

Infección activa por citomegalovirus en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Dres. María C. Rizzi, Adelina Braselli, Héctor D. Navarrete,
Eduardo Savio, Héctor Pürtscher, Horacio Corradi, Olga Hernández

El objetivo del presente trabajo es mostrar las formas de presentación clínica de nuestra casuística y las dificultades en determinar cuándo citomegalovirus (CMV) es agente de infección o determinante de enfermedad.

La infección por CMV es muy frecuente en sujetos infectados por el VIH, determinando característicamente un compromiso multisistémico al alcanzar el estadio IV de la infección (SIDA). CMV suele coexistir con otros patógenos, por lo que no siempre es fácil relacionarlo directamente con el cuadro clínico ni estimar su morbimortalidad.

Analizamos 9 casos de SIDA, de los cuales en 4 documentamos enfermedad por CMV a diversa localización (pulmón, esófago, ojo), y en 5 se diagnosticó infección activa por seroconversión o por presencia de IgM específica en el curso de enfermedad febril.

Para el diagnóstico de enfermedad no alcanza el aislamiento del virus, requiriéndose la identificación de las alteraciones citopatológicas que éste determina.

Palabras clave:

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
Enfermedad de Inclusión Citomegálica.
HTLV III.

Dr. María C. Rizzi

Ex Profesor Adjunto de Clínica Médica.

Dra. Adelina Braselli

Profesora Agregada. Clínica de Enf. Infecciosas.

Dr. Héctor D. Navarrete

Profesor Agregado. Anatomía Patológica

Dres. Eduardo Savio, Héctor Pürtscher

Profesores Adjuntos Clínica de Enf. Infecciosas.

Dres. Horacio Corradi, Olga Hernández

Asistentes Clínica de Enf. Infecciosas.

Facultad de Medicina. Uruguay.

Introducción

Citomegalovirus (CMV) es un virus ADN perteneciente a la familia herpes.

Frecuentemente infecta pero raramente condiciona enfermedad en personas sanas (1, 2).

El virus o su genoma, que permanecen en forma latente, pueden ser reactivados por mecanismos aún no bien conocidos (2).

La primoinfección en personas sanas puede cursar desde una forma inaparente hasta la citomegalia generalizada mortal. La forma clínica más frecuente de presentación es el síndrome mononucleósido con reacción de Paul-Bunnell negativa, con poco compromiso faríngeo, sin adenomegalias y con discreto toque hepatocítico evidenciado por aumento leve de transaminasas (3).

En el paciente inmunodeprimido la reactivación es asintomática o se presenta con un cuadro proteiforme. Lo más frecuente es que ocasione un síndrome mononucleósido eventualmente asociado a hepatitis, neumonitis, coriorretinitis, artralgias y síntomas de diseminación (1, 4).

La presencia de IgM específica —testimonio de primoinfección— ha sido encontrada en 95% de hombres homosexuales con IgG anti-CMV en el curso de hasta 14 meses de seguimiento. Ello sugiere la reactivación de una infección latente o la nueva exposición a un virus exógeno (5).

La infección por CMV es depresora de la inmunidad celular. La exposición reiterada al virus llevaría a una inmuno-depresión prolongada que jugaría un rol precipitante del SIDA (5).

En éste la infección activa queda probada frente a la presencia de IgM específica o por el aumento de los títulos de anticuerpos específicos IgG.

El virus se disemina fundamentalmente por vía hematogena dada su estrecha relación con los leucocitos mono y polimorfonucleares. Tanto la diseminación como las reactivaciones ocurren en presencia de los anticuerpos (AC) específicos ya que la integridad de la respuesta inmune celular es la determinante de la curación (3).

Trabajo de la Clínica de Enfermedades Infecciosas (Fac. de Medicina), del Servicio de Enfermedades Infecto-contagiosas (MSP) y de la Cátedra de Anatomía Patológica (Fac. de Medicina).

Correspondencia:
Dra. Adelina Braselli
Uruguay 2125 ap. 702
Montevideo, Uruguay.

Figura 1. Sección de parénquima pulmonar algo colapsado por la maniobra biopsica, donde se destacan los septos ligeramente engrosados y con leve infiltración mononuclear. Algunos de los alvéolos presentan ligero exudado «algodonoso» en su luz y escasas células libres (dobles flechas pequeñas). En el recubrimiento alveolar de 3 septos se destacan células gigantes con notables núcleos (flechas largas y delgadas). Una de ellas se analiza a mayor aumento en la figura 2 (flecha gruesa). H y E, magnificación original 240.



Figura 2. Un sector de la sección anterior, centrado por una notable célula señalada nuevamente con una flecha. Por su posición parece formar parte del recubrimiento alveolar y está dispuesta de manera sobresaliente en la luz. Esto es resultado de su evidente gigantismo. Es notorio el voluminoso núcleo y la presencia de una inclusión rodeada por un «halo» claro, que le da a la imagen el aspecto de «ojo de búho». H y E, magnificación original 400.

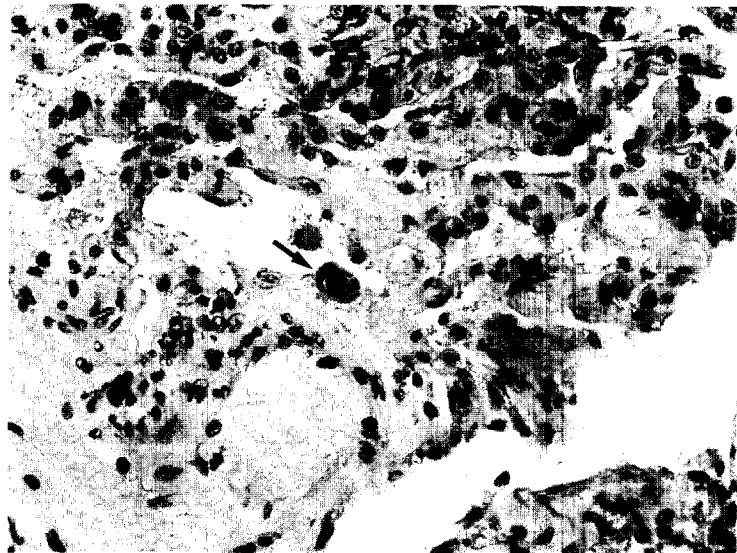


Figura 3. La voluminosa célula señalada en las imágenes previas centra la foto. Se destaca la basofilia de su citoplasma ocasionalmente «granular», la marginación de la cromatina nuclear, el «halo claro» perinuclear y el carácter anfófilo de ésta. Con 5 pequeñas flechas se señala un macrófago cuyo núcleo es casi imperceptible en esta toma, con algunas inclusiones citoplásmicas pardas, y con 4 pequeñas flechas se señala otro macrófago también con evidencias de macrofagia. Con un asterisco se indica el exudado albuminoso en la luz alveolar. H y E, magnificación original 1000.



CUADRO I
Biopsias

Casos	Pulmón	Pleura	Hígado	Esófago
1	Neumonitis CMV		Esteatosis moderada Infiltrado inflamatorio Dil. espacio porta	
2	Neumonitis IA			
3	Neumonitis PC			
4	Neumonitis I	TBC	Hepatitis crónica persistente	
5	Neumonitis CMV			
6				Esofagitis CMV
7	Neumonitis PC		Hepatitis crónica activa Hepatitis viral aguda	
8	Neumonitis CMV			
9	Neumonitis PC y CMV			

CMV=Citomegalovirus; IA=Inmunoalérgica; PC=Pneumocystis carinii; I=Inespecífica

CMV es además un virus oncogénico al que se le ha atribuido vinculación en cánceres humanos. Ha sido aislado del tumor en el sarcoma de Kaposi. La infección por CMV previa o concomitante al desarrollo del sarcoma de Kaposi es común en los pacientes con SIDA (3).

El objetivo del presente trabajo es, en base a 9 casos de infección activa por CMV en pacientes con SIDA, analizar las formas clínicas de presentación y discutir cuándo CMV es causante de enfermedad y cuándo de infección asintomática.

Epidemiología

Se describen algunos grupos de riesgo para la infección sintomática: recién nacidos, receptores de trasplante de médula ósea o riñón y otros inmunodeprimidos; dentro de éstos se incluye pacientes con SIDA (1-3). Debido a que el virus es muy lóbil fuera del organismo, la transmisión se efectúa por contacto interhumano directo de personas con infección aguda o luego de la misma, siendo la puerta de entrada respiratoria, digestiva o genital (3). Otro mecanismo de transmisión es la vía transfusional o por trasplante de órganos. Desde el punto de vista epidemiológico se destaca la transmisión por saliva, esperma, orina, leche materna, secreciones vaginales y bronquicas (3). Se destaca además la posible contaminación intra-hospitalaria en algunos grupos que incluyen recién nacidos, personal a su cuidado y pacientes con hemopatías malignas (3, 6).

La infección prevalece en adultos entre 25 y 30 años (54%), observándose 15% entre los 5 y 10 años (3). En hombres homosexuales la prevalencia de seropositividad es alta. Se señala hasta un 80% de incidencia anual (3, 7) en serosusceptibles, incidencia alta si se la compara con la de otros virus sexualmente transmisibles: hepatitis A, 22%, hepatitis B, 18 a 35% anual (5).

La infección por CMV se correlaciona fundamentalmente

con la práctica anal-genital pasiva, tal como ocurre con el virus de la hepatitis B, y se explica por los altos niveles de excreción seminal de CMV. Esto, sumado a la frecuencia de parejas múltiples entre los hombres homosexuales, hace comprensible que la infección sea casi universal en ese grupo de personas (5). Además, la mucosa anal parece ser más susceptible que otras mucosas a la entrada del virus; el hallazgo de pequeñas lesiones traumáticas múltiples en la mucosa rectal facilitaría el pasaje directo de CMV a la sangre (3).

Material y método

Se analizaron retrospectivamente las historias de pacientes con SIDA asistidos en la Clínica de Enfermedades Infecciosas y Servicio de Enfermedades Infecto-Contagiosas en el período comprendido entre 1986 y enero de 1991. Todos eran de sexo masculino y con prácticas de riesgo para adquirir la infección por VIH. En todos se detectaron Ac anti-VIH por técnica de ELISA y el test confirmatorio Western Blot fue positivo. La totalidad de los pacientes cumplían los requisitos de los Centers for Disease Control (CDC) para el diagnóstico de SIDA.

El diagnóstico de infección activa por CMV se fundamentó en reacciones serológicas, histopatología y en el estudio del fondo de ojo. En 3 de los 9 pacientes el diagnóstico de infección se hizo por detección de Ac específicos IgM, en 1 por aumento significativo del título de IgG anti-CMV en sueros pareados y en otro por ambas comprobaciones. De los 4 restantes, el diagnóstico se hizo por estudio anatomo-patológico de material biopsico de pulmón (8) y de esófago (3).

Sólo pudo efectuarse fondo de ojo en dos pacientes, presentando ambos coriorretinitis.

Desde el punto de vista anatomo-patológico se consideró como de valor diagnóstico de infección por CMV la presencia de las inclusiones celulares peculiares por él de-

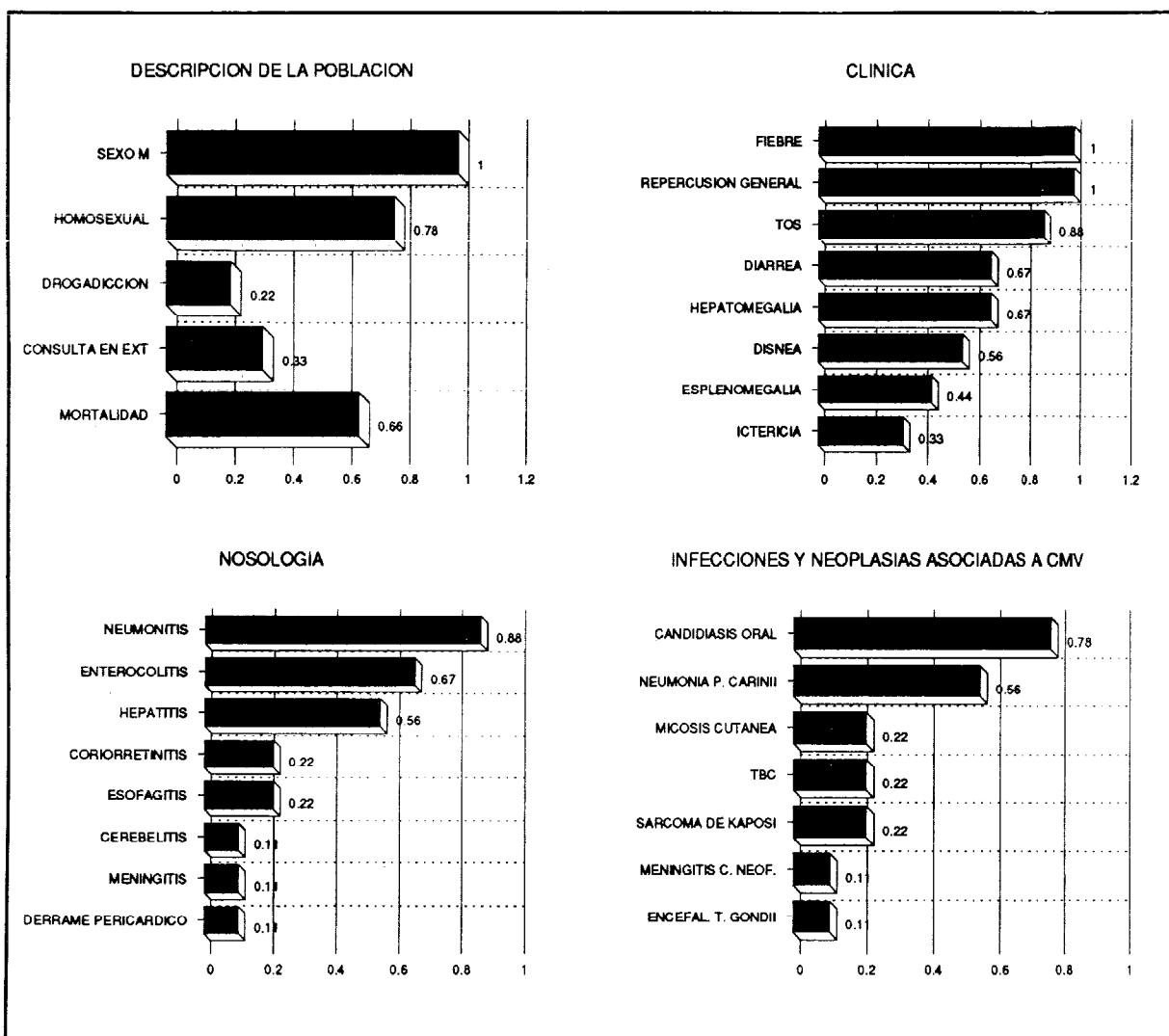


Figura 4. VIH y CMV.

terminadas, siendo más grandes que las causadas por otros virus. En las muestras de parénquima pulmonar las inclusiones se observaron en las células endoteliales, neumocitos y macrófagos. Su número estaría en relación con el grado de infección tisular. Histológicamente el reconocimiento de la infección se basó en el gigantismo de las células afectadas. Estas contaban con voluminosos núcleos con su cromatina desplazada, un nucleolo persistente (algunos consideran esta preservación de valor diagnóstico para distinguir CMV de otros virus herpes) una gran inclusión eosinófila o anfófila rodeada por un halo claro, que le confiere al conjunto el aspecto de «ojo de búho». Fueron menos frecuentes las inclusiones citoplasmáticas PAS (+) y metanina-argéntica (+).

En las figuras 1, 2 y 3 se señalan los principales hallazgos histopatológicos de interés.

Comentarios

Los 9 pacientes estudiados eran del sexo masculino,

siendo la homosexualidad el factor de riesgo predominante. La drogadicción se asoció en 3 (26%) de esos casos.

La fiebre y la repercusión general se dieron en todos los pacientes. Otro síntoma dominante fue la tos no productiva en 8 de los enfermos (88%), asociando disnea en 4 (43%). Con menor frecuencia se observaron diarrea y hepatoesplenomegalia, teniendo mucho menos incidencia la ictericia.

Estos síntomas y signos correspondieron —globalmente considerados— a infecciones oportunistas, comprobándose neumonitis en 8 de los enfermos (88%). Las infecciones oportunistas fueron diagnosticadas en todos los casos por estudio anatomo-patológico del pulmón (9), obteniendo la muestra por biopsia transbróquica. En el cuadro I se señalan los diagnósticos efectuados: neumonía a *Pneumocystis carinii* (NPC), neumonitis inmunoalérgica, neumonitis inespecífica y 3 casos de neumonía a CMV. En un paciente la muestra obtenida fue insuficiente para el estudio y en otro una biopsia pleural concomitante demostró tuberculosis pleural.

La enfermedad pulmonar es la causa más frecuente de morbilidad en infectados por VIH. Se estima que aproximadamente 85% de los pacientes con SIDA harán una neumonía en el curso de la enfermedad. Lo habitual es que sea ocasionada por gérmenes oportunistas, hecho que se destaca en nuestra casuística ya que en ninguno de los enfermos se encontraron patógenos adquiribles en la comunidad con excepción de *Mycobacterium tuberculosis*. Son diversos los agentes que suelen causar enfermedad pulmonar, aisladamente o en asociación. En uno de los pacientes se asoció NPC a CMV. En la neumonía por CMV los hallazgos clínico-radiológicos son indistinguibles de los de intersticiopatías e infecciones por mycobacterias o por *NPC carinii*. El aislamiento de CMV de secreciones respiratorias o tejido pulmonar es común en pacientes con SIDA, discutiéndose su verdadero papel patógeno en el determinismo de la enfermedad.

Los criterios diagnósticos de enfermedad están dados por la combinación de cultivo positivo de CMV en secreciones o tejidos, presencia de células patognomónicas con inclusiones intranucleares o intracitoplasmáticas, presencia de ácido nucleico o antígenos de CMV en el tejido, y ausencia de otros patógenos.

La complejidad diagnóstica explica la desproporción de hallazgos autópsicos de neumonitis hasta en 72% de los fallecidos por SIDA, de los cuales sólo en 7,4% se hizo diagnóstico premortem (1). Los modelos anatopatológicos descritos corresponden a daño alveolar difuso y neumonitis intersticial focal.

Sólo en 2 de los pacientes con neumonitis a CMV se confirmó infección a otra localización por el mismo virus, correspondiendo a coriorretinitis bilateral. En otro paciente se asoció esofagitis a CMV.

CMV se multiplica desde la boca hasta la mucosa anal. Sin embargo, el aislamiento del virus como hecho único no implica un papel patógeno. La localización digestiva, especialmente común en esófago y colon distal, es en general resultado de una citomegalia generalizada por reactivación viral. El mecanismo de la lesión es la vasculitis que resulta de la multiplicación del virus en las células endoteliales de los vasos, llevando a necrosis y lesiones ulceradas. Uno de los pacientes con SIDA y toxoplasmosis cerebral tratada consultó por disfagia dolorosa. El tránsito esofágico mostró múltiples placas sobreelevadas y ulceraciones superficiales. La endoscopia puso en evidencia una esofagitis difusa con ulceraciones múltiples superficiales de bordes nítidos, rodeada de un pequeño halo blanquecino y mucosa sana entre las lesiones. En la biopsia se destacó a nivel de las células malpighianas la presencia de células con vacuolas a nivel nuclear, interpretadas como inclusiones y consideradas como evidencias morfológicas de infección por CMV.

Concomitantemente la serología fue positiva para IgM anti-CMV.

La esofagitis clínicamente evidente en estos pacientes es más frecuentemente debida a *Cándida* o a HSV, por lo que el enfermo mencionado se trató inicialmente con anfotericina B sin obtener mejoría. No recibió tratamiento específico anti-CMV, solicitó el alta y poco tiempo después falleció.

Otro tipo de lesión viral encontrada fue la coriorretinitis.

En uno de los pacientes la misma fue precedida de meningitis a criptococo, cerebelitis y neumonitis; otro tuvo una NPC previa (Figura 4). La coriorretinitis testimonia una inmunodepresión severa; los pacientes mencionados tenían recuentos CD4 de 5 y 25/mm³ respectivamente. Lo habitual es que la coriorretinitis aparezca tardíamente en la evolución del SIDA, pero ocasionalmente puede ser su forma de presentación. Generalmente las lesiones al inicio son periféricas y unilaterales. Como resultado de la viremia es común la progresión bilateral a la mácula y disco óptico. Clínicamente se manifiesta por pérdida del campo visual y disminución de la agudeza. La sospecha de coriorretinitis a CMV merece el ensayo terapéutico con ganciclovir, a pesar de la alta tasa de recurrencia a un bajo tratamiento en fase de mantenimiento. El fármaco no impide la progresión de las lesiones, lo que tardíamente conduce al desprendimiento de retina.

La diarrea estuvo presente en 5 de los pacientes, no pudiendo documentarse un papel patógeno de CMV. Los coproparasitarios y coprocultivos fueron reiteradamente negativos, y en ninguno se hizo estudio endoscópico que hubiera permitido buscar lesiones orientadoras y efectuar biopsias.

Otros síntomas y signos, así como distintas entidades neurológicas que presentaron los pacientes, pudieron ser causados por CMV, así por ejemplo se comprobaron: cerebelitis, hepatoesplenomegalia, derrame pericárdico, toque hepatocítico llegando en un caso a una hepatitis fulminante. En ninguno de los casos se pudo documentar la etiología viral o de otros agentes capaces de producirlos. (figura 4).

A 6 de los 9 pacientes se les efectuó estudio de poblaciones linfocitarias, encontrándose valores CD4 entre 5 y 385/mm³.

Discusión

CMV es la principal causa de disfunciones orgánicas múltiples en el SIDA. Puede comprometer simultáneamente o sucesivamente diversos órganos y tejidos, resultando en encefalitis, radiculitis, coriorretinitis, esofagitis, colitis, hepatitis, neumonía. Como agente de neumonía es el segundo en frecuencia luego de *P. carinii*, con el cual puede además asociarse (1, 3, 10). CMV a nivel pulmonar condiciona desde exudados linfocitarios leves con escaso edema, hasta formas de neumonitis hemorrágica con gran necrosis (10). En esófago y resto del tracto digestivo cursa en 50% de los casos con ulceraciones en las que suelen asociarse otros patógenos: *Cándida*, *Shigella*, *M. avium*, *Cryptosporidium*, etc. (9, 11, 12).

Su papel patógeno en cuanto a morbilidad en las neumonitis es un hecho discutido (7, 13). Lo habitual es que CMV coexista en pulmón con otros patógenos oportunistas. El tratamiento sobre estos últimos determina habitualmente la mejoría del enfermo, por lo que la discusión se mantiene (10, 13).

El procedimiento actualmente más útil para el diagnóstico de neumonía por CMV es el lavado bronquio-alveolar (LBA), ya que las inclusiones se observan especialmente en células del epitelio y macrófagos alveolares (4). En nuestro medio no disponemos de la citocentrífuga nece-

saria para el adecuado procesamiento del líquido obtenido por LBA, por lo que se continúa realizando biopsia transbróquica.

Al no contar en el país con estudios necrópsicos en pacientes con SIDA, se explica la baja proporción de identificación viral en esos pacientes. J. M. Wallace y col. (1) encontraron en 54 autopsias de fallecidos por SIDA 72% de casos con lesiones por CMV comprobadas por cultivo y citología. De estos, 80% tenían neumonitis por el virus y en 2 éste era el único patógeno. Otros autores encuentran infección por CMV hasta en 93% de las autopsias de fallecidos por SIDA (3).

Los estudios paraclínicos contribuyen poco al diagnóstico de enfermedad por CMV, incluyendo la linfomonocitosis y la serología.

Hasta el presente no se cuenta en el medio con la droga antiviral específica (Ganciclovir). Se trata de un nucleósido análogo al aciclovir, diferenciándose solamente por la presencia de una cadena lateral hidroxi. El mismo está indicado en las infecciones graves potencialmente fatales o en las que potencialmente conducen a la pérdida de visión (14).

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a los Dres. Luis Piñeyro, Prof. Agdo. de Neumología por la realización de las biopsias transbróquicas y a Horacio Gutiérrez Galeano, Prof. Adjto. de Gastroenterología, por la esofagoscopía con biopsia, técnicas gracias a las cuales se llegó al diagnóstico etiológico. Al Dr. Jorge Pouso por la realización de los gráficos. Al laboratorio Rhône Poulenc por el apoyo económico.

Résumé

Ce travail a comme but de montrer la présentation clinique de notre casuistique et les bornes pour définir en quelle circonstance CMV est agent d'infection ou causeur de maladie.

L'infection par CMV est très fréquente chez des gens infectés par la VIH, et détermine un compromis multisystémique lorsqu'elle atteint le stade IV (SIDA). Il n'est pas toujours facile d'en faire la rapport avec la présentation clinique ni d'estimer sa morbidité, étant donné que le CMV coexiste souvent avec d'autres pathogènes.

De 9 cas de SIDA analysés, on en présente 4 infectés par CMV (au poumon-oesophage-œil); 5 ont eu un diagnostic d'infection active par séroconversion ou présence de IgM au cours de maladie fébrile.

L'isolement du virus n'est suffisant pour la diagnostic de maladie, l'identification des troubles cytopathologiques étant primordiale.

Summary

The purpose of the present work is to demonstrate the patterns of clinical presentation of our case reports and the difficulty in the determination of when CMV is an infective agents or the cause of the disease.

Infection by CMV is very frequent in HIV infected subjects, characteristically determining a multisystemic compromise upon reaching the VI of the infection (AIDS). CMV may coexist with other pathogenic conditions and is hence difficult to relate it directly with the clinical picture or estimate its onset and death rate.

We deal with 9 cases of AIDS of which in 4 cases we provide evidence of the disease by CMV of various localizations (lung, esophagus, eye) while in 5 cases active infection was diagnosed through seroconversion or through the presence of specific IgM in the course of the febrile condition.

For the diagnosis of the disease the isolation of the virus does not suffice, the identification being required of the cytopathologic alterations thereby determined.

Bibliografía

1. Wallace JM, Hannah J. Cytomegalovirus pneumonitis in patients with AIDS. Findings in an autopsy series. *Chest* 1987; 92(2):189-203.
2. Milla RA, Patou G, Miller RF et al. Cytomegalovirus in the lungs of patients with AIDS. Respiratory pathogen or passenger? *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1474-7.
3. Perol Y, Ferchal F. Les infections à cytomégalovirus. *Enc Méd-Chir (París)* 1982, 8052 C10-4.
4. Widon L, Rhône DP, Bourasse R. Bronchoscopy specimens in adults with AIDS. Comparative yields of cytology, histology and culture for diagnosis of infection agents. *Chest* 1990; 98(1):24-8.
5. Minitz L, Drew L, Miner R, Braff EH. Cytomegalovirus infections in homosexual men. *Ann Intern Med* 1983; 99:326-29.
6. Addler SP. Cytomegalovirus and child day care. Evidence for an increased infection rare among day-care workers. *N Engl J Med* 1989; 321:1290-5.
7. Sufradin AF, Mosur H. Pulmonary dysfunction in patients infected with human immunodeficiency virus in respiratory infections. Diagnosis and management. 2nd. ed. Janes E. Pennington. New York: Raven Press, 1988:241-44.
8. Erice A, Chou S, Biron K et al. Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1989; 320(5):289-92.
9. Macher AM. AIDS. An Atlas of cases for diagnosis. Baltimore: William & Wilkins, 1988.
10. Drew WL, Buhles W, Erlich VS. Cytomegalovirus infection and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 2(2):495-501.
11. Joachim HL. Pathology of AIDS. Textbook and Atlas of diseases associated with acquired immune deficiency syndrome. Philadelphia: Lippincott 1989.
12. Macher AM, De Winatea ML, Angritt P et al. Pathology features of patients infected with the human immunodeficiency virus. In: AIDS. Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. de Vita VT Jr, Hellman S, SA Rosenberg, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1988:155-83.
13. Stand DJ. Viral pneumonias (viral interstitial pneumonitis). In: Pathology of tropical and extraordinary diseases. Binford ChH, Connor DM. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC, 1976:57-69.
14. Reed EC, Wolford JL, Kopecky JK et al. Ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus. Gastroenteritis in bone marrow transplant patients. *Ann Intern Med* 1990; 112 (7):505-10.