

Metapneumovirus humano: Un nuevo agente en IRA alta y baja

Selim Abara

Unidad Broncopulmonar Infantil, Hospital Exequiel González Cortés
Grupo Respiratorio Infantil Clínica Alemana de Santiago

Resumen

El metapneumovirus humano luego de su descubrimiento a principios de este siglo por van den Hoogen, ha mostrado tener un rol importante en muchas enfermedades del tracto respiratorio bajo en niños pequeños y adultos. Diversos estudios recientes han permitido entender su patogenia, epidemiología y manejo, explorando nuevas técnicas diagnósticas; sin embargo, aún existen muchas preguntas sin respuestas. Brindamos una actualización en torno a este interesante y nuevo agente infeccioso.

Palabras Claves: Infección respiratoria aguda, bronquiolitis, neumonía, niños.
Neumol Pediatr 2006; 1(1): 11-13

INTRODUCCION

Los virus respiratorios emergentes pueden llegar a producir bastante alarma pública, se pueden presentar en brotes e implican un riesgo de pandemia. Es necesario conocerlos para que exista un reconocimiento oportuno e idealmente debería determinarse su comportamiento biológico y epidemiológico. Si se considera que, en más del 50% de las neumonías adquiridas en la comunidad no se establece una etiología, el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico tiene una importancia crucial en la pesquisa de nuevos agentes etiológicos. En los últimos años, los virus emergentes asociados a Infecciones respiratorias agudas (IRA) son la Influenza Aviar, el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) cuyo agente etiológico es un coronavirus y el Metapneumovirus humano (hMPV).

Recién en el año 2001 fue reportado el hMPV en Holanda, por Bernardette van den Hoogen y colaboradores, identificado en 28 aspirados nasofaríngeos almacenados en un período de 20 años, mediante reacción de polimerasa en cadena (PCR). El retraso en su descubrimiento podría deberse a que el virus se replica pobremente en las líneas celulares de uso rutinario y genera efecto citopático inespecífico. Este virus pertenece al género Metapneumovirus y al igual que el Virus Respiratorio Sincicial (VRS), pertenece a la subfamilia Pneumovirinae y a la familia Paramyxoviridae. Existen por lo menos 2 especies de hMPV (A y B) cada una de las cuales se subdivide en subgrupos 1 y 2.

CARACTERISTICAS DEL HMPV

El hMPV posee un RNA de hebra simple negativa no segmentada, carece de genes codificadores de proteínas NS1 y NS2. El genoma asociado a las proteínas N (nucleoproteína), P (fosfoproteína) y L (large) conforma la nucleocápsula helicoidal, envuelta por un manto constituido por una bicapa lipídica de la membrana plasmática de la célula huésped, en la cual se insertan 3 glicoproteínas: adhesión (G), fusión (F) e hidrofóbica pequeña (SH). Las dos primeras constituyen las espículas en la superficie del virión y participan en la formación de sincicios. En la cara interna de la membrana las glicoproteínas interactúan con la proteína de la matriz (M). La proteína L se considera RNA-polimerasa viral y requiere para funcionar de la presencia de la proteína N y P.

EPIDEMIOLOGIA

La infección por hMPV tiene un período de incubación de 5-6 días, se presenta en brotes que parecen coincidir con el VRS, sin predilección por sexo. Las infecciones asociadas a IRA baja ocurren preferentemente en invierno y primavera. Muy rara vez se demuestra presencia del virus en asintomáticos y se le ha encontrado en todo el mundo. La infección puede repetirse pues no deja inmunidad completa debido a la heterogeneidad del genoma y además existen por lo menos 2 linajes distintos del hMPV. En 72 muestras de suero de niños mayores y adultos guardadas desde 1958, se encontró serología positiva para hMPV en el 100%. En lactantes de 6 meses a 1 año la seroprevalencia es 25%.

Williams y colaboradores, en la clínica de vacunas de Vanderbilt, Nashville, realizaron un interesante estudio prospectivo con recién nacidos de término sanos, con seguimiento de 5 años, donde se evaluaron durante sus

Correspondencia: Selim Abara. Pediatra Broncopulmonar.
Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés.
Grupo Respiratorio Infantil. Clínica Alemana de Santiago.
E-mail: sabara@mi.cl

consultas por morbilidad respiratoria y se tomaron muestras de lavado nasal para cultivos virales. Las alicuotas recolectadas durante 25 años (1976-2001) se congelaron a -70°C y se efectuó PCR con transcriptasa reversa (RT-PCR) para hMPV en ellas. Se analizaron las muestras en subgrupos: IRA alta ó IRA baja con cultivos virales negativos; IRA baja con cultivo positivo para otros virus y en el grupo de asintomáticos. El RNA extraído también se testeó para virus VRS, Parainfluenza (PI) e Influenza (Flu). Finalmente las muestras con hMPV positivas fueron inoculadas en monocapas de líneas celulares especiales. Los 2009 niños enrolados en 25 años generaron 1127 visitas por IRA y en 687 (61%) se tomaron muestras. Los cultivos virales positivos se distribuyeron de la siguiente forma: VRS (103), PI (58), Flu (32), ADV (28) y otros (50). De las 687 muestras tomadas, 408 correspondientes a 321 niños, tuvieron cultivo viral negativo. De ellos, se pudo realizar análisis RT-PCR en el 75% (248 niños): 49/248 (20%) fueron positivos para hMPV y de estos últimos, 3/49 también resultaron positivos para VRS mediante PCR (6% de coinfección). En 96 de las muestras correspondientes a pacientes con IRA baja y cultivos positivos, se realizó además RT-PCR para hMPV, con 4 resultados positivos (4% de coinfección). En muestras de 86 asintomáticos se encontró 1 resultado positivo para hMPV.

CARACTERISTICAS DE LA IRA BAJA POR HMPV

En el trabajo de Williams los pacientes con IRA baja son predominantemente de sexo masculino (relación 1,8/1), edad media 11,6 meses; el 25% son <6 meses; 49% 6 meses-1 año y 74% <1 año. El 78% se presenta durante el invierno y comienzo de la primavera. Los síntomas y signos más frecuentes fueron: tos (90%), coriza (88%), fiebre (52%), sibilancias (51%), roncus (20%), irritabilidad (43%), tímpano anormal (51%), faringitis (33%), anorexia (33%), diarrea (17%) y vómitos (10%).

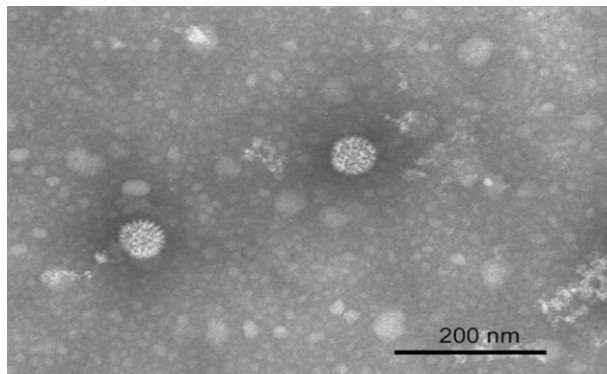
Los 49 niños con IRA baja, positivos para hMPV, tuvieron los siguientes diagnósticos: Bronquiolitis (59%), Croup (18%), Neumonía (8%), exacerbación de Asma (14%) y además el 37% tenía Otitis media aguda. En la tabla 1 se comparan los diferentes diagnósticos clínicos de IRA baja según virus.

En el mismo grupo de pacientes se encuentra que en IRA baja por hMPV, la fiebre es menos frecuente que en Flu, pero similar a VRS, PI y ADV; los vómitos son menos frecuentes que VRS y Flu; la exacerbación asmática es más frecuente que en los otros virus y no se encontraron diferencias en cuanto a proporción de radiografías de tórax anormal, hospitalizaciones o visitas al servicio de urgencia. Se registraron 3 pacientes con evidencia de infección recurrente por hMPV y fueron producidas con virus genéticamente distinto en cada ocasión. Aunque en la publicación de Williams no se mencionan convulsiones febriles, Peiris y colaboradores describen en niños con IRA por hMPV en Hong Kong, una mayor incidencia de convulsiones febriles comparado con IRA por VRS o Flu A.

Un estudio español (García-García y colaboradores) prospectivo, de Septiembre a Junio de 2003, 200 lactantes ingresados a la unidad de lactantes por IRA baja, se les hizo aspirado nasofaríngeo, inmunofluorescencia directa para los virus respiratorios habituales y RT-PCR. En 18/200 (9%) se detectó hMPV correspondiente al 13,8% de los aislamientos positivos. El 38,8% de ellos tenían diagnóstico de Bronquiolitis, el 55,5% ingresaron con diagnóstico de episodios recurrentes de sibilancias, 6/18 (33,3%) presentaban una coinfección y 1/18 ingresó a UTI. Varios autores han sugerido que la coinfección por hMPV y VRS se asocian a IRA baja de mayor gravedad. Greensill y colaboradores, en 30 niños con diagnóstico de Bronquiolitis grave por VRS (diagnosticado en aspirado nasofaríngeo), en ventilación mecánica, se tomaron muestras por lavado broncoalveolar no broncoscópico, congelado a -80°C . Se investigó hMPV y VRS mediante RT-PCR de los genes M (matrix), N (núcleoproteína) y F (fusión). Se exigió presencia de gen M y a lo menos uno de los otros dos genes. Se encontró hMPV positivo en 21/30 (70%) y la RT-PCR resultó positiva para VRS en el 80%, comparado con el 100% de identificación previa en aspirado nasofaríngeo. Se tomaron 10 controles, niños ventilados con otros diagnósticos donde no se detectó hMPV ni VRS; concluyendo que la coinfección de hMPV y VRS se asocia con enfermedad respiratoria más severa, necesidad de UTI y apoyo ventilatorio. También mencionan una mayor severidad en inmunocomprometidos o con patología pulmonar crónica.

Tabla 1. Diagnóstico clínico de IRA baja según virus

VIRUS	Bronquiolitis	Croup	Neuropatía	Exacerbación de Asma	Total	
HMPV (%)	59	18	8	14	100	-----
VRS (%)	65	11	21	3	100	P=0,009
PI (%)	28	64	7	2	100	P<0,001
Flu (%)	22	41	28	0	100	P<0,001
ADV (%)	61	21	14	4	100	P=0,48



Metapneumovirus humano. Tomado de: www.cdc.gov.tw

König y colaboradores en Alemania analizaron 3369 muestras nasofaríngeas en niños menores de 3 años con IRA baja y además de los virus habituales investigó hMPV mediante RT-PCR, encontrando: VRS-A 27,2%; VRS-B 6,1%; PI 10,7%, Flu 3,9%. De 85 pacientes que requirieron UTI, los hallazgos fueron: VRS-A 24/85(28,2%); VRS-B 7/85 (8,2%); PI 4/85 (4,7%); Flu 2/85 (2,3%) y hMPV 15/85 (17,6%). De estos últimos, destacó una elevada proporción de coinfecciones: 9/15 (60%) VRS positivos; 1/15 PI-10; 1/15 PI-3 y 4/15 fueron negativos para otros virus.

En Chile, la Dra. Ferrés y colaboradores analizaron mediante RT-PCR para hMPV 100 muestras de aspirado nasofaríngeo en menores de 2 años con IRA baja, con panel viral negativo durante los años 2002 y 2003 encontrando 9% de positivos, todos menores de 1 año. También en nuestro país Luchsinger y colaboradores detectaron hMPV en 5,4% de menores de 2 años hospitalizados por IRA baja con estudio viral negativo (IFI y aislamiento viral), destacando en este grupo una edad mayor (mediana 7 meses) que en infectados por VRS (mediana 3 meses) y que la totalidad de casos con hMPV positivos ingresaron en meses de primavera. En cuanto a algunos análisis de laboratorio en lactantes infectados con hMPV, en 32 hospitalizados menores de 18 meses, se encontró 18% de linfopenia y 6% de transaminasas elevadas (Peiris y colaboradores).

ENFERMEDAD EN ADULTOS

Se reporta una tasa de infección de 2% a 7% y en la mayoría de los casos se trata de una enfermedad leve: tos, ronquera, congestión nasal y rinorrea. Más del 50% refiere dolor de garganta producción de esputo y síntomas generales. La fiebre es inusual. Puede causar efectos similares al VRS en pacientes de edad avanzada y EPOC y también puede gatillar exacerbaciones de asma. Pacientes inmunodeprimidos y crónicos con frecuencia requieren hospitalización. La infección por hMPV en adultos, en zonas de mayor incidencia de SARS se puede confundir con esa entidad: 40% de 48 pacientes ingresados en Hong-Kong con sospecha de SARS, estaban infectados sólo con hMPV; el 12% tenían hMPV mas el coronavirus del SARS y sólo un 10% tenía sólo SARS. En un hombre que falleció con criterios OMS de SARS se demostró post mortem el virus hMPV. Poutanen y colaboradores, en

Canadá, encontraron asociación de hMPV y coronavirus en pacientes con SARS. Falta dilucidar el verdadero rol del hMPV en SARS.

CONCLUSION

Finalmente, será interesante observar el comportamiento de este virus emergente en nuestro país y poder aclarar muchas interrogantes: ¿Cuál es el perfil clínico en nuestros pacientes?; ¿cuál es su verdadero rol en las exacerbaciones asmáticas?; ¿cómo se disemina?; ¿la coinfección aumenta la gravedad?; ¿este virus puede determinar secuelas pulmonares post virales?; ¿el manejo debería ser similar al de la IRA baja por VRS?; dado que la accesibilidad al estudio de hMPV es baja, por el momento solo cabe su investigación en pacientes con IRA baja grave, supuestamente de etiología viral, con estudio viral respiratorio negativo o bien positivo, con sospecha de coinfección. Recientemente se desarrollaron anticuerpos monoclonales para hMPV para tinción directa de anticuerpos fluorescentes de aspirados nasofaríngeos, lográndose un método rápido de detección viral con sensibilidad 73,9% y especificidad 94,1%, respecto del método RT-PCR. Falta validar el método y que pueda estar disponible en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Van den Hoogen BG, Jong JC, Green J et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-724.
2. Van den Hoogen BG, Herfst S, Sprong L y cols. Antigenic and genetic variability of Human Metapneumoviruses. *Emerg Infect Dis* 2004;10:658-66.
3. Mackay IM, Jacob KC, Woolhouse D et al. Molecular assays for detection of human metapneumovirus. *J Clin Microbiol* 2003;41:100-5.
4. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004;350:443-50.
5. García-García ML, Calvo Rey C, Martín del Valle F et al. Respiratory infections due to metapneumovirus in hospitalized infants. *An Pediatr (Barc)* 2004;61:213-8.
6. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory Syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:372-5.
7. König B, König W, Arnold R, Werchau H, Ihorst G, Forster J. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4632-5.
8. Semple MG, Cowell A, Dove W et al. Dual infection of infant by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191:382-6.
9. Ferrés M, Depix M, Azócar T et al. Metaneumovirus humano en infección respiratoria aguda en menores de 2 años, vigilancia IRA Región Metropolitana, Pontificia Universidad Católica de Chile, 2001-2003. RESUMENES DE COMUNICACIONES LIBRES: Presentación en sesiones de diapositivas, CL-1 A CL-35. *Rev Chil Enferm Respir* 2003; 19:231-49.
10. Luchsinger V, Escobar C, Avendaño LF. Detección de metapneumovirus humano en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda baja en Santiago, Chile. *Rev Med Chile* 2005;133:1059-1064.
11. Peiris J SM, Tang W, Chan K, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003;9:628-33.
12. Chan PK, Tam JS, Lam CW, et al. Human metapneumovirus detection in patients with severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1058-63.
13. Chan PK, To KF, Wu A, et al. Human metapneumovirus-associated atypical pneumonia and SARS. *Emerg Infect Dis* 2004;10:497-500.
14. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003;348:1995-2005.
15. Williams JV, Crowe JE Jr, Enríquez R et al. Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis* 2005;192:1149-53.
16. Percivalle E, Sarasini A, Visai L, Revello MG, Gerna G. Rapid detection of human metapneumovirus strains in nasopharyngeal aspirates and shell vial cultures by monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 2005;43:3443-6.