

Inclusión adenoviral en el pulmón de un niño, identificada por autopsia

(Adenoviral inclusions in the lung of a child, identified by autopsy)

Norberto Gómez Rivera,* Ma. Guadalupe García Zárate,* Gerardo Álvarez Hernández,**
Manuel Alberto Cano Rangel,*** Luis Villalobos García,* Ignacio Fonseca Chon,****
Juan Carlos Martínez Ruiz *****

RESUMEN

Objetivo: Conocer si los niños con inclusiones adenovirales (Ad) y hemocultivos negativos tienen un desenlace fatal más rápido que aquellos con inclusiones Ad y hemocultivos positivos.

Material y métodos: Se integraron dos grupos de niños, con 18 casos cada uno, ambos con inclusiones adenovirales: el Grupo 1 con hemocultivo positivo y el Grupo 2 con hemocultivo negativo.

Resultados: Hipertensión pulmonar: Grupo 1: 3 casos, Grupo 2: 14 casos: $p = 0.0006$. Hemorragia pulmonar: Grupo 1: 6 casos, Grupo 2: 13 casos: $p = 0.04$. Necrosis alveolar: Grupo 1: 4 casos, Grupo 2: 12 casos: $p = 0.0176$.

Conclusiones: Los niños con inclusiones adenovirales sin participación bacteriana, tienen un curso de mayor daño al tejido pulmonar y con un desenlace más rápido que los niños con inclusiones adenovirales y hemocultivos positivos.

Palabras clave: Inclusiones adenovirales, adenovirus.

SUMMARY

Objective: Describe the clinical-pathological two groups of patients with inclusions adenoviral (Ad) in lung tissue samples obtained at autopsy. **Hypothesis:** It was assumed that the inclusions Ad with negative blood cultures are fatal faster than Ad inclusions with positive blood cultures.

Material and methods: Design, retrospective, cross-sectional and analytical. Is 2 groups, (Group 1) with positive and presence of inclusions and Ad (Group 2), where there was the simultaneous presence of Ad and positive blood cultures.

Results: Pulmonary hypertension: Group 1: 3 patients, Group 2: 14 patients: $p = 0.0006$. Pulmonary hemorrhage: Group 1: 6 patients, Group 2: 13 patients: $p = 0.04$. Alveolar necrosis: Group 1: 4 patients, Group 2: 12 patients: $p = 0.0176$.

Conclusions: Adenoviral inclusions without bacterial involvement, have a course with more damage to lung tissue, with a fatal outcome faster than adenoviral inclusions with positive blood cultures.

Key words: Inclusions adenoviral, adenovirus.

* Servicio de Urgencias.
** Unidad de Vigilancia Epidemiológica.
*** Servicio de Infectología.
**** MSc. Universidad de Sonora (UNISON).
***** Residente en Pediatría.

Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rmp>

Las particularidades citológicas de los tejidos ocasionados por los adenovirus (Adv) se han descrito en estudios *post mortem* correlacionándolas con los cultivos de virus, y recientemente se informa que por estudios inmunohistoquímicos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha mostrado la presencia de los Adv en alteraciones citopáticas mejor conocidas como «mancha en tinta»; por otro lado, en ausencia de este signo patognomónico no se han identificado los Adv.¹

Se sabe que el Adv es un agente causal con alta letalidad y con manifestaciones broncorrespiratorias: como bronquiectasias, bronquiolitis obstructiva y pulmón hi-

perlúcido a consecuencia de las lesiones anatopatológicas del epitelio respiratorio. Por otra parte la neumonía que ocasiona el Adv se presenta en una forma rápida y progresiva, con amplia consolidación pulmonar que semeja un origen bacteriano y a la vez tiene una alta mortalidad por expresarse como un compromiso agudo o sistémico. Este informe, tiene como propósito describir las características clinicopatológicas de 36 niños con inclusiones adenovirales en muestras de tejido pulmonar obtenidas por autopsia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero 1 de 2006 y febrero 28 de 2012 se revisaron 90 expedientes clinicopatológicos de niños que fallecieron, y de éstos se seleccionaron 36 que cumplían con los siguientes criterios: que fuesen niños con inclusiones adenovirales y estudios de hemocultivo y cultivos de las secreciones del tejido pulmonar, de esta manera se integraron dos grupos: el Grupo 1 con 18 estudios de autopsia de niños con inclusiones adenovirales que tuviesen cultivos positivos (*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas sp*), y el Grupo 2, también con 18 casos pero con cultivos negativos.

En cuanto a la identificación de las inclusiones adenovirales se hizo en un microscopio de luz a 40X con tinción con hematoxilina-eosina, por otra parte los hemocultivos y los cultivos de las secreciones pulmonares, se hicieron siguiendo una técnica estéril y la muestra fue conducida de inmediato al laboratorio (en transporte de Stuar y

botellas Bact-Alert) éstas fueron incubadas en un equipo automatizado Bact-Alert 3D 60; es pertinente mencionar que se excluyeron a los niños con enfermedades agregadas como: cardiopatías congénitas complejas, neumopatías, malformaciones cardiorrespiratorias o con fibrosis quística y no se incluyeron los expedientes con información incompleta; el análisis de los datos estadísticos obtenidos se realizó siguiendo la metodología apropiada.

RESULTADOS

La edad media en el Grupo 1 fue 8.32 en tanto que en el Grupo 2 fue de 2.2, cabe mencionar que cinco niños tenían entre dos y ocho meses de edad; en cuanto a los días de evolución de las manifestaciones clínicas, ésta fue significativamente mayor en el Grupo 1 con una media de 18.1 ± 14.2 y en el Grupo 2 ésta fue de 5.0 ± 2.0 días, cabe mencionar que un niño de un año de edad tuvo dificultades respiratorias de evolución rápida y progresiva por 24 horas, con antecedente de síndrome gripal por dos días, su diagnóstico de ingreso fue de cuerpo extraño en las vías respiratorias, y en la autopsia de este niño no se encontró algún cuerpo extraño, pero tenía inclusiones adenovirales; la estancia hospitalaria en días en los niños del Grupo 1 fue más prolongada con una media de 17.1 ± 14.6 , en el Grupo 2 la media fue de 5.4 ± 4.4 y en lo que atañe a su condición nutricia ambos tuvieron alguna manifestación de mala nutrición, cabe mencionar que a las características clínicas de los niños, su sexo, manifestaciones de fiebre, cardiomegalia o edema, no mostraron diferencias entre los dos grupos, pero en el cuadro 1 se pueden ver las diferencias

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de los niños con inclusiones adenovirales.

Variable		Grupo 1 n = 18	Grupo 2 n = 18	p ¹
Sexo	Mujeres	10	12	0.73
	Hombres	8	6	
Fiebre		12	13	0.071
Hipertensión pulmonar		3	14	0.0006*
Petequias/exantema		3	12	0.0059*
Cardiomegalia		6	12	0.09
Conjuntivitis		3	11	0.0153*
Edema		5	9	0.3053
Hepatomegalia		14	7	0.041*
Eritofagocitosis		2	7	0.012*

1/ con prueba de χ^2 .

* Estadísticamente significativo.

Grupo 1: niños con cultivo positivo. Grupo 2: niños sin cultivo positivo.

registradas en ellos: hipertensión pulmonar, petequias/exantema, conjuntivitis, hepatomegalia y eritrofagocitosis; en el cuadro 2 se pueden ver las anomalías bioquímicas registradas en ambos grupos.

En cuanto a los estudios radiológicos, los signos de atrapamiento de aire o sobre distensión pulmonar (herniación del parénquima, horizontalización de arcos costales, abatimiento de hemidiafragma derecho y hiperclaridad bilateral) fueron acompañados de infiltrado intersticial, en el Grupo 1 se observaron en cuatro niños y en el Grupo 2 hubo 14 niños con estas mismas manifestaciones. El infiltrado intersticial y alveolar se observó en seis niños del Grupo 2.

Por otro lado, las características anatomo-patológicas registradas en la generalidad de ellos fueron: descamación epialveolar, hemorragia pulmonar, necrosis alveolar, alteraciones renales y hepáticas, y fueron éstas significativamente en mayor porcentaje en el

Grupo 2 con relación al Grupo 1 como se puede ver en el cuadro 3.

Los hallazgos bacteriológicos en el Grupo 1 fueron, en orden de frecuencia: *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas* sp.

DISCUSIÓN

En este estudio no fue posible identificar el adenovirus y sus serotipos circulantes, ya que no contamos con los medios para su identificación (pruebas de reacción en cadena de polimerasa, aislamiento del virus, serología, inhibición-hemaglutinación y/o neutralización con antisueros específicos a los tipos), pero se resaltan los hallazgos de inclusiones, acumulación difusa en el núcleo de material basofílico conocidas como en «tinta

Cuadro 2. Características hematológicas de los niños en estudio.

Variable	$\bar{X} \pm$ desviación estándar		
	Grupo 1 (%) n = 18	Grupo 2 (%) n = 18	p ^{1/}
Hemoglobina de ingreso (g/dL)	11.1 ± 2.1	10.1 ± 1.5	0.01268
Leucocitos (mm ³)	25,000 ± 3000	22,000 ± 2500	0.1235
Linfocitos (%)	20.0 ± 12.02	22.06 ± 14.92	0.063
Neutrófilos (%)	77.2 ± 16.5	82.4 ± 16.8	0.1229
Banda (%)	4.94 ± 3.59	0.77 ± 0.33	0.0001*
Plaquetas (10 ³ /UL)	57,680 ± 48,321	210,722 ± 185,107	0.0031*
Procalcitonina sérica (ng/mL)	46.9 ± 12.6	19.5 ± 15.0	0.8397

1/ Con prueba exacta de Fisher.

* Estadísticamente significativo.

Grupo 1: niños con cultivo positivo. Grupo 2: niños sin cultivo positivo.

Cuadro 3. Características anatomo-patológicas de los niños.

Variable			
	Grupo 1 (%) n = 18	Grupo 2 (%) n = 18	p ^{1/}
Descamación epi-alveolar	33.3	77.8	0.0176*
Hemorragia pulmonar	33.3	72.2	0.04*
Necrosis alveolar	22.2	66.7	0.0176*
Alteraciones renales ^{1/}	77.2	22.2	0.0022*
Alteraciones hepáticas	82.1	15	0.0014*

1/ con prueba exacta de Fisher.

* Estadísticamente significativo.

Grupo 1: niños con cultivo positivo. Grupo 2: niños sin cultivo positivo.

china», signo patognomónico del adenovirus (*Figuras 1 y 2*).

En cuanto al diagnóstico diferencial desde el punto de vista histopatológico, los herpesvirus y el virus sincitio respiratorio tienen características diferentes, pues en el caso del herpevirus las inclusiones conforman sincios multinucleados con inclusiones intranucleares homogéneas de color violeta pálido rodeado de un halo claro (Cowdry tipo A); y en el caso del virus sincitio respiratorio, las inclusiones son citoplasmáticas y no intranucleares como en el caso de los adenovirus.^{2,3}

Las manifestaciones graves por adenovirus del tipo respiratorio se han descrito en los recién nacidos y en los ancianos, aunque también en enfermos con proble-

mas del sistema inmune, tal como parece que aconteció en esta investigación, pues los niños lactantes entre 1 y 12 meses fueron los más afectados en ambos grupos.

De manera opuesta a lo informado por otros autores⁴ en este estudio hubo casos durante todo el año, con un leve incremento en el invierno, por otra parte, se ha descrito que esta enfermedad tiene una evolución de 7 a 10 días⁵ lo que difiere de lo observado en esta investigación, donde 15 niños previamente sanos del Grupo 2, tuvieron una evolución rápida y progresiva, con una media de 5.0 ± 2.0 días, y en seis de ellos su evolución fue muy corta (<3 días); con respecto al Grupo 1 en todos su estancia hospitalaria fue prolongada pues 14 de ellos fue de 18.7 días y en cuatro casos fue por más de 32, como ha sido descrito por otros autores⁶⁻⁸ como un factor de riesgo para esta enfermedad, ya que el virus se encuentra en el tejido linfoide, donde puede permanecer en forma latente y reactivarse en cualquier momento en los niños debilitados y con infecciones bacterianas como parece que ocurrió en este estudio; sin embargo, cabe mencionar que en este estudio hubo una menor frecuencia de inclusiones Adv en el Grupo 1 con respecto al Grupo 2, pues en éste hubo mayor daño del tejido pulmonar (*Figuras 1 y 2*).

En concordancia con los hallazgos por López-Cervantes⁹ en un estudio de 29 niños que murieron por neumonía, este autor menciona que «cuando las manifestaciones respiratorias son la única sintomatología, esta enfermedad se expresa en forma grave y progresiva» resultado similar en este estudio a los hallazgos del Grupo 2 (*Cuadro 3*). Por otra parte, aunque otros autores¹⁰ informan que esta enfermedad predomina en el sexo masculino en este estudio no hubo diferencias.

Es conveniente mencionar que en cuanto a las manifestaciones clínicas de fiebre, cardiomegalia y edema no hubo diferencias en ambos grupos ($p \geq 0.05$) pero la hipertensión pulmonar, las petequias, el exantema, la conjuntivitis y la eritrofagocitosis, ocurrieron con mayor frecuencia en el Grupo 2, lo que coincide con lo registrado por otros autores¹¹⁻¹³ quienes hacen notar las manifestaciones clínicas ya mencionadas en estos niños.

Respecto a los resultados de laboratorio en este estudio la leucocitosis que predominó fue de polimorfo nucleares (*Cuadro 2*), lo que coincide con otros reportes¹⁴ que mencionan que a pesar de que el agente causal es de etiología viral, los leucocitos giran a la izquierda (polimorfo nucleares) semejando ser de etiología bacteriana; otro dato de laboratorio que parece interesante es tratar de vincular las manifestaciones clínicas con la presencia significativamente menor de bandas en el Grupo 2, con relación al Grupo 1 ($p = 0.0001$), lo que puede tener relación con el rápido desenlace que tuvie-

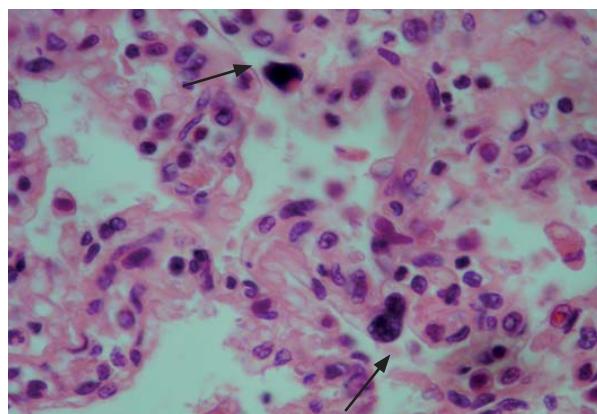


Figura 1. Dos alvéolos se encuentran ocupados por material proteináceo y células inflamatorias y dos células epiteliales con inclusiones nucleares por adenovirus (flechas). Grupo 1: Pacientes con evidencia bacteriológica. Cortesía: Servicio de Patología.

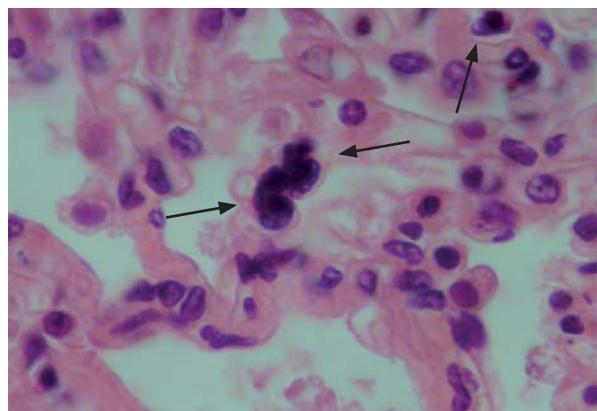


Figura 2. Tres alvéolos se encuentran ocupados por material proteináceo y células inflamatorias y dos células epiteliales con inclusiones nucleares por adenovirus (flechas). Grupo 2: Pacientes sin evidencia bacteriológica. Cortesía: Servicio de Patología.

ron los niños del Grupo 2, lo que puede estar asociado al hecho de que las bandas logren elevarse, por lo que no hubo impacto en el número de plaquetas.

En lo concerniente a la procalcitonina sérica cuantitativa (PCT), como marcador de infecciones bacterianas o micóticas, lo observado en este estudio coincide con lo informado por otros autores¹⁵ quienes mencionan que en los niños con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) la procalcitonina sérica aumenta sin que haya alguna participación bacteriana, pues en este estudio la procalcitonina se elevó en ambos grupos (Cuadro 2).

Los hallazgos radiológicos de este estudio son semejantes a los descritos por otros autores¹⁶ quienes mencionan como signos comunes de sobredistensión pulmonar acompañados de infiltrado intersticial, cuando hay infección pulmonar de etiología viral. Publicaciones recientes^{18,19} destacan que en estos niños ocurre una coinfección de virus y bacterias, lo que coincide con los hallazgos de este estudio, pues en el Grupo I hubo asociación de 2 a 5 diferentes cepas en órganos y hemocultivos.

Como conclusión cabe resaltar que las inclusiones típicas de adenovirus sin participación bacteriana, parecen tener un curso de mayor daño al tejido pulmonar con un desenlace fatal más rápido que las neumonías con inclusiones adenovirales con participación bacteriana; tal parece que, por la gravedad en la evolución clínica de estos niños y su alta mortalidad, es necesario implementar estrategias de diagnóstico rápido en los servicios de urgencias.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo del Servicio de Patología del Hospital Infantil del Estado de Sonora en especial a la Dra. Adela Rascón Alcantar y Dr. Juan Domingo Castillo Aldaco; sin su ayuda no hubiera sido posible realizar este estudio.

Referencias

- Wong S, Pabbaraju K, Pang XL. Detection of a broad range of human adenoviruses in respiratory tract samples using a sensitive multiplex real-time PCR assay. *J Med Virol.* 2008; 80: 856-865.
- Ou ZY, Zeng QY, Wang FH, Xia HM, Lu JP, Xia JQ et al. Retrospective study of adenovirus in autopsied pulmonary tissue of pediatric fatal pneumonia in South China. *BMC Infect Dis.* 2008; 8: 122.
- Kajon AE, Lu X, Erdman DD, Louie J, Schnurr D, George KS et al. Molecular epidemiology and brief history of emerging adenovirus 7-4 associated respiratory disease in the United States. *J Infect Dis.* 2010; 202: 93-103.
- Giubergia V, Martinchuk G, Moreno N. Gravedad de la infección por virus sincicial respiratorio en pacientes con factores de riesgo y sin ellos. *Arch Argent Pediatr.* 2004; 102(5): 330-334.
- Reina J, Ferres F, Gutiérrez O. Estudio de las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones respiratorias por adenovirus en una población infantil (1997-2003). *An Pediatr (Barc).* 2004; 61: 137-142.
- Chen HL, Chiou SS, Hsiao HP. Respiratory adenoviral infections in children: a study of hospitalized cases in southern Taiwan in 2001-2002. *J Trop Pediatr.* 2004; 50: 279-284.
- Liste MB, Natera I, Suarez JA, Pujol FH, Liprandi F, Ludert JE. Enteric virus infections and diarrhea in healthy and human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 2873-2877.
- Kadmon G, Levy I, Mandelboim M, Nahum E, Stein J, Dovrat S et al. Polymerase-chain-reaction-based diagnosis of viral pulmonary infections in immunocompromised children. *Acta Paediatr.* 2013; 102(6): e263-8. doi: 10.1111/apa.12207. Epub 2013 Mar 28.
- López-Cervantes G. Infección pulmonar por adenovirus, estudio retrospectivo clínico-patológico en 29 niños de Sonora, México. *Bol Clin Hosp Inf Del Edo de Sonora.* 1995; 12: 27-31.
- Chen SP, Huang YC, Chiu CH, Wong KS, Huang YL, Huang CG et al. The clinical characteristics of radiologically confirmed pneumonia due to adenovirus in children. *J Clin Virol.* 2013; 56(1): 7-12. doi: 10.1016/j.jcv.2012.08.021. Epub 2012 26 sep.
- García GML, Ordobás GM, Calvo RC. Infecciones virales de vías respiratorias inferiores en lactantes hospitalizados: etiología, características clínicas y factores de riesgo. *An Esp Pediatr.* 2001; 55: 101-107.
- Verdugo LP, Rodríguez ZN, Tordecilla CJ, Soto AV. Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría. Experiencia clínica en ocho casos. *Rev Chil Pediatr.* 2005; 76(4): 397-403.
- Bernaola G, Luque W. Fisiopatología de las infecciones por adenovirus. *Paediatrica.* 2002; 4: 41-47.
- Colom AJ, Tepe AM. Bronquiolitis obliterante pos infecciosa. *Arch Argent Pediatr.* 2009; 107: 160-167.
- Gómez RN, Molina MF, García ZMG, Castillo RJ, García HR, Vázquez PE et al. Procalcitonina semicuantitativa (PCT-Q) como prueba diagnóstica y marcador pronóstico en niños con sepsis bacteriana. *Bol Med Hosp Inf Mex.* 2006; 63: 8-17.
- de Blic J, Deschildre A, Chinet T. Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Rev Mal Respir.* 2013; 30(2): 152-160. doi: 10.1016/j.rmr.2012.10.600. Epub 2012 13 dic.
- Guo W, Wang J, Sheng M, Zhou M, Fang L. The radiological findings in 210 pediatric patients with viral pneumonia: retrospective case study. *Br J Radiol.* 2012; 85(1018): 1385-1389. doi: 10.1259/bjr/20276974. Epub 2012 Apr 18.
- Peng D, Zhao D, Liu J, Wang X, Yang K, Xicheng H et al. Multi-pathogen infections in hospitalized children with acute respiratory infections. *Virol J.* 2009; 6: 155. doi: 10.1186/1743-422X-6-155.
- Astroza ZI. Diagnóstico de coinfección bacteriana en neumonías virales en pacientes menores de 2 años durante la campaña de invierno 2007 en el Hospital Roberto del Río. *Rev Ped Elec [en línea]* 2009; 6(3). ISSN 0718-0918.

Correspondencia:

Dr. Norberto Gómez Rivera
Av. Reforma Núm. 355 Norte E,
entre la Avenida 8 y la 11
Col. Ley 57, 83180
Hermosillo, Sonora, México
E-mail: gomez_rivera@yahoo.com.mx