrocefalo interno, microgria, microcefalia, aplasia de un hemisferio cerebral o cerebelar y adelgazamiento tan pronunciado de la

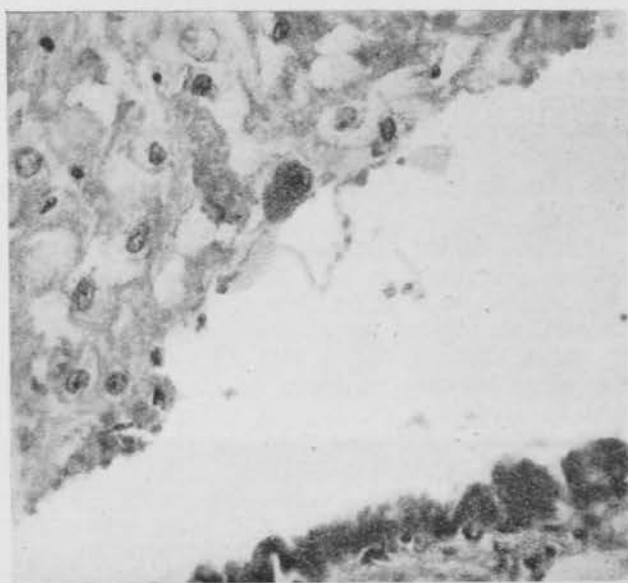


Fig. 13.—Estructura citomegálica en exudado bronquial, indicando la posibilidad de hacer un diagnóstico antemortem por el estudio del esputo o lavados bronquiales. Hematoxilina-eosina, 400 X.

corteza, que ésta queda reducida a una telilla tenue de solo unos milímetros de espesor. Las meninges pueden estar engrosadas y mostrar hemorragias recientes o viejas. Histológicamente las células afectadas pueden ser los astrocitos, la microglia, neuroglia, células ganglionares, ependimarias o el endotelio vascular. Los elementos citomegálicos se encuentran generalmente aislados y, a veces, son muy difíciles de demostrar. Se nota una tendencia grande a la formación de nódulos de glia, a calcificaciones bien en estrías o en placas, con depósitos de hierro y calcio, que, a veces, se limitan a la glia nerviosa y otras afectan territorios menos limitados. Se han descrito infiltrados perivascuales a linfocitos y monocitos, e incluso meningoencefalitis. Algunos elementos citomegálicos pueden mostrar actividad fagocitaria e incluso se han descrito algunos en los que la célula fagocitada era también patológica y poseía una inclusión intranuclear clara. Como resultado de las lesiones descritas puede observarse en el examen radiológico una calcificación del espacio periventricular, sobre todo alrededor de los ventrículos laterales y del acueducto, que ocasionan hidrocefalos de una severidad extrema y malformaciones congénitas incompatibles con la vida. La preferencia de las lesiones a asentarse en las regiones

vecinas del epéndimo de los ventrículos laterales, se explica teniendo en cuenta que es esta zona la que mantiene durante más tiempo su capacidad embrionaria y es por ello que teniendo los virus una predilección marcada por tejidos embrionarios para su desarrollo, sean atacadas con mayor intensidad que zonas más maduras o en un período evolutivo más avanzado, en el momento en que tiene lugar la infección. DIEZEL y HAYMAKER y colaboradores han podido determinar con gran exactitud la fecha aproximada en que aconteció la infección en sus casos respectivos. El caso de DIEZEL mostraba una aplasia del hemisferio cerebelar derecho, atrofia del cerebelar izquierdo, alteraciones máximas en el p'allium y neopallium, mientras que las alteraciones en el archiocórtex y paleocórtex eran mínimas. Concluyó este autor que estas degeneraciones, aunque debidas al virus, eran en realidad el resultado de la lesión del mismo sobre elementos nerviosos en vías de desarrollo; la interferencia de la infección con el proceso evolutivo dió lugar a las alteraciones ya mencionadas. En la *pituitaria*, las lesiones se han comprobado sobre todo en la porción anterior, en donde aparte de las alteraciones citológicas típicas de la citomegalia, se han descrito necrosis focales y la reacción inflamatoria a células redondas ya mencionada.

Además de las alteraciones que pueden ser atribuibles directamente a la acción del virus de esta enfermedad, en un gran número de casos, sobre todo en adultos, pueden verse, además, lesiones de índole varia. Como veremos más adelante, no es raro encontrar lesiones malignas del tipo de la enfermedad de Hodgkin, carcinomas generalizados, leucemias agudas o crónicas y la tan mal comprendida "metaplasia mieloide agnógena". En la gran mayoría de estos casos las lesiones de este tipo son resultado de enfermedades conocidas antemortem, mientras que la diseminación citomegálica es generalmente un hallazgo puramente histológico, sin que se haya sospechado su existencia durante la vida del paciente.

CUADRO CLÍNICO.

El pleomorfismo de las manifestaciones clínicas y lo bizarro de la sintomatología hacen difícil establecer un cuadro clínico específico de la citomegalia.

En la mayoría de los casos se trata de un lactante prematuro o a término, que presenta desde el nacimiento una ictericia marcada, progresiva y asociada por lo general con petequias más o menos generalizadas. Otras veces es la tendencia hemorrágica lo que llama la atención y a las petequias mencionadas se unen hematemesis o melenas. No es raro observar también síntomas respiratorios tales como disnea, cianosis, tos y signos de infiltración neumónica. El hígado está aumentado de tamaño y en el curso de pocos días llega a alcanzar el nivel del ombligo; el bazo puede palparse aumentado, pero nunca en la proporción de la hepatomegalia. El niño muestra una anorexia pertinaz, pero aun en aquellos que poseen un apetito normal, se nota una tendencia a la pérdida de peso o estabilización del mismo, lo que conduce con bastante rapidez a un estado más o menos intenso de toxicosis. En algunos casos esta anorexia se agrava con la presencia de diarreas verdosas, resistentes a todo tratamiento medicamentoso o alimenticio, a veces complicadas con deposiciones sanguinolentas o con hemorragias francas. Los vómitos son raros.

En otros niños lo que llama la atención son las manifestaciones de tipo respiratorio. El niño, aparentemente normal al nacer, desarrolla una tos de tipo coqueluchoide, con disnea intensa y episodios de cianosis, precedidos en algunas ocasiones por rinitis, conjuntivitis y faringitis que hacen sospechar una infección del tracto respiratorio superior y que se siguen de manifestaciones de tipo descendente, en el sentido de la neumonía intersticial. En la exploración clínica se oyen estertores húmedos más o menos generalizados, y el examen radiológico señala un proceso infiltrativo peribronquial, difuso o focal y que es totalmente inespecífico. No es raro observar estas manifestaciones respiratorias conjuntamente o a seguida de los síntomas ictero-hemorrágicos.

Todavía en otros casos lo que aparece más llamativo en el cuadro clínico son manifestaciones de tipo de insuficiencia hepática con ictericia progresiva, torpor, oliguria y ascitis. En casos aislados se han descrito fenómenos terminales sugestivos de uremia.

Más raras son las manifestaciones de tipo nervioso central, tales como convulsiones, opistótonos, nistagmo, hidrocefalo o microfelia.

La fiebre suele ser moderada, alrededor de 38° C., aunque se hayan descrito elevaciones de hasta 42° C.

Los análisis de laboratorio señalan una anemia hemolítica con gran cantidad de células rojas inmaduras en la sangre periférica y abundantes reticulocitos. Pueden observarse hasta 140 eritroblastos nucleados por cada 100 células blancas; es notable la anisocitosis, poiquilocitosis y la policromatofilia. Existe por lo general una leucocitosis moderada de alrededor de 15.000 células blancas, aunque también se hayan visto contajes de hasta 30.000 leucocitos, por milímetro cúbico. Se observa una gran tendencia de la fórmula hemática a desplazarse hacia la izquierda. Uno de los hallazgos más constantes es la trombocitopenia con cifras alrededor de 40.000 plaquetas y no infrecuentemente con falta total de plaquetas en los estadios finales. Los estudios de médula ósea muestran o bien una hiperplasia marcada de todas las series, o hipoplasia o incluso aplasia de algunos elementos, sobre todo megacariocitos, como en un caso de observación personal. Aunque en sólo dos ocasiones se han descrito elementos citomegálicos en la médula ósea y en ninguno se hayan visto durante la vida del paciente, es posible que en ciertos casos este procedimiento sirva para esclarecer un diagnóstico tantas veces insuperable. A excepción de aquellos casos que cursan o siguen a enfermedades de la médula ósea y del sistema hematopoyético, tales como la leucemia y la metaplasia mieloide agnógena, fibrosis de la médula y el hallazgo de elementos neoplásicos no se han observado.

Exámenes conducentes a demostrar anticuerpos para el factor Rh o el grupo ABO son sistemáticamente negativos, así como la prueba de Coomb, que también es normal. Como quiera que en un gran número de casos también se han investigado los padres del paciente y se ha probado que ambos eran positivos para el Rh, no encontrándose anticuerpos en el suero de la madre, la posibilidad de una sensibilización a este tipo de antígeno se descarta fácilmente. Igualmente son negativas las pruebas serológicas de Wasserman y complementarias (KOLMER, KAHN, VDRL, etc.), tanto en los pacientes como en sus progenitores. En casos que cursan con ictericia hay aumento de la bilirrubina indirecta, pero nunca tan acentuada que no pueda excluirse la posibilidad

de una atresia o estenosis congénita de los conductos biliares. Por otra parte, hay casos en los que las pruebas de Hanger, las de la turbidez y floculación del formol, la protrombina y las albúminas plasmáticas indican daño grave del parénquima hepático; sin embargo, es de notar que estas alteraciones funcionales pueden manifestarse muy tardíamente, como en un caso nuestro, que tenía pruebas normales un mes antes de la muerte, aunque la autopsia mostró alteraciones hepáticas de una edad superior a un mes. En la orina se observa bilirrubinuria, albuminuria, cilindruuria y raras veces hematuria. El hallazgo de cuerpos citomegálicos puede dar la clave del diagnóstico, pero sólo cuando se piensa en ellos y se hace una busca minuciosa podrán encontrarse; aun así, debido a los procesos degenerativos que pueden haber ocurrido, es preciso ejercer una gran cautela para no descartar como negativos elementos que son definitivamente de estirpe citomegálica. En algunos casos se han descrito aumentos notables de la urea en sangre consistentes con un diagnóstico de insuficiencia renal. El líquido cefalorraquídeo puede ser xantocrómico, con ligero aumento de las proteínas y células, pero sin que hasta la fecha se hayan demostrado estructuras citomegálicas en el sedimento. Puede estar aumentado de presión, pero ésta es raras veces marcada.

En casos aislados se han observado también alteraciones cutáneas tales como dermatitis húmedas, lesiones de la región perioral y perinasal similares a las rágades de la sífilis, edema de las extremidades inferiores y de los párpados. También se han descrito casos con conjuntivitis agudas e incluso con queratitis, aunque este último fué debido probablemente a la avitaminosis A que sufría el paciente.

Resumiendo las manifestaciones clínicas más comunes, puede decirse que en la gran mayoría de los casos el cuadro clínico es el de una anemia hemolítica, con alteraciones pronunciadas del sistema eritropoyético y de las plaquetas, con manifestaciones severas del tipo hemorrágico. Es muy común observar al mismo tiempo síntomas del tipo de la insuficiencia hepática, aunque sea esta última la que en contadas ocasiones sobrepasa a las demás manifestaciones clínicas. Este cuadro afecta de preferencia a los lactantes en las doce primeras semanas de la vida. En niños de más edad, hasta los dos años, el cuadro respiratorio es más común, pudiendo imitar a la tos ferina o sugiriendo un cuadro de neumonitis intersticial atípica.

Los casos descritos en adultos muestran aún una heterogeneidad sintomática mucho más compleja, en gran parte debida a la presencia de otras enfermedades graves, de tal modo, que es difícil discernir qué se debe a las enfermedades existentes y qué es debido al virus citomegálico.

LINZENMEIER, en un intento de sistematización de los síntomas en esta enfermedad, ha sugerido una clasificación en: a) *Forma aguda*, que afectaría de preferencia a lactantes y se manifestaría por alteraciones marcadas del sistema hematopoyético, que afecta de preferencia a los niños entre el octavo mes de la vida intrauterina y los tres meses de edad; b) *Forma subaguda*, la que se observaría sobre todo en niños entre tres meses y dos años de edad, presentándose como una neumonitis intersticial atípica, resistente a toda suerte de antibióticos y frecuentemente asociada a la tos ferina o con tos coqueluchoide, o bien por una pérdida de peso en parte debida a la anorexia pertinaz, con hepatoesplenomegalia seguida de manifestaciones de alteración

funcional hepática, y c) *Forma crónica*, observable en niños mayores y adultos, asociada a enfermedades debilitantes, generalmente neoplásicas, y sin cuadro clínico preciso.

Aunque puede decirse que la gran mayoría de los casos pueden clasificarse en una de estas tres formas, hay, sin embargo, muchas excepciones, ya que pueden mezclarse los cuadros clínicos y afectarse con alteraciones del sistema hemopoyético niños mayores de dos años e incluso adultos, así como pueden observarse manifestaciones de tipo neumónico casi exclusivo en lactantes de menos de tres meses.

La muerte se debe generalmente a la anemia acentuada, a hemorragias, fracaso hepático o a insuficiencia respiratoria debida a la neumonía. En casos aislados la causa inmediata de la muerte debe atribuirse a hipertensión intracraneal, resultado de hemorragias subaracnoideas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Por lo expuesto más arriba es fácil comprender que haya un grupo de enfermedades que deben excluirse antes de hacer un diagnóstico de citomegalia generalizada o enfermedad a virus de glándula salivar.

En recién nacidos con un cuadro de anemia hemolítica, con eritroblastos nucleados en sangre periférica, con ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y con o sin ascitis concomitante, así como con tendencias hemorrágicas generalizadas, lo primero que viene a la mente es que se trate de un caso de eritroblastosis fetal. El hecho de que ambos progenitores sean Rh positivos, la ausencia de reacciones serológicas en la sangre del paciente en el sentido de indicar la presencia de una sensibilización al factor Rh o al grupo ABO y la negatividad de la prueba de Coomb, excluye inmediatamente los factores de tipo sanguíneo más comunes como causa de la anemia. Es más, en la mayor parte de los niños afectados de esta infección hasta ahora informados, ha podido comprobarse un gran porcentaje de heterocigóticos. Es posible que algún otro de los numerosos factores sanguíneos descritos pueda jugar un papel importante en casos aislados, pero su rareza es aún mayor que la frecuencia de la citomegalia.

Si el paciente, además de las manifestaciones arriba descritas, o algunas de ellas, presenta alteraciones cutáneas tales como rágades, dermatosis diversas, rinitis, etc., es posible pensar en la sífilis congénita, la cual se elimina fácilmente al comprobar la negatividad de la reacción de Wasserman y complementarias no sólo en el niño, sino también en sus progenitores.

Aquellos casos que se presentan con manifestaciones de tipo respiratorio pueden semejar la tos ferina o alguna de las otras variedades de neumonitis a virus, la neumonitis vírica de Adams, la neumonitis de Goodpasture y la neumonitis a células gigantes de origen vírico de Hecht. No siempre es posible hacer un diagnóstico diferencial preciso entre estas afecciones basados en los datos clínicos, aunque haya ciertos detalles que pueden ayudar en el esfuerzo para obtener una conclusión diagnóstica más precisa. En la neumonitis de Adams suele haber una tendencia epidémica, la rinitis, la tos, la disnea y cianosis son muy marcadas y suele demostrarse elevación de la temperatura con tendencia a la bradicardia; el curso es rápido y son los lactan-

tes prematuros los más comúnmente afectados, en tanto que las manifestaciones neumónicas en la citomegalia suelen afectar a niños de mayor edad. En las neumonitis de Goodpasture y en la de Hecht el cuadro clínico es menos preciso, aunque en la primera suele observarse una gran tendencia a asociarse con la tos ferina o presentar tos de tipo coqueluchoide. Desgraciadamente estas tres variedades de neumonitis a virus sólo pueden diferenciarse de forma precisa por el examen microscópico de cortes de pulmón, caracterizando a la primera cuerpos intracitoplásmicos, generalmente únicos y que afectan no sólo a las células del revestimiento alveolar, sino también al epitelio bronquial. En la de Goodpasture las inclusiones son exclusivamente intranucleares, la célula es de tamaño aproximadamente normal y se afectan, además del revestimiento alveolar, el epitelio de la tráquea y bronquios y las glándulas mucosas del tracto respiratorio inferior. La neumonitis de Hecht se caracteriza por la presencia de células gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares e intracitoplásmicas que afectan no sólo al alvéolo, sino también a los bronquiolos terminales. En ninguna de estas tres enfermedades víricas se ha descrito diseminación visceral.

En los casos que cursan con síntomas de tipo nervioso, tales como convulsiones, hidrocefalo, etc., la presencia de calcificaciones diseminadas por la sustancia cerebral y, sobre todo, alrededor de los ventrículos laterales y del acueducto, hay que descartar la posibilidad de la toxoplasmosis. La ausencia de corio-retinitis, la negatividad de la prueba del colorante de Sabin-Feldman, la de la fijación del complemento, así como la negatividad cuando se inculca sangre o líquido cefalorraquídeo al ratón o al cobaya por vía intracerebral o intraperitoneal, son todos argumentos en favor de la citomegalia y en contra de la toxoplasmosis. De todos modos es conveniente hacer determinaciones de anticuerpos en el suero de la madre siguiendo la prueba de Sabin-Feldman o por medio de la toxoplasmina. Cuando esta prueba se sigue, a las dos semanas, de un aumento en el título inicial tanto en fijación del complemento, anticuerpos neutralizantes o la prueba de Sabin-Feldman, hay razón poderosa para considerar a la madre como de haber sufrido la infección y por

ello que las lesiones del niño sean debidas a este organismo (*Toxoplasma gondii*).

Otra posibilidad es que se trate de un caso de toxorrosis, para lo que el examen del sedimento de cefalorraquídeo con tinta china, la inoculación del mismo a ratones por vía intracerebral o intraperitoneal observándose a los quince a veintidós días el hongo encapsulado típico, o el cultivo en medio de Sabouraud agar glucosa, así como las reacciones serológicas pertinentes, darán la clave.

Cuando todas las enfermedades mencionadas han sido excluidas, y aunque los exámenes de sedimento urinario, esputo o líquido cefalorraquídeo no nos permitan observar estructuras citomegálicas, será necesario tener en cuenta este diagnóstico de enfermedad citomegálica. Desgraciadamente la mayor parte de los casos hasta ahora descritos han sido diagnosticados en el examen histológico postmortem. No obstante, hay varios casos informados en los que la intuición y el estudio detallado, tanto clínico como analítico, han permitido hacer diagnósticos definitivos durante la vida del enfermo.

TRATAMIENTO.

Como ocurre con muchas otras enfermedades a virus, el tratamiento en esta afección es totalmente inadecuado. En los casos en que se han utilizado antibióticos potentes se han podido observar mejoras transitorias sin que en general se haya obtenido curación. De todos modos es preciso tener en cuenta que, debido a que el diagnóstico en la mayor parte de los casos se ha hecho en el examen histológico, cabe la posibilidad de que haya casos con sintomatología peculiar tratados con antibióticos y otras medidas encaminadas a aumentar las resistencias del individuo, que hayan evolucionado hacia la curación. Si fuese posible obtener una frecuencia mayor de diagnósticos antemortem, quizá pudiésemos determinar si esta afección es sistemáticamente fatal o bien si hay casos que se recuperan.

Hasta la fecha no se han podido obtener datos suficientes para determinar cuál es el estadio de cicatrización o cura en la citomegalia, si es que tal evento existe.

T A B L A

T I N C I O N	Inclusión nuclear	Inclusión citoplásmica
Hematoxilina-eosina, con acción prolongada de la eosina	Rojo.	Azul oscuro o negro.
Hematoxilina férrica	Negro.	0
Fucsina ácida (Mallory o tricromo de Masson) ...	Rojo.	Azul o púrpura.
Eosina-azul de metileno	Púrpura o rojo.	Azul.
Cresil violeta	Azul claro.	Azul claro con gránulos finos.
Azul toluidina	Azul.	Azul.
Feulgen	Rojo-violeta de intensidad variable.	0
Acido per-iódico (Schiff)	0	0
Negro sudán	0	0
Impregnación argéntica	Pardo oscuro.	0
Acido fosfotúngstico-hematoxilina (Mallory)	Rojo.	Azul púrpura.
Floxina-tratrazina, Lendrum	Rojo vivo.	0
Gallego-Vanucci, fucsina ácida	0	Fucsinafilia marcada.
Weiger, tinción de fibrina	Pardo oscuro.	Pardo oscuro.

BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, J. M.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 116, 925, 1941.
 AIVANAINEN, A. K.—*Acta Pathol. & Microbiol. Scand.*, Sup-
 ple., 93, 159, 1952.
 ALTMANN, H. W.—*Ztschrft. f. Krebsforsch.*, 68, 632, 1952.
 BLACKMAN, S. S.—*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 58, 383, 1936.
 CAPPELL, D. F., y MCFARLANE, M. N.—*J. Path. & Bact.*, 59,
 385, 1947.
 CULR, R., y KUTTNER, A. G.—*J. Exper. Med.*, 44, 855, 1926.
 COWDRY, E. V., y SCOTT, G. H.—*Am. J. Path.*, 11, 647, 1935.
 DIEZEL, P. B.—*Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 325, 109, 1954.
 DITTRICH, J. K., y SEIFERT, G.—*Ztschrft. f. Kinderheilk.*,
 73, 639, 1953.
 DYCKMAN, J., y BELLAMY, J.—*Arch. Path.*, 56, 360, 1953.
 FARRER, S., y WOLBACH, S. B.—*Am. J. Path.*, 8, 123, 1932.
 FETTERMAN, G. H.—*Am. J. Clin. Path.*, 22, 424, 1952.
 FEYTER, F.—*Frankfurt. Ztschrft. f. Pathol.*, 35, 213, 1927.
 FRANCE, N. E.—*Arch. Dis. Child.*, 26, 588, 1951.
 GOODPASTURE, E. W., y TALBOT, F. B.—*Am. J. Dis. Child.*, 21,
 415, 1921.
 GOODPASTURE, E. W.; AUERBACH, S. H.; SWANSON, H. S., y
 COTTER, E. F.—*Am. J. Dis. Child.*, 57, 997, 1939.
 HAMPERL, H.—*Virchow's Arch. f. pathol. Anat.*, 296, 82, 1935.
 HAMPERL, H.—*Am. J. Path.*, 32, 1, 1956.
 HARTZ, P. H.—*Acta breve. Neerland.*, 5, 115, 1935.
 HARTZ, P. H., y VAN DER SAR, A.—*Geneesk. tijdschr. v. Neerl.*
Indie., 81, 1310, 1941.
 HARTZ, P. H., y VAN DER SATZ, F. R.—*Am. J. Clin. Path.*, 13,
 148, 1943.
 HAYMAKER, W.; GIRDANY, B. R.; STEPHENS, J.; LILLIE, R.,
 y FETTERMAN, G. H.—*J. Neuropath. and Exper. Neurol.*,
 13, 562, 1954.
 HCHT, V.—*Beitrag. z. path. Anat. u. z. allgem. Pathol.*, 48,
 263, 1910.
 HEMSATH, F. A., y PINKERTON, H.—*Am. J. Clin. Path.*, 26,
 36, 1956.
 JACKSON, L.—*J. Infect. Dis.*, 26, 347, 1920.
 JACKSON, L.—*J. Infect. Dis.*, 30, 363, 1922.
 JESIONEK y KIOLEMOGLOU.—*Munch. med. Wschr.*, 51, 1905,
 1904.
 KALFAYAN, B.—*Arch. Path.*, 44, 467, 1947.
 KIDDER, L. A.—*Am. J. Clin. Path.*, 22, 870, 1952.
 KUTTNER, A. G., y WANG, S.—*J. Exper. Med.*, 60, 773, 1934.
 LANGE, C. DE.—*Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 237, 276, 1922.
 LEE, J.—*Proce. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 31, 383, 1933-1934.
 LINZENMEIER, G.—*Ztschrft. f. Kinderheilk.*, 71, 162, 1952.
 LOWENSTEIN, C.—*Centralb. f. allgem. Path. u. path. Anat.*,
 18, 513, 1907.
 MCCORDOCK, H. A., y SMITH, M. G.—*Am. J. Dis. Child.*, 47,
 771, 1934.
 MCCORDOCK, H. A., y SMITH, M. G.—*J. Exper. Med.*, 63, 303,
 1936.
 McMILLAN, C. G.—*Am. J. Path.*, 23, 995, 1947.
 MERCER, R. D.; LUSE, S., y GUYTON, D. H.—*Pediatrics*, 11,
 502, 1953.
 MINDER, W.—*Schweiz. med. Wschr.*, 1953, 1180.
 MOUCHET, R.—*Arch. de Med. Exper. et d'Anat. path.*, 23, 116,
 1911.
 MÜLLER, J.—*Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 238, 481, 1922.
 OLITSKY, P. H., y HARFORD, C. G.—*Am. J. Path.*, 13, 729,
 1937.
 PAPPENHEIMER, A. M., y SLANETZ, CH. A.—*J. Exper. Med.*,
 76, 299, 1942.
 PEARSON, E. F.—*Am. J. Path.*, 6, 621, 1930.
 PINKERTON, H.—*Am. J. Clin. Path.*, 20, 201, 1950.
 PISANO, G.—*Gazz. de osped.*, 31, 249, 1910.
 POTENZA, L.—*I Cong. Pan-Amer. Anat. Patol.*, México, Dec.
 1955 (Memorias).
 POTENZA, L.; GAVALLER, B. DE; FEO, M., y MANTILLA, A.—*Arch.*
Venez. Pueri. y Pediatría, 18, 85, 1955.
 PRAWIROHARJO, S.—*S. Neerl. tjschr. v. geneesk.*, 82, 6218,
 1938.
 RIBBERT, H.—*Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 88, 11, 1881.
 RIBBERT, H.—*Centralb. f. allgem. Path. u. path. Anat.*, 15,
 945, 1904.
 SEIFERT, G.—*Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 325, 596, 1954.
 SMITH, A. J., y WEIDMAN, F. D.—*U. Pennsylvania Med. Bull.*,
 23, 285, 1910-1911.
 SMITH, A. J., and WEIDMAN, F. D.—*A. J. Trop. Dis.*, 2, 258,
 1915.
 SMITH, M. G., y VELLIOS, F.—*Arch. Path.*, 50, 862, 1950.
 THOMPSON, M. J.—*Infect. Dis.*, 50, 162, 1932.
 THOMPSON, J.—*Am. J. Path.*, 10, 676, 1934.
 VIDARI, E.—*Ztschrft. f. allgem. pathol. u. pathol. Anat.*,
 76, 161, 1940.
 WALTZ, K.—*Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch.*, 21, 233,
 1926.
 WAGNER, H.—*Beitrag. f. path. Anat. u. allgem. Path.*, 85,
 145, 1930.
 WANSTROM, R. C.—*Am. J. Path.*, 9, 623, 1933.
 WILSON, J. R., y DUBOIS, R. O.—*Am. J. Dis. Child.*, 26, 431,
 1923.
 WORTH, W. A., y HOWARD, H. L.—*Am. J. Path.*, 26, 17, 1950.
 WYATT, J. P.; SEXTON, J.; LEE, R. S., y PINKERTON, H.—
J. Ped., 36, 271, 1950.
 WYATT, J. P.; HEMSATH, F. A., y SCASH, D. M.—*Am. J. Clin.*
Path., 21, 50, 1951.
 WYATT, J. P.; SIMONS, T.; TRUMBULL, M. L., y EVANS, M.—
Am. J. Clin. Path., 23, 353, 1953.

ORIGINALES

RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PROFI-
LASIS DE SAL COMPLETA EN EL BOCIO
ENDEMICO (*)

R. IBÁÑEZ GONZÁLEZ, A. GUIRAUM MARTÍN, F. ES-
COBAR DEL REY, F. MORATA GARCÍA y E. ORTIZ
DE LANDÁZURI.

Clinica Médica Universitaria. Departamento de Profilaxis
del bocio endémico. (Jefatura Provincial de Sanidad.) Sec-
ción del C. S. I. C.

La profilaxis del bocio endémico ¹ y ² debe rea-
lizarse en una labor conjunta de la Organización
Sanitaria —Jefatura Provincial de Sanidad—
con la colaboración de las autoridades locales y
la vigilancia directa de los clínicos encargados de
la asistencia en los respectivos lugares. Mante-
ner esta íntima colaboración representa el éxito
de esta profilaxis, que, como ha señalado STAN-

BURY y colaboradores ³ es ya más psicológica,
económica y política que médica, por los años
transcurridos desde su iniciación en 1916 por
MARINE y KIMBALL ⁴.

En el bocio endémico, su génesis es muy di-
versa ⁵:

a) Por aumento de requerimiento de iodo,
como pubertad, embarazo, menopausia, ciertas
sustancias en la dieta, incluyendo grasas, pro-
teínas, calcio, magnesio y deficiencias oxidativas
(anemias, vida de altura).

b) Sustancias que interfieren en la dieta:
coles y tiocianatos, cloro y bromo; sulfoguan-
idinas, thioureas, es decir, sustancias antitiroi-
deas y factores genéticos que hace que sus por-
tadores no utilicen el iodo (errores del metabo-
lismo de Garrod).

c) Insuficiencia en la ingesta de iodo; y

d) Factores mixtos. La deficiencia de iodo
es la causa más frecuente.

Para evitar esta endemia, la campaña, tan
importante y admitida de modo universal ⁶ es,

(*) Esta comunicación se publica al mismo tiempo en la
Revista de Sanidad.