

Síndrome pulmonar por hantavirus

DRES. OSVALDO BELLO ¹, GRACIELA SEHABIAGUE ², JAVIER PREGO ³, DANIEL DE LEONARDIS ⁴

Resumen

Se presenta el primer caso clínico en Uruguay de síndrome pulmonar por hantavirus en un niño. Se trata de un niño de 9 años que presentó las manifestaciones clínicas, radiológicas y de laboratorio características de la enfermedad, permitiendo sospechar el diagnóstico en el Departamento de Emergencia Pediátrica, confirmándose posteriormente por la detección de inmunoglobulina M y G específica para hantavirus por técnica de ELISA. La evolución fue favorable, con terapia de sostén cardiorrespiratoria sin requerir asistencia respiratoria mecánica.

Palabras clave: SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS

Resumo

Apresenta-se o primeiro caso clínico no Uruguai de síndrome pulmonar por hantavirus em uma criança. Trata-se de uma criança de 9 anos, que apresentou as manifestações clínicas, radiológicas e de laboratório características da doença, permitindo suspeitar o diagnóstico no Departamento de Emergência Pediátrica, confirmando-se posteriormente, pela presença da imunoglobulina M e G específica para hantavirus, por técnica de ELISA. A evolução foi favorável com terapia de apoio cardio-respiratória sem requerer assistência respiratória mecânica.

Palabras chave: SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS

Introducción

Los hantavirus son virus ARN trisegmentados que pertenecen a la familia de los Bunyaviridae ⁽¹⁾. Estos virus son agentes causales de dos enfermedades agudas: la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) y el síndrome pulmonar (SPH). Ambas enfermedades son transmitidas por roedores ⁽²⁾.

Hasta 1993, las FHSR eran las únicas enfermedades conocidas producidas por los hantavirus, y su reconocimiento estaba circunscrito a Europa y Asia, habiéndose diagnosticado el primer caso en el año 1951 entre militares norteamericanos en Corea. En el año 1993 se registró en el suroeste de los Estados Unidos una nueva enfermedad caracterizada por fiebre, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria, asociados a trombocitopenia y leucocitosis, y en los casos severos acidosis láctica, shock y muerte. Se reconoció que esta enfermedad era causada por hantavirus, al detectar su presencia en muestras de suero obtenidas de estos pacientes y en tejidos obtenidos de autopsias de casos fatales, así como de roedores cazados en trampas puestas en el área geográfica donde ocurrió el brote ⁽³⁾.

Esta enfermedad fue denominada SPH, y desde su descripción es considerada como la principal forma clínica de presentación de las infecciones por hantavirus en América, notificándose casos en EE.UU., Canadá, Panamá, Brasil, Paraguay, Bolivia, Chile, Uruguay y Argentina ⁽⁴⁾.

El SPH es considerado una enfermedad emergente (EE), entendiéndose por tal aquellas nuevas enfermedades producidas por agentes no identificados anteriormente a nivel universal o local, según el caso, causantes de problemas de salud pública en forma local o universal ⁽⁵⁾.

Se han descrito varios hantavirus distintos. En EE.UU., este síndrome es causado por, al menos, tres virus: virus Sin Nombre, Black Creek Canal y Bayou. To-

1. Profesor Agregado de Clínica Pediátrica. Unidad de Emergencia Pediátrica. Supervisor del Departamento de Emergencia Pediátrica. Centro Hospitalario Pereira Rossell

2. Ex Profesora Adjunta de Clínica Pediátrica. Coordinadora General del Departamento de Emergencia Pediátrica. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

3. Ex Profesor Adjunto de Clínica Pediátrica. Coordinador del Departamento de Emergencia Pediátrica. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

4. Coordinador de Unidad de Reanimación y Estabilización. Departamento de Emergencia Pediátrica. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Departamento de Emergencia Pediátrica

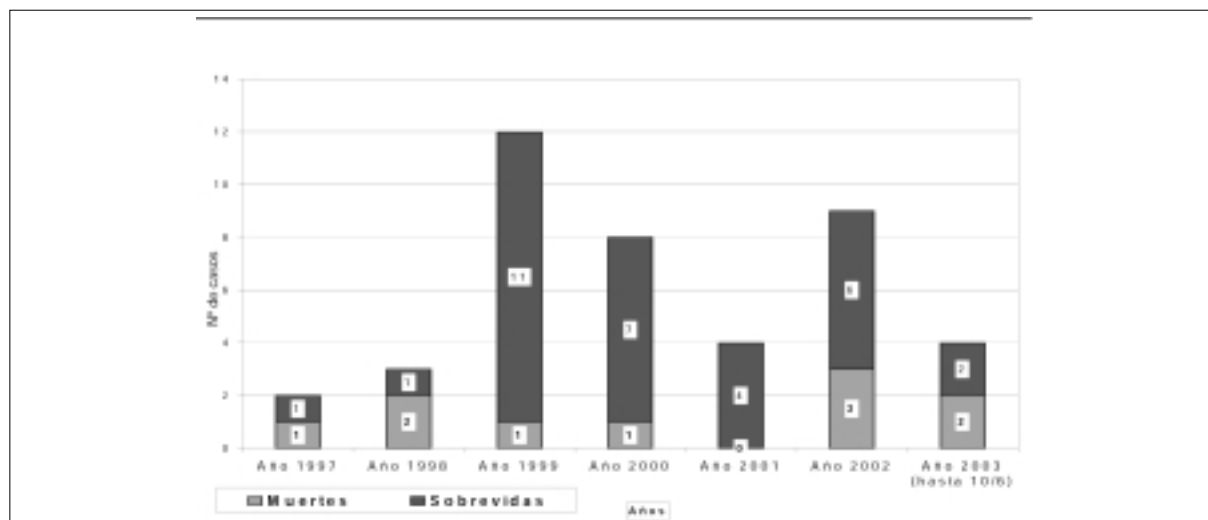


Figura 1. Casos confirmados de hantavirus. Área Vigilancia Epidemiológica del MSP. Rango edad: 9-58 años; p50: 31 años. Letalidad: 10/42; 23,8%.

dos ellos tienen reservorio en diferentes especies de roedores silvestres. En Argentina se han descrito siete genotipos distintos de hantavirus, de los cuales cuatro se han asociado a enfermedad en humanos: Andes, Orán, Lechiguana y HU39694. Otros virus se han descrito en otros países de América Latina^(3,4).

Algunos roedores constituyen el reservorio de los hantavirus conocidos. Cada uno de los hantavirus parece tener un roedor huésped preferido. Los datos conocidos sugieren fuertemente que es el llamado "ratón de campo" o "ratón de cola larga" el principal reservorio de estos virus en Sudamérica. Estos roedores son altamente adaptables a diferentes hábitats, incluyendo las residencias humanas en áreas rurales y semi-rurales, pero no en centros urbanos⁽⁶⁾.

El mecanismo de transmisión de los hantavirus al hombre se produce por contacto directo con los roedores infectados o con sus excretas, penetrando por vía inhalatoria o a través de heridas de la piel, conjuntiva ocular y probablemente por ingestión de agua o alimentos contaminados. Los roedores infectados eliminan el virus por su saliva, orina y heces, durante varias semanas^(4,7).

En un brote epidémico en la Argentina se documentó la transmisión de persona a persona del virus Andes, aunque este dato requiere mayor evaluación^(3,4).

Los niños se ven afectados en porcentajes variables según los países. En los EE.UU., en una serie de 100 casos, 8% fueron niños o adolescentes menores de 16 años. Argentina y Chile han descrito un porcentaje mayor de niños afectados. En Argentina se reportan en algunas series hasta 21% de niños⁽⁴⁾.

En Uruguay los primeros dos casos de SPH fueron registrados en 1997 en personas de 28 y 48 años, que realizaban tareas de campo⁽⁵⁾.

Desde entonces se han registrado 42 casos, con un rango de edad de 9 a 58 años, con un p50 de 31 años. La letalidad fue de 23,8%⁽⁸⁾ (figura 1).

El presente caso es la primera comunicación de un SPH en un niño en Uruguay.

Caso clínico

Historia clínica N° 295.462. Paciente de 9 años de edad, raza blanca, sexo masculino. Procedía del departamento de Canelones, zona periurbana. Sin antecedentes patológicos a destacar.

Comenzó su enfermedad ocho días antes del ingreso con decaimiento, anorexia, temperatura axilar 37,5°C, disfonía, dolores musculares y articulares. A los cinco días del inicio agregó, vómitos y dificultad respiratoria. Aumentó la temperatura a 39°C. Consultó y fue tratado con amoxicilina. El día del ingreso presentó postración, fiebre elevada, rechazo de alimentos, vómitos y disminución de la diuresis, con persistencia de dificultad respiratoria.

Ingresó al Centro Hospitalario Pereira Rossell. Presentaba al examen mal aspecto general, somnolencia, palidez cutánea, temperatura axilar 36°C, frecuencia respiratoria 48 rpm, respiración superficial de tipo abdominal, tirajes intercostales, habla entrecortada, SatO₂ 81% respirando al aire. Frecuencia cardíaca 120 lpm, PA 84/54 mm/Hg, tiempo de recoloración prolongado y extremidades frías. La piel estaba sana, no presentaba exantema. Mucosas húmedas, sin lesiones. Linfoganglionar: normal. Osteoarticular: normal. Siconeuromuscular: sin signos meníngeos, sector espinal normal. Al examen pleuropulmonar presentaba buena entrada de



Figura 2. Radiografía de tórax al ingreso. Aumento de opacidad del intersticio bilateral. Bloque de consolidación de LII. Escaso derrame pleural bilateral.



Figura 3. Día sexto de internación en UCI. Persistencia de imágenes parenquimatosas. Aumento de derrame pleural derecho.

aire con estertores húmedos bilaterales. Al examen cardiovascular, ruidos normales, sin soplos, con pulsos periféricos presentes. Abdomen: borde inferior hepático palpable a nivel de la parrilla costal aumentado de consistencia. Bucofaringe: hipertrofia amigdalina.

Radiografía de tórax: Aumento de opacidad del intersticio bilateral a predominio basal. Bloque de consolidación de lóbulo inferior izquierdo. Derrame pleural bilateral escaso. Silueta cardíaca normal. No adenomegalias mediastinales ni hiliares (figura 2).

Gasometría: pH 7,42; pCO₂ 28,2; BE -4,5; bicarbonato 18,2; pO₂ 57.

En el Departamento de Emergencia se inició asistencia en URE con diagnóstico de insuficiencia respiratoria tipo I, shock y neumonía, recibiendo oxigenoterapia con máscara con reservorio, reposición de volumen 40 ml/kg en 1 hora con suero ringer-lactato, dopamina a 10 gamas/kg/min, penicilina cristalina 200.000 U/kg i/v en 6 dosis/día.

Se recibieron los resultados de exámenes de laboratorio solicitados:

Glóbulos blancos 25.800 elementos/mm³ (linfocitos 15,2%), glóbulos rojos 7.120.000 elementos/mm³, Hto 57,5%, plaquetas 88.000 elementos/mm³.

PCR: 25,3 mg/dl. Glicemia: 1,60 g/l. Urea: 0,88 g/l. Creatinina: 1.06 mg/dl.

Bilirrubina total: 0,25 mg/dl. Bilirrubina directa 0,22 mg/dl. Bilirrubina indirecta 0,03 mg/dl. TGO 95 U/l, TGP 13 U/l. GGT 25 U/l. LDH 1.195 U/L. Fosfatasa alcalina 309 U/l. Proteínas totales: 5,34 gr/dl. Albúmina 2,33 gr/dl.

Tiempo de protrombina: 117,3%. Tiempo de trombo-plastina parcial 45,5 seg. Fibrinógeno 248 mg/dl.

Examen de orina: Indicios de albúmina. Algunos leucocitos. Escasos cilindros hialinos.

Con los resultados de exámenes de laboratorio, se planteó síndrome pulmonar por hantavirus. Reinterrogada la familia, se confirmó la presencia habitual de roedores dentro y fuera del domicilio y que el paciente realizó tareas de reparación del techo de la casa y de un galpón.

Se extrajeron muestras para estudio serológico e ingresó a la UCI a las 6 horas de su llegada al hospital.

Durante la internación en la UCI no requirió asistencia respiratoria mecánica, con suspensión de los inotrópicos a las 24 horas del ingreso, manteniéndose con oxigenoterapia durante ocho días. Al cuarto día de internación, se constató por ecografía torácica aumento del derrame pleural bilateral, realizándose toracocentesis del hemitórax derecho, obteniéndose 180 ml de líquido citrino-hemorrágico, con estudio citoquímico que mostró aspecto xantocrómico, glucosa 1,12 g/l, proteínas 21,5 g/l, LDH 316 U/l; estudio citológico con escasos hematíes y linfocitos. Bacteriológico del líquido pleural estéril.

Persistió con fiebre durante la internación en la UCI, recibiendo antibióticos (penicilina cristalina y claritromicina) durante 8 días. Persistencia de imágenes parenquimatosas pulmonares durante los primeros días de internación con derrame pleural (figura 3). Ecocardiograma evidenció mínimo derrame pericárdico con FEVI normal. Al quinto día del ingreso se confirmó el diagnóstico de hantavirus: investigación de IgM e IgG específica para hantavirus, técnica de ELISA (FOCUS technologies): resultado positivo, realizado en Departamento de Laboratorio de Higiene Pública, Unidad de Virología, Ministerio de Salud Pública.

Pasó a sala de pediatría a los 10 días del ingreso, otorgándose alta al domicilio con mejoría franca desde el punto de vista clínico y radiológico (figura 4).

Discusión

El caso clínico presentado corresponde a un caso confirmado de SPH, ya que cumple con los criterios de definición ⁽⁹⁾.

Se considera **caso sospechoso de SPH** a un paciente que estando previamente sano, instala uno o más de los siguientes síntomas y signos:

- 1) Fiebre (mayor 38,5° C).
- 2) Edema intersticial difuso bilateral que radiológicamente semeja SDRA.
- 3) Compromiso respiratorio que requiere suplemento de O₂.
- 4) Desarrollo de los síntomas respiratorios dentro de las primeras 72 horas de la hospitalización
- 5) Enfermedad respiratoria inexplicable que determina la muerte, y que en la autopsia se demuestra edema pulmonar no cardiogénico sin una causa identificable.

El diagnóstico etiológico se realiza por serología (ELISA, IgM específica para hantavirus positiva o seroconversión por IgG), identificación del virus por reacción en cadena de polimerasa o por detección de antígenos en órganos de autopsia por técnica de inmunohistoquímica. Los estudios etiológicos deben realizarse en laboratorios de referencia.

Se considera **caso confirmado de SPH** a un caso clínico compatible con test de laboratorio confirmatorio.

Además, desde el punto de vista epidemiológico, compartía su hábitat con el vector de la enfermedad, y participó en tareas que lo expusieron a un mayor contacto con el virus. En países de la región (Argentina y Chile), se ha descrito un número creciente de casos en niños, probablemente debido a su participación en tareas en áreas rurales ⁽¹⁰⁾.

Las manifestaciones del caso clínico fueron las que se describen clásicamente en el SPH ^(1,2,4,7).

El período de incubación de la enfermedad se ha estimado entre 4 y 21 días.

El SPH comienza con una fase prodrómica que dura generalmente entre 3 y 6 días. Los síntomas más frecuentes incluyen fiebre y mialgias. Con menor frecuencia se presentan náuseas, vómitos, dolor abdominal, así como cefaleas y mareos. El dolor abdominal es un síntoma frecuente, y su intensidad puede confundir el cuadro clínico con el de un abdomen quirúrgico. Los síntomas respiratorios están generalmente ausentes durante esta fase. El examen físico, los estudios de laboratorio y la ra-



Figura 4. Alta. Resolución de imágenes pulmonares y pleurales.

diografía de tórax suelen ser normales durante los primeros días de la enfermedad.

Sigue una fase cardiopulmonar, que comienza con tos progresiva y dificultad respiratoria. Al examen físico se encuentra: polipnea, taquicardia, fiebre e hipotensión.

En el caso presentado, las manifestaciones clínicas y radiológicas al ingreso evidenciaban un compromiso cardiorespiratorio severo, pero en la evolución en la UCI no requirió asistencia respiratoria mecánica, presentando una evolución favorable. Aunque la mortalidad por SPH es elevada en la población adulta (50%), parece ser que en los niños la mortalidad es menor a la esperada (33%), planteándose que éstos presentan una respuesta inflamatoria de menor intensidad que los adultos, lo que determina compromiso cardiorespiratorio menos grave ⁽¹⁰⁾.

Los principales hallazgos de laboratorio en esta etapa incluyen: hemoconcentración (hematocrito elevado), plaquetopenia, prolongación del tiempo parcial de tromboplastina, hipoalbuminemia y la presencia de niveles elevados en suero de LDH y TGO. Es común la presencia de leucocitosis, con porcentaje incrementado de granulocitos inmaduros y algunos linfocitos atípicos. Se presenta además hipoxemia progresiva con SatO₂ iniciales de menos de 90%. En los casos severos se presenta acidosis metabólica, con disminución de bicarbonato y acidosis láctica. Es habitual la presencia de proteinuria leve a moderada. Pueden presentarse alteraciones renales y hemorrágicas y en ocasiones hiponatremia.

En el caso presentado, los hallazgos del laboratorio fueron los habituales del SPH, y además sirvieron como guía diagnóstica, ya que la asociación de éstos no es frecuente en otras enfermedades (leucocitosis alta, poliglobulia, plaquetopenia y LDH elevada).

Los hallazgos radiológicos incluyen un edema intersticial prominente con rápida progresión. Los primeros

cambios son similares a los del edema pulmonar cardiogénico, pero sin hallazgos clínicos o radiológicos de hipertensión venosa pulmonar. La inundación alveolar ocurre posteriormente en la mayoría de los pacientes y tiende a ser basal, similar al SDRA en niños. La letalidad de la enfermedad en esta etapa es elevada.

La fase de convalecencia se caracteriza por mejoría en las funciones hemodinámicas y en la oxigenación.

En los niños se describen formas clínicas diferentes: la clásica del SPH, síndromes febriles inespecíficos e infecciones subclínicas⁽¹¹⁾.

Los diagnósticos diferenciales incluyen influenza, neumonía grave neumocócica, neumonía severa por *Mycoplasma*, meningococemia, leptospirosis, psitacosis, infecciones por *Rickettsias*, histoplasmosis.

No existe un tratamiento específico para el SPH. La asistencia debe realizarse en unidad de cuidados intensivos. Se preconiza el uso temprano de agentes inotrópicos y vasopresores para mantener adecuada perfusión tisular. Debe realizarse un tratamiento precoz de la hipoxemia con oxigenación adecuada y asistencia respiratoria mecánica si es necesario. La prescripción de antibióticos está en relación con los probables diagnósticos diferenciales. La eficacia de los esteroides no está probada. Se están desarrollando protocolos de investigación con el uso de ribavirina en forma precoz.

Dada la ausencia de tratamiento etiológico, las medidas deben estar dirigidas a la prevención: eliminación de roedores, mantener adecuada higiene del domicilio y del área circundante, tomar precauciones en limpieza o reparación de vivienda en zonas de riesgo, evitar acampar en zonas de riesgo de contagio.

Además deben adoptarse medidas de bioseguridad para trabajadores en áreas afectadas por hantavirus que están expuestos a roedores, así como el personal que maneja muestras biológicas en estudio⁽²⁾.

Summary

We present the first pediatric uruguayan case of hantavirus pulmonary syndrome. The patient is a 9 year old child who presented with typical clinical, radiological and laboratory findings of the disease. These features were the diagnostic clues at the Pediatric Emergency Department. The diagnosis was confirmed by detection of hantavirus-specific immunoglobulin M and G by ELISA technique. The clinical course was satisfactory with cardiopulmonary therapy which didn't require mechanical ventilation.

Key words: HANTAVIRUS PULMONARY SYNDROME

Bibliografía

1. **Galeno H, Villagra E, Fernandez J, Ramirez E, Mora J.** Técnicas diagnósticas de infección humana por hantavirus. Rev Chil Infect 2000; 17(3): 211-5.
2. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud.** División Epidemiología. Guía para la vigilancia epidemiológica de los casos de síndrome pulmonar por hantavirus. Montevideo: MSP, 1998.
3. **Mertz G, Vial P.** Emergencia el síndrome cardiopulmonar por hantavirus en las Américas. Rev Chil Infect 2000; 17(3): 181-5.
4. **Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología Pediátrica.** Bunyaviridae-Hantavirus. En: Libro Azul de Infectología Pediátrica. 2ª ed. Buenos Aires: Ideográfica; 2000: 317-21.
5. **Conti I.** Enfermedades emergentes y reemergentes en Uruguay. Rev Med Uruguay 2001; 17: 180-99.
6. **Pavletic C.** Hantavirus: su distribución geográfica entre los roedores silvestres de Chile. Rev Chil Infect 2000; 17(3): 186-96.
7. **Halstead S.** Síndrome pulmonar por hantavirus. In: Behrman R, Kliegman R, Harbin A. Nelson Tratado de Pediatría. 15ª edición. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana; 1997: 1171-3.
8. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Área Vigilancia Epidemiológica.** Casos confirmados de hantaviriosis. Montevideo: MSP, 2003. Informe no publicado.
9. **National Center for Infectious Diseases. Special Pathogens Branch.** All about Hantavirus. HPS case definition. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. Mor Mortal Wkly Rep 1997, 46 (RR10):1-55. 2 screens. Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/phys/casedefn.htm.
10. **Soza G, Lorca P, Puebla S, Wenzel M, Navarrete M, Villagra E, et al.** Síndrome pulmonar por hantavirus en población infantil. Chile: regiones IX y X. 1998-2000. Rev Chil Infect 2000; 17(3): 248-57.
11. **American Academy of Pediatrics.** Fiebres hemorrágicas y síndromes relacionados, incluido el síndrome pulmonar por hantavirus, causados por virus de la familia Bunyaviridae. In: Peter G, ed. Red Book: Enfermedades infecciosas en Pediatría. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas. 24 ed. Buenos Aires: Panamericana; 1999: 254-7.

Correspondencia: Dr. Osvaldo Bello
Cruz del Sur M 312 S 9. Lomas de Solymar,
Canelones, Uruguay.
E-mail: Dptechp@chasque.apc.org