

Insuficiencia respiratoria grave asociada a infección por metapneumovirus en lactantes

CESAR CUBAS R.¹, JORGE ROQUE E.², RICARDO RONCO M.², GABRIEL MUÑOZ R.²,
ASTRID VALENZUELA S.², RAFAEL TORRES N.², ISABEL GONZÁLEZ L.²

1. Médico, Universidad Cayetano Heredia, Lima, Perú.
2. Médico Unidad Cuidados Intensivos de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago. Unidad Cuidados Intensivos de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago y Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo.

ABSTRACT

Severe respiratory distress associated to Metapneumovirus infection in infants

Background: In 2001, dutch researchers reported a new virus able to cause high and low acute respiratory infection (ARI) in children. It belongs to the Paramyxoviridae family and constitutes the first human pathogen in the genus Metapneumovirus: human Metapneumovirus (hMPV). **Objective:** Report a retrospective review of 4 infants with hMPV low ARI with severe respiratory failure, admitted in Pediatric Intensive Care Unit between November 2005 and September 2006 and review the literature. **Patients and Methods:** Common respiratory virus and *Bordetella pertussis* were ruled out. Polymerase chain reaction was performed to detect the fusion protein(f) of hMPV and Adenovirus cellular culture. **Results:** All 4 cases had obstructive bronchial syndrome (OBS), 3 required invasive mechanical ventilation and 2 cases presented spontaneous pneumothorax. Co-infection with Adenovirus was detected in 2 cases. Bacterial cultures were negative. No patients died. **Conclusion:** hMPV must be suspected in infants with severe acute respiratory failure. The co-infection with Adenovirus must be ruled out.

(**Key words:** Metapneumovirus, infant, acute respiratory infection).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (2): 165-168

RESUMEN

Introducción: El año 2001 investigadores holandeses reportaron un nuevo virus capaz de causar infección respiratoria aguda (IRA) alta y baja en niños, perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*, siendo el primer patógeno humano perteneciente al género Metapneumovirus y bautizándose como metapneumovirus humano (hMPV). **Objetivo:** Reportar la evolución clínica de 4 lactantes con IRA baja por hMPV que presentaron insuficiencia respiratoria aguda grave y revisar la literatura. **Pacientes y Método:** Se revisó retrospectivamente las fichas clínicas de los pacientes con diagnóstico de IRA por hMPV, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos por insuficiencia respiratoria aguda entre noviembre de 2005 y septiembre de 2006. Una vez descartados los virus respiratorios habituales y *Bordetella pertussis*, se realizó

Trabajo recibido el 16 de octubre de 2006, devuelto para corregir el 17 de noviembre de 2006, segunda versión el 5 de marzo de 2007, aceptado para publicación el 26 de marzo de 2007.

Correspondencia a:
Jorge Roque E.
jroque@alemana.cl

búsqueda de hMPV mediante Transcripción reversa-Reacción en cadena de la polimerasa para la proteína de fusión (F) y búsqueda de adenovirus (ADV) por cultivo celular. **Resultados:** Todos presentaron síndrome bronquial obstructivo (SBO), tres requirieron conexión a ventilación mecánica invasiva, dos de ellos luego de presentar neumotórax espontáneo que necesitó drenaje pleural. En dos casos hubo coinfección con Adenovirus. Los cultivos bacterianos fueron negativos y no hubo fallecidos. **Conclusión:** En lactantes con SBO grave debe tenerse presente el hMPV como agente etiológico y la coinfección con ADV.

(**Palabras clave:** metapneumovirus, lactante, infección respiratoria aguda).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (2): 165-168

Introducción

El metapneumovirus humano (hMPV) es un virus respiratorio que pertenece a la familia *Paramyxoviridae* y a la subfamilia *Pneumovirinae*, la cual se divide en el género *Pneumovirus* y *Metapneumovirus*. El estudio de las secuencias del gen F del hMPV determina dos grupos genéticos principales A y B y ambos se subdividen en dos subgrupos 1 y 2¹. Fue originalmente aislado en 28 niños con infección respiratoria aguda (IRA) en Holanda el año 2001, con sintomatología que comprometía desde tracto respiratorio superior hasta bronquiolitis severa y neumonía².

Tiene una distribución mundial y se ha reportado en Norteamérica^{3,4}, Europa⁵⁻⁸, Asia⁹ y Sudamérica¹⁰⁻¹⁴. Algunos estudios sugieren estacionalidad prevalente en invierno y primavera^{8,15,16}. Los virus son los agentes etiológicos predominantes¹⁸ en la IRA, con importante morbimortalidad en los niños de los países en desarrollo¹⁷ y a los comúnmente descritos (virus respiratorio sincicial (VRS), influenza A y B, adenovirus (ADV) y parainfluenza 1, 2 y 3) se agrega el hMPV.

Nuestro objetivo es reportar la evolución clínica de cuatro casos de lactantes con IRA por hMPV, que desarrollaron insuficiencia respiratoria aguda grave y requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI), así como revisar el estado actual de la literatura.

Pacientes y Métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de las fichas clínicas de los pacientes con diagnóstico de IRA por hMPV, hospitalizados en la Unidad

de Cuidados Intensivos de Pediatría (UCIP) de nuestra institución por insuficiencia respiratoria aguda entre noviembre de 2005 y septiembre de 2006. En dicho período no existía un protocolo de estudio para hMPV. Durante la hospitalización, en los 4 pacientes se descartó *Bordetella pertussis* y virus habituales por medio de inmunofluorescencia directa (IFD) en aspirado nasofaríngeo. Debido a lo anterior y ante la gravedad del cuadro se solicitó por sospecha clínica del equipo médico tratante búsqueda de hMPV y cultivo celular (Shell Vial) para ADV. Se realizó detección de la proteína de fusión (F) de hMPV en el laboratorio de virología del Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, mediante técnicas de biología molecular (RPC-TR de muestra de hisopado nasofaríngeo) descritas detalladamente por Prado y cols¹².

Resultados

Las características clínicas de los niños se expresan en la tabla 1. Los meses de presentación fueron noviembre, enero (2 pacientes) y mayo. Todos los pacientes ingresaron directamente a la UCIP desde el servicio de urgencia, cuya causa de consulta fue síndrome bronquial obstructivo (SBO), requiriendo el paciente caso 2 VMI antes de tener gasometría sanguínea disponible. El patrón radiológico predominante fue el compromiso intersticial e hiperinsuflación con algunas imágenes de relleno alveolar y/o atelectasias. Dos pacientes evolucionaron dentro de las primeras 24 horas con escape aéreo extrapulmonar espontáneo sin empleo de presión positiva, agravando su condición clínica, requiriendo ambos drenaje pleural y VMI. Salvo la insuficiencia respiratoria grave, ningún

Tabla 1. Características clínicas de los lactantes al ingreso a UCIP por Insuficiencia respiratoria aguda por hMPV

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad (meses)	4	13	12	1
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino
Antecedentes mórbidos	CIA SBO a los 3 meses	Ninguno	Neumopatía a 11 los meses (Mycoplasma)	Ninguno
Coriza	+	+	+	+
Tos	+	+	+	+
Fiebre	-	+	+	-
Score de Tal	6	9	9	7
PaO ₂ /FiO ₂	94	(-)	350	114
PaCO ₂ (mmHg)	70	(-)	36	104
Diagnóstico clínico	SBO Neumotórax derecho	SBO BRN	SBO BRN	BRN Neumotórax derecho
Días en UCIP	6	9	4	6
Días VMI	5	5	0	4
Coinfección	Adenovirus	Adenovirus	No	No

CIA: comunicación interauricular; SBO: síndrome bronquial obstructivo; VMI: ventilación mecánica invasiva; BRN: bronconeumonía.

paciente presentó compromiso de otros órganos o sistemas ni requirió apoyo hemodinámico específico. En dos pacientes se detectó una coinfección por adenovirus mediante Shell vial. No se identificó cultivos positivos para bacterias. Ningún paciente falleció.

Discusión

En nuestro país Luchsinger y cols reportaron en un estudio en 182 niños hospitalizados por IRA baja con búsqueda negativa para virus respiratorios habituales una incidencia de hMPV de 5,4%, sin embargo, no describieron el espectro del cuadro clínico ni la presencia de coinfección¹⁰. Se ha comunicado que la clínica de la IRA por hMPV no difiere de otros virus que la causan, con un espectro que incluye bronquiolitis, neumopatía, exacerbación de asma e IRA limitada a la vía aérea superior y hasta casos fatales^{5,8,12,21}. Un reporte nacional comunica que 4 de 15 pacientes con IRA por hMPV requirieron ingreso a UCIP, pero no VMI¹². Nosotros reportamos 4 casos con insuficiencia respiratoria grave, 3 de los cuales necesitaron conexión a VMI, siendo uno de ellos infección

única por hMPV y los otros 2 asociados a coinfección por ADV. No encontramos reportes de esta asociación, pero si con VRS y virus influenza, en una tasa que varía entre 4,7% a 24%^{5,7,20,21}. La asociación de virus habituales con hMPV aumentaría la gravedad de la IRA baja, sobre todo en lactantes menores²⁰, lo cual concuerda con nuestros hallazgos. Sin embargo, Wilkesmann y cols, reportan lo contrario en un estudio de 2 años consecutivos en pacientes con IRA, no siendo la coinfección por VRS un factor agravante del cuadro clínico, aunque al comparar los pacientes hMPV (+)/VRS (-) versus los hMPV (-)/VRS (+), los pacientes hMPV (+) tenían más hipoxemia al ingreso (33% v/s 21%) y mayor porcentaje de admisión a UCIP (20,8% v/s 10,4%)¹⁹. La detección de ADV fue positiva por cultivo viral ya que la IFD había sido negativa. Es posible entonces que la asociación con ADV no sea tan infrecuente, ya que habitualmente se estudia sólo con IFD que tiene menor sensibilidad para ADV que el cultivo celular. Hace falta un estudio dirigido a aclarar si esta asociación es un factor de riesgo de mayor gravedad o no, ya que los otros dos casos no la presentaron. Nos llamó la atención el hallazgo de neumotórax espontáneo

en dos paciente, que hubo que drenar y someter a VMI. Ambos pacientes tenían hipercapnia e hipoxemia severa, con un score de Tal que reflejaba una obstrucción de vía aérea baja moderada a grave y un patrón radiológico de hiperinsuflación, por lo que puede haber sido el componente de atropamiento aéreo pulmonar él que influyera principalmente en la generación del neumotórax. En nuestra experiencia la presentación estacional de la infección por hMPV fue en meses calidos, diferente de lo descrito en la literatura^{8,12,15,16}, aunque creemos que el escaso tamaño de la muestra no nos permite afirmar un comportamiento estacional diferente en nuestro medio a lo previamente reportado. En conclusión comunicamos 4 casos de lactantes con IRA baja por hMPV que cursaron con insuficiencia respiratoria grave, 3 de los cuales necesitaron VMI. En dos casos encontramos coinfección por ADV y en 2 neumotórax espontáneo. En lactantes con SBO grave debe tenerse presente el hMPV como agente etiológico y la coinfección con ADV. Hacen falta nuevos estudios para determinar la importancia de este agente en nuestro país.

Referencias

- 1.- Van den Hoogen BG, Herfst S, Sprong L, et al: Antigenic and Genetic Variability of Human Metapneumoviruses. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 658-66.
- 2.- Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al: A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-24.
- 3.- Bastien N, Ward D, Van Caesele P, et al: Human Metapneumovirus Infection in the Canadian Population. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4642-6.
- 4.- Peret T, Boivin G, Li Y, et al: Characterization of Human Metapneumoviruses Isolated from Patients in North America. *JID* 2002; 185: 1660-3.
- 5.- Bosis S, Esposito S, Niesters H, Crovari P, Osterhaus A, Principi N: Impact of Human Metapneumovirus in Childhood: Comparison With Respiratory Syncytial Virus and Influenza Viruses *J Med Virol* 2005; 75: 101-4.
- 6.- García-García ML, Calvo C, Martín F, Pérez-Breña P, Acosta B, Casas I: Human metapneumovirus infections in hospitalised infants in Spain. *Arch Dis Child* 2006; 91: 290-5.
- 7.- Viazov S, Ratjen F, Scheidhauer R, Fiedler M, Roggendorf M: High Prevalence of Human Metapneumovirus Infection in Young Children and Genetic Heterogeneity of the Viral Isolates. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3043-5.
- 8.- Foulongne V, Guyon G, Rodiere M, Segondy M: Human Metapneumovirus Infection in Young Children Hospitalized With Respiratory Tract Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 354-9.
- 9.- Kaida A, Iritani N, Kubo H, Shiomi M, Kohdera U, Murakami T: Seasonal distribution and phylogenetic analysis of human metapneumovirus among children in Osaka City, Japan. *J Clin Virol* 2006; 35: 394-9.
- 10.- Luchsinger V, Escobar C, Avendaño L: Detección de metapneumovirus humano en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda baja en Santiago. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1059-64.
- 11.- Cuevas LE, Ben Nasser A, Dove W, Gurgel R, Greensill J, Hart A: Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1626-8.
- 12.- Prado MA, Perret C, Montecinos L, Veloz A, Le Corre N, Habash L: Metapneumovirus humano como causa de hospitalización en niños bajo 3 años de edad, con infección respiratoria aguda, durante el año 2004. *Rev Chil Infectol* 2007; 24: 19-26.
- 13.- Galiano M, Videla C, Sánchez S, Martínez A, Echevarría M, Carballal G: Evidence of Human Metapneumovirus in Children in Argentina. *J Med Virol* 2004; 72: 299-303.
- 14.- Gray G, Capuano A, Setterquist S, et al: Human Metapneumovirus, Perú. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 347-50.
- 15.- Esper F, Boucher D, Weibel C, Martinello R, Kahn J: Human Metapneumovirus Infection in the United States: Clinical Manifestations Associated With a Newly Emerging Respiratory Infection in Children. *Pediatrics* 2003; 111: 1407-10.
- 16.- Kahn J: Human metapneumovirus: a newly emerging respiratory pathogen. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 255-8.
- 17.- OPS: Programa de Enfermedades transmisibles 2001. Situación de morbilidad de niños menores de cinco años en las Américas. <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/graficas.ppt>
- 18.- Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS: Infecciones respiratorias agudas en los niños. <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/aiepi1-1-5.pdf>
- 19.- Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-hübingen A, et al: Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections *Eur J Pediatr* 2006; 165: 467-75.
- 20.- Greensill J, McNamara P, Dove W, Flanagan B, Smyth R, Hart A: Human Metapneumovirus in Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 372-5.
- 21.- Wolf D, Greenberg D, Kalkstein D, et al: Comparison of Human Metapneumovirus, Respiratory Syncytial Virus and Influenza A Virus Lower Respiratory Tract Infections in Hospitalized Young Children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 320-4.