

Autor: Jordi Muchart i López

Títol: TROBALLES A LA RADIOGRAFIA DE TÒRAX INICIAL EN PACIENTS PEDIÀTRICS AMB GRIP H1N1 CONFIRMADA MITJANÇANT PCR

Any d'elaboració: 2009-2010

Tipus de treball: Treball de recerca

Titulació: Llicenciat en Medicina

Departament/Centre: Servei de Diagnòstic per la Imatge. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Paraules clau:

-Català: RADIOGRAFIA DE TÒRAX, GRIP A, GRIP H1N1, NENS.

-Anglès: CHEST X-RAY, FLU, INFLUENZA VIRUS A H1N1, CHILDREN.

Voldria agrair l'ajut i la paciència de tots aquells companys, Dr. Josep Lluís Ribó, Dra. Carmen Muñoz, Dr. Josep Blanch, Dr. Joaquim Badosa i Dra. Teresa Maristany, que m'han ajudat en la realització d'aquest treball, sense els quals no m'hauria sigut possible realitzar-lo. Molt especialment voldria donar-los les gràcies a la Dra. Lucía Ríaza i al director del treball, el Dr. Ángel Olazábal.

ÍNDEX

1. Resum	5.
2. Introducció	6.
3. Material i mètodes	8.
4. Resultats	11.
5. Discussió	20.
6. Conclusions	22.
7. Bibliografia	23.

1. RESUM

Aquest treball és un estudi descriptiu de les troballes a la radiografia de tòrax inicial en pacients pediàtrics amb grip H1N1 confirmada mitjançant PCR.

Les troballes més freqüents van ser, de major a menor freqüència, consolidacions, augments de densitat en vidre desllustrat i engruiximents peribronquials amb hiperinsuflació. Aquestes troballes no són específiques d'aquesta malaltia, però la presència de més d'una consolidació va ser més freqüent en el grup de pacients que va requerir ingrés i es podria correlacionar amb un pitjor curs clínic.

2. INTRODUCCIÓ

L'any 2009 l'Organització Mundial de la Salut va declarar la pandèmia de grip A. Aquest virus de la família influenza mai s'havia identificat prèviament com a causa d'infecció en humans. Els anàlisis genètics van mostrar que provenia de virus influenza d'animals i que no tenia relació amb els virus H1N1 que circulen normalment de forma estacionària a la població general des de l'any 1977.

Per altra banda els estudis antigènics van mostrar que els anticossos contra aquests virus H1N1 estacionaris habituals no protegien contra aquest nou virus, i que només part de la població de més de 65 anys té certa immunitat. D'aquí un dels motius per a declarar la pandèmia (1).

Segons l'Organització Mundial de la Salut aquest nou virus també ha condicionat diferents patrons de mortalitat i de malaltia, patrons que normalment no es veuen en les infeccions per virus influenza (2). La majoria de morts s'han produït en gent més jove, incloent pacients sense patologia de base. Les dones embarassades, els nens petits i la gent de qualsevol edat amb patologia pulmonar crònica o altra patologia de base sembla que tenen més risc de desenvolupar una malaltia més greu amb pitjor curs clínic.

Davant d'aquestes dades la comunitat científica ha realitzat molts esforços per a recollir tanta informació com es pugui sobre aquest nou virus. Donat que l'afectació respiratòria és una de les que poden condicionar pitjor pronòstic clínic, la comunitat radiològica també està realitzant molts esforços per a descriure i valorar les troballes radiològiques d'aquesta afectació. Aquest treball s'emmarca dins aquest context i en l'àmbit pediàtric.

La grip A o nova grip H1N1 és un procés víric d'intensitat lleu o moderada amb una mortalitat baixa, la transmissió és fonamentalment a través de gotes aèries i l'afectació fonamentalment respiratòria. Per aquest motiu la realització i correcta valoració d'una radiografia de tòrax en pacients amb sospita de grip i clínica respiratòria és molt important.

En un primer moment, l'estudi només pretenia recollir les troballes a la radiografia de tòrax per veure si es podria descriure un patró específic, però finalment també es va considerar interessant dividir la població de l'estudi en funció de la gravetat del pacient i valorar si les troballes eren diferents. Es van dividir els pacients en aquells que no van requerir ingrés, pacients que van requerir ingrés i pacients que van requerir ingrés a la unitat de vigilància intensiva. També es van recollir determinats factors de risc que a priori es va considerar que podrien influir en les troballes o el curs clínic dels pacients.

Donada la recent aparició d'aquest nou virus de la grip, a data del disseny de l'estudi no hi havia cap publicació que descrigués les troballes en la

radiografia de tòrax en pacients pediàtrics. A dia d'avui ja hi ha molt bons estudis que ho fan, tan en adults com a l'edat pediàtrica (3,4,5), però a l'edat pediàtrica la sèrie del present treball és una de les més extenses.

3. MATERIAL I MÈTODES

El disseny de l'estudi i la seva realització es van fer seguint les recomanacions i normatives de la Declaració de Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) (6). En tot moment es va mantenir la confidencialitat dels pacients.

Selecció de pacients i criteris d'inclusió

Seguint el protocol clínic desenvolupat a l'Hospital Sant Joan de Deu d'Esplugues de Llobregat d'acord a les recomanacions de l'Organització Mundial de la Salut, a partir de juny del 2009 es va realitzar una anàlisi microbiològica amb la reacció en cadena de la polimerassa per al nou virus H1N1 a tots aquells pacients que presentessin signes o símptomes d'infecció respiratòria aguda i que tinguessin patologia de base o criteris d'ingrés hospitalari, tals com:

- dificultat respiratòria greu (saturació basal <95%, apnees)
- deshidratació clínica greu o xoc
- alteracions neurològiques (alteració del nivell de consciència, confusió, agitació o convulsions)
- immunosupressió
- altres factors a criteri mèdic

Tots aquests pacients van quedar registrats en una base de dades del Servei de Microbiologia. D'aquesta base de dades es van revisar tots els pacients fins a març del 2010, un total de 240. D'aquests 240, n'hi havia 123 que tenien realitzada una radiografia de tòrax disponible per a la seva revisió i que estava realitzada no més enllà de 7 dies després de l'anàlisi de PCR. Aquesta cohort final es va dividir finalment entre els pacients que van requerir ingrés i aquells pacients que no. Dels pacients ingressats es van subdividir els que van necessitar ingrés a la unitat de vigilància intensiva.

Les dades dels pacients que es van recollir van ser la seva edat, sexe i evolució. De la revisió de la història clínica de cada pacient es va seleccionar aquella patologia prèvia que, a priori i des d'un punt de vista clínic, podia fer que els pacients fossin més susceptibles a una pitjor evolució clínica. En concret es va prendre nota de la presència prèvia de malaltia pulmonar crònica, cardiopatia, immunosupressió i presència de malalties neurològiques.

Anàlisi microbiològica

Les mostres es van obtenir mitjançant aspirat nasofaringi i es van processar mitjançant la tècnica molecular de reacció en cadena de la polimerasa o Real Time RT-PCR.

Revisió de les imatges

Les radiografies van ser revisades per dos radiòlegs sense accés a la història clínica, que només tenien coneixement de què eren pacients amb positivitat per a PCR H1N1. Un d'ells tenia 4 anys d'experiència i l'altre més de 25.

Com ja es realitza de rutina a molts centres i per a reduir la dosi de radiació a la població pediàtrica només es va realitzar la projecció de front, anteroposterior o posteroanterior, en funció de l'edat del pacient, i únicament una minoria, el 8.13%, es van realitzar amb un equip portàtil Radiologia TX-50HF-B. La resta es van realitzar amb dos equips General Medical Merate OPERA G500 C amb CR d'Agfa 75.0.

La lectura de les radiografies es va fer a través del PACS amb el software de visualització Impax 6.4.0.2380 d'Agfa HealthCare NV, Bèlgica, i dues estacions de treball amb monitors EIZO Radiforce GS320 de 3 megapíxels, Japó, que compleixen la normativa DICOM Part14, correctament calibrats.

Es va realitzar una revisió sistemàtica de les radiografies. Inicialment es van classificar com a normals o patològiques. Donades les discrepàncies interpersonals que a vegades es donen en la descripció i definició de les troballes radiològiques, es va decidir recollir i classificar les troballes d'acord al glossari de consens publicat per la Fleischner Society (Glossary of Terms for Thoracic Imaging) l'any 2008 (7). Les troballes recollides es mostren a la següent taula:

Taula 1. Troballes radiològiques.

Troballes radiològiques recollides:
-engruiximent peribronquial amb hiperinsuflació -augment de densitat en vidre desllustrat (1 o més àrees). -consolidació (1 o més) -cavitació -atelectàsia (1 o més) -embassament pleural -adenopaties mediastíniques -adenopaties hilars -altres troballes

En aquells casos on hi havia patologia pulmonar prèvia -tots ells amb radiografies prèvies disponibles- es van valorar les radiografies actuals comparant-les amb les anteriors per a recollir-ne només els canvis significatius.

També es va recollir la localització de les troballes, que es van dividir en afectació de camps superiors, mitjos i inferiors, distribució central o perifèrica i afectació unilateral o bilateral.

Les discrepàncies entre els dos lectors es van resoldre posteriorment per consens.

Recull de dades i anàlisi estadística

El recull de dades es va fer en una base de dades específicament dissenyada amb el programa Access 2003 de Microsoft®. L'anàlisi estadística es va realitzar amb el programa SPSS 17.0.

4. RESULTATS

Característiques de la cohort final

Vuitanta-tres pacients no ingressats i 34 pacients ingressats no tenien radiografia disponible per a revisió, ja fos per estar feta en un altre centre o perquè no se'ls hi va realitzar en no tenir simptomatologia respiratòria.

La cohort final va constar de 123 pacients, dels quals 50 no van requerir ingrés i 73 sí, d'aquests, 7 van requerir ingrés a la unitat de vigilància intensiva (Taula 2).

Taula 2. Característiques de la cohort de pacients.

PACIENTS	No ingressats	Ingressats	Total
Pacients PCR + H1N1	133	107	240
Pacients PCR + H1N1 amb RX	50	73	123

L'edat mitjana dels pacients va ser de 6 anys i 4 mesos, amb un rang d'1 mes a 17 anys i una desviació estàndard de 4.54. Setanta-vuit eren nens i 45 eren nenes.

No es van trobar diferències estadísticament significatives en la distribució del sexe i de l'edat entre el grup de pacients que no van requerir ingrés i entre els que sí que ho van requerir (ingressos a planta i a UVI junts) (P=0.62, P=0.99).

Taula 3. Distribució de l'edat.

EDAT (anys)	No ingressats	Ingressats (planta + UVI)	TOTAL
Nombre de pacients	50	73	123
Mitja (anys)	7.67	5.39	6.30
Rang	0.3-17	0.1-17	0.1-17
Desviació estàndard	4.53	4.33	4.54

Taula 4. Distribució del sexe.

SEXE	No ingressats	Ingressats (planta + UVI)	TOTAL
Nens	31 (62 %)	47 (64.38 %)	78 (63.41%)
Nenes	19 (38 %)	26 (35.62%)	45 (36.59%)

La revisió de les històries clíniques la va realitzar un dels dos lectors de forma independent a la lectura de les radiografies. La patologia de base més freqüent tant en pacients ingressats com no ingressats va ser la presència de patologia pulmonar prèvia. L'única diferència estadísticament significativa va ser la presència de més pacients amb cardiopatia dins el grup que no va requerir ingrés ($p < 0.01$).

Taula 5. Distribució de la patologia de base recollida.

PATOLOGIA PRÈVIA	No ingressats	Ingressats (planta)	Ingressats (UVI)
Cardiopatia (C)	14 (28%)	6 (8.95%)	1
Encefalopatia (E)	9 (18%)	9 (13.43%)	4
Immunodeficiència (ID)	11 (22%)	12 (17.91%)	0
Patologia pulmonar prèvia (PP)	19 (38%)	35 (52.23%)	3
Ninguna	11 (22%)	19 (28.36 %)	2
C + E	3	3	0
C + ID	0	1	0
C + PP	6	2	0
E + ID	1	2	0
E + PP	6	6	1
ID + PP	2	7	0
C + E + ID	0	1	0
C + E + PP	3	1	1
E + ID + PP	0	2	0
C + E + ID + PP	0	1	0

Evolució dels pacients

L'evolució dels pacients va ser favorable en tots els casos excepte en tres que van ser èxits. D'aquests tres casos, en un cas es disposa de necròpsia. Aquest pacient no presentava cap tipus de patologia prèvia i va morir d'una miocarditis fulminant. Els altres dos pacients van morir d'insuficiència respiratòria. Un d'ells tenia síndrome de Rett i antecedents de broncospasmes i sobreinfeccions respiratòries de repetició i l'altre tenia antecedents de comunicació interventricular intervinguda i crisis epilèptiques parcials. La PCR per a pneumococ en aquests tres casos va ser negativa.

Revisió de les radiografies

Els nombre de casos en els que hi va haver discrepàncies entre els dos lectors va ser de 26 (21%). No hi va haver cap discrepància pel que fa a la classificació inicial de les radiografies entre normals i patològiques. Les discrepàncies van ser fonamentalment en la classificació de les troballes en els pacients més petits com a àrees de vidre desllustrat o com a condensacions i també en la seva distribució.

Donat el poc nombre de pacients que van requerir ingrés a la unitat de vigilància intensiva, aquests pacients es van recollir com a casos separats per a descriure'n les troballes, però per a realitzar part de l'anàlisi estadística es van incloure amb el grup de pacients ingressats a planta.

Les troballes més freqüents van ser, de major a menor freqüència, consolidacions, augments de densitat en vidre desllustrat i engruiximents peribronquials amb hiperinsuflació.

Es van trobar més radiografies patològiques entre els pacients que van necessitar ingrés, a planta i UVI junts, que entre els pacients que no en van requerir, de forma estadísticament significativa ($p < 0.001$, Chi-quadrat), (Taula 6).

La presència de dues o més consolidacions va ser més freqüent, de forma estadísticament significativa, en aquells pacients que van requerir ingrés hospitalari ($p < 0.05$). La resta de troballes, aïllades o agrupades, no van mostrar una diferència significativa pel que fa a la seva freqüència entre els dos grups (Taula 7).

La presència d'embassament pleural va ser poc freqüent, però només es va trobar en aquells pacients que van requerir ingrés hospitalari, i encara que estadísticament de forma no significativa, va ser més freqüent en aquells pacients que van necessitar ingrés a la UVI. Les úniques cavitacions que es van trobar van ser en aquest grup de pacients, tot i que un d'ells tenia una

radiografia normal. Per radiografia de tòrax no es van detectar adenopaties hilars ni mediastíniques.

L'estudi de la localització de les troballes no va mostrar cap diferència estadísticament significativa pel que fa a la distribució de les lesions. La distribució va ser predominantment central, especialment als pacients ingressats i amb major freqüència a camps inferiors i mitjos. En els pacients de la UVI destaca l'afectació multi focal (Taula 8).

Taula 6. Classificació inicial de les radiografies

RADIOGRAFIES	No ingressats	Ingressats (planta + UVI)
Normal	30 (60%)	22 (30.14%)
Anormal	20 (40%)	51 (69.86%)

Taula 7. Freqüència de troballes radiològiques

TROBALLES PATOLÒGIQUES A LES RADIOGRAFIES	No ingressats (n=20)	Ingressats (n=45)	Ingressats a la UVI (n=6)
<u>-Augments de densitat en vidre desllustrat</u>	1 / més d'1 3 / 2 (15% / 10%)	1 / més d'1 12 / 11 (26.6% / 24.4%)	1 / més d'1 0 / 2
<u>-Consolidació</u>	1 / més d'1 / Cavitació 7 / 1 / 0 (35% / 5% / 0)	1 / més d'1 / Cavitació 11 / 18 / 0 (24.4% / 40% / 0)	1 / més d'1 / Cavitació 0 / 4 / 1
<u>-Atelectasia</u>	1 / més d'1 2 / 0 (10% / 0)	1 / més d'1 4 / 0 (8.9% / 0)	1 / més d'1 0 / 1
<u>-Engruiximent peribronquial amb hiperinsuflació</u>	9 (45%)	15 (33.3%)	4
Engruiximent peribronquial + Vidre desllustrat (1)	2	1	1
Engruiximent peribronquial + Vidre desllustrat (més d'1)	0	5	0

Engruiximent peribronquial + Consolidació (1)	0	3	0
Engruiximent peribronquial + Consolidacions (més d'1)	0	5	3
Vidre desllustrat (1) + Consolidació (1)	0	1	0
Vidre desllustrat (1) + Consolidacions (més d'1)	0	0	0
Vidre desllustrat (més d'1) + Consolidacions (més d'1)	1	0	0
Engruiximent peribronquial + Vidre desllustrat + Consolidacions	0	0	0
-Embassament pleural	0	5 (11.1%)	2
-Adenopaties			
Hilars	0	0	0
Mediastíniques	0	0	0

Taula 8. Localització de les troballes.

LOCALITZACIÓ DE LES LESIONS	No ingressats	Ingressats	Ingressats a la UVI
-Parènquima afectat			
a. Superior	6	17	3
b. Mig	13	28	6
c. Inferior	5	39	6
Central	12	31	4
Perifèric	8	10	2
Unilateral	10	17	0
Bilateral	10	24	6

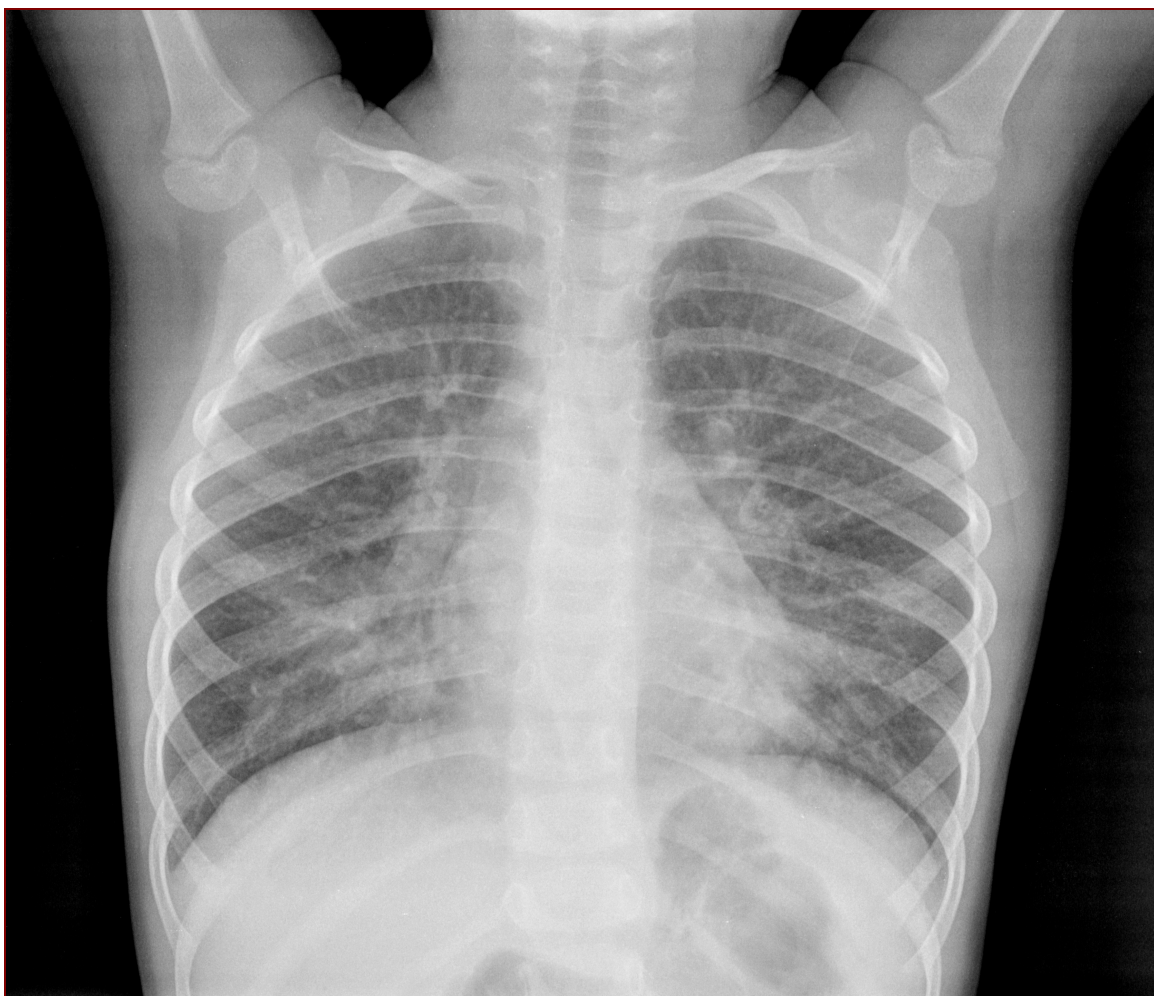
A continuació es presenten alguns casos com a exemple de les troballes patològiques:

Cas 1.



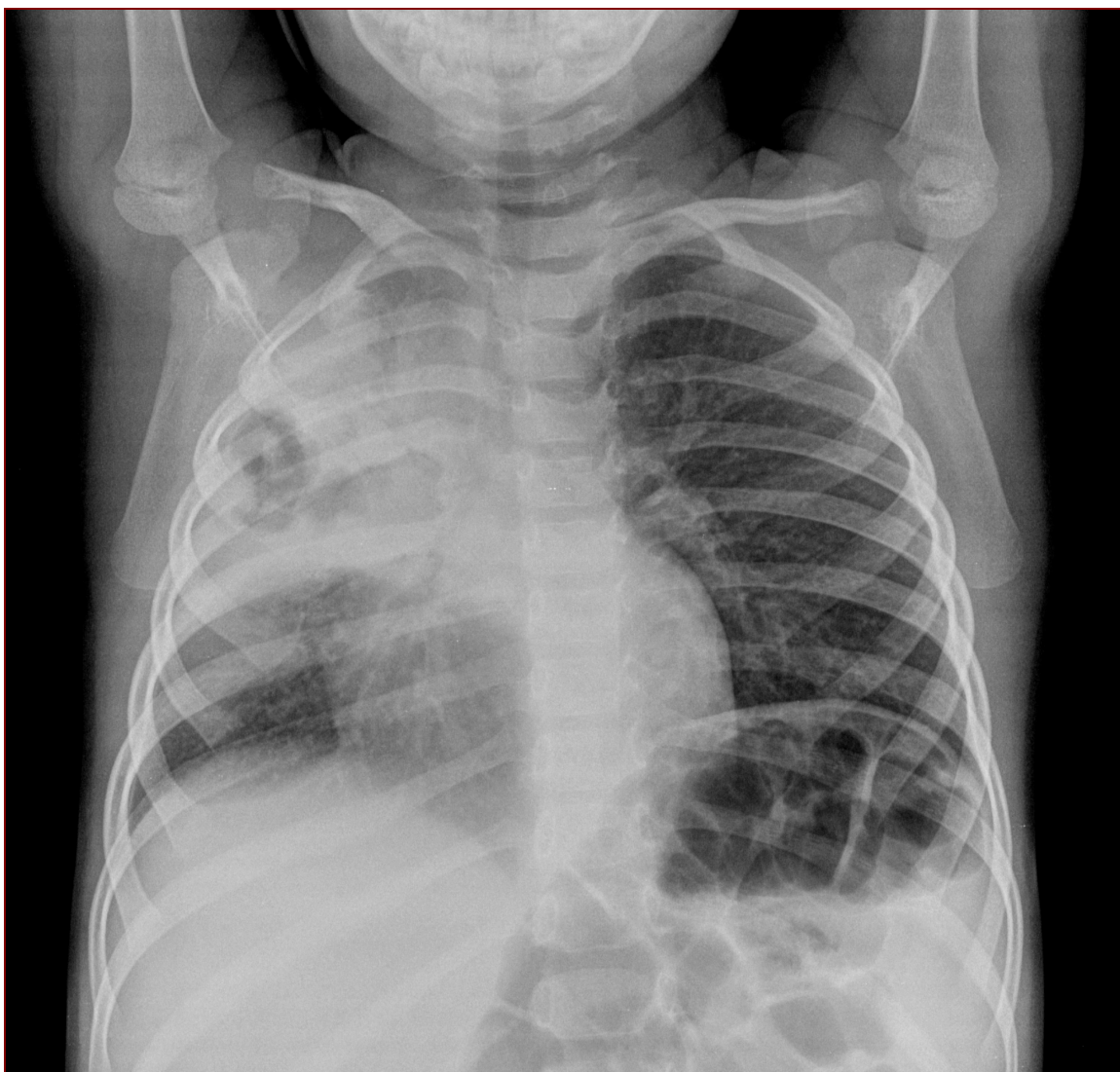
Pacient nen de 8 anys d'edat amb antecedents de síndrome de West i de pneumònies de repetició. S'aprecia engruiximent de l'interstici peribronquial. El pacient no va requerir ingrés i va evolucionar favorablement.

Cas 2.



Pacient nena de 3 anys i 8 mesos amb antecedents de broncospasmes i sobreinfeccions respiratòries de repetició. S'aprecia engruiximent peribronquial i condensació d'ambdós lòbuls inferiors. La pacient va requerir ingrés i va evolucionar favorablement.

Cas 3.



Pacient nen de 4 anys amb antecedents d'artritis idiopàtica juvenil en tractament amb metotrexat. S'aprecia una consolidació al lòbul superior dret amb imatges de cavitació. El pacient va requerir ingrés i va evolucionar favorablement. La PCR per a *S. pneumoniae* va ser negativa.

Cas 4.



Pacient de 12 anys amb antecedents de síndrome de Rett, broncospasme i infeccions respiratòries de repetició. A la radiografia inicial (no mostrada) s'aprecien també múltiples consolidacions bilaterals. Posteriorment va presentar mínim embassament pleural esquerre confirmat per ecografia. La pacient va ser ingressada a la UVI, va requerir intubació i va ser èxitus als pocs dies per insuficiència respiratòria. La PCR per a *S. pneumoniae* va ser negativa.

5. DISCUSSIÓ

Els pacients revisats en aquest estudi tenien una freqüència molt elevada de patologia de base. L'única dada clínica amb una freqüència diferent de forma estadísticament significativa entre el grup de pacients ingressats i no ingressats és la presència de més pacients amb cardiopatia prèvia entre els pacients no ingressats. Aquesta dada es podria interpretar com que la presència de cardiopatia prèvia no condicionaria un factor de risc per a desenvolupar un quadre clínic més insidiós. La manca de diferències significatives pel que fa a la presència d'altra patologia de base fa que en aquests aspectes siguin grups comparables.

Les troballes més freqüents en el conjunt de pacients van ser la presència de consolidacions, augments de densitat en vidre desllustrat i engruiximents peribronquials amb hiperinsuflació.

Clàssicament, donat el petit diàmetre de la via aèria de la població pediàtrica aquesta es col·lapsa amb facilitat i les infeccions virals amb afectació respiratòria es manifesten fonamentalment com engruiximents peribronquials amb hiperinsuflació i atelèctasis segmentàries, patrons observats en altres infeccions com en virus parainfluenza i el virus respiratori sincicial. Aquesta troballa és també la que s'ha descrit com a més freqüent en recents estudis també en població pediàtrica amb infecció pel nou virus H1N1 (1).

En aquest estudi en canvi, les consolidacions són la troballa més freqüent. Aquesta aparent discrepància es podria explicar pels criteris de selecció de la població. A diferència de l'estudi de Lee et al, en aquest estudi hi ha una selecció prèvia dels pacients a qui se'ls realitzava la prova de PCR per al nou virus H1N1 per motius de limitació de recursos. La preselecció de pacients que tinguessin una dificultat respiratòria greu, deshidratació, alteracions neurològiques o determinats factors de risc, podria haver exclòs aquells pacients més sans en qui el quadre clínic probablement hagi sigut més indolent i als qui per tant no se'ls hi va revisar la radiografia de tòrax, a priori amb troballes més benignes. Val a dir que tot i el protocol de l'hospital, la realització del test de la PCR finalment quedava a decisió clínica i per tant no es pot delimitar amb exactitud quins criteris van fer decidir finalment la realització o no del test. Finalment en ser hospital de referència és possible que també hi hagi un biaix de selecció en rebre aquells pacients més greus derivats de centres d'atenció primària o altres centres hospitalaris.

La diferència interobservador no està recollida dins l'estudi, ja que es va donar prioritat al consens, i en cas de dubte va prevaler l'opinió del radiòleg més experimentat.

Una altra consideració que probablement sigui un biaix important, seria el no haver tingut en compte una possible sobreinfecció per pneumococ que

agrades el quadre clínic dels pacients i que pogués donar més consolidacions. En aquests casos no seria possible distingir si la consolidació del parènquima seria més atribuïble al propi virus o a l'afectació bacteriana. Val a dir que cap dels pacients ingressats a la Unitat de Vigilància Intensiva tenia una sobreinfecció per pneumococ. Dels tres casos que varen ser èxits, en l'únic cas del que es disposa de necròpsia tampoc es va demostrar infecció per pneumococ. Tot i que hi ha algun estudi de correlació histològica i radiològica (8), la manca de suficients estudis anatomopatològics per a discernir millor la fisiopatologia de l'afectació respiratòria pel virus també és una limitació a l'hora de donar conclusions sobre les troballes radiogràfiques.

6. CONCLUSIONS

Tenint en compte les consideracions de l'apartat anterior, les troballes més freqüents en el conjunt de pacients amb radiografia patològica van ser la presència de consolidacions, augments de densitat en vidre desllustrat i engruiximents peribronquials amb hiperinsuflació. Aquestes troballes es poden donar en d'altres infeccions respiratòries i són inespecífiques per a atribuir un patró radiològic concret a la infecció pel nou virus H1N1 en la població pediàtrica.

En més de la meitat dels pacients que van tenir un curs clínic benigne, sense requerir ingrés, la radiografia va ser normal. El fet de què s'hagi trobat una major proporció de radiografies patològiques al grup de pacients que va requerir ingrés suggereix que l'extensió de l'afectació respiratòria viral influeix sobre l'evolució dels pacients, especialment la presència de dues o més consolidacions. Aquesta troballa, també d'acord a d'altres estudis (1,9), possiblement es podria utilitzar com a marcador de severitat o de quadre clínic més insidiós en nens amb infecció pel virus H1N1.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Organització Mundial de la Salut.
<http://www.who.int/csr/disease/swineflue/en>. Març 2010.
2. Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002; 22: 137-149.
3. Lee EY, McAdam AJ, Chaudri G, et al. Swine-Origin influenza A (H1N1) viral infection in children: initial chest radiographic findings. *Radiology* 2010; 254 (3): 934-941.
4. Oikonomoul A, Müller NL, Nantel S. Radiographic and High-Resolution CT findings of influenza virus pneumonia in patients with hematologic malignancies. *AJR* 2003; 181: 507-511.
5. Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S, Müller NL, et al. Swine-Origin Influenza A (H1N1) viral infection: Radiographic and CT findings. *AJR* 2009; 193: 1494-1499.
6. World Medical Association.
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Març 2010.
7. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2008; 246 (num 3):697-722.
8. Mollura DJ, Asnis DS, Crupi RS, et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1). *AJR* 2009; 193: 1500-1503.
9. Aviram G, Bar-Shai A, Sosna J, et al. H1N1 influenza: initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome. *Radiology* 2010. 255(1): 252-259.