Caso clínico-radiológico

Dr. Julio Maggiolo¹, Dra. Lilian Rubilar¹, Dr. Samuel Benveniste²,
Dra. Lizbet Pérez³, Sebastián Peña⁴

¹ Médico. Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés.

² Médico. Departamento Anatomía Patológica. Hospital Exequiel González Cortés.

³ Médico. Centro de Imagenología. Hospital Clínico Universidad de Chile.

⁴ Tecnólogo Médico. Departamento Anatomía Patológica. Hospital Exequiel González Cortés.

CASO CLÍNICO

Paciente de 5 meses de edad, producto de embarazo y parto normal, madre portadora de hipotiroidismo y diabetes gestacional. Hermanos sanos. Inicia un cuadro de 25 días de evolución, caracterizado por quejido, retracción de partes blandas, tos seca, sin fiebre, ni coriza, crepitaciones bilaterales a la auscultación. Consulta en múltiples ocasiones, siendo tratado con salbutamol en inhalador y kinesiterapia respiratoria. Por incremento de los síntomas, a lo que se agrega cianosis distal, se decide su ingreso al Hospital de Santa Cruz, con el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda, por lo que es conectada a CPAP durante 7 días. Se solicita radiografía (Rx) tórax (Figura 1a y 1b) que muestra infiltrados intersticiales difusos bilaterales, proteína C reactiva (PCR) 37 mg/L y leucocitosis de 19.300 mm^3 , inmunofluorescencia indirecta (IFI) viral, inmunofluorescencia directa (IFD) *Bordetella*, hemocultivos 3, cultivo para hongos, IgM (ELISA) *Mycoplasma* resultan negativos, se indica azitromicina durante 5 días, además ceftriaxona, vancomicina y cloxacilina, por aumento

de la dificultad respiratoria se decide el traslado del paciente al Hospital Regional de Rancagua.

A su ingreso se aprecia bien conectado a CPAP, polipneico, retracción de partes blandas, no lográndose su desconexión. Se solicita Rx tórax que muestra aumento de los infiltrados intersticiales, comprometiendo hasta la periferia pulmonar. Tomografía computada (TC) tórax evidencia los mismos hallazgos descritos, además de vidrio esmerilado (Figura 2). Por falta del recurso no se puede practicar fibrobroncoscopia (FBC) para estudio etiológico. Mantenemos comunicación telefónica con Hospital Regional de Rancagua, enviándonos vía correo electrónico las Rx y TC tórax, en reunión clínico-radiológica de nuestra unidad y ante la imposibilidad de traslado por las condiciones clínicas que presenta el paciente, se decide administrar prednisona más hidroxiquina, al tercer día se observa notable mejoría clínica del paciente, disminuyendo los requerimientos de O_2 y se indica aporte mediante naricera durante 2 días, la que luego se suspende. El paciente es trasladado a nuestro hospital en buenas condiciones, para estudio y tratamiento.

Figura 1a y 1b. Rx tórax (AP y lateral): extenso infiltrado intersticial reticular, nodular y lineal, difuso en ambos campos pulmones, con compromiso central y periférico.

Correspondencia: Dr. Julio Maggiolo M.

Teléfonos: 2042254-7893228.

E-mail: maggiolojulio@gmail.com

ISSN 0718-3321 Derechos reservados.

Figura 2. TC alta resolución y corte fino: muestra a nivel supracarinal zonas en vidrio esmerilado bilateral y atrapamiento aéreo, compromiso intersticial central y periférico.

Figura 3a y 3b. Biopsia pulmonar: tinción hematoxilina-eosina (aumentos 10x y 40x): se observan tabiques alveolares de espesor incrementado por infiltración de células inflamatorias linfocíticas. Luces alveolares ocupadas por macrófagos y eritrocitos.

Figura 4a y 4b. Rx tórax (AP y lateral): reducción significativa del compromiso intersticial, especialmente a nivel periférico.

¿Cuál es su diagnóstico?

EVOLUCIÓN CLÍNICA

En nuestro hospital el paciente evoluciona estable, se solicita hemograma, proteína C reactiva (PCR), perfil bioquímico, los que resultan normales, sin embargo, se detecta hipogammaglobulinemia, en tanto VIH y el resto del estudio inmunológico son negativos.

Evaluable por inmunología se decide suspender hidroxiquina y mantener prednisona en dosis de 1 mg/kg/día, además de administración mensual de inmunoglobulina. Se practica FBC resultando normal para estudio etiológico mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) para citomegalovirus (CMV), *Pneumocystis jiroveci* (PJ) y *Mycobacterium tuberculosis*, además la tinción PAS resulta negativa.

Biopsia pulmonar obtenida mediante videotoracoscopia asistida (VATS) es informada como enfermedad pulmonar intersticial inespecífica (Figura 3a y 3b). Reingresa a nuestro hospital a los 10 meses de edad por un cuadro respiratorio aparentemente viral, hemograma y PCR normales. Se administra O₂ mediante naricera durante 3 días, pero por aumento de la polipnea, apremio respiratorio y mala mecánica respiratoria se conecta a BiPAP durante 5 días, además se administra cefotaxima, vancomicina y amikacina, se practica LBA detectándose CMV y PJ mediante PCR, agregándose al tratamiento ganciclovir y cotrimoxazol, al no observarse respuesta el paciente se conecta a ventilación mecánica invasiva (VMI), detectándose gran retención de CO₂, por lo que se asiste con VAFO durante 23 días, pero al intentar extubar al paciente se constata hipercapnia de hasta 150 mmHg. Se solicitan 2 ecocardiogramas que resultan normales.

Evaluable por nuestro equipo se decide aumentar la dosis de prednisona a 2 mg/kg/día y reiniciar hidroxiquina, observándose respuesta exitosa, suspendiendo VAFO al quinto día de iniciada esta terapia, se asiste con VMI durante 2 días y luego ventilación mecánica no invasiva (VMNI) alternada con naricera por 3 días, se solicita saturimetría nocturna que resulta normal. Evaluable ambulatoriamente en nuestra unidad se observa al paciente con leve retracción de partes blandas, auscultación normal, Rx tórax con escasos infiltrados intersticiales residuales (Figura 4a y 4b), saturación 97% respirando O₂ ambiental. El paciente ha evolucionado en buenas condiciones, haciendo una vida prácticamente normal, en tratamiento con prednisona, hidroxiquina, fluticasona e inmunoglobulina mensual.

DIAGNÓSTICO

Enfermedad pulmonar intersticial inespecífica.
Hipogammaglobulinemia.
Riesgo de desnutrición

DISCUSIÓN

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es producida por un grupo heterogéneo de desórdenes, la mayoría de evolución crónica, se caracteriza clínicamente por la presencia de tos,

retracción de partes blandas, crepitaciones, infiltrados radiológicos difusos, alteración ventilatoria restrictiva y alteración del intercambio gaseoso⁽¹⁻⁴⁾.

La EPI pediátrica presenta cuadros propios de este grupo etáreo, como la neumonitis crónica de la infancia, la glicogenosis pulmonar y la hiperplasia de células neuroendocrinas, sin embargo, en algunas ocasiones pueden ser de causa conocida, como infecciones, exposición a inhalantes ambientales, enfermedades metabólicas, entre otras. La neumonitis usual es la más común en adultos, no ha sido descrita en niños. La neumonía intersticial descamativa (DIP) en adultos se asocia con el tabaquismo y responde bien a corticoides, en cambio en niños su evolución es más agresiva y existen formas familiares, asociadas a mutaciones del surfactante. La neumonía linfocitaria (NIL) se relaciona al SIDA y a procesos linfoproliferativos^(5,6).

La EPI en pediatría es de baja frecuencia, ocurriendo en un pulmón en desarrollo, en general presenta menor mortalidad en relación a lo observado en el adulto. Histológicamente no sólo afecta al intersticio pulmonar sino que también la vía aérea periférica, los vasos sanguíneos y el alvéolo, por lo que debería denominarse como enfermedad pulmonar difusa. Su incidencia es desconocida y difícil de estimar, por lo pequeño de los casos en las diferentes series clínicas. En un estudio en Reino Unido e Irlanda en niños de 0 a 16 años de edad la incidencia fue de 0,36 por 100.000⁽⁵⁻⁹⁾.

Dentro de los mecanismos patogénicos involucrados juega un rol importante la inflamación, reclutándose células proinflamatorias e inmunorreguladoras en el intersticio, alvéolos y tejidos perialveolares, en algunos casos pueden observarse grados variables de fibrosis⁽⁶⁾. Por otro lado la alteración de la fibrogénesis, la que corresponde a la migración y proliferación de fibro y miofibroblastos, disminución de su apoptosis, en respuesta a diversos factores de crecimiento. Además se produce remodelación fibrótica y reparación anormal, por otro lado recientes publicaciones han asociado mutaciones de las proteínas del surfactante con la presencia de EPI⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Clínicamente en el recién nacido de término se manifiesta como falla respiratoria progresiva, hipertensión pulmonar (HTP) e infiltrados difusos en la Rx tórax.

En el lactante se presenta clínicamente con taquipnea, retracciones, crepitaciones, en la Rx y TC tórax puede mostrar infiltrados intersticiales difusos que comprometen hasta la periferia pulmonar y retardo del crecimiento. En escolares y adolescentes se puede observar disnea con mala tolerancia al ejercicio, mal incremento ponderal, hipoxemia, hipocratismo digital y crepitaciones. La progresión de los síntomas puede ser lenta, progresiva o fulminante. En la Tabla I se aprecian los hallazgos más frecuentes encontrados en la EPI en el niño⁽¹¹⁻¹³⁾.

Se debe preguntar por exposición a aves y materiales orgánicos, familiares fallecidos por causa respiratoria, que orienten a una causa genética, además recabar síntomas de enfermedades sistémicas. Se debe solicitar hemograma, electrolitos, sudor, VIH, inmunoglobulinas, cultivos, electrocardiograma y ecocardiograma y otros exámenes según los hallazgos clínicos, como por ejemplo descartar enfermedades del colágeno, hipersensibilidad o estudios genéticos.

Tabla 1. Hallazgos clínicos comunes en las enfermedades intersticiales del niño

Características	Hallazgos comunes
Edad	Pacientes menores de 2 años
Sexo	Predominio masculino
Signos y síntomas	Tos, taquipnea, crépitos, retraso crecimiento, intolerancia al ejercicio e hipocratismo
Gases arteriales	Hipoxemia
Imagenología	Infiltrados intersticiales difusos (comprometiendo hasta la periferia pulmonar)
Función pulmonar	Restictivo mayoritariamente

La Rx tórax puede mostrar infiltrado intersticial reticular, reticulonodular, nódulos, habitualmente bilateral simétrico, además se debe solicitar TC tórax de alta resolución y corte fino, la que precisa las características y extensión de las lesiones, además define el sitio adecuado donde practicar la biopsia pulmonar, en inspiración y espiración para evidenciar vidrio esmerilado y atrapamiento aéreo. La función pulmonar característicamente muestra un patrón restrictivo y disminución de la capacidad de difusión de CO. En pediatría el LBA no está estandarizado, sin embargo, es útil para descartar hemorragia alveolar, proteinosis alveolar, infecciones y enfermedades de depósito⁽⁵⁾.

La biopsia pulmonar es el gold standard, precisa el diagnóstico, pero no se recomienda en la hiperplasia de células neuroendocrinas o si la enfermedad de base es conocida y no se evidencia progresión de la enfermedad^(5,6).

La VATS obtiene buenas muestras para la biopsia, siendo mejor el rendimiento en niños mayores de 2 años, entrega un diagnóstico preciso en el 60% de los casos, comparable a la obtenida a cielo abierto y con menos complicaciones. Las formas específicas de la infancia son hiperplasia de células neuroendocrinas, caracterizada por presentar taquipnea, menos frecuente crépitos, e hipoxemia, la Rx muestra hiperinsuflación y la TC vidrio esmerilado, la biopsia habitualmente no está indicada, pocos requieren oxigenoterapia y su evolución es autolimitada. La glicogenosis pulmonar presenta taquipnea, la biopsia muestra histiocitos, escasa inflamación, a la microscopía electrónica se observan partículas de glicógeno monoparticulado, la evolución generalmente es favorable. En las mutaciones de las proteínas del surfactante (B, C y ABCA 3), la presentación va de un cuadro letal en período neonatal, especialmente en mutaciones de la proteína B, síntomas severos en los primeros años o presentar síntomas similares al adulto, muchas EPI en edades mayores pueden ser reflejo de enfermedades genéticas del surfactante^(14,17).

En el tratamiento se deben considerar las medidas generales como oxigenoterapia en caso de hipoxemia, soporte nutricional, vacunas antiinfluenza y antipneumocócica, tratamiento de las infecciones intercurrentes, evitar contaminantes ambientales, como el humo del cigarrillo, broncodilatadores

según necesidad. El tratamiento farmacológico se basa en la experiencia de las escasas series publicadas, los corticoides son los más usados, prednisona en dosis de 2 mg/kg/día. En los casos graves se deben usar bolos de metilprednisolona, si no existe respuesta o frente a fibrosis en la biopsia pulmonar se debe agregar hidroxiquina⁽¹⁶⁾. Otros inmunosupresores que se han utilizados son azathioprina, ciclofosfamida, ciclosporina y metotrexato. El trasplante pulmonar debe ser considerado en casos severos, especialmente en la mutación de la proteína B del surfactante⁽¹⁷⁾.

Por último, el pronóstico es ominoso si no se observa respuesta inicial a los corticoides, la presencia de HTP y fibrosis pulmonar, además está dado por la patología de base, en este sentido es mayor la mortalidad en los casos de trastornos del desarrollo y mutaciones de la proteína B y ABCA3 del surfactante, DIP y la asociación con inmunodeficiencias.

REFERENCIAS

- Langston C, Fan L. The spectrum of interstitial lung disease in childhood. *Pediatr Pulmonol* 2001; 23: 70-3.
- Fan L, Lum Lung M, Wagener J. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage in immunocompetent children with chronic diffuse pulmonary infiltrates. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 8-13.
- Ronchetti R, Midulla F, Sandstrom T, et al. Bronchoalveolar lavage in children with chronic diffuse parenchymal lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 395-402.
- Fan L, Kozinetz C, Wojtczak H. Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease. *J Pediatr* 1997; 131: 565-9.
- Spencer DA, Alton HM, Raafat F, et al. Combined percutaneous lung biopsy and high resolution computed tomography in the diagnosis and management of lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 111-6.
- Lynch D, Hay T, Newell J, et al. Pediatric diffuse lung disease: Diagnosis and classification using high-resolution CT. *AJR* 1999; 173: 713-7.
- Desmarquest P, Tamalet A, Fauroux B, et al. Chronic interstitial lung disease in children: response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 332-8.
- Balasubramanyam N, Murphy A, O` Sullivan J. Familial interstitial lung disease in children: response to chloroquine treatment in one sibling with desquamative interstitial pneumonitis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 55-61.
- Avital A, Godfrey S, Maayan Ch. Chloroquine treatment of interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 356-60.
- Fan L, Kozinetz C. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 156: 939-42.
- Clement A, Nathan N, Epaul R, Fauroux B, Corvol H, Eber E. Interstitial lung diseases in children. *Orph J Dis* 2010; 5: 22.
- Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Diffuse Lung Disease in Young Children. Application of a Novel Classification Scheme. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1120-8.
- Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric Interstitial Lung

- Disease Revisited. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 369-78.
14. Maggiolo J, Rubilar L, Girardi G, et al. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas idiopáticas: Diagnóstico y tratamiento. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75: 225-32.
15. Dishop M. Paediatric Interstitial Lung Disease: Classification and Definitions. *Paedia Respir Rev* 2001; 12: 230-7.
16. Vece T, Fan L. Diagnosis and Management of Diffuse Lung Disease in Children. *Paedia Respir Rev* 2011; 12: 238-42.
17. Gower W, Noguee L. Surfactant Dysfunction. *Paedia Respir Rev* 2011; 12: 223-9.