

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN ADULTOS PREVIAMENTE SANOS

Ricardo Boza*

RESUMEN

Aun cuando la infección por Citomegalovirus (CMV) es altamente prevalente en todo el mundo, las infecciones sintomáticas son poco frecuentes, siendo muy severas en aquellas pacientes con algún tipo de inmunocompromiso. No obstante, en los últimos años han sido descritas estas infecciones en personas previamente sanas, manifestándose como una amplia gama de cuadros clínicos.

En el presente estudio se analizó la experiencia obtenida durante dos años (1986-1987) con este tipo de infecciones en un hospital para adultos.

Se estudiaron 45 pacientes, 29 hombres y 16 mujeres, con edades entre 15 y 53 años con un promedio de 25 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (82%), adenopatías (42%) y hepatomegalia (40%) y los cuadros clínicos asociados fiebre prolongada (31%), hepatitis (29%), y fiebre con adenopatías (27%), encontrándose además polineuropatía, meningitis, pancitopenia y parálisis facial en algunos pacientes.

La linfocitosis y la presencia de linfocitos estimulados no fue un dato constante en todos los pacientes.

En 27% de los pacientes se encontró hiperbilirrubinemia con predominio de la fracción directa. Las transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica se encontraron elevadas en 48% de los casos y en 63%, la fosfatasa alcalina se encontró en altas concentraciones.

Se discuten estos hallazgos y se concluye que la infección por CMV puede manifestarse en múltiples formas clínica y serológica bien definidas, por lo que su conocimiento reviste enormes importancia desde el punto de vista clínico y de salud pública, ya que el CMV es la principal causa infecciosa de malformaciones congénitas y probablemente la principal causa de sordera congénita en el mundo.

Palabras clave: **Citomegalovirus. Citomegalovirus infección.**

SUMMARY

Cytomegalovirus (CMV) is a highly prevalent infectious agent worldwide. However, clinically apparent infections are uncommon. The most severe forms have been described in immunocompromised patients. Nevertheless, in recent years a wide range of clinical manifestations have been found in previously healthy adults.

In this report, we studied 45 patients (29 men and 16 women) with clinical and serological evidence of CMV.

The average age was 25 years. Fever, adenomegaly and hepatomegaly were the most frequent clinical manifestations found, while prolonged fever, hepatitis and fever and adenomegaly were the most frequent syndromes observed. Other less frequent syndromes were meningitis, polyneuropathy, pancytopenia and peripheral facial palsy.

We did not find lymphocytosis and atypical lymphocytes as remarkable signs in our patients.

Elevated transaminases and alkaline phosphatase concentrations were demonstrated in a high proportion of cases.

We concluded that CMV infections in previously healthy adults may have protean clinical manifestations in an adult population with high infection prevalence rates.

Since CMV is the most important infectious agent in congenital malformations, and probably the main cause of congenital deafness in the world, basic knowledge related to such a phenomenon, is an important matter from a clinical and public health perspective.

Key Words: **Cytomegalovirus. Cytomegalovirus infection.**

* Unidad de Inmunología
INCIENSA. Ap. Postal 4 Tres Ríos

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) es altamente prevalente en todas las poblaciones. Se considera que, en países desarrollados, de 60-80% de los individuos adultos y en países subdesarrollados casi el 100% de los individuos, llegan a estar en contacto e infectarse con este virus (1,2). No obstante, la mayoría de estas infecciones son asintomáticas, lo que indica un alto grado de evolución del virus en su relación con los hospederos susceptibles.(3)

Las infecciones sintomáticas son más severas en aquellos individuos con una respuesta inmunológica inmadura (feto y recién nacidos) o comprometida (SIDA, cáncer, transplantados alogénicos) (4). Sin embargo, en los últimos años ha ido en aumento el número de notificaciones en la literatura mundial de diversos cuadros clínicos asociados a estas infecciones, en adultos previamente sanos. Así, es 1965, Klemola et al (5), describen, por primera vez, un grupo de pacientes con el síndrome de mononucleosis asociado a infección por CMV. Posteriormente, diversos autores (6-12) identifican una gran diversidad de manifestaciones clínicas en las infecciones por este virus, en este tipo de pacientes, las que van desde cuadros neurológicos como el síndrome de Guillain-Barré, hasta severas entidades hematólogicas. En Costa Rica, recientemente describimos un paciente previamente sano con ruptura espontánea del bazo y con infección aguda por este virus (10). Asimismo, encontramos evidencia serológica de este tipo de infección en 40 de 73 pacientes (55%) con parálisis facial periférica aguda y en 7 de 16 pacientes (44%) con S. de Guillain Barré (Boza, R., datos no publicados).

Con el fin de analizar la experiencia en nuestro medio en otros tipos de cuadros clínicos, estudiamos 45 pacientes previamente sanos que, con el diagnóstico de infección por CMV, fueron atendidos en el Hospital San Juan de Dios en un período de dos años.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Población

Se estudiaron pacientes que fueron atendidos en el Hospital San Juan de Dios, hospital general para adultos, durante los años 1986 y 1987.

Los criterios de inclusión fueron títulos de anticuerpos de la clase IgM específicos positivos; aumento de los títulos de anticuerpos de la clase IgG específicos, en al menos 4 diluciones en muestras pareadas; títulos de anticuerpos IgG y/o IgM sugestivos más cultivo del virus y aumento de los títulos de anticuerpos, cultivo del virus y estudio histopatológico sugerente de infección por CMV (células con inclusiones intranucleares o intracitoplasmáticas).

Los criterios de exclusión comprendieron edad menor de trece años, pacientes que recibieron sangre o sus derivados en los últimos seis meses, pacientes que recibían drogas inmunosupresoras y pacientes con SIDA, cáncer, uremia, infecciones concomitantes (Hepatitis A, B, noA noB, mononucleosis infecciosa) o enfermedades que se conoce que inducen inmunocompromiso.

MÉTODOS

1. Cultivo del virus y serología:

El aislamiento y la identificación del virus, se realizó mediante la técnica previamente descrita (13).

La determinación de anticuerpos específicos se realizó en muestras pareadas, con un mínimo de dos semanas de diferencia por medio de la técnica de ELISA (13). Estos estudios fueron realizados en los laboratorios del INCIENSA y/o del Centro Internacional de Adiestramiento Médico (CIAM) de la Universidad de Louisiana. Los estudios para Hepatitis A, B y noA noB fueron realizados en el CIAM. Para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa se utilizó el Monotest (R).

RESULTADOS

Se analizaron 45 pacientes, 29 (65%) hombres y 16 (35%) mujeres. Las edades oscilaron entre 15 años y 53 años con un promedio de 25 años. En 32 pacientes (71%) la edad fue menor de 35 años. Ninguna mujer estaba embarazada.

Con respecto a las manifestaciones clínicas (Cuadro 1), su duración estuvo entre 15 y 360 días, con un promedio de 50 días y las más frecuentes fueron fiebre (82%), adenopatías (42%) y hepatomegalia (40%).

Los cuadros clínicos de presentación de la infección se detallan en el Cuadro 2. La hepatitis y la fiebre, fueron los más frecuentes, observándose en 27 pacientes (60%).

Cuadro 1
INFECCIONES POR CMV
ADULTOS PREVIAMENTE SANOS
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

	N°	%
Fiebre	37	(82)
Adenopatías	19	(42)
-Cervicales	19	(42)
-Axilares	13	(29)
-Otras	6	(13)
Hepatomegalia	18	(40)
Esplenamegalia	12	(28)
Mialgias, artralgias	17	(38)
Faringitis	13	(29)
Exantema	7	(15)
Ictericia	13	(29)

Cuadro 2
INFECCIONES POR CMV
ADULTOS PREVIAMENTE SANOS
CUADRO CLÍNICO

	N°	%
Fiebre	14	31
Hepatitis	13	29
Fiebre +adenopatías	12	27
Polineuropatía	3	7
Meningitis	2	4
Pancitopenia	2	4
Parálisis facial	1	2

En relación a los exámenes de laboratorio, en dos pacientes se logró recuperar el virus de la orina. La IgM específica se encontró elevada en 6 pacientes (13%) y los títulos de IgG específica se encontraron muy elevados en 39 (87%) de los pacientes.

En el hemograma, en dos pacientes se demostró pancitopenia. En el resto no se encontró anemia. El número de leucocitos por mm³ osciló entre 3150 y 19.850 (\bar{x} 10.683). En 23 pacientes (50%) se encontraron más de 12.000 leucoc/mm³ y en 8 (18%) menos de 4.500 leucoc/mm³. El porcentaje de linfocitos osciló entre 9-53% con un

promedio de 33% y el porcentaje de atípicos entre 0-22% con un promedio de 5%. En 12 pacientes (27%) no se observaron linfocitos atípicos.

En las pruebas de función hepática, la bilirrubina total se detectó aumentada en 12 pacientes (27%), con valores entre 2.6-14 mg/dl, con una bilirrubina directa entre 1.5 y 8.8 con un promedio 2.7 mg/dl. La fosfatasa alcalina estuvo elevada en 24 pacientes (63%) y el valor promedio fue de 94 UI. La transaminasa glutámico oxalacética se determinó en concentraciones elevadas en 22 pacientes (48%) con un promedio de 373 UI y la glutámico pirúvica estuvo aumentada en 18 pacientes (40%) en concentración promedio de 138 UI.

DISCUSIÓN

El CMV pertenece a la familia Herpesviridae. Una de las características comunes a estos virus, es su alta prevalencia en la mayoría de las poblaciones, y la presencia del fenómeno de latencia en su interrelación con los hospederos susceptibles. Asociado a este comportamiento, se encuentran las reactivaciones de infecciones primarias, las que aparecen al existir algún tipo de alteración de la respuesta inmune en los hospederos infectados (3). Por estas razones, ha sido difícil el establecer con certeza una relación causal de este virus con diferentes entidades clínicas. No obstante, estudios epidemiológicos (1), clínicos (11,12) y experimentales (14), han demostrado relación entre diversas entidades clínicas, desde el síndrome de mononucleosis hasta trastornos hematológicos y neurológicos, con estas infecciones.

Este problema se ha complicado por la dificultad en la interpretación de los métodos diagnósticos existentes. Así, por ejemplo, la identificación del virus se puede realizar por diversas técnicas, algunas extremadamente sensibles como la PCR (Polymerase Chain Reaction) (15). Sin embargo, desde hace muchos años se sabe que la excreción del virus se puede prolongar hasta por espacio de un año posterior a una infección aguda (1,15). Por otra parte, durante las infecciones asintomáticas, se puede presentar excreción viral importante (15). De tal forma, el aislamiento viral no es invariablemente sinónimo de infección aguda sintomática.

Por estas dificultades, en los últimos años se han desarrollado técnicas más rápidas, sensibles y específicas para la identificación de antígenos virales, principalmente para el diagnóstico en pacientes inmunocomprometidos, en quienes la instauración rápida de un régimen terapéutico específico generalmente es vital. A pesar de que se han descrito múltiples técnicas para el aislamiento viral rápido, en este momento, la identificación del antígeno "muy temprano" (immediate early antigen) del CMV en tejidos diversos, sangre total o leucocitos, utilizando anticuerpos monoclonales, se constituye en el método más sensible y específico para el diagnóstico de infección activa aguda (16).

La respuesta serológica en las infecciones por CMV es similar a la observada en otras entidades infecciosas. No obstante, dada la alta prevalencia de la infección en la población general, las reactivaciones y reinfecciones observadas en algunas poblaciones y la alta tasa de infecciones asintomáticas, su interpretación debe ser cuidadosa.

En Costa Rica, cerca del 90% de la población adulta posee anticuerpos específicos contra CMV, es decir, ha estado en contacto con el virus (13). De tal forma que, teóricamente, en la población adulta costarricense, sería más frecuente encontrar reactivaciones de infecciones primarias que las infecciones primarias propiamente dichas. Durante las infecciones primarias, se observarán aumentos significativos tanto de la IgM como de la IgG específicas.

Durante las reactivaciones se observará únicamente aumentos en muestras pareadas de más de cuatro diluciones de la IgG específica. Por otro lado se ha demostrado una alta correlación entre estos fenómenos (respuesta serológica) y división activa viral ("antígeno muy temprano" en leucocitos) (15,16).

En algunos pacientes adultos, se ha observado junto a aumentos en los títulos de IgG específica, aumentos en la IgM (respuesta primaria), lo que Griffiths et al (3) interpretan como reinfecciones por cepas diferentes, fenómeno que ha sido estudiado en pacientes inmunocomprometidos fundamentalmente (17,18), pero que deberá ser

analizado en un futuro próximo, en poblaciones previamente sanas.

Con el fin de mejorar el diagnóstico serológico, es decir, su valor predictivo, en los últimos años se ha estudiado extensamente la respuesta serológica a diversas proteínas del CMV por medio de la inmunotransferencia, técnica conocida como Western Blot. Durante la infección aguda, el CMV codifica a nivel intracelular aproximadamente cincuenta proteínas. Su expresión se lleva a cabo en una secuencia en cascada y de acuerdo al tiempo de síntesis máxima, se clasifican como muy tempranas, tempranas y tardías (3).

Se ha determinado en varias entidades clínicas, la reactividad de IgM, IgA e IgG hacia estas proteínas, encontrándose que las de pesos moleculares de 155, 149, 82.5, 74.5, 67 y 57 kda, son las más inmunogénicas (19).

No obstante, existen pocos estudios que describan el patrón de respuesta en el tiempo, en adultos previamente sanos.

La alta sensibilidad y especificidad así como la ejecución relativamente fácil de esta prueba la hace constituirse en un arma importante para el diagnóstico de las infecciones por CMV.

En nuestra experiencia, las infecciones primarias se caracterizan por aumentos significativos de IgM e IgG específicas y las reactivaciones por aumentos de los títulos en más de cuatro diluciones de la IgG específica. Hemos encontrado (Boza, R., Herrero, L., datos no publicados), altos títulos de IgG específica medidos por ELISA, en personas asintomáticas, por lo que la valoración de al menos dos muestras de suero tomadas en un espacio de por lo menos dos semanas, es fundamental para realizar el diagnóstico serológico, principalmente en adultos.

Desde los primeros trabajos de Klemola et al (5), se ha establecido que la principal manifestación de las infecciones por CMV en adultos previamente sanos, es el síndrome de mononucleosis, asociado a diferentes complicaciones como hepatitis, anemia hemolítica y carditis entre otras.

En nuestro trabajo, aplicando criterios más estrictos que los empleados por Cohen et al (11), logramos determinar cuadros clínicos bien definidos, los cuales analizaremos a continuación.

1. Fiebre:

Desde hace varios años se conoce que la infección por CMV es una de las causas de fiebre prolongada o de fiebre de origen oscuro (11). A pesar que en este estudio, el diagnóstico de fiebre de origen oscuro se realizó en 14 de 45 pacientes (31%), en su análisis posterior, se encontró que únicamente en un paciente no se lograron demostrar otras anormalidades. Así, se logró determinar hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías cervicales, anemia transitoria, leucopenia o alteraciones en las pruebas de función hepática, en esos pacientes. Se ha observado que la fiebre puede persistir por períodos prolongados (10-12). En este estudio, el promedio de duración fue de 15 días.

2. Fiebre y adenopatías:

Este cuadro clínico fue similar al descrito por otros autores (12). Debemos anotar que la ausencia de faringitis con exudado, la localización cervical de las adenopatías y la presencia de compromiso hepático (hepatomegalia y alteración de las pruebas de función hepática), fueron las características principales de esta forma de presentación.

A diferencia de otras series (11,12), no fue constante la presencia de linfocitosis y de linfocitos atípicos, por lo que su ausencia no descarta la infección por citomegalovirus.

3. Hepatitis:

El cuadro clínico fue similar al de las otras hepatitis virales. Como hallazgos asociados cabe destacar la fiebre alta, con temperaturas que oscilaron entre 38.5°C y 39.5°C por espacio de una semana en 12 de 13 pacientes.

En siete pacientes (60%) se anotó amigdalofaringitis aguda, encontrándose en uno, ulceraciones en los pilares faríngeos. En dos pacientes se encontró exantema máculo-papular generalizado, con una duración de 3 días en cada uno. No se logró asociar este fenómeno a la exposición previa a antibióticos, como ha sido descrito en la

mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr (20).

Con respecto a la evolución, fue similar a la observada en la hepatitis A. Los síntomas y signos persistieron por un promedio de dos semanas. No se encontró ningún paciente con más de cuatro semanas de evolución.

No se documentó linfocitosis ni linfocitos atípicos como hecho destacable.

En un paciente se observó hiperbilirrubinemia importante (14 mg/dl) con predominio de la fracción directa. Este hecho ha sido descrito en pacientes con mononucleosis infecciosa, asociándolo a anemia hemolítica (21), fenómeno éste no observado por nosotros. Este paciente al igual que los otros, tuvo una evolución benigna.

Las concentraciones de transaminasas séricas estuvieron moderadamente aumentadas, hecho ya descrito con anterioridad en esta patología, tanto en niños (22) como en adultos (11,12).

En cuatro pacientes, las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, estuvieron moderadamente aumentadas, lo que podría corresponder a compromiso colangítico, hallazgo observado en niños (22).

La alta frecuencia de esta patología en nuestro estudio, podría deberse a la cuidadosa investigación etiológica que reciben los pacientes con hepatitis en este hospital.

Otros cuadros clínicos:

Desde hace varios años, se ha observado relación entre la infección por CMV y diversas entidades neurológicas tales como meningitis aguda, encefalitis aguda, parálisis facial periférica aguda, polirradiculoneuritis entre otros (6,9). Tanto en nuestra serie de pacientes con S. de Guillain-Barré y con parálisis facial periférica aguda, anteriormente citada, como en los de este trabajo, la evolución fue benigna, no observándose secuelas, similar a lo anotado en otras entidades neurológicas virales agudas.

Se ha encontrado asociación de algunos cuadros hematológicos con la infección aguda por

CMV, tales como anemia hemolítica, pancitopenia y el síndrome de hemofagocitosis (11,23). En dos pacientes en este estudio se documentó pancitopenia y fiebre sin otros hallazgos clínicos, los que revertieron en dos semanas.

Es de resaltar el hecho que el 71% de los pacientes tenían menos de 35 años de edad, es decir, estaban en edad fértil. Se sabe que la infección por CMV durante el embarazo puede ser transmitida al producto. De hecho, aproximadamente en el 1% de los niños recién nacidos, se puede demostrar esta infección (1,13,24,25) y en el 20% de éstos, es sintomática (25).

Tanto en Estados Unidos (24) como en Costa Rica (13), la infección por CMV se constituye en una de las principales causas infecciosas de malformaciones congénitas. Por otro lado, Alford et al (25) consideran que esta infección perinatal es la principal causa de sordera a nivel mundial.

De esta manera, el reconocimiento de las diversas formas de presentación de esta infección, tiene enorme importancia tanto desde el punto de vista clínico como de salud pública.

AGRADECIMIENTO

A las Dras. Kirsten Visoná, Liz Taylor y Libia Herrero de CIAM por su cooperación para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pass, RF. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus. *J. Infect. Dis.* 1985; 152:243-248.
2. Weller, Th. The cytomegalovirus: Ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *N. Engl. J. Med.* 1971; 205, 267-273.
3. Griffiths, PD., Grundy, JE. Molecular biology and immunology of cytomegalovirus. *Biochem. J.* 1987; 241:313-324.
4. Rook, AH. Interactions of cytomegalovirus with the human immune system. *Rev. Infect. Dis.* 1988; 10(Suppl 3); 460-467.
5. Klemola, E. Kaariainen L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br. Med. J.* 1965; 2:1099-1102.
6. Schmitz, H. Enders, G. Cytomegalovirus as a Frequent Cause of Guillain-Barré Syndrome. *J. Med. Virol.* 1977; 1:21-27.
7. Dietz, AJ. Cytomegalovirus infection with carditis, hepatitis and anemia. *Postg. Med.* 1981; 70:203-208.
8. England, AC, Miller, SA. Maki, DG. Ocular Findings of Acute Cytomegalovirus Infection in an Immunologically Competent Adult. *N.Engl. J. Med.* 1982; 307:94-95.
9. Traavik, T., Storvold, G. Sundsfjerd, Lund, S, Mair IWS. Peripheral Facial Palsy and Coincidental Cytomegalovirus Infection of Reactivation Scand. *J. Infect. Dis.* 1983; 15:233-238.
10. Boza, R. Herrero, L. Guillén, J. Ruptura espontánea del bazo durante infección por citomegalovirus. *Rev. Cost. Cienc. Med.* 1987; 8:43-45.
11. Cohen, JI, Corey, GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine* 1985; 64:100-115.
12. Horwitz, CA, Henle, W, Henle, G. et al. Clinical and Laboratory Evaluation of Cytomegalovirus-Induced Mononucleosis in Previously Healthy Individuals. *Medicina* 1986; 65:124-134.
13. Herrero, L., Zamora, E. Echeverría F. Sáenz A. Infección citomegálica del recién nacido. *Rev. Cost. Cienc. Med.* 1986; 7:137-143.
14. Plotkin, SA, Starr, SE, Friedman, HM, et al. Protective Effects of Towne Cytomegalovirus Vaccine Against Low-Passage Cytomegalovirus Administered as a Challenge. *J. Infect. Dis.* 1989; 159:860-865.
15. Drew, WL. Diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev. Infect. Dis.* 1988; 10 (Suppl 3): 468-476.
16. The TH, vander Bij. W, van den Berg, P et al. Cytomegalovirus Antigenemia. *Rev. Infect. Dis.* 1990; 12 (Suppl 7): 737-744.
17. Spector, SA Hirata KK, Neuman TR. Identification of multiple Cytomegalovirus Strains in Homosexual Men with AIDS. *J. Infect. Dis.* 1984; 150: 953-956.
18. Chou, LS. Reactivation and recombination of multiple cytomegalovirus stains from individual organs donors. *J. Infect. Dis.* 1989; 160:11-15.
19. Landini, MP, Re, MC, Mirolo, G. Baldassarri B, La Placa, M. Human Immune Response to Cytomegalovirus Structural Polypeptides Studied by Immunoblotting. *J. Med. Virol.* 1985; 17: 303-311.
20. Cheeseman, SH. Infectious Mononucleosis. *Sem. Hematol.* 1988; 25:261-268.
21. Fuhrman, SA, Gill, R, Horwitz, CA et al. Marked Hyperbilirubinemia in Infectious Mononucleosis. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147:850-853.
22. Zamora E. Herrero, L, Morales, C. Cytomegalovirus in Non-A, Non B Hepatitis. In: Villarejos, VM (Editor) *Viral Hepatitis and AIDS. Trejos Hnos, San José, 1987; 273-278.*
23. McKenna, RW. Risdal, RJ, Brunning, RD. Virus Associated Hemophagocytic Syndrome. *Hum. Path.* 1981; 12:395-398.
24. Yow, MD. Congenital Cytomegalovirus Disease: A new problem. *J. Infect. Dis.* 1989; 159: 163-167.
25. Alford, CA, Stagno, S., Pass, R. Natural history of perinatal cytomegalovirus infection. In: *Perinatal Infections CIBA Foundation Symposium. Amsterdam Excerpta Médica* 1980; 125-147.