

Caso aislado

Traqueobronconeumonía herpética: consideraciones etiopatogénicas a propósito de un caso

F.J. Monzón¹, A. Puras², J.E. Echevarría³, E. Vergara⁴, A. Córdoba¹, I. Querol⁴ e Y. Ruiz de Azúa¹

¹Unidad de Anatomía Patológica y ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Reina Sofía de Tudela, Navarra;
²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Navarra; ³Centro Nacional de Microbiología,
Virología e Inmunología Sanitarias, Majadahonda, Madrid.

SUMMARY

A 77-year-old woman without a clear immunodeficiency illness died 21 days after a cholecystectomy due to herpetic tracheobronchopneumonia associated with adult respiratory distress syndrome. The final diagnosis was confirmed by PCR-analysis and immunohistochemistry. In this case the most probable pathogenic mechanism was aspiration or contiguous dissemination through mouth-tracheal endogenous reactivation of the latent virus. **Rev Esp Patol 1997; 30(3): 211-217.**

Key words: Herpetic pneumonia - Herpes simplex virus - Immune dysfunction - Immunohistochemistry - PCR-analysis

RESUMEN

Mujer de 77 años, sin enfermedad claramente inmunodepresora, que falleció 21 días después de una colecistectomía a consecuencia de una traqueobronconeumonía herpética asociada a un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). El diagnóstico se confirmó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e inmunohistoquímica. El mecanismo patogénico más probable, en nuestro caso, fue la aspiración o diseminación por contigüidad a partir de una reactivación endógena oral-traqueal del virus latente.

Rev Esp Patol 1997; 30(3): 211-217.

Palabras clave: Neumonía herpética - Virus del herpes simple - Disfunción inmune - Inmunohistoquímica - PCR

INTRODUCCIÓN

Desde la descripción inicial de la neumonía herpética por Morgan y Finland en 1949 (1), el virus del herpes simple (VHS) es una causa infrecuente de infección del tracto respiratorio inferior cuyo diagnóstico, con frecuencia, suele ser *postmortem*.

La mayoría de los pacientes presentan una enfermedad debilitante subyacente o están inmunodeprimidos, siendo pocos los casos publicados de traqueobronconeumonía herpética en pacientes inmunocompetentes (2, 3).

Presentamos el caso de una paciente, sin enfermedad claramente inmunodepresora, que fallece 21 días después de una colecistectomía como consecuencia de una insufi-

ciencia respiratoria por una traqueobronconeumonía herpética bilateral por VHS, y con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Discutimos los aspectos etiopatogénicos y diagnósticos.

PACIENTE, MATERIAL Y MÉTODOS

Caso clínico

Se trata de una mujer de 77 años de edad, obesa, que acudió al Hospital Reina Sofía de Tudela (Navarra) con un cuadro de cólico biliar no complicado y afebril de varias horas de evolución. La paciente presentaba antecedentes de hipertensión arterial y pielonefritis crónica izquierda. Se envió a su domicilio prescribiéndole dupirona magnésica pautada cada 6 a 8 h, y se le aconsejó solicitar consulta al Servicio de Aparato Digestivo. Dos días más tarde acudió de nuevo a urgencias aquejada de náuseas, escalofríos y dolor de varias horas de evolución y rebelde al tratamiento prescrito. En la exploración destacaron: ictericia conjuntival como única alteración cutaneomucosa, fiebre de 38,1 °C y dolor a la palpación en hipocondrio derecho. En los análisis de sangre se apreciaron: amilasa, 39 U/l; GOT, 196 U/l; bilirrubina total, 8 mg/dl; urea, 74 mg%; creatinina, 1,9 mg%; leucocitos, $166 \times 10^9/l$ (94% segmentados y 6% cayados). En la ecografía se observaron un cálculo enclavado en el colédoco y signos de pielonefritis crónica en el riñón izquierdo. Se realizó colecistectomía y coledocoduodenostomía el mismo día, extrayéndose un cálculo del colédoco y dejando un drenaje en T de Kehr. El diagnóstico anatomopatológico de la vesícula biliar fue de colecistitis crónica, confirmándose la coledocolitiasis.

En la evolución clínica postoperatoria, que fue satisfactoria durante 7 días, la paciente desarrolló disnea progresiva y alteración de la función renal (urea, 58 mg%, y creatinina, 1,76 mg%). En la radiografía de tórax se observaron infiltrados pulmonares bilaterales, que junto a una importante insuficiencia respiratoria ($PaO_2=30,2$ mmHg; $PaCO_2=36,2$ mmHg) aconsejaron su traslado a la Unidad de Reanimación y Cuidados Especiales (URCE). Se monitorizó el gasto cardíaco (5,8 l/minuto) y la presión capilar pulmonar (6 mmHg), descartándose insuficiencia cardíaca.

Ante la sospecha de una etiología infecciosa, se inició antibioterapia empírica intensa y se administró el 50% de oxígeno por mascarilla, obteniéndose en repetidas gasometrías arteriales una $SaO_2=82-84\%$ y una FiO_2 del 100%.

Diez días después, y debido a la mala evolución, se realizó fibrobroncoscopia, con lavados broncoalveolares

(BAL), aspirados bronquiales (AB) y toma de biopsia pulmonar transbronquial, para intentar filiar el cuadro broncopulmonar. Anatomopatológicamente, ni en los BAL ni en los AB se observaron alteraciones destacables, excepto en un aspirado que presentaba un infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos. La biopsia transbronquial mostró una ligera hiperplasia de neumocitos, con escasos restos focales de membranas hialinas y una moderada fibrosis septal e intersticial compatible con un daño alveolar difuso en estadio avanzado, sin poderse especificar o sugerir ninguna etiología concreta. Se realizó cultivo de los BAL y AB, que fueron negativos.

La paciente continuó empeorando. Requirió intubación orotraqueal y ventilación mecánica, y falleció 21 días después de su ingreso en el hospital. Se realizó la autopsia.

Método anatomopatológico y de amplificación genómica

El material de autopsia se procesó de forma estándar. Se fijó en formaldehído al 10% tamponado, se incluyó en parafina y se tiñó mediante hematoxilina-eosina (HE). Se obtuvieron cortes representativos de todos los órganos con exhaustivo muestreo de ambos pulmones, tráquea y bronquios.

Se realizó estudio inmunohistoquímico, según la técnica de avidina-biotina-peroxidasa, de los cortes histológicos representativos de las lesiones pulmonares con anticuerpos monoclonales anti-VHS I y II y anti-CMV (Biogenex Laboratories), utilizando adecuados controles positivos y negativos en cada caso. El cromógeno empleado fue la diaminobencidina.

El DNA del tejido pulmonar se extrajo de acuerdo con el método de Goelz (4), con algunas modificaciones. Brevemente, se recogieron en un tubo de Eppendorf seis secciones histológicas de 10 μ cada una que fueron desparafinadas en xileno, deshidratadas en alcohol, secadas al aire en presencia de acetona y digeridas con proteinasa K. Los productos se utilizaron para la identificación simultánea de herpes virus humanos (VHS, virus varicela zoster [VVZ], citomegalovirus [CMV], herpesvirus humano [VHH] 6 y virus de Epstein-Barr [VEB]) mediante un método múltiple de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) previamente descrito (5).

RESULTADOS

Los hallazgos macroscópicos más relevantes se encontraron en el árbol traqueobronquial y en los pulmones, donde

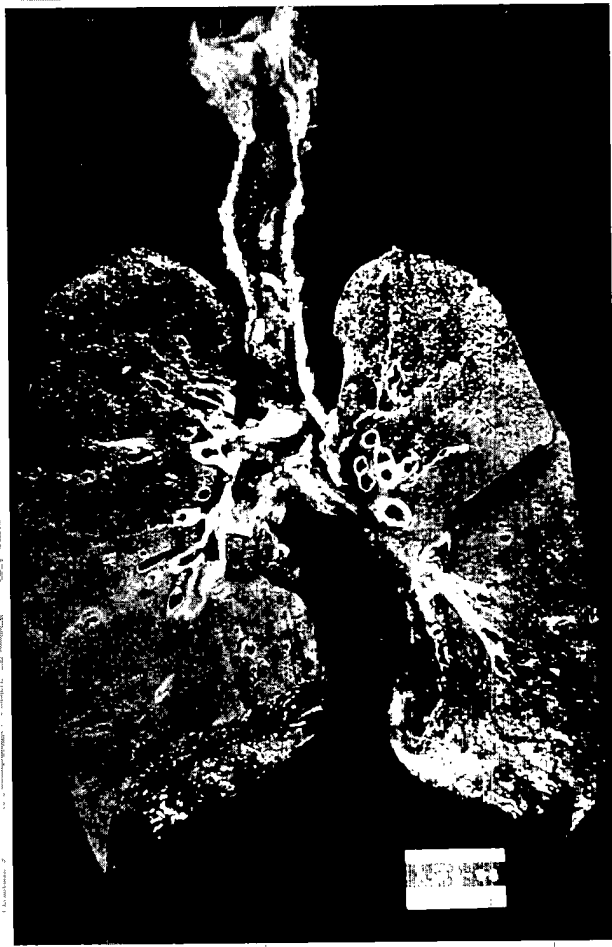


Figura 1. Aspecto macroscópico del aparato respiratorio. Obsérvese la difusa consolidación de ambos pulmones y el largo molde traqueobronquial.

destacó la existencia de un molde "acaramelado" (Fig. 1) de consistencia moderadamente firme y algo friable, que obstruía la tráquea y los bronquios principales y que se desprendía con dificultad, dejando una mucosa congestiva con úlceras focales. Ambos pulmones se hallaban condensados homogéneamente, y se observaban zonas en "micropanal de abeja" así como numerosos pequeños focos de necrosis y hemorragia, sin predilección por ningún lóbulo. Además, como hallazgos más destacables en el resto de los órganos destacaban: una hipertrofia global del corazón (400 g) con una ligera dilatación de las cavidades derechas; un estado postcolecistectomía reciente con trombosis en una pequeña vena portal accesoria, y una ureterohidronefrosis izquierda con atrofia renal completa. No se observaron lesiones cutáneas ni erosiones o úlceras en el esófago.

Microscópicamente se observó una traqueobronquitis necrosante caracterizada por una ulceración focal de la

mucosa y su sustitución por un exudado fibrinopurulento. De forma focal se identificaron células con inclusiones intranucleares de tipo "vidrio esmerilado" y de tipo A de Cowdry compatibles con el efecto citopático intranuclear de virus de la familia *Herpesviridae* (VHS o VVZ), tanto en las úlceras traqueobronquiales como en zonas próximas de metaplasia escamosa y en las glándulas mucosecretoras bronquiales. El gran molde encontrado en la luz traqueobronquial correspondió a un conglomerado pseudomembranoso constituido básicamente de mucina con abundantes *debris* celulares, fibrina y células inflamatorias.

La afectación pulmonar consistió en diversos focos de necrosis, a modo de "siembra miliar", con grado variable de hemorragia y confluentes en algunas áreas que frecuentemente se hallaban centrados sobre los bronquiolos. En esta zona los alveolos estaban ocupados por un exudado proteináceo con fibrina, células descamadas y necróticas, numerosos restos nucleares y un infiltrado inflamatorio de neutrófilos, predominantemente (Fig. 2). Se observaron células alveolares con núcleos ligeramente irregulares, homogéneos, sin nucléolo y de tinción brillante y anfófila, sin cromatina o sólo muy escasa y marginada, dispuesta a modo de punteado basófilo débil en la periferia del núcleo. Menos frecuentemente el núcleo eosinófilo brillante estaba ocupado por un material similar, de configuración ovoide y separado de la membrana nuclear por un estrecho halo claro. No se observaron inclusiones citoplasmáticas. Sólo a veces se evidenciaron células multinucleadas con las alteraciones citopáticas referidas. En los alveolos periféricos se distinguieron membranas hialinas y focos de hemorragia.

El resto del pulmón presentó pequeñas áreas escasamente alteradas y otras extensas, de daño alveolar difuso en diferente estadio evolutivo, así como zonas de fibrosis intersticial terminales con patrón en "micropanal de abejas", sin apenas inflamación (Fig. 3).

Inmunohistoquímicamente, se obtuvo marcado nuclear y citoplasmático para VHS en células de núcleo grande en las áreas necróticas (Fig. 4). La inmunotinción para CMV fue negativa.

Del material procesado procedente del pulmón se obtuvo amplificación para VHS mediante la técnica de PCR (Fig. 5).

DISCUSIÓN

El VHS es un patógeno común en el hombre que es capaz de afectar a varios sistemas orgánicos: orofaringe, genitales, piel, sistema nervioso central (SNC), tracto gastroin-

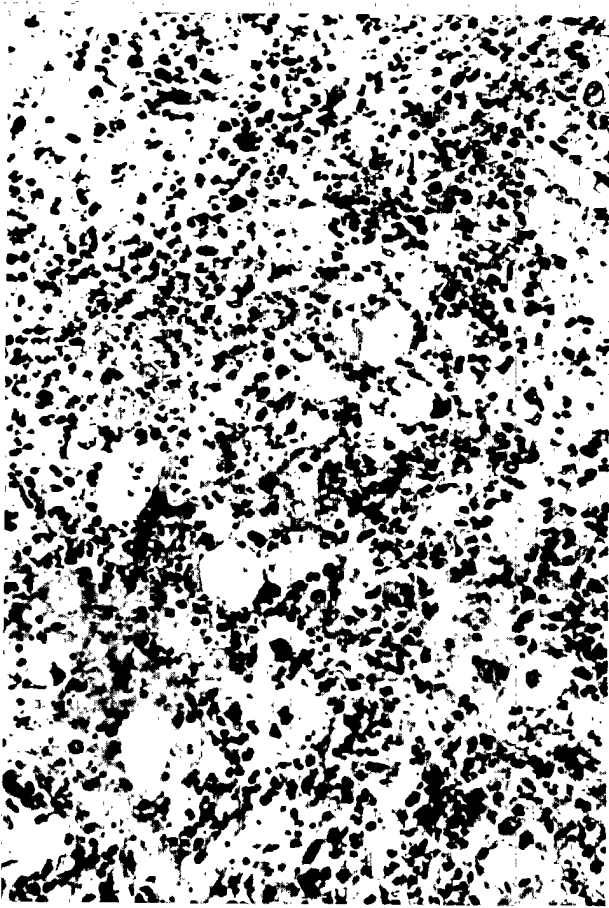


Figura 2. Área de neumonitis necrosante donde destacan numerosos restos nucleares. Los de mayor tamaño corresponden a núcleos con alteraciones citopáticas por el VHS (original, HE $\times 100$).

testinal, ojos, vísceras y pulmones (6-9), con gravedad variable en el adulto inmunocompetente pero desarrollando en los pacientes inmunodeprimidos graves afectaciones viscerales. Se le ha asociado con eritema multiforme (10), parálisis de Bell (11) y otras neuropatías craneales (12).

La incidencia de infección herpética del tracto respiratorio medio y/o inferior es variable entre las diferentes series. Herout (13), en 1966, recoge 6 casos entre 3000 autopsias. Nash (14, 15) en 1972, en una revisión de 1000 autopsias consecutivas, observó 10 casos con evidencia histológica de infección por VHS en tráquea, bronquios o alveolos.

El VHS puede aislarse de la orofaringe del 12% de la población adulta (16), y se detecta inmunohistoquímicamente hasta en el 52% de los pulmones control en un estudio autopsico que compara, entre otros aspectos, la infección por VHS en pacientes con neumonía intersticial difusa secundaria y en controles sin patología pulmonar (17). La

extensión del VHS hasta las porciones inferiores del tracto respiratorio puede estar favorecida por la intubación, la existencia de focos de metaplasia escamosa y las lesiones estructurales del pulmón (9, 16). Por otra parte, el VHS también se ha aislado del pulmón de adultos con fallo renal (14).

Dado que el 80% de los adultos son seropositivos para el VHS, es muy probable que la paciente hubiese padecido la primoinfección herpética con anterioridad.

Carecía de antecedentes clinicopatológicos de enfermedad broncopulmonar y no era una fumadora activa. Además, en el estudio preoperatorio que se le realizó, no se observaron alteraciones en la radiografía de tórax sugestivas de una patología subyacente, aguda o crónica.

Por otra parte, el SDRA puede contribuir a la infección herpética broncopulmonar, como mostraron Tuxen y cols. (18) en un estudio prospectivo de 72 pacientes intubados,



Figura 3. Característica imagen de pulmón en "micropanal de abejas", sin apenas inflamación, correspondiente a un estadio muy evolucionado de daño alveolar difuso. Se observó en las áreas más periféricas de los focos de neumonitis necrosante (original, HE $\times 200$).



Figura 4. Detalle de un foco de necrosis pulmonar que muestra positividad inmunohistoquímica nuclear y citoplasmática para el VHS. La reacción citoplasmática se explica, en parte, por el ciclo biológico de multiplicación del VHS (avidina-biotina-peroxidasa; original, cromógeno diaminobencidina $\times 400$).

46 de los cuales desarrollaron SDRA y 14 además tenían infección herpética. A su vez, la infección por VHS puede ser la causa del desarrollo de un SDRA, lo que se asocia a una mayor duración de la enfermedad y a una mayor mortalidad (19).

En la neumonía herpética se han descrito tres mecanismos patogénicos (20):

- La aspiración o diseminación por contigüidad a partir del tracto respiratorio superior, que suele causar una neumonía necrosante focal o multifocal.

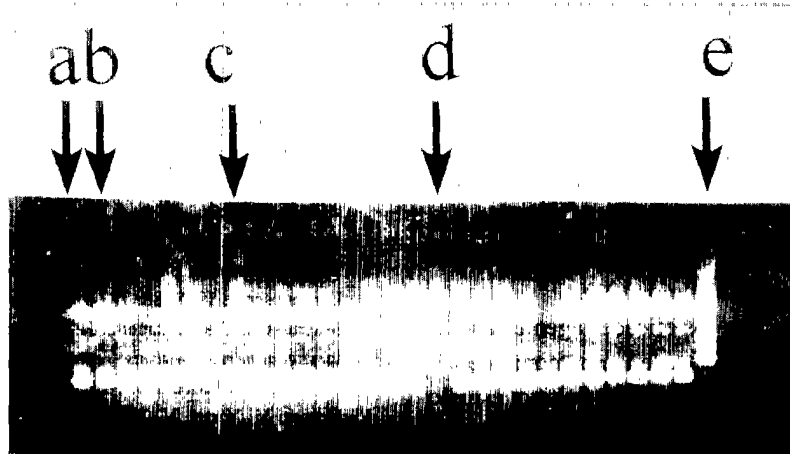


Figura 5. Resultados de PCR de tejido pulmonar incluido en parafina. a: control negativo; b: control positivo 1 (fibroblastos humanos infectados por el VHS); c: muestra; d: marcador de peso molecular con las bandas esperadas. De arriba a abajo: VHS, VVZ, CMV, VHH6, VEB; e: control positivo 2 (mezcla de extractos de DNA de cultivos celulares infectados por VHS, VVZ, VHH6, CMV, VEB). Los restantes carriles corresponden a otras muestras no relacionadas incluidas en el mismo ensayo. En el carril c, correspondiente a la muestra, se observan tanto la banda de control interno de amplificación como la correspondiente al VHS. El bandeado inferior que se observa en todos los carriles corresponde a los iniciadores de reacción que quedan libres tras la amplificación. Según el habitual protocolo de trabajo del laboratorio, antes de considerar la muestra como positiva para el VHS se ensayó de nuevo a partir de otra sección parafinada diferente, obteniéndose el mismo resultado.

- La diseminación hematogena del virus, que ocasiona una neumonía intersticial difusa con afectación concomitante de otros órganos (21).
- La reactivación endógena del virus en estado latente en el ganglio del nervio vago (9, 22), aunque los lugares de latencia del virus no se han demostrado claramente. Se cree que las más implicadas son las neuronas y las células gliales, tanto del SNC como del periférico (23), pero también las células epiteliales (24). Oda y cols. han demostrado mediante inmunohistoquímica en pulmones control que el VHS se detecta más en los leucocitos que en los neumocitos, lo que sugiere la posibilidad de latencia del VHS en leucocitos de sangre periférica (17).

Es muy probable que la administración de corticoides facilite el desarrollo o progresión de la infección pulmonar y del SDRA. Su mecanismo patogénico pudo ser por contigüidad, partiendo de una contaminación endógena oral-traqueal (por excreción faríngea asintomática del virus) y resultando finalmente en una multifocalidad bilateral de las áreas de necrosis, ya que no hubo herpes mucocutáneo días o semanas antes del proceso agudo ni se observó esofagitis ni lesiones herpéticas en otros parénquimas.

Macroscópicamente destacamos como hallazgo necrótico importante el molde traqueobronquial, muy poco aludido en la literatura médica. Sin embargo, en un paciente con SDRA con citologías y cultivos previos de AB y BAL negativos y biopsia bronquial negativa o poco sugestiva de una patología concreta, puede hacer sospechar una etiología herpética, tanto al patólogo en el momento de la autopsia como al endoscopista en vida del paciente, sobre todo si se acompaña de úlceras subyacentes, lesión que puede ser la que inicialmente alerte al broncoscopista.

El diagnóstico de neumonía por VHS depende de la evidencia histológica de neumonía necrosante asociada a la identificación del virus por métodos inmunohistoquímicos o al aislamiento del virus en el pulmón (21).

La actual disponibilidad de los eficaces agentes antivíricos (aciclovir) para el tratamiento de la neumonía herpética obliga a realizar biopsia pulmonar con cultivo, estudio histopatológico convencional e inmunohistoquímico, inmunofluorescencia directa o PCR para detectar antígenos víricos (21). Tanto la PCR como la técnica inmunohistoquímica o la inmunofluorescencia directa son métodos muy útiles para un diagnóstico rápido y fiable (5, 17).

Como conclusión, la neumonía herpética, por su morbimortalidad y actuales posibilidades de tratamiento, es un diagnóstico que debe considerarse en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos que, tras cirugía o pro-

cedimientos seguidos de ventilación asistida y sin patente compromiso inmune, desarrollen cuadros de SDRA y presenten la citología y los cultivos de los BAL y AB negativos. En tales casos, un molde traqueobronquial en la endoscopia o la presencia de úlceras puede ser un signo muy sugestivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morgan, H.R., Finland, M. *Isolation of herpes virus from a case of atypical pneumonia and erythema multiforme exudativum: With studies of four additional cases.* Am J Med Sci 1949; 217: 92-95.
2. Martínez, A., De Diego, A., Paradís, A., Perpiñá, M., Hernández, M. *Herpes simplex pneumonia in a young immunocompetent man.* Eur Respir J 1994; 7: 1185-1188.
3. Muñoz Rodríguez, E., Bragulat Baur, J.M., Arfelis, N., Nadal Trías, P. *Neumonía grave por herpes simple.* Med Intensiva 1996; 20: 313-314.
4. Goelz, S.E., Hamilton, S.R., Vogelstein, B. *Purification of DNA from formaldehyde fixed and paraffin embedded human tissue.* Biochem Biophys Res Commun 1985; 130: 118-126.
5. Tenorio, A., Echevarría, J.E., Casa, I., Echevarría, J.M., Tabarés, E. *Detection and typing of human herpesviruses by multiplex polymerase chain reaction.* Journal of Virological Methods 1993; 44: 261-269.
6. Boulton, A.J.M., Slater, D.N., Hancock, B.W. *Herpesvirus colitis, a new cause of diarrhea in a patient with Hodgkin disease.* Gut 1982; 23: 247-252.
7. Buss, D.H., Scharyj, M.S. *Herpes virus infection of the esophagus and other visceral organs in adults: Incidence and clinical significance.* Am J Med 1979; 66: 457-462.
8. Nahmias, A.J., Norrild, B. *Herpes simplex viruses 1 and 2. Basic and clinical aspects.* Disease A Month 1979; 25: 5-10.
9. Graham, B.S., Snell, J.D. *Herpes Simplex Virus Infection of the Adult Lower Respiratory Tract.* Medicine 1983; 62: 384-393.
10. Kazmierowski, J.A., Peizner, D.S., Wuepper, K.D. *Herpes simplex antigen in immune complexes of patients with erythema multiforme; presence following recurrent herpes simplex infection.* JAMA 1982; 247: 2547-2551.
11. Adour, K.K., Byl, F.M., Hilsinger, R.L., Khan, Z.M., Sheldom, M.I. *The true nature of Bell's palsy. analysis of 1000 consecutive patients.* Laryngoscope 1978; 88: 787-794.
12. Magnussen, C.R., Patanella, H.P. *Herpes simplex virus and recurrent laryngeal nerve paralysis; report of a case and review of the literature.* Arch Intern Med 1979; 139: 1423-1427.
13. Herout, V., Vortel, V., VondracKova, A. *Herpes simplex involvement of the lower respiratory tract.* Am J Clin Path 1966; 46: 411-419.
14. Nash, G. *Necrotizing tracheobronchitis and bronchopneumonia consistent with herpetic infection.* Hum Path 1972; 3: 283-291.
15. Nash, G., Foley, F.D. *Herpetic infection of the middle and lower respiratory tract.* Am J Clin Path 1970; 54: 857-863.
16. Gea, J., Faus, R., Montserrat, J.M., Palacín, A., Picado, C., Agustí Vidal, A. *Significado de la presencia del virus del herpes simple en la patología pulmonar.* Med Clin (Barc) 1986; 86: 534-536.
17. Oda, Y., Okada, Y., Katsuda, S., Nakanishi, I. *Immunohistochemical study on the infection of herpes simplex virus, human cytomegalovirus,*

- and Epstein-Barr virus in secondary diffuse interstitial pneumonia. *Hum Path* 1994; 25: 1057-1062.
18. Tuxen, D.V., Cade, J.F., McDonald, M.I., Buchanan, M.R.C., Clark, R.J., Pain, M.C.F. *Herpes simplex virus from the lower respiratory tract in adult respiratory distress syndrome*. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 416-419.
 19. Lheureux, P., Verhest, A., Vincent, J.L., Liénard, C., Levivier, M., Kahn, R.J. *Herpes virus infection, an unusual source of adult respiratory distress syndrome*. *Eur J Respir Dis* 1985; 126: 416-419.
 20. Shore, S.L., Nahmias, A.J. *Immunology of herpes simplex viruses*. En: Nahmias, A.J., O'Reilly, R.J. (Eds.). *Immunology of human infection*. Part 2. *Comprehensive Immunology*. Plenum Publishing, Co., Nueva York 1982; 9: 21.
 21. Ramsey, P.G., Fife, K.H., Hackman, R.C., Meyers, J.D., Corey, L. *Herpes simplex virus pneumonia: Clinical, virologic and pathologic features in 20 patients*. *Ann Intern Med* 1982; 97: 813-820.
 22. Warren, K.G., Brown, S.M., Wroblewska, Z., Gilden, D., Koprowski, H., Subak-Sharpe, J. *Isolation of latent herpes simplex virus from the superior cervical and vagus ganglions of human beings*. *N Engl J Med* 1978; 298: 1068-1072.
 23. Clements, J.B., Timbury, M.C., Griffiths, P.D. *Herpesviridae*. En: Parker, M.T., Collier, L.H. (Eds.). *Topley & Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*. Ed. 8. Edward Arnold, Londres 1990; 4: 416-449.
 24. Clements, J.B., Subak-Sharpe, J.H. *Herpes simplex virus type-2 establishes latency in mouse footpad*. *J Gen Virol* 1988; 69: 375-383.