

## BOALA INCLUZIILOR CITOMEGALICE

G. Tirnoveanu, R. Portocala, I. Samuel

Puse în evidență pentru prima oară de *Jesionek* și *Kilomenoglan* (10) la un nou născut, în 1904, incluziile citomegalice au făcut obiectul a numeroase studii anatomo-clinice, virusologice și epidemiologice. Originea virală a incluziilor citomegalice a fost dovedită pentru prima oară de *Smith* (23) în 1956 și confirmată de *Kluge C. R.* și colab. (11), *Lelong M.* și colab. (14) în 1960, care au cultivat virusul pe fibroblaști umani. Virusul citomegalic pătrunde în organism fie pe cale transplacentară (forma congenitală) fie pe cale respiratorie sau digestivă (formă dobândită). El parazitează nucleii și citoplasma diferitelor organe, mărindu-le volumul (citomegalie). Astfel au fost semnalate incluzii citomegalice în creier, hipofiză, tiroidă suprarenală, plămîn, inimă, mucoasă gastro-intestinală, glandele submaxilare, ficat, splină, pancreas, rinichi. Virusul poate să producă o boală clinic manifestă sau una înapărentă. Femeile atinse de boală, chiar dacă nu prezintă nici un simptom clinic, pot să transmită virusul la făt, prin placentă, la nivelul căreia s-au pus în evidență incluzii citomegalice (14). De obicei fătul moare în uter sau puțin timp după naștere, cu sindrom ictero-hemoragic, hepato-splenomegalie, eritroblastoză și anemie (2, 5, 6, 11, 14, 17, 18), pneumonie de tip interstițial (6—21) gastro-enterite toxice (6), meningo-encefalită (6, 30), leziuni necrotice ale creierului (6). Alteori boala debutează la vârsta de 2—4 luni, cu anemie hipersplenomegalică, cu sau fără purpură, eritroblastoză și hipoplachetoză. Evoluția e progresivă deznodământul letal survenind în citeva săptămâni sau luni (25). Excepțional copiii pot supraviețui, dar se constată o întârziere în dezvoltarea lor mentală (16, 20). Uneori la această categorie de copii se dezvoltă o hidrocefalie cu calcificări intracerebrale (16, 20), sau microcefalie (17). La adult afecțiunea prinde în special glandele salivare, plămînul și intestinul (7, 9, 12, 20, 22) producând pneumopatii interstițiale (4, 29) și ulcere gastro-intestinale.

În anul 1957 am avut ocazia să studiem glandele submaxilare a 32 sugari, morți în urma unor infecții diverse. Examenul microscopic pe cupe colorate prin metoda Mann a pus în evidență incluzii citomegalice în 4 cazuri (19). Redăm succint cele patru observații.

*Obs. 1.* — Fetița C. N. de 7 săptămâni se internează la 13 II. 1957 cu semne de bronhopneumonie și gastro-enterită acută, apărute cu 4 zile în urmă. Copilul e distrofic (la naștere a avut 2800 gr) cu bronhopneumonie, stomatita albicans, hepatomegalie mo-

derată și gastro-enterită cu coli 026 B6. Examenul anatomo-patologic făcut la 11. II. 1957 arată: bronhopneumonie în focare diseminate, enterită catarală, suprarenalită hemoragică, degenerescență hepatică, incluzii citomegalice în glandele submaxilare.

*Obs. 2.* — Băiețelul G. A. de 7 săptămâni, se internează în ziua de 17. II. 1957 cu semne de bronhopneumonie toxică apărute cu 3 zile în urmă. Examenul obiectiv pune în evidență un copil eutrofic (la naștere a avut 3700 gr) cu septico-pneumonie stafilococică cu determinare pleuro-pulmonară, infecție gripală cu virus A (reacția Hirst 1/1280) hepato-splenomegalie moderată. Cu tot tratamentul medico-chirurgical copilul decedează la 4. III. 1957, examenul anatomo-patologic punând în evidență: bronhopneumonie bilaterală, pleurezie stafilococică dreaptă, cu atelectazia plămânului drept, leziuni parenchimatose în miocard, leziuni congestive în ficat, splină și rinichi, hemangiom cavernos al ficatului, incluzii citomegalice în glandele submaxilare.

*Obs. 3.* — Fetița G. I. de 3 săptămâni se internează în ziua de 14. II. 1957 cu semne de gastro-enterită toxică, urmare a unei enterite cronice. Examenul obiectiv pune în evidență un copil distrofic (la naștere a avut 3000 gr, mama fiind TBC), cu gastro-enterită, cu bacili coli netipizabili (găsiți și în hemocultură), bronhopneumonie în focare diseminate, stomatită albicans, hepatomegalie moderată. Copilul decedează la 19. II. 1957. La examenul anatomo-patologic se constată: malformație a plămânului (plămânul drept alcătuit din 2 lobi, cel stâng dintr-un singur lcb), bronhopneumonie bilaterală, suprarenalită hemoragică, enterită catarală, adenopatie mezenterică, leziuni congestive în ficat, incluzii citomegalice în glandele submaxilare.

*Obs. 4.* — Fetița I. A. de 6 luni se internează în ziua de 29. XI. 1957 cu fenomene de bronhopneumonie toxică. Din antecedentele copilului este de reținut o bronhopneumonie după tuse convulsivă asociată cu stomatită albicans și hepatomegalie moderată la vârsta de 2 săptămâni. Examenul obiectiv pune în evidență un copil distrofic (la naștere a avut 2300 gr) cu bronhopneumonie hipertoxică, peteșii hemoragice diseminate pe tot corpul, hepato-splenomegalie. Copilul decedează după 4 ore de la internare. Examenul anatomo-patologic pune în evidență o hipertrofie timico-limfatică, suprarenalită hemoragică, malformație pulmonară (lob azigos, 4 lobi în stînga), bronhopneumonie, hepatomegalie cu degenerescență galbenă și sulfuzări sanguine, splenomegalie cu hipertrofia foliculilor splenici, leziuni congestive în cord, pancreas, rinichi, incluzii citomegalice în glandele submaxilare.

În comunicarea făcută la Congresul microbiologilor maghiari de la Buda-pesta din 22—24 IX. 1959 și la Consfătuirea interregională de morfologie ținută la Tg. Mureș în decembrie 1959 (19) am descris aspectele microscopice ale glandelor submaxilare, purtătoare de incluzii citomegalice la cele 4 cazuri relatate. După cum se observă pe microfotografiile (fig. 1 și 2) glandele își păstrează arhitectura normală. Între acinii glandulari se văd infiltrații masive de elemente limfocitare. *Mc Elfresh E. A.* și *Arcy B. J.* (16) cred că infiltrații focale de limfocite în diversele organe ar prezenta reacții premergătoare apariției incluziilor. Acinii glandulari au în majoritate aspect normal, dar uneori se constată câteva celule care ies din rînd, dezvoltîndu-se spre lumenul glandei. În nucleul acestor celule hipertrofiate se observă o formație voluminoasă, intens colorată în albastru violet pînă la roșu viu. Incluziile se pun în evidență și în nucleii celulelor care mărginesc canalele excretorii ale glandelor. La o mărime mai mare se pot pune, pe aceeași cupă, incluzii în diferite stadii evolutive, mergînd de la faza inițială pînă la forma de bloc compact, ocupînd întreg nucleul din faza finală (fig. 2). Citoplasma acestor celule hipertrofiate pare să urmeze în modificările ei histologice, fazele care se succed în nucleu. În citoplasma unor celule am semnalat prezența unor incluzii de dimensiuni mai reduse, în număr mic, a căror culoare era de un roșu intens (fig. 2). Aceste formații s-ar putea datora prezenței unei alte viroze inaparente, deosebită de cea produsă de virusul incluziilor citomegalice.

Din analiza foilor de observație se constată că decesul copiilor a survenit în trei cazuri, în interval de 7 săptămâni de la naștere, iar în al patrulea caz

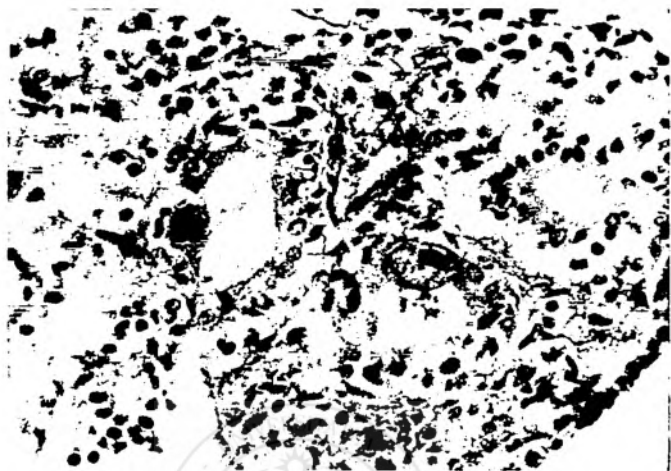


Figura nr. 1.

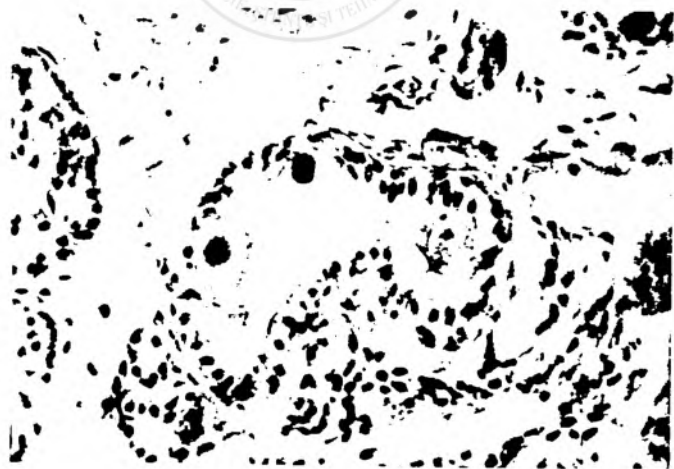


Figura nr. 2.

după 6 luni. În toate cazurile noastre infecția cu virusul citomegalic s-a făcut probabil congenital, transplacentar. Într-adevăr remarcăm prezența la examenul necroptic a 3 malformații congenitale: un hemangiom cavernos al ficatului (Obs. 2) și 2 malformații pulmonare (Obs. 3 și 4) care ar putea fi puse în legătură cu agresiunea virusului citomegalic asupra produsului de concepție, în faza de organogeneză, având același mecanism de producere ca în cazul malformațiilor produse de rușeolă, gripă, oreion sau hepatită epidemică. De asemenea în 2 din cazurile relateate bolnavii au avut la naștere o greutate subnormală (un imatur și un subponderal), fapt care ar constitui un indiciu că infecția virală a avut loc în viața intrauterină. Distrofia progresivă a copiilor, așa cum am înregistrat în 3 din cazurile noastre, ar putea fi pusă în legătură cu infecția virală citomegalică, aceasta având predilecție pentru organele parenchimotoase. În aceste condiții de troficitate, suprainfecțiile cu virusuri, microbi patogeni și micoze au cauzat decesul copiilor, în cazurile noastre. Această situație a fost remarcată și de alți autori (1, 28). Unii autori (4, 29) au arătat că boala incluziilor citomegalice apare mai frecvent la adulții cu tulburări ale sistemului reticulo-endotelial sau la cei cărora li s-a aplicat un tratament prelungit cu steroizi și antibiotice. Alterarea mecanismului imunogen poate duce la reactivarea unei infecții latente sau facilita invazia exogenă.

Infecția cu virusul citomegalic poate să producă 2 forme clinice de boală: una localizată în glandele salivare și alta generalizată.

Boala poate fi diagnosticată intravital prin cercetarea sedimentului urinar (5, 8, 11, 14, 16, 17), a secreției salivare și gastrice (8), prin punctie hepatică (14) sau cercetarea anticorpilor neutralizanți ai virusului (11).

Anatomopatologic incluziile citomegalice au fost puse în evidență mai ales în glandele submaxilare, locul pe unde se elimină de predilecție virusul din organism. Proportia de glande submaxilare cu incluzii citomegalice variază de la 12% — în Franța (*Le Tanw Vinh* și colab.) și America (*Farber* și *Wolbach*) și 13% în Germania (*Löwenstein*). La noi în țară cifrele comunicate au fost de 15% (*A. Iancu* și colab.), 19,8% (*L. Wassermann* și colab.) și 12,5% (*R. Portocala* și colab.).

Cercetarea incluziilor citomegalice în glandele submaxilare la copiii și adulții care au decedat din cauza unor afecțiuni este utilă pentru că poate să pună în evidență o viroză, care s-a dovedit a avea un anumit rol în mortalitatea infantilă și în unele cazuri de deces la adulți.

*Sosit la redacție: 10 mai 1961.*

#### *Bibliografie*

1. AXENTE IANCU și colab.: *Pediatria* (1961) 3, 227—232; 2. CATHALA J. și colab.: *P. M.* (1957) 58; 3. FARBER S., WOLBACH S. G.: *Am. J. Path.* (1932) 8, 123; 4. FISHER R. E., DAVIS E.: *New England J. Med.* (1958), 258, 1036—1040; 5. FONTAINE G. și colab.: *Arch. Franç. de Med.* (1958) 7, 974; 6. GARCIA P. A.: *Hospital* (1959), 55, 29; Rio de Janeiro, Brazilia; 7. GONDA G.: *Gyermekgyógyászat* (1956), 4; 8. GROODT de M., SEBRUYNS M.: *Rev. Franç. étude clin. et biol.* (1959), 4, 996—1001; 9. HARASZTI A.: *Gyermekgyógyászat* (1955), 8; 10. JESIONEK, KILOMENOGLAN: *Munch. Med. Wochsch.* (1904), 51, 1905; 11. KLUGE G. R. și colab.: *Pediatria* (1960), 25, 35—39; \*12. KOSZEGI B., PINKOVICH I.: *Gyermekgyógyászat* (1955), 8; 13. KODIOSEK R.: *Arch. Patol.* (1958), 10; 14. LELONG M. și colab.: *Arch. F. de Ped.* (1960), 4, 437—448; 15. LOWENSTEIN C.: *Zentralbl. f. allg. Path. u. Path. Anat.* (1907), 18, 513; 16. Mc ELFRESH E. A., ARCY B. J.: *Pediat.* (1957), 51, 146—156; 17. MOUCIALU M. și colab.: *Arch. F. de Ped.* (1959), 10, 1395; 18. OELSNITZ și colab.: *Arch. F. de Ped.* (1959), 7, 940—945; 19. PORTOCALA R., SAMUEL I., TIRNOVEANU GH.: *Acta microbiol. hung.* (1960), 7, 188; 20. POTTER L. E.: *Am. J. Obs. Gynec.* (1957), 3; 21. SARRUT S., ROSSIER A.: *La Sem. des Hôp. Ann. de Ped.* (1957), 74—75; 22. SEI-

FERT G., OEMIE J.: Path. u. klin. des Cytomegalie. G. Thieme Verl., Leipzig (1957); 23. SMITH G. M.: Proc. of the Soc. Exp. Biol. a. Med. (1956), 2, 21. LE TAN VINH și colab.: Le sang (1956), 6, 566; 25. LE TAN VINH: La Sem. des Hôp. Ann. de Ped. (1957), 74—75, 2932—40; 26. TER—GRIGOROVA E. N., IVANOVSKAIA T. E.: Arh. Patol. (1958), 10; 27. TER—GRIGOROVA E. N. și colab.: Vop. Chr. Mater. Det. (1958), 6; 28. WASSERMAN L. și colab.: Rev. Med. Chir. (1961) 1: 268—269; 29. WILLIAMS G. și colab.: Lancet (1960), 2; 30. WOLF A., COWEN D. J.: Neuropath. a. Neurol (1959), 18, 191—243.