

## Fisiopatología de las Infecciones por Adenovirus

GUILLERMO BERNAOLA\*, WALTER LUQUE\*

### INTRODUCCIÓN

El adenovirus fue descrito por primera vez como agente viral único en 1953 por Rowe et al., mientras intentaban establecer cultivos celulares de amígdalas y tejido adenoideo. Rowe reconoció que un agente transmisible estaba destruyendo a las células epiteliales.

Actualmente se reconoce que los adenovirus causa con más frecuencia enfermedades del tracto respiratorio, sin embargo dependiendo del serotipo infectante, puede causar otras enfermedades como gastroenteritis, conjuntivitis, cistitis, hepatitis y exantema (Tabla 1). El espectro clínico de la enfermedad del tracto respiratorio va desde un cuadro de rinofaringitis hasta un cuadro de neumonía fulminante (5). Para algunos serotipos, el cuadro clínico varía dependiendo del lugar de la infección, así tenemos que el serotipo 7 adquirido por inhalación esta asociado con enfermedad severa del tracto respiratorio inferior, mientras que la transmisión oral del mismo serotipo causa infección asintomática o enfermedad leve.

Los adenovirus son endémicos en la población pediátrica, se menciona que son responsables de hasta el 10% de las infecciones del tracto respiratorio, y que causan el 10% de casos de gastroenteritis aguda (8).

En la actualidad se utiliza las propiedades de los adenovirus para transmitir material genético en la terapia de enfermedades como la fibrosis quística y el cáncer de pulmón. Para este fin se utiliza al adenovirus como vector para determinados transgenes (9).

### ESTRUCTURA DEL ADENOVIRUS

El adenovirus es un virus ADN de 60-90 nm de diámetro. Se caracteriza por no poseer cubierta externa. El virión tiene forma icosaédrica y se compone de:

- Una cápside proteica constituída por 252 capsómeros, que representa el 87% del peso.
- Un núcleo que contiene el genoma de ADN viral y 4 proteínas internas.

De los 252 capsómeros, 240 son hexones y 12 son pentones. Los hexones se disponen conformando los lados de la superficie icosaédrica y los pentones conforman los vértices (Figura 1).

Una glicoproteína denominada fibra protruye desde el centro de cada pentón. Tan-

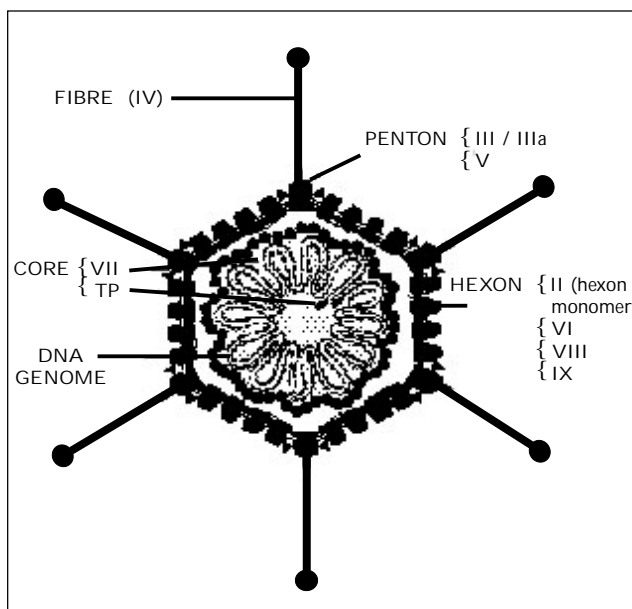


Figura 1. Estructura del adenovirus.

\* Medico Residente Pediatría II - UNMSM - ISN

Tabla 1. Espectro Clínico de las Infecciones Adenovirales.

Sistema	Categoría de Enfermedad	Aparición Epidémica	Frecuencia	Tipos de Adenovirus
Respiratorio	Catarro común	No	Rara	1,2,3,5,7
	Nasofaringitis, faringitis y amigdalitis	Si	Frecuente	1-5,7,7 <sup>a</sup> ,14,15
	Laringotraqueitis aguda	No	Ocasional	1-3,5-7
	Bronquiolitis aguda	No	Ocasional	3,7,21
	Neumonía	Si	Frecuente	1-4,7,7 <sup>a</sup> , 21,35
	Síndrome tipo Tos ferina	No	Rara	1-3,5,12,19
	Bronquiolitis Obliterante	No	Rara	7,21
	Pulmón Hiperlucido Unilateral	No	Rara	7,21
Ocular	Conjuntivitis folicular aguda	Si	Frecuente	1-4,6,7,9-11,15-17,19,20,22,37
	Fiebre faringoconjuntival	Si	Frecuente	1-7,7 <sup>a</sup> ,8,14,37
	Queratoconjuntivitis epidémica	Si	Ocasional	2-5,7,8,10,11,13-17,19,23,29,37
Cutáneo	Exantema morbiliforme y rubeliforme	Rara	Ocasional	3,4,7,7 <sup>a</sup>
	Tipo roseola	No	Ocasional	1,2
	Síndrome de Stevens-Johnson	No	Rara	7
	Exantema petequiral	No	Rara	7
Genitourinario	Cistitis hemorrágica aguda	No	Rara	11,21
	Nefritis	No	Rara	3,4,7 <sup>a</sup>
	Orquitis	No	Rara	---
	Síndrome oculogenital	Si	Rara	19,37
Gastrointestinal	Gastroenteritis	Si	Frecuente	1-3,5,7,11,12,15,17,31-33,40,41
	Linfadenitis mesentérica	No	Rara	1-3,5,7
	Invaginación	No	Rara	1-3,5-7
	Apendicitis	No	Rara	1,2,7
	Hepatitis	No	Rara	1-3,5,7
Cardiaco	Miocarditis	No	Rara	7,7 <sup>a</sup> ,21
	Pericarditis	No	Rara	7
Neurológico	Encefalitis y meningitis	No	Rara	1-3,5-7,12,32
Articular	Artritis	No	Rara	7
Auditivo	Sordera	No	Rara	3
Endocrino	Tiroiditis	No	Rara	---

to los hexones, como los pentones y la fibra están compuestos por proteínas específicas (Tabla 2).

El núcleo del virión está formado por un ADN lineal de doble cadena que tiene capacidad para codificar entre 30-40 genes (<sup>1</sup>). Además en el núcleo tenemos las siguientes proteínas:

- Proteína terminal (TP), se encuentra al final del genoma y sirve como primer para la replicación.
- Proteínas básicas V, VII; similares a las histonas y estabilizan el ADN.
- Proteína Mu, proteína pequeña transactivadora.

Tabla 2. Proteínas virales.

Nombre	Localización	Función Conocida
II	Monómero de hexón	Estructural
III	Base pentón	Penetración
IIIa	Asociado con base pentón	Penetración
IV	Fibra	Unión a receptor, hemoaglutinación
V	Núcleo: asociado con DNA y base pentón	Similar a histona; empaquetamiento
VI	Polipéptido menor hexón	Estabilización/ensamblaje de partículas
VII	Núcleo	Similar a histona
VIII	Polipéptido menor hexón	Estabilización/ensamblaje de partículas
IX	Polipéptido menor hexón	Estabilización/ensamblaje de partículas
TP	Proteína terminal del genoma	Replicación de genoma

CICLO REPLICATIVO

Se distinguen las siguientes etapas:

1. Unión a la célula. Es lento, y toma varias horas. Implica la interacción de la glicoproteína denominada fibra con receptores celulares (moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y receptores coxsackie-adenovirus).
2. Internalización. Implica la interacción del pentón con las integrinas V3 y V5 (1,2,3). La internalización es regulada por segundos mensajeros celulares, que favorecen la progresión del ciclo celular, y la reorganización del citoesqueleto de actina, el cual a su vez jugaría un rol importante en la penetración del virus (endocitosis mediada por clatrina).
3. Penetración. Se da por endocitosis en vesículas revestidas por clatrina (2). La membrana de la vesícula fagocítica se rompe por acción tóxica del pentón. Se produce entonces la liberación de la partícula viral dentro del citoplasma, con pérdida de proteínas de la cápside y desnudamiento del DNA viral (1,3).
4. Migración. El core migra desde el citoplasma al núcleo via microtúbulos y el DNA viral entra al núcleo a través de los poros nucleares. Una vez en el núcleo el DNA viral es

convertido en un complejo histonas celulares-DNA viral, y pueden iniciar la replicación (Figura 2).

5. Replicación. La replicación del DNA ocurre en el núcleo, la proteína viral (TP) actúa como primer o cebador (Figura 3). Dos proteínas más codificadas por el virus participan en la replicación: Ad DBP y Ad DNA pol. Además tenemos proteínas celulares en el núcleo

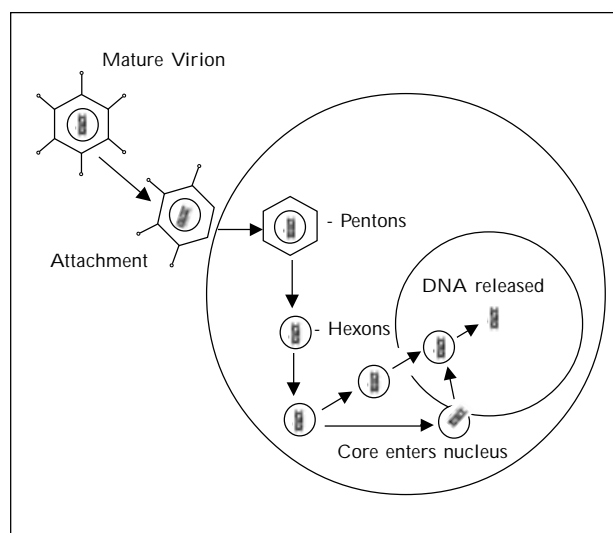


Figura 2. Ingreso del adenovirus al núcleo.

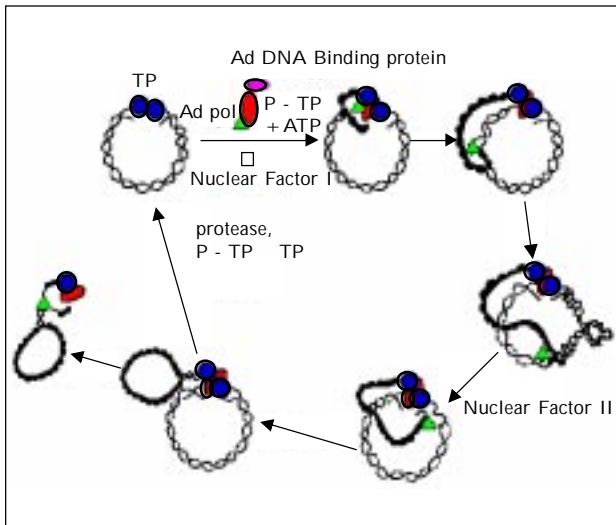


Figura 3. Replicación del DNA viral.

que participan en la replicación del genoma viral. Se producen además durante la replicación viral las siguientes proteínas:

- Proteínas tempranas inmediatas: E1A.
  - Proteínas tempranas: E1B, E2A, E2B, E3, E4.
  - Proteínas tardías: proteínas virales.
6. Ensamblaje del virión. Previo al ensamblaje se sintetizan las proteínas estructurales, las cuales son sintetizadas a partir de los genes virales tardíos (transcritos sólo del ADN viral replicado), siendo los genes virales tempranos responsables de la síntesis de productos que modifican el metabolismo celular y de factores de virulencia (1). El ensamblaje ocurre en el núcleo, pero empieza en el citoplasma, donde polipéptidos individuales se ensamblan en capsómeros (hexones y pentones). Las cápsides inmaduras y vacías son ensambladas en el núcleo celular, donde el core es formado por el ADN genómico y proteínas core asociadas. Las partículas virales tienden a asociarse en el núcleo.

## PATOGENESIS

Los adenovirus son transmitidos por contacto directo, por vía fecal-oral, por vía inhalatoria y ocasionalmente a través de aguas estancadas. Tiene especial predilección por las células epiteliales, afectando a casi todas las mucosas.

Se describen 3 tipos de interacciones entre el adenovirus y la célula huésped (1,7):

- Infección lítica. Se da el ciclo replicativo completo. Se producen entre 10,000 y 1'000,000 de virus por célula, de los cuales 1-5% son infecciosos. Se da en células epiteliales.
  - Infección latente. Es una infección crónica y se da principalmente en células linfoides. Dicha infección puede reactivarse en pacientes inmunocomprometidos. La infección latente produce la transcripción de factores que favorecen la producción de citoquinas inflamatorias (IL 8, ICAM 1, FNT alfa), con la consiguiente amplificación del proceso inflamatorio a dicho nivel (18-21).
- Además se ha visto que los adenovirus inducen a células quiescentes entrar a la fase S del ciclo replicativo e inhibir la apoptosis de las células huéspedes (19).
- Transformación oncogénica. Se dan sólo los pasos iniciales de la replicación viral. Algunos productos de los genes tempranos virales inhiben a los antioncogenes (1). El ADN viral es aparentemente integrado y replicado con el ADN celular, no se producen viriones infecciosos. Se ha demostrado en modelos animales. La proteína E1A se une a proteínas celulares alterando sus funciones (p105-RB, p53) e inhibe apoptosis por alteraciones del bcl-2 (19).

Una vez que el adenovirus se pone con células de alguna mucosa de el organismo, se ponen en marcha los mecanismos de defensa temprana:

- Acción del sistema muco-ciliar.
- Mecanismos celulares y humorales, como Ig A secretoria y acción de células linfoides en amígdalas y adenoides, macrófagos y otras células fagocíticas.
- Respuesta sistémica temprana con la síntesis de citoquinas.

La finalización del ciclo replicativo en la célula epitelial implica por lo general lisis celular, con liberación de viriones infecciosos los cuales al alcanzar el torrente sanguíneo permiten su diseminación a otros órganos de la economía (primera viremia). Tomando como modelo la infección de las vías respiratorias bajas el virus alcanza a las células del epitelio bronquiolar, donde se replica y finalmente produce destrucción celular (4), respuesta infla-matoria local y síntesis de inmunoglobulinas específicas, principalmente Ig M e Ig G. Los viriones producidos en este nuevo ciclo replicativo al alcanzar el torrente sanguíneo producen una segunda viremia, la cual se da entre el segundo y tercer día luego de la infección y coincide con el inicio de las manifestaciones clínicas. Si bien es cierto que el adenovirus se replica en las células bronquiolares, se ha demostrado que el adenovirus alcanza a los macrófagos alveolares cuando es administrado por vía inhalatoria en algunos modelos animales, postulándose además que el macrófago alveolar desempeñaría una

función importante en la resistencia a la infección tanto por su acción fagocítica como por su rol en la producción de citoquinas (6). Los pacientes pediátricos con enfermedades pulmonares crónicas causadas por adenovirus tienen alteraciones en la función pulmonar caracterizada por obstrucción severa y distensibilidad pulmonar disminuida que no responde a la administración del albuterol o ipatropio (22).

### ADENOVIRUS-CLASIFICACIÓN

Son virus ADN, que pertenecen a la familia Adenoviridae y al género Mastadenovirus (10).

Los Adenovirus Humano se dividen en 6 géneros designados y clasificados de la A a la F, basados en su habilidad para la aglutinación y se subdividen además en 47 serotipos, de los cuales alrededor de 33% se asocian a enfermedad (11,12) (Tabla 3).

### Manifestaciones Clínicas

Los adenovirus son causa frecuente de infecciones del tracto respiratorio en niños, pero muchas de estas infecciones son subclínicas o resultan en enfermedades leves, pero en algunos casos causan enfermedad severa (13). El espectro de manifestaciones clínicas de los distintos serotipos de adenovirus es muy amplio y muchas veces se superponen.

Tabla 3. Clasificación de adenovirus humano.

Sub-género	Hemaglutinación	Serotipo	Potencial Oncológico	
			Tumor en Animales	Transformación en cultivo celular
A	Ninguna	12,18,31	Alta	Moderada
B	Completa (monos)	3,7,11,14,16,21,34,35	Moderada	Moderada
C	Parcial (ratas)	1,2,5,6	Ninguna	Baja
D	Completa (ratas)	8,9,10,13,15,17,19,20,22-30,32,33,36,39	Ninguna	Moderada
E	Parcial (ratas)	4	Ninguna	Baja
F	Parcial (ratas)	40,41	Desconocido	

Los adenovirus tipo 40 y 41 son causa importante de diarrea en menores de 2 años <sup>(14)</sup>, la diarrea y los vómitos son los síntomas predominantes en infecciones entéricas por adenovirus, ya que suceden en 97% y 79% de los niños respectivamente, con una duración promedio de 9 a 12 días. La diarrea persistente se puede encontrar en el 33% de los niños infectados por el serotipo 40 <sup>(17)</sup>. No se suele observar un comportamiento estacional de la infección, aunque se ha descrito disminución en el verano <sup>(15,16)</sup>. La adquisición de anticuerpos en suero sucede a edades tempranas de la vida, tal es así que a los 4-5 años el 50% de los niños han adquirido anticuerpos contra adenovirus entéricos.

Los serotipos causantes de enfermedad respiratoria aguda, luego de un periodo de incubación de 5-7 días, el paciente desarrolla fiebre, faringitis, laringitis, traqueítis y tos no

productiva, el proceso inflamatorio puede extenderse a los bronquios, bronquiólos y parénquima pulmonar, la enfermedad se resuelve en un periodo de 8 a 36 días. La neumonía se da en el 10-20% de casos. Al principio de la enfermedad se puede encontrar leucocitosis con pequeño aumento de leucocitos polimorfonucleares. El adenovirus serotipo 7 es un causal reconocido de enfermedad severa en niños y las secuelas pueden incluir enfermedad pulmonar crónica tales como bronquiectasias y pulmón hiperluciente bilateral. La neumonía severa por adenovirus ha sido asociado con inmunosupresión, malnutrición o infección viral severa reciente <sup>(13)</sup>. La frecuencia global de neumonía no bacteriana grave en niños es menor que la del Virus Sincitial Respiratorio y de la Parainfluenza tipo 3. La neumonía grave alcanza su frecuencia máxima en niños cuyas edades oscilan entre 3 y 18 meses de edad.

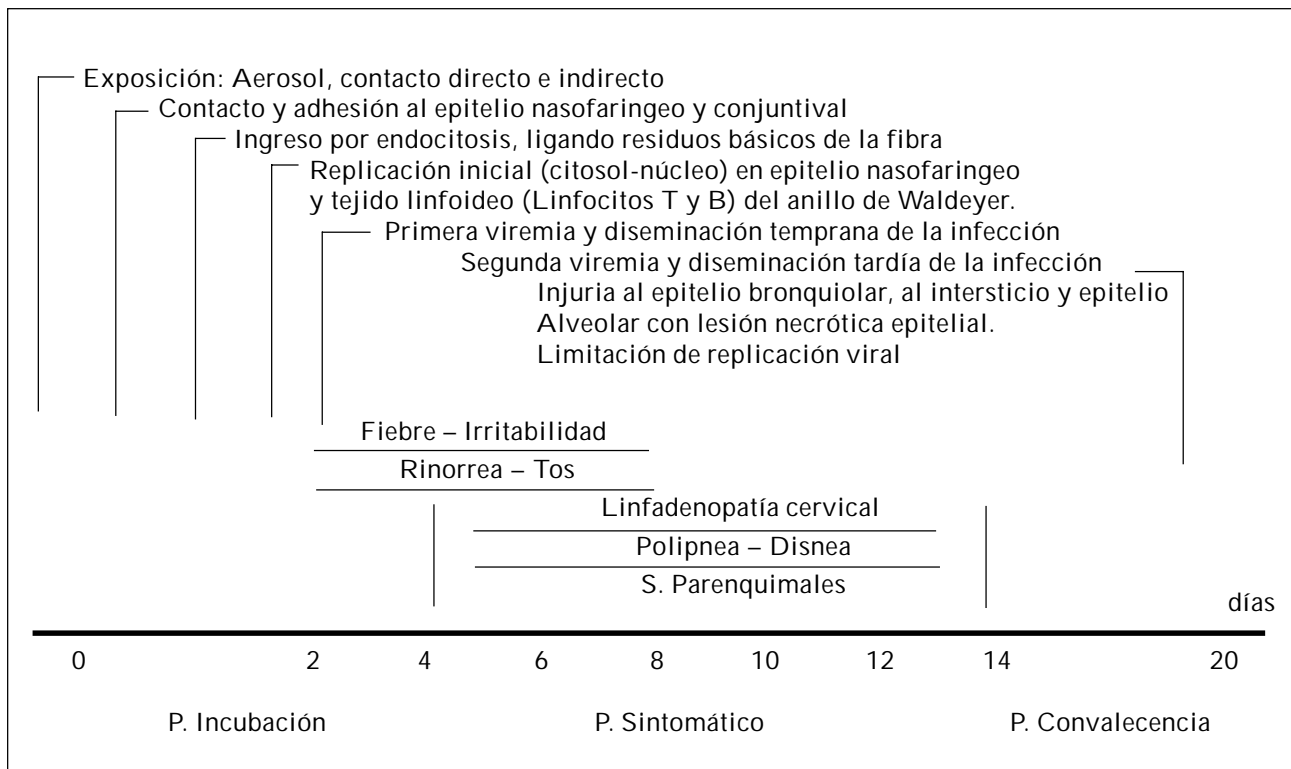


Figura 4. Eventos patogénicos en neumonía viral por adenovirus. Acciones atribuibles al virus.

Otras formas de presentación lo constituyen la conjuntivitis folicular aguda, que es la infección adenoviral más frecuente y benigna del ojo, es generalmente unilateral y se manifiesta por lesiones foliculares en la superficie conjuntival. Los síntomas se caracterizan por quemazón sensación de cuerpo extraño y eritema conjuntival, resolviéndose en un plazo de 10 días a tres semanas. Se ha descrito una forma infantil de queratoconjuntivitis epidémica que afecta a lactantes menores de dos años de edad. La conjuntivitis pseudo membranosa de modo normal se acompaña de fiebre, faringitis, otitis, diarrea y vómitos (?).

En general la sintomatología expresada por el adenovirus depende del serotipo infectante, órgano(s) blanco afectado(s) y su agresividad está en relación inversa con el estado inmunológico del huésped (Figura 4).

## BIBLIOGRAFÍA

1. The adenovirus 5E1A page. <http://www.geocities.com/CapeCanaveral/Hangar/2541/-3k->
2. Nemerow GR, Stewar PL. Role of V Integrins in Adenovirus cell entry and gen delivery. *Microbiology and Molecular biology reviews* 1999; 63:725-34.
3. Belin MT, Boulanger P. Involvement of cellular adhesion sequences in the attachment of adenovirus to the HeLa cell surface. *Journal of general virology* 1993; 74:1485-97.
4. Ginsberg HS, Prince GA. The molecular basis of adenovirus pathogenesis. *Infectious Agent Disease* 1994; 3:1-8.
5. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/nrevss/eadfeat.htm>
6. Zsengeller Z, Otake K, Hossain SA et al . Internalization of adenovirus by alveolar macrophages initiates early proinflammatory signaling during acute respiratory tract infection. *Journal of Virology* 2000; 74:9655-67.
7. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of infectious disease 5ª Ed, Philadelphia: Churchill Livingstone 2000.
8. Rachel Y, Moon MD. Adenovirus infections. *Pediatrics in review* 1999; 20:230-2.
9. West J, Rodman DM. Gene therapy for pulmonary diseases. *Chest* 2001; 119:613-7.
10. Fener F.: Classification and nomenclature of viruses. *Intervirology* 1976, 1-115.
11. Hierholzer J, Wigand R , Anderson L , et al. Adenoviruses from patients with AIDS: A plethora of serotypes and a description of five new serotypes. *J Infect Dis* 1998; 15:804-13.
12. Horwitz M. *Virology*. 2<sup>nd</sup> ed New York: Reven Press: 1990.
13. Andrew S, Day D, Mc Gregor D. Fatal adenoviral disease in siblings. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:83-5.
14. Uhnoo I, Wadell G, Svensson L, et al. Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. *J Clin Microbiol* 1998; 20:365-72.
15. Cevenini R, Mazzarachio R, Rumplanest F, et al. Prevalence of enteric adenoviruses from acute gastroenteritis. A five year study. *Eur J Epidemiol* 1997; 3:147-50.
16. Cruz J, Caceres P, Cano F, et al. Adenoviruses types 40&41 and rotavirus associated with diarrhea in children from Guatemala. *J Clin Microbiol* 1998; 28:1780-8.
17. Shinozaki T, Araki K, Ushijama H, et al. Antibody response to enteric adenovirus types 40 & 41 in sera from people in various groups. *J Clin Microbiol* 1987; 25:1679-82.
18. Keicho N. Adenovirus E1A gene dysregulates ICAM-1 expression in transformed pulmonary epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16:23-30.
19. Hogg J. Latent Adenoviral Infection in the Pathogenesis of Emphysema. *Chest* 2000; 117:282S-285S.
20. Singh-Naz N, Rodríguez W. Adenoviral infections in children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1996; 11:365-88.
21. Teramoto S, Kume H. Adenovirus E1A gene product upregulates TNF-alpha gene. *Chest* 2001; 119:1294-5.
22. Teper A. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr* 1999; 134:730-3.