

ENCEFALITIS A CITOMEGALOVIRUS EN UN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE

Análisis clínico, neuropatológico y ultraestructural

Ronald Salamano¹, Elena Gervaz², Graciela Mañana², Soledad Peña², Ana Panuncio², Corina Puppo³, Patricia Mesa³, Cecilia Legnani¹, Aida Sabaris¹, Carlos Azambuja⁴

RESUMEN - Las encefalitis por citomegalovirus en pacientes inmunocompetentes son excepcionales, siendo un patógeno reconocido en pacientes inmunodeprimidos (SIDA, transplantados). Se reporta el caso clínico de una encefalitis por Citomegalovirus en un adulto joven, sin evidencia de enfermedad inmunosupresora, cuyo diagnóstico fue posible mediante la detección de ADN viral en la biopsia cerebral. Se describen además las singularidades clínicas de este caso y los hallazgos de la anatomía patológica y de la microscopía electrónica comparándolos con los reportados en pacientes inmunodeprimidos.

PALABRAS LLAVES: encefalitis, citomegalovirus, inmunocompetencia, infecciones del sistema nervioso central.

Cytomegalovirus encephalitis in an immunocompetent patient: clinical, neuropathological and ultrastructural analysis

ABSTRACT - Cytomegalovirus encephalitis is rarely diagnosed in immunocompetent patients. It is more frequent among immunocompromised hosts. We present a case of a young male patient without evidence of immunosuppression who had a cytomegalovirus encephalitis. The diagnosis was made by detection of viral DNA in cerebral tissue obtained by biopsy. Neuropathologic and ultrastructural changes are described and compared with the descriptions in immunocompromised patients.

KEY WORDS: encephalitis, cytomegalovirus, immunocompetence.

El citomegalovirus (CMV) es un DNA virus perteneciente a la familia Herpesvirus. Es patógeno sólo en humanos, transmitiéndose por contacto directo con secreciones corporales, contacto sexual, transfusiones o trasplantes¹. La presencia de anticuerpos séricos para CMV en la población general aumenta con la edad y se aproxima al 80% en mayores de 50 años. La mayoría de las infecciones adquiridas por CMV son asintomáticas (90%)^{1,2}. En las infecciones sintomáticas, la presentación clínica más habitual es la de un síndrome mononucleósico. Casos de neumonitis, hepatitis, miocarditis, síndrome de Guillain-Barré o meningoencefalitis han sido descritos en pacientes inmunocompetentes³, así como en inmunocomprometidos^{1,2,4,5}.

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) por CMV en adultos inmunocompetentes es excepcional existiendo pocas referencias en la literatura,

menos aún con comprobación anátomo-patológica de la enfermedad^{1,6-11}.

Se describe el caso clínico de un adulto joven sin evidencia de enfermedad inmunosupresora con encefalitis por CMV con estudio anátomo-patológico histológico, de microscopía electrónica y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sobre biopsia practicada.

CASO

Historia clínica

Paciente de 19 años, masculino, diestro, sin antecedentes de patologías previas conocidas, en especial inmunosupresoras, que en los meses previos a su ingreso presentó varios episodios transitorios de hemiparesia derecha, de escasos días de duración. Ingresó en nuestro hospital, en octubre de 1999, por déficit motor rápidamente progresivo de hemicuerpo izquierdo. Se destacaba al exa-

Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay: ¹Instituto de Neurología; ²Departamento de Anatomía Patológica; ³Centro de Tratamiento Intensivo; ⁴Biología Molecular.

Received 18 April 2001, received in final form 24 July 2001. Accepted 1 August 2001.

Dr. Ronald Salamano - Instituto de Neurología - Hospital de Clínicas piso 2 - Av. Italia s/n - Montevideo - Uruguay.

men, un paciente vigil, orientado, apirético, con un síndrome piramidal de los cuatro miembros, más acusado a izquierda, con participación facial central. A los diez días agregó cuadro confusional, con rápida evolución al coma, rigidez de descerebración, sin elementos meníngeos y sin fiebre, lo que motivó ingreso al Centro de Tratamiento Intensivo. En la evolución se constataron descargas neurovegetativas severas, frecuentes, caracterizadas por taquicardia, hipertensión arterial, temblor y sudoración profusa. Falleció a los veinte días de su ingreso por complicación respiratoria mecánica. Previo a su fallecimiento se practicó biopsia cerebral a cielo abierto. No recibió tratamiento específico de su afección neurológica.

Paraclínica

La tomografía axial computarizada (TAC) encefálica puso en evidencia edema difuso del hemisferio derecho. La resonancia magnética (MRI) de cráneo (Fig 1) mostró en T2 aumento de señal difuso en la sustancia blanca de ambos hemisferios predominando a derecha. El electroencefalograma (EEG) mostró ritmo θ polimorfo de 4 c/seg difuso, con reactividad a estímulos nociceptivos, sin signos de sufrimiento focal ni actividad epileptógena. Los potenciales evocados auditivos pusieron en evidencia disfunción de la vía auditiva bilateral, de topografía ponto-mesencefálica, y los potenciales evocados somatosensitivos, una disfunción de la vía somatosensitiva lateralizada a derecha por encima del ensanchamiento medular. El estudio para VIH fue negativo en 3 oportunidades. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró: citoquímico sin alteraciones significativas, estudio bacteriológico y micológico negativos, PCR para la familia Herpesvirus (Citomegalovirus Humano, Herpes simplex tipo 1 y 2, Epstein Barr, Varicella Zoster y Herpes Humano Tipo 6): negativo. Hemograma, glicemia, azoemia, creatinemia, ionograma, velocidad de eritrosedimentación, examen de orina y radiografía de tórax, normales.

Neuropatología de biopsia cerebral

Estudio histológico standard - El material fue fijado en formol al 10% e incluido en parafina. Se realizaron cortes seriados que fueron teñidos con hematoxilina y eosina. Los fragmentos examinados correspondían a parénquima cerebral que incluían leptomeninges, corteza y sustancia blanca subcortical. En todos estos sectores se observaba un proceso inflamatorio constituido por infiltrado linfoplasmocitario dispuesto en mangitos perivasculares (Fig 2b). Se observaba además, activación de la microglía en bastoncitos, principalmente en cortex, dispuesta en napa, sin

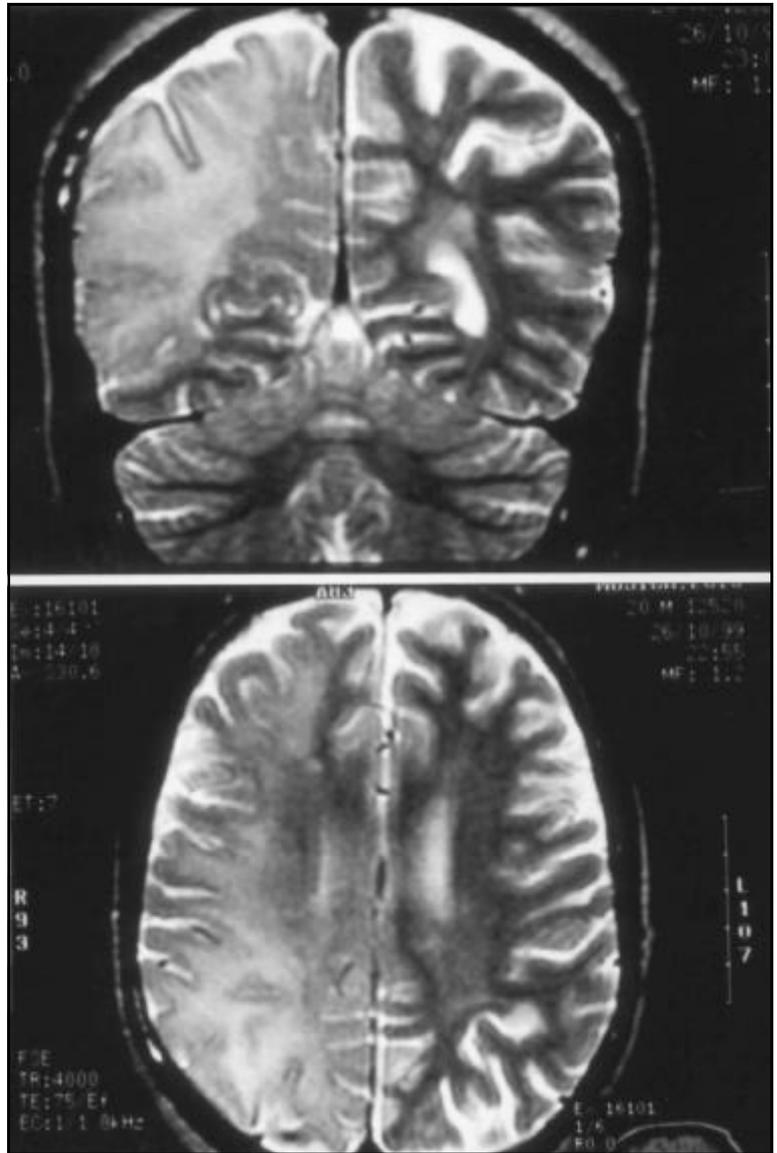


Fig 1. RM encefálica en T2 que muestra área de aumento de señal difusa y extensa a nivel de ambos hemisferios predominando claramente del lado derecho.

formación de micronódulos, donde existía una franca pérdida neuronal con moderada reacción glial difusa y espongirosis escasa. Las neuronas remanentes presentaban una inclusión intranuclear grande, eosinófila, central, dando al núcleo aspecto en ojo de búho (Fig 2a). En la sustancia blanca se destacaban muy numerosos oligodendrocitos con núcleo en vidrio esmerilado. La sustancia blanca aparecía además vacuolizada con aislados lipófagos y marcada reacción glial astrocitaria gemistocítica difusa. No se observaba necrosis, ni vasculitis necrotizante, ni focos de hemorragia. El diagnóstico efectuado fue el de meningoencefalitis con marcado compromiso de la sustancia blanca, de probable etiología viral a confirmar por los estudios de inmunohistoquímica, PCR y microscopía electrónica (ME).

Microscopía electrónica - El material fue fijado en glutaraldehído e incluido en Durcupan para su estudio ultraestructural. La microscopía de alta resolución realizada en

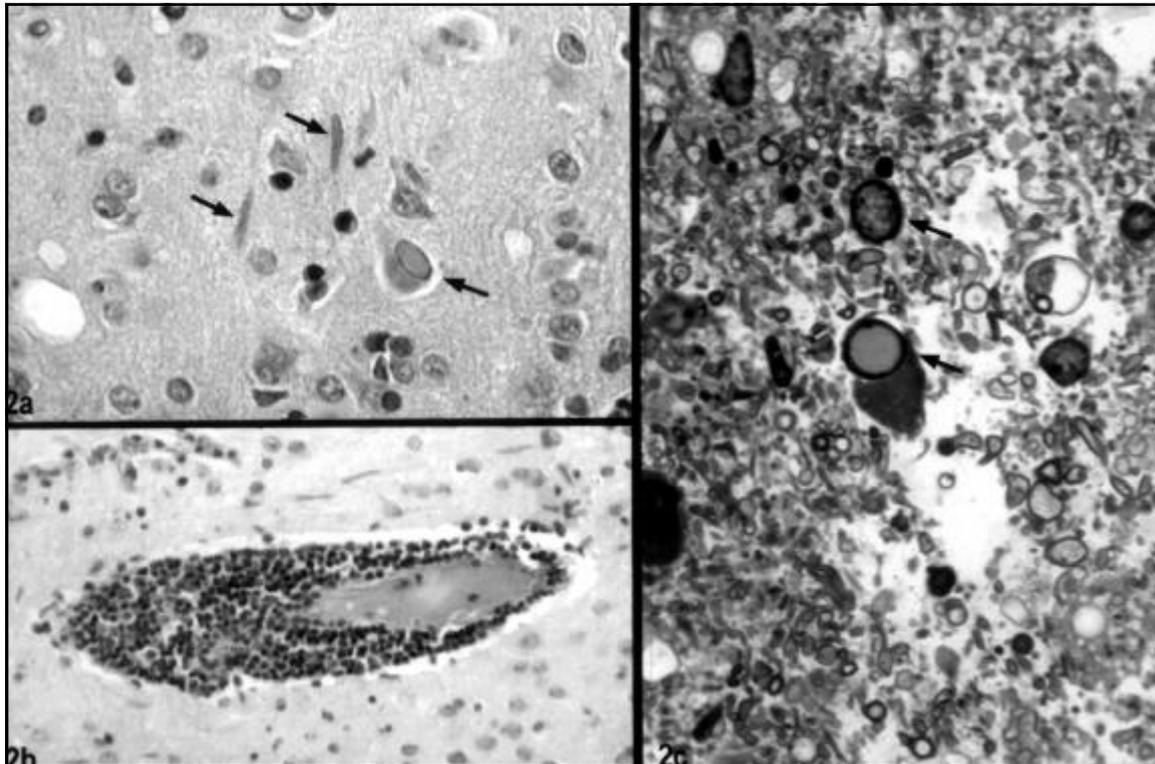


Fig 2. a) neurona con inclusión intranuclear en ojo de búho (flecha) y microglia en bastoncitos (flecha) (HyE, 40X); b) infiltrado inflamatorio perivascular (HyE, 25 X); c) núcleos de oligodendrocitos en vidrio esmerilado (flechas), y cambios degenerativos de la mielina (microscopía de alta resolución, azul de toluidina fucsina).

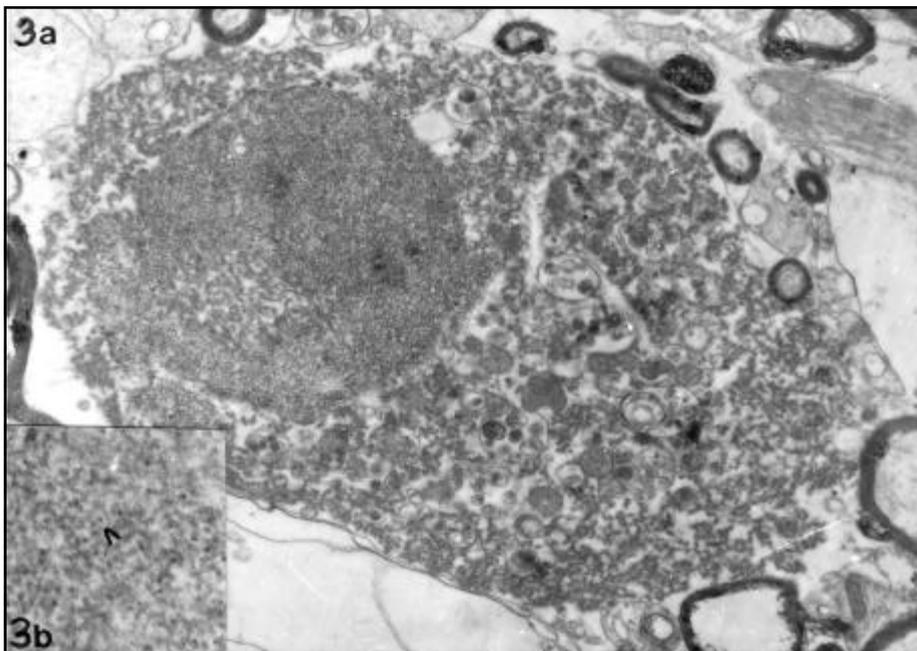


Fig 3. Ultraestructura: a) oligodendrocito con partículas virales intranucleares, esfacelo de la envoltura nuclear, cuerpo vermicelar (5000X); b) mayor aumento: partículas con core denso y halo eletronlúcido periférico.

cortes semifinos teñidos con azul de toluidina-fucsina destacó la presencia de núcleos en vidrio esmerilado en células de estirpe glial, así como también cambios degenerativos de la mielina (Fig 2c). Los cortes ultrafinos se analizaron en un microscopio electrónico de transmisión (Zeiss M10). La mayoría de las alteraciones se encontraron en la sustancia blanca y en células gliales. Se evidenció la pre-

sencia de partículas intranucleares de aproximadamente 50 nm de diámetro, algunas de ellas con un core central electrodensito y un halo electronlúcido (Fig 3b). En los núcleos de la oligodendroglía las partículas ocupaban totalmente el mismo, no reconociéndose otras estructuras nucleares, incluso con esfacelo de la envoltura nuclear, y en ocasiones acompañados de cuerpos vermicelares, even-

tual zona de destrucción de cápsidas aberrantes¹² (Fig 3a). Las neuronas presentaban menor cantidad de partículas, ubicadas fundamentalmente en la cromatina periférica. En otras células, probables interneuronas, se observó acúmulos de partículas intranucleares con reduplicación de la envoltura nuclear y zonas de formación de vesículas, cambios morfológicos que suelen acompañar a las infecciones por virus¹². Los citoplasmas de las células mostraban cambios degenerativos: vacuolización del retículo endoplasmático rugoso con separación de ribosomas, mitocondrias edematosas, presencia de lisosomas primarios y secundarios. El estudio ultraestructural confirmó la presencia de partículas virales (a tipificar por otro tipo de estudios), y mostró cambios morfológicos que acompañan a las infecciones virales. Estos hallazgos fueron interpretados como concordantes con una encefalopatía viral.

Inmunohistoquímica - La inmunomarcación de los cortes en parafina con anticuerpo anti-citomegalovirus (DAKO) puso en evidencia inmunotinción positiva en los núcleos de los oligodendrocitos y neuronas.

Detección de polimerasa viral en biopsia cerebral - Se realizó estudio de la familia Herpesvirus. Se utilizó el sistema Herplex del laboratorio PharmaGen, basado en la amplificación del gen de la ADN polimerasa viral. El resultado fue positivo para Citomegalovirus Humano, y negativo para Herpes Simplex Tipo 1 y 2 (HSV 1 y 2), Epstein Barr (EBV), Varicella Zoster (VZV) y Herpes Humano Tipo 6 (HHV6).

DISCUSION

Existen pocos casos reportados de encefalitis por CMV en adultos inmunocompetentes. Algunos de ellos antes de conocerse la infección por VIH^{1,6-11}. Han sido descritos diferentes patrones clínicos siendo el predominante un cuadro rápidamente progresivo de fiebre, cefaleas, trastornos de conciencia de grado variable, constatándose en algunos, déficits focales neurológicos, crisis epilépticas o síndrome meníngeo. Generalmente es una afección monofásica, autolimitada, de resolución favorable en pocas semanas con o sin tratamiento específico, aunque pueden persistir secuelas neurológicas moderadas y se describen casos de evolución fatal¹³.

El diagnóstico etiológico radica en el aislamiento del virus en el SNC, la detección de DNA viral por PCR o por hibridación in situ (HIS) en el LCR o tejido cerebral, o bien indirectamente por la detección de la producción intratecal de IgM específica. En la práctica clínica, el diagnóstico se hace por PCR en el LCR que tiene una sensibilidad de 79% y especificidad del 95%¹⁴.

El paciente que describimos presenta una serie de singularidades: una evolución clínica recurrente, que podría tener analogía con uno de los casos descritos en la literatura⁹, la atipia de los síntomas sin cefaleas ni síndrome febril, la evolución final tórpida que configuró un cuadro extremadamente grave con desenlace fatal y la jerarquía de los trastornos autonómicos de los que no se encontró referencias comparables en la bibliografía.

Los conocimientos acerca de la anatomía patológica de esta afección derivan en su mayor parte de estudios en pacientes inmunocomprometidos², en especial aquellos afectados por el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)^{5,14-16}. En estos casos se describe una encefalitis difusa que compromete preferentemente la sustancia gris, constituida por nódulos microgliales, centrados ocasionalmente por una célula con cuerpos de inclusión en ojo de búho característico. También se han descrito: ventrículo-encefalitis, destrucción axonal focal y radiculomielitis⁵.

Prácticamente no existen estudios morfológicos realizados en pacientes inmunocompetentes. Phillips et al.¹⁰ reportan dos casos en pacientes adultos inmunocompetentes, en los que el análisis de la biopsia cerebral efectuada a uno de ellos, mostró una prominente reacción microglial y astrocitaria en el cortex, con satelitosis neuronal y degeneración neuronal focal, sin evidencias de cuerpos de inclusión intracelulares.

En nuestro caso la anatomía patológica puso en evidencia modificaciones morfológicas en las que se destacan: 1) florida reacción inflamatoria, extensa (afectando meninges, cortex y sustancia blanca), difusa (sin nódulos microgliales), y polimorfa (infiltrados linfoplasmocitarios perivasculares, microglía en bastoncito); 2) marcada presencia de los característicos cuerpos de inclusión en ojo de búho, pero además, de modificaciones nucleares en vidrio esmerilado de los oligodendrocitos, signo morfológico no descrito en la encefalitis a CMV, pero muy sugestivo de compromiso viral y confirmado por la microscopía electrónica; 3) la destrucción de la vaina de mielina, probablemente secundaria al compromiso viral directo de los oligodendrocitos y no a una acción mediada inmunológicamente como se ha indicado en algunos casos⁵.

Los cambios antes descritos sugieren fuertemente el diagnóstico de meningoencefalitis de etiología viral, pero son inespecíficos⁵. El diagnóstico definitivo dependerá de la puesta en evidencia de las partí-

culas virales y/o de la identificación del virus en el tejido neural¹⁵. En nuestro caso, se realizó a través de la microscopía electrónica, de la inmunohistoquímica y de la PCR.

En suma, parece ser razonable considerar al CMV como un agente etiológico a tener en cuenta en infecciones del SNC en pacientes inmunocompetentes con encefalitis esporádicas de etiología desconocida. Si bien el estudio de PCR para este virus en LCR es el método de elección diagnóstico, en casos graves, sin diagnóstico establecido, debería considerarse la realización de una biopsia cerebral complementada con métodos de detección viral en tejidos. Destacamos el perfil clínico recurrente de nuestro caso, que admitió un diagnóstico diferencial con enfermedades de carácter desmielinizante, antes de la realización de los estudios pertinentes.

REFERENCIAS

1. Coyle PK. Acquired cytomegalovirus. In Gilman S, Goldstein G, Waxman S (eds). Neurobase [cd-rom], 2.Ed. Yale University, 1999.
2. Dorfman LJ. Cytomegalovirus encephalitis in adults. *Neurology* 1973;23:136-143.
3. Cohen JL, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine* 1985;64:100-114.
4. Ho M. Cytomegalovirus: biology and infection. 2.Ed. New York: Plenum, 1991.
5. Griffiths PD, McLaughlin JE. Cytomegalovirus. In Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (eds). *Infections of the central nervous system*. 2 Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:107-115.
6. Chin W, Magoffin R, Frierson JG, Lennette EH. Cytomegalovirus infection: a case with meningoencephalitis. *JAMA* 1973;225:740-741.
7. Pantoni L, Inzitari D, Colao MG, De Mayo E, Marini P, Mazzota F. Cytomegalovirus encephalitis in a non-immunocompromised patient: CSF diagnosis by in situ hybridization cells. *Acta Neurol Scand* 1991;84:56-58.
8. Prosch S, Schielke E, Reip A, et al. Human cytomegalovirus encephalitis in an immunocompetent young person and diagnostic reliability of HCMV DNA PCR using cerebrospinal fluid of non-immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1998;36:3636-3640.
9. Studahl M, Rickstein A, Sandberg T, Bergstrom T. Cytomegalovirus encephalitis in four immunocompetent patients. *Lancet* 1992;340:1045-1046.
10. Phillips CA, Fanning WL, Gump DW, Phillips CF. Cytomegalovirus encephalitis in immunologically normal adults: successful treatment with vidarabine. *JAMA* 1977;238:2299-2300.
11. Perham TGM, Caul EO, Clarke SKR, Gibson AGF. Cytomegalovirus meningo-encephalitis. *Br Med J* 1971;2:50.
12. Ghadially FN. *Ultrastructural pathology of the cell*. London: Butterworths, 1975.
13. Rousseau F, Perrone C, Deny P, et al. Prolonged and fatal disseminated cytomegalovirus infection in an immunocompetent woman. *Eur J Clin Microbiol* 1993;12:938-940.
14. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 1996;125:577-587.
15. Hénin D, Gervaz E, Seilhean D. Anatomie pathologique des encéphalomyélites à cytomégalo-virus et à virus varicell-zona. *J Neuroradiol* 1995;22:180-183.
16. De Girolami U, Smith TW. Cytomegalovirus encephalitis. In: Nash G, Said JW (eds). *Pathology of AIDS and HIV infection*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992:190.