

ADENOVIRUS: DE LA NEUMONÍA A LA BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

ADENOVIRUS: FROM PNEUMONIA TO OBLITERANS BRONCHIOLITIS

Dr. Ramiro González V.

Jefe Neumología Pediátrica
Clínica Las Condes.
Santiago, Chile

ABSTRACT

Post-infectious bronchiolitis obliterans (BOPI) is a chronic obstructive disease, resulting from an acute injury and an abnormal repair process, with diffuse pulmonary fibrosis and peribronchiolar fibrosis, which cause chronic respiratory failure with prolonged oxygen dependence. The most common cause of this disease is severe bronchiolitis / pneumonia due to adenovirus (ADV), mainly in group B, before 2 years of age.

In its pathogenesis are factors of the host and the characteristics of the virus that has mechanisms to prevent immunity and cause a chronic infection with great inflammatory response. This involves numerous cells (mainly lymphocytes) and cytokines that are produced by a chronic infection by ADV, which maintains a prolonged inflammatory process, determining different degrees of lung damage.

In this article we will discuss the mechanisms by which this damage occurs.

Keywords: adenoviridae, bronchiolitis obliterans, inflammation, pulmonary fibrosis.

RESUMEN

La bronquiolitis obliterante postinfecciosa (BOPI) es una enfermedad obstructiva crónica, resultante de una injuria aguda y un proceso de reparación anómalo, con fibrosis pulmonar y peribronquiolar difusa, que causan insuficiencia respiratoria crónica con dependencia de oxígeno prolongada. La causa más frecuente de esta enfermedad es una bronquiolitis/neumonía grave por adenovirus (ADV), principalmente del grupo B, antes de los 2 años de vida.

En su patogenia intervienen factores del huésped y las características del virus que tiene mecanismos para evitar la inmunidad y provocar una infección crónica con gran respuesta inflamatoria. En esta participan numerosas células (principalmente linfocitos) y citoquinas que se producen por una infección crónica por ADV, lo que mantiene un proceso inflamatorio prolongado, determinando distintos grados de daño pulmonar.

En este artículo abordaremos los mecanismos por los cuales se produce este daño.

Palabras clave: adenovirus, bronquiolitis obliterante, inflamación, fibrosis pulmonar.

INTRODUCCIÓN

La BOPI, denominada así para diferenciarla de la entidad relacionada con el trasplante pulmonar, es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica poco frecuente. Se produce como consecuencia de una bronquiolitis/neumonía viral grave causante de una injuria pulmonar, seguida de un proceso de reparación anómalo con inflamación, fibrosis y lesiones cicatriciales de parénquima, vía aérea y vasos pulmonares (1). Hay pérdida de pulmón funcional que puede ser desde leve hasta muy severa. Las lesiones pueden ser en parches en mayor o menor extensión, llegando al pulmón hiperlúcido (2).

Estas lesiones son irreversibles, se acompañan de un gran cortejo de síntomas, que si bien se atenúan con la edad, pueden afectar seriamente la función pulmonar y la calidad de vida de los pacientes y requerir cuidados médicos a lo largo de su vida (2).

Los casos más graves tienen dependencia prolongada de oxígeno y llegan al trasplante pulmonar en la adolescencia (1). El patógeno que más frecuentemente puede ocasionar BOPI es el AV, aunque hay otros microorganismos asociados con esta patología (2).

EPIDEMIOLOGIA, PATOGENIA, CLÍNICA

Las principales cepas epidémicas del ADV que causan infecciones respiratorias agudas graves descritas clásicamente son la 3, 7 y 21. Las comunicaciones más recientes de brotes epidémicos provienen de países asiáticos en los que los ADV tipo 3 y 7 (que pertenecen al grupo B) en especial el 7 B, se han asociado a neumonías graves, mayor mortalidad y porcentaje de

Correspondencia:

Dr. Ramiro González
rgonzalezv@clinicalascondes.cl
Clínica Las Condes
Estoril 450, Las Condes, Región Metropolitana
Santiago, Chile
Fono: (562) 26108000

niños con secuelas (3-5). En estas series la infección nosocomial ha sido alta y la tasa de ataque secundario del ADV alcanza hasta un 60%. El ADV 7 H y sus variantes, que produjeron graves epidemias en Latinoamérica, es producto de la recombinación de los grupos B y D (6).

En la patogenia de esta grave afección son determinantes las características del virus. Hasta ahora, se han identificado 67 tipos de ADV, incluyendo algunas variantes recombinantes recientemente descritas como la 14 y 55, ambas productoras de neumonías graves (7, 8, 9).

La mayoría de los ADV usan el receptor CAR (Coxsackie-Adenovirus Receptor) para unirse a la célula huésped. Los ADV del grupo B tienen receptores celulares distintos, entre los que está la proteína de membrana CD46 reguladora de complemento, que también es el receptor del virus del sarampión, *Streptococo pneumoniae* y *Neisseria*. Además, el ADV se fija a los receptores CD 80 y 86 que son activadores de linfocitos, a través de una estructura compuesta de una base, una fibra (10). La base es una pentona que actúa como una endotoxina y explicaría el compromiso multisistémico similar al de una septicemia bacteriana (10).

Los mecanismos patogénicos son similares para ADV 3 y 7, con participación de los genes adenovirales inmunomodulatorios tempranos E3. Estos no son necesarios para la replicación viral, pero inhiben la apoptosis de la célula infectada, suprimen la presentación de complejos mayores de histocompatibilidad (MHC) clase I y el reconocimiento de la célula infectada por los linfocitos T citotóxicos (LTC) y los natural killer (NK). También suprimen el efecto lítico de citoquinas y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que permite una máxima replicación viral (11). La carga viral en las secreciones del tracto respiratorio determina en parte la gravedad de la infección (12).

Luego de la internalización el ADV, por mecanismos complejos se incorpora al núcleo e inicia la replicación viral lítica o una infección latente. La infección crónica que ocurre en los linfocitos se relaciona con la etapa crónica de la neumonía por ADV (13). La internalización en los macrófagos alveolares estimula la liberación de TNF- α , el inicio de la inflamación neutrofílica y activación de factores de transcripción en células epiteliales, liberación de interleuquinas (IL) 8, 6, y 12 y otras citoquinas proinflamatorias (13). Clínicamente en esta etapa se produce una neumonía, que puede ser rápidamente progresiva, llegando al distrés, con bronquitis y bronquiolitis necrotizantes y compromiso multisistémico (14). La proteína HMGB1 (sigla en inglés por High Mobility Group Box 1), liberada por células necróticas, promueve la replicación del ADV7 y aumenta las señales a través de los receptores tipo Toll (TLR) 4 y 9, para activar el NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), estimulando la liberación de mediadores inflamatorios y contribuyendo a la patología adenoviral (15).

El ADV7 causa una mayor duración de la fiebre, taquipnea / disnea, derrame pleural, hepatoesplenomegalia, diarrea, alteración de la conciencia, requerimiento de ventilación mecánica y mayor tasa de mortalidad (28.6%) que otros tipos (16). La proteína de envoltura de ADN L1 52/55-kDa puede estar asociada con la mayor gravedad de la enfermedad y la tasa de mortalidad de los ADV7 (16).

La inflamación linfocitaria que inducen la muerte

celular para eliminar células infectadas con virus, son inhibidas por el ADV, lo que favorece la infección latente y crónica y se relaciona con la resistencia de la inflamación a los corticoides, promoviendo la remodelación del microambiente bronquial. El aumento del TGF- β 1 (transforming grow factor) lleva a inflamación mediada por células T CD8, CD4 y CD 20 y aumento de IL-4, lo que interfiere en la diferenciación de células epiteliales e induce al crecimiento de fibroblastos, aumenta el flujo de células dendríticas, macrófagos, neutrófilos y mastocitos (15, 16, 17). Se ha descrito que después de años persisten células y citoquinas proinflamatorias en la vía aérea de los pacientes con BOPI (17).

La reparación regenerativa en un ambiente rico en mediadores que reclutan células inflamatorias, perturba la función de células mesenquimáticas, fibroblastos, miofibroblastos y de la matriz extracelular. Esto ocasiona fibrinogénesis y la reacción reparativa de las células basales, de clara y neumocitos tipo 2, que puede ser excesiva y llevar a la metaplasia fibrosa, o deficiente con pérdida de vía aérea. Histológicamente esta es una etapa proliferativa-productiva con fibrosis pulmonar difusa, proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, aumento de colágeno tipo I, fibras elásticas y proteoglicanos con colapso alveolar, endarteritis, fibrosis concéntrica de bronquiolos, deformidad bronquial y bronquioloectasias (18). Esto interfiere con el clearance mucociliar y favorece el desarrollo de infecciones bacterianas y estas a su vez la aparición de bronquiectasias (18). Arterias y bronquiolos pueden obliterarse completamente transformándose en cordones fibrosos (18).

Clínicamente la BOPI se caracteriza por disnea, sibilancias, crepitaciones, tos y producción de esputo crónicas. Estos síntomas pueden persistir durante meses o años y llevar a un requerimiento prolongado de oxígeno, incluso de ventilación mecánica (1, 2).

Otros patrones clínicos son las sibilancias recurrentes con intervalos libres de síntomas, neumonía recurrente, atelectasia recurrente o crónica. Con el tiempo se puede observar el desarrollo de cor pulmonar, deformidad torácica e hipocratismo digital (1). Los síntomas mejoran después de los 3 años y hacia la edad escolar hay una limitada capacidad para hacer ejercicio.

Estos pacientes tienen frecuentemente alteraciones en el Test de marcha 6 minutos y las pruebas de medición de presión inspiratoria y espiratoria máxima (PIM y PEM), que se relacionan con un compromiso de la musculatura respiratoria (19). Los casos más severos persisten muy sintomáticos en la adolescencia, presentando mala tolerancia al ejercicio, tos y broncorrea crónica que puede afectar la calidad de vida seriamente (1). En este periodo se pueden desarrollar bulas en los lóbulos superiores similares a las del enfisema, las que al romperse dan origen a neumotórax espontáneos. Las readmisiones con el uso de antibióticos y broncodilatadores son frecuentes (1,2). Algunos niños vuelven a ser dependientes de oxígeno después de sufrir nuevas neumonías.

La severidad guarda directa relación con el grado de compromiso de la función pulmonar. Los valores de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y capacidad vital forzada (CVF) están disminuidos, en los casos más graves son alrededor de 30 y 50 % del predicho respectivamente. Muy característicamente los flujos a bajos volúmenes están en valores tan bajos como 15% del predictivo (2, 20).

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

En un estudio en 45 niños chilenos hospitalizados con neumonía por ADV seguidos por 5 años, se observó que los pacientes que desarrollaron BOPI identificados por TAC de tórax, tenían significativamente mayor compromiso respiratorio (ingreso a cuidados intensivos, requerimiento de ventilación mecánica y necesidad de oxígeno suplementario por más de 2 semanas); y mayor uso de corticoides sistémicos y salbutamol, durante el episodio agudo de neumonía que aquellos que no evolucionaron hacia una BOPI. Ninguno de los pacientes que no la desarrollaron requirió oxígeno más de 14 días (21). En un estudio caso-control en niños hospitalizados por bronquiolitis en Argentina, se observó que los factores de riesgo más importantes para desarrollar BOPI fueron la infección por ADV y el requerimiento de VM (22). La hipercapnia, neumonía multifocal y el requerimiento de hospitalización por más de 30 días durante la infección por AV, fueron los factores de riesgo más significativos en otro estudio (23). Todo esto sugiere que la gravedad del episodio inicial es determinante en el riesgo de desarrollar BOPI.

El tener un haplotipo HLA-DR8-DQB1*0302 también se ha informado como factor de riesgo relacionado con la etnia en Argentina (24).

Adquirir el virus por transmisión nosocomial y el tener antecedentes de asma y otras patologías previas podría condicionar un cuadro más grave (3, 25, 26). En la mayoría de las series la edad de los pacientes que presentan una neumonía grave por AV es antes de los 2 años y los casos que ocurren después de esa edad son mucho menos frecuentes, por lo que la edad y la inmadurez inmunológica que implica son factores a considerar (27,28).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Se ha demostrado que la enfermedad respiratoria asociada al ADV7 se puede prevenir mediante la vacunación oral. Está disponible una vacuna oral de virus vivo no atenuado que actualmente solo está autorizada para uso solo en militares (29).

En muchas de las series publicadas de casos graves por AV se ha informado que ha existido contagio intrahospitalario, lo cual coincide con la experiencia nacional, por lo que las medidas de aislamiento respiratorio y entérico deben ser estrictas al igual que el cumplimiento con la norma de lavado de manos, lo que debe mantenerse hasta 2 meses después del alta por lo prolongado de la excreción fecal del virus (25, 26).

Dos grandes problemas han dificultado el manejo de la neumonía por ADV: la baja sensibilidad de los métodos diagnósticos tradicionales, como la inmunofluorescencia indirecta (IF) (15 A 50%) (30). Esto se ha superado con el avenimiento de la reacción en cadena polimerasa (PCR), en países asiáticos incluso hay PCR serotipo específica, pese a lo cual es indispensable mantener un alto índice de sospecha frente a cuadros clínicos compatibles para realizar diagnóstico precoz y evitar infecciones intrahospitalarias (31).

El segundo problema es la falta de un tratamiento específico eficaz para la neumonía por AV y así evitar que

se llegue a un daño pulmonar grave. Por muchos años el tratamiento ha sido de soporte y paliativo con oxigenoterapia, apoyo ventilatorio gentil, b2 adrenérgicos y corticoides orales e inhalados y antibióticos en caso de sospecha de sobreinfección bacteriana. También se ha sugerido el uso de pulsos de metilprednisolona sola o asociado a macrólidos, sobre todo cuando hay compromiso multisistémico (32,33).

En los últimos años ha habido reportes de casos de terapia con Cidofovir en neumonías adenovirales graves. Está indicado sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, en los que se ha demostrado efectividad e insuficiencia renal reversible (34, 35).

CONCLUSIONES

La BOPI es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica que surge como secuela de una infección respiratoria grave, la mayoría de las veces ocasionada por AV en menores de 2 años. Las características del virus y la gravedad de la neumonía, que en parte se debe a factores del huésped, así como la falta de tratamientos específicos, son determinantes en la severidad de las secuelas. En su patogenia intervienen complejos mecanismos inmunológicos gatillados en la etapa aguda necrotizante de la neumonía y la infección adenoviral crónica o latente que causa un proceso inflamatorio crónico.

REFERENCIAS

1. Castro-Rodríguez J, Giubergia B, Fischer G, Castaños C, Sarria E, González R, Mattiello R, Vega-Briceño L, Murtagh P. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: The South American contribution. *Acta Paediatrica* 2014; 103: 913-921
2. Colom AJ, Teper AM. Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2019 Feb; 54(2):212-219.
3. Lim LM, Woo YY, de Bruyne JA, Nathan AM, Kee SY, Chan YF, et al. Epidemiology, clinical presentation and respiratory sequelae of adenovirus pneumonia in children in Kuala Lumpur, Malaysia. *PLoS One.* 2018 Oct 15; 13(10)
4. Lin MR, Yang SL, Gong YN, Kuo CC, Chiu CH, Chen CJ, et al. Clinical and molecular features of adenovirus type 2, 3, and 7 infections in children in an outbreak in Taiwan. 2011 *Clin Microbiol Infect.* 2017 Feb; 23(2):110-116.
5. Kajon A, Mistchenko A, Videla C, Hortal M, Wadell G, Avendaño LF. Molecular epidemiology of adenoviruses associated with acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). 1996 *J Med Virol;* 48:151-156.
6. Bruzzone M, Barro M, Spencer E. Identification of Adenovirus 7h Heterogeneity in the E3 region. 2001, *Biol. Res;* 34(2): 75-82.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14--four states, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007 Nov 16;56(45):1181-4.
8. Cheng Z, Yan Y, Jing S, Li WG, Chen WW, Zhang J, et al. Comparative Genomic Analysis of Re-emergent Human Adenovirus Type 55 Pathogens Associated With Adult

- Severe Community-Acquired Pneumonia Reveals Conserved Genomes and Capsid Proteins. *Front Microbiol.* 2018 Jun 5; 9:1180.
9. Xu W, Xu Z, Huang L, Qin EQ, Zhang JL, Zhao P, et al. Transcriptome Sequencing Identifies Novel Immune Response Genes Highly Related to the Severity of Human Adenovirus Type 55 Infection. *Front Microbiol.* 2019; 10:130.
 10. Zhang Y, Bergelson J. Adenovirus Receptors. *Journal of Virology* 2005; 12125-31.
 11. Ginsberg HS. The life and times of adenoviruses. *Adv Virus Res.* 1999;54:1-13
 12. Xie L, Zhang B, Zhou J, Huang H, Zeng S, Liu Q, Xie Z, et al. Human adenovirus load in respiratory tract secretions are predictors for disease severity in children with human adenovirus pneumonia. *Viol J.* 2018 Aug 7; 15(1): 123.
 13. Tran TTP, Eichholz K, Amelio P, Moyer C, Nemerow GR, Perreau M, et al. Humoral immune response to adenovirus induce tolerogenic bystander dendritic cells that promote generation of regulatory T cells. *PLoS Pathog.* 2018 Aug 20;14 (8). e1007127. doi: 10.1371/journal.ppat.1007127
 14. Shen CF, Wang SM, Ho TS, Liu CC. Clinical features of community acquired adenovirus pneumonia during the 2011 community outbreak in Southern Taiwan: role of host immune response. *BMC Infect Dis.* 2017 Mar 7;17 (1):196.
 15. Mauad T, van Schadewijk A, Schrupf J, Hack CE, Fernezlian S, Garippo AL, et al. São Paulo BO Study Group Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2004 Sep;38 (3):233-9.
 16. Fu Y, Tang Z, Ye Z, Mo S, Tian X, Ni K, et al. Human adenovirus type 7 infection causes a more severe disease than type 3. *BMC Infect Dis.* 2019 Jan 9; 19(1):36.
 17. Rosewich M, Zissler U, Kheiri T, et al. Airway inflammation in children and adolescents with bronchiolitis Obliterans. *Cytokine.* 2015;73: 156-162.
 18. Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2002;33 (6):466-74.
 19. Rodríguez-Núñez I, Zenteno D. Rehabilitación respiratoria en niños y adolescentes con bronquiolitis obliterante post infecciosa *Neumol Pediatr* 2017; 12 (4): 175 - 181
 20. Mattiello R, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol* 2010; 36 (4):451-7.
 21. Castro J, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, González R. Adenovirus Pneumonia in Infants and Factors for Developing Bronchiolitis Obliterans. *Pediatric Pulmonology* 2006; 41:947-953.
 22. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax* 2006;61(6):503-6.
 23. Murtagh P, Giubergia V, Viale D, et al. Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(5):450-6.
 24. Teper AM, Marcos CY, Theiler G, Colom AJ, Fainboim L. Association between HLA and the incidence of Bronchiolitis Obliterans in Argentina. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169 (Suppl.): A 382.
 25. Palomino MA, Larrañaga C, Avendaño LF. Hospital-acquired adenovirus 7h infantile respiratory infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 527-531.
 26. Rodríguez A, Campaña A, Bustos D, Cifuentes P, Clement P, Cofré F, Acuña M. Infección por adenovirus en el hospital de niños Roberto del Río, 2016 *Rev Ped Elec* 2017; 14: ISSN 0718-0918
 27. Sly PD, Soto-Quiros ME, Landau LI, Hudson I, Newton-John H. Factors predisposing to abnormal pulmonary function after adenovirus type 7 pneumonia. *Arch Dis Child.* 1984;59:935-9.
 28. Kuszniarz G, Cociglio R, Pierini J, Malatini M, Walker A, Millán A. Infección respiratoria aguda por adenovirus en niños hospitalizados de Santa Fe. *Arch. argent. pediatr.* 2007; 105 (2): 216-220.
 29. Choudhry A, Mathena J, Albano JD, Yacovone M, Collins L. Safety evaluation of adenovirus type 4 and type 7 vaccine live, oral in military recruits. *Vaccine.* 2016 Aug 31; 34(38):4558-4564.
 30. Larrañaga C, Avendaño LF, Gaggero A, Suárez M, Montaldo G, Palomino MA y Díaz A. Diagnóstico de infección por adenovirus y virus respiratorio sincicial en lactantes: comparación entre aislamiento e inmunofluorescencia indirecta. *Rev Chile Infect* 1990; 7 (3): 167-171.
 31. Cui X, Wen L, Wu Z, Liu N, Yang C, Liu W, et al. Human adenovirus type 7 infection associated with severe and fatal acute lower respiratory illness and nosocomial transmission. *J Clin Microbiol.* 2015 Feb; 53(2):746-9.
 32. Takahashi I, Takahashi T, Tsuchida S, Mikami T, Saito H, Hatazawa C, Takada G. Tohoku. Pulse methylprednisolone therapy in type 3 adenovirus pneumonia with hypercytokinemia. *J Exp Med.* 2006; 209(1):69-73
 33. Wang X, Liu C, Wang M, Zhang YI, Li H, Liu G. Clinical features of post-infectious bronchiolitis obliterans in children undergoing long-term azithromycin treatment. *Exp Ther Med.* 2015; 9(6):2379-2383.
 34. Ganapathi L, Arnold A, Jones S, Patterson A, Graham D, Harper M, Levy O. Use of cidofovir in pediatric patients with adenovirus infection. *Version 2. F1000 Res.* 2016; 5:758.
 35. Joseph P. Lynch III, MD Adriana E. Kajon, Ph Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37:586-602.