HIPERPLASIA DE CÉLULAS NEUROENDOCRINAS: REPORTE DE CASO

NEUROENDOCRINE CELL HYPERPLASIA: CASE REPORT

Dra. Diana Granda G.¹, Dra. Fernanda Moreira M.², Dra. Yazmina Lascano V.³

1. Médico Pediatra Hospital Metropolitano de Quito.

2. Médico, Postgrado de Pediatría Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Hospital Metropolitano de Quito.

3. Neumóloga Pediatra Hospital Metropolitano de Quito.

ABSTRACT

A clinical case of Neuroendocrine Cell Hyperplasia is presented with a bibliographic review. An infant patient with respiratory distress syndrome, characterized by nasal flaring, retractions, and tachypnea with temporary resolution with the use of bronchodilators. However, the patient requires oxygen. With complementary examinations (negative viral panel twice) and epidemiology it is classified as a viral Bronchiolitis. Without improvement, extrapulmonary pathologies were suspected, discarding heart disease, epilepsy, pathological gastroesophageal reflux. New tests were performed to rule out other pathologies, including immunological disorders. Those results were normal, so a high-resolution chest tomography was done which allowed the diagnosis of Neuroendocrine Cell Hyperplasia. During the follow up the child had improved and required oxygen until he was two years old. Neuroendocrine Cell Hyperplasia belongs to a huge group of less common interstitial disorders, which diagnosis is clinical and radiological. It can easily be confused with common respiratory disorders. For this reason, it is important to know about this disease to make an early diagnosis. Most of the cases had a gradual (months to years) improvement.

Key Words: cells, neuroendocrine, lung, diseases, interstitial, tachypnea.

RESUMEN

Se presenta un caso clínico de Hiperplasia de Células Neuroendocrinas y la revisión de la literatura. Paciente lactante menor con cuadro de dificultad respiratoria, caracterizado por aleteo nasal, retracciones y taquipnea persistente acompañada de desaturación. Sin adecuada respuesta al uso de broncodilatadores. Por exámenes complementarios, panel viral negativo en dos ocasiones y epidemiología, se le diagnostica una bronquiolitis viral. Por no presentar mejoría se completan estudios, descartándose neumonía atípica, cardiopatía, epilepsia, reflujo gastroesofágico patológico y compromiso inmunológico. El diagnóstico fue determinado en base a la clínica, junto con imágenes en vidrio esmerilado característicos en lóbulo medio y lingula. En su seguimiento mejora paulatinamente, requiriendo soporte de oxígeno hasta los dos años. La Hiperplasia de Células Neuroendocrinas es una patología intersticial pulmonar poco frecuente, cuyo diagnóstico es clínico y radiológico. Puede ser fácilmente confundida con desórdenes respiratorios comunes, por lo que es importante sospecharla para realizar un diagnóstico precoz. La mayor parte de los casos evolucionan con declinación de los síntomas, mejorando espontáneamente en meses o en los primeros años de vida.

Palabras clave: células, neuroendocrinas, enfermedad, intersticial, pulmonar, taquipnea.

INTRODUCCIÓN

Las patologías intersticiales del parénquima pulmonar constituyen un grupo heterogéneo, de rara presentación, cuyo diagnóstico es clínico y radiológico, y requiere biopsia en algunas ocasiones.

La Hiperplasia de Células Neuroendocrinas (HNE), antes conocida como Taquipnea Persistente de la infancia, se caracteriza clínicamente por taquipnea, retracciones, estertores e hipoxemia. El estudio Sleeping chILD, la relaciona con alteraciones en el sueño⁽¹⁾. Puede haber anomalías en el crecimiento, irritabilidad, hiperactividad o somnolencia

durante el día. En las pruebas de función pulmonar: respiración tidal, pletismografía, mecánica respiratoria pasiva y compresión toracoabdominal rápida, se evidencia obstrucción y atrapamiento aéreo^(1,2). La tomografía computarizada de tórax permite confirmar el diagnóstico en la mayor parte de los casos, sobre todo ante la presencia del patrón de vidrio esmerilado y atrapamiento aéreo⁽³⁾.

El objetivo de este trabajo es el de describir el caso clínico de un lactante menor en el cual se llegó al diagnóstico de HNE y presentar una breve revisión de la literatura al respecto.

CASO CLÍNICO

Paciente de 2 meses de edad, sin antecedentes patológicos, que presentó un cuadro de 9 días de evolución, caracterizado por episodios de dificultad respiratoria: aleteo nasal, taquipnea y retracciones. Inicialmente fue tratado por

Correspondencia:

Dra. Fernanda Moreira

Hospital Metropolitano de Quito,

Av. Mariana de Jesús S/N y Nicolas Arteta

Teléfono: (593) 99 888 3426

fernoemimm@gmail.com

consulta externa con nebulizaciones con broncodilatador. Se ingresa por saturaciones de hasta 80% y episodio de dificultad respiratoria importante, que no mejora con broncodilatador. Los exámenes complementarios iniciales mostraron biometría hemática con linfocitosis, panel viral negativo y radiografía de tórax normal.

A los 10 días de hospitalización, presentó episodio de dificultad respiratoria severa, caracterizado por taquipnea, incremento de la necesidad de oxígeno y retracciones marcadas, el cual mejora tras 10 puffs de broncodilatador.

Dentro del estudio, en un ecocardiograma se encontró una comunicación interauricular tipo ostium secundum. En un esofagograma no presentó evidencia de reflujo gastroesofágico. En la segunda semana se amplía estudio con biometría hemática con linfocitosis y trombocitosis; recuento de inmunoglobulinas, conteo de CD4/CD8 y quimiotaxis de polimorfonucleares y fagocitosis de mononucleares resultaron normales. IgG e IgM de *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* y *Mycoplasma* todos negativos. Se sospecha luego de posible patología intersticial del parénquima pulmonar. Se realizó tomografía pulmonar de alta resolución, con evidencia de patrón intersticial en vidrio esmerilado en lóbulos y lóbulo medio (Figura. 1), con lo que se hace diagnóstico de HNE.

Figura 1. Tomografía de tórax de alta resolución.

Patrón de vidrio esmerilado en lóbulos y lóbulo medio, característico de Hiperplasia de células neuroendocrinas. a. Corte axial: b. Corte axial en 3D

Posterior a su diagnóstico, el paciente permanece oxígeno dependiente por dos años. Al momento de esta revisión el niño tiene 6 años 8 meses, sin ninguna secuela, con adecuado desarrollo y crecimiento pondoestatural.

DISCUSIÓN

Las patologías intersticiales difusas pulmonares son un grupo de raros desórdenes que pueden inicialmente confundirse, con otros cuadros respiratorios de mayor prevalencia, al ser su presentación inespecífica⁽⁴⁾. Representan un reto para los pediatras, por su baja frecuencia, la complejidad de su mecanismo fisiopatológico, el manejo terapéutico y sus resultados variables⁽⁵⁾. Dentro de la clasificación de las enfermedades intersticiales pulmonares de la infancia (Tabla 1), la glicogenosis pulmonar intersticial, es otra condición específica de origen desconocido, que puede requerir biopsia. Otras patologías propias de lactantes son: displasia alveolocapilar

con mala alineación de las venas pulmonares y anomalías del crecimiento pulmonar⁽⁶⁾. Se pueden realizar estudios genéticos, buscando mutaciones en genes que codifican proteínas relacionadas con el surfactante^(7,8).

Tabla 1. Enfermedades intersticiales del lactante.

Enfermedades intersticiales	
Desórdenes difusos del desarrollo	Displasia acinar Displasia alveolar congénita Displasia alveolo capilar Hipoplasia pulmonar Enfermedad pulmonar neonatal crónica
Anormalidades del crecimiento	Relacionados a: • Desórdenes cromosomales • Cardiopatías congénitas
Condiciones específicas de etiología no definida	Hiperplasia de células neuroendocrinas
Deficiencia del surfactante por mutaciones y desórdenes relacionados	Glicogenosis pulmonar intersticial Mutaciones de la proteína del surfactante (B y C) Mutaciones ABCA3 Histología consistente con disfunción del surfactante Proteinosis alveolar pulmonar Neumonía intersticial descamativa Neumonía intersticial no específica
Desórdenes relacionados con enfermedades sistémicas	Desórdenes vasculares/ colágeno inmunológicamente mediados Sarcoidosis Histiocitosis de células de Langerhans Infiltrados malignos
Desórdenes con huésped normal	Proceso post infeccioso Relacionado a agentes ambientales Síndromes de aspiración Enfermedades eosinofílicas pulmonares
Desórdenes con huésped inmunocomprometido	Infecciones oportunistas Relacionados a: • Intervención terapéutica • Trasplante y rechazo
Desórdenes enmascarados como enfermedades pulmonares intersticiales	Daño difuso alveolar Vasculopatía arterial hipertensiva Cambios congestivos relacionados a disfunción cardíaca Enfermedad veno-oclusiva Desórdenes linfáticos

Elaborado por: Cazzato, S., di Palmo, E., Ragazzo, V., & Ghione, S. (2013). Interstitial lung disease in children. Early human development, 89, S39-S43.

La HNE, patología pulmonar intersticial propia de menores de dos años, debe ser sospechada en un lactante con: taquipnea, crepitantes persistentes, radiografía con hiperinsuflación y tomografía que muestra imágenes en mosaico tipo vidrio esmerilado⁽⁴⁾.

Durante el desarrollo pulmonar, el número de células neuroendocrinas, aumenta con la edad gestacional, con un máximo valor al nacimiento⁽⁹⁾. En la vía aérea del adulto, están focalizadas⁽¹⁰⁾. Son células únicas y raras, derivadas del endodermo, constituyen menos de 1% de la vía aérea. Forman cuerpos que están inervados por neuronas aferentes y eferentes. Contienen vesículas cuyo interior está constituido por neuropéptidos, aminas y neurotransmisores⁽¹¹⁾. En el árbol bronquial secretan histamina y el péptido liberador de gastrina, bombesina^(9,12). Funcionan como receptores de la vía aérea controlando el tono broncomotor y vasomotor⁽¹³⁾. Su crecimiento y funcionamiento está regulado por el monóxido

de carbono, que bloquea los receptores de oxígeno ⁽¹²⁾. Responden a estímulos ambientales, jugando un papel importante en la modulación neuroinmunológica ⁽⁴⁾. Estas células son las que se acumulan en el intersticio pulmonar de los lactantes con diagnóstico de HNE, en ocasiones, gatillado por una infección respiratoria viral.

La HNE suele acompañarse de hipoxemia crónica, retracciones intercostales, subcostales incluso subglóticas y estertores. No presenta ni tos, ni estornudos ⁽¹³⁾. La radiografía de tórax, puede ser normal o con signos de hiperinsuflación. El mejor método de imagen no invasivo es la tomografía computarizada de alta resolución, cuyos hallazgos: opacidades en vidrio esmerilado, en el lóbulo medio y la lingula, así como los segmentos mediales del lóbulo superior e inferior ^(7,13,14,15), son suficientes para realizar el diagnóstico.

Cabe destacar que ha sido descrito presentaciones atípicas de HNE, donde la tomografía de tórax no es suficiente y eventualmente se llega a una biopsia pulmonar ^(3,16,17). La biopsia pulmonar en las formas clásicas de HNE no es necesaria, solo en casos con diagnóstico incierto. Los cambios en la biopsia son inespecíficos, a menos que sea precedido de una infección viral donde se puede encontrar inflamación leve o fibrosis ^(14,17). Es necesaria la presencia del 70% de células neuroendocrinas en los bronquiolos, los que pueden detectarse con marcadores como: la prueba de la bombesina ⁽¹⁴⁾.

Otras patologías donde se puede encontrar hiperplasia de estas células neuroendocrinas son: enfermedad pulmonar crónica del prematuro, síndrome de muerte súbita del lactante, hipertensión pulmonar, displasia broncopulmonar, ventilación mecánica prolongada, bronquiolitis folicular y fibrosis quística ^(13,14,16). En el hidrops fetal inducido por la Hemoglobina Bart, se demuestra que la hipoxia crónica es un estímulo potente para la hiperplasia de células neuroendocrina ⁽⁹⁾.

No existe un tratamiento específico y la pobre respuesta a los corticoides confirma el diagnóstico ⁽¹³⁾. El manejo consiste en dar soporte y cuidado preventivo: oxigenoterapia, soporte nutricional, y tratamiento del reflujo gastroesofágico. No existen reportes de muertes, la evolución es crónica, pero con tendencia a la curación espontánea en meses a años ^(19,20).

CONCLUSIONES

Es importante descartar la presencia de HNE en menores de 2 años, sin antecedentes patológicos de importancia, con presencia de taquipnea, retracciones, desaturación y poca respuesta a broncodilatadores, con exámenes complementarios negativos para un cuadro respiratorio infeccioso. El diagnóstico se confirma con la presencia de patrón de vidrio esmerilado y atrapamiento aéreo en la tomografía de tórax.

La biopsia pulmonar está indicada en casos atípicos. Su manejo es de soporte principalmente en base a oxigenoterapia, durante meses e incluso años. No tienen respuesta al uso de corticoides y su pronóstico es bueno.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Liptzin, D. R., Hawkins, S. M., Wagner, B. D., & Deterding, R. R. Sleeping chILD: neuroendocrine cell hyperplasia of infancy and polysomnography. *Pediatr pulmonol* 2018; 53: 917-20.
2. Brody, A. S., Guillerman, R. P., Hay, T. C., Wagner, B. D., Young, L. R., Deutsch, G. H., ... & Deterding, R. R. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT. *Am J of Roentgenol* 2010; 194: 238-44.
3. Kerby, G. S., Wagner, B. D., Popler, J., Hay, T. C., Kopecky, C., Wilcox, S. L., ... & Deterding, R. R. Abnormal infant pulmonary function in young children with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr pulmonol* 2013; 48: 1008-15.
4. Caimmi, S., Licari, A., Caimmi, D., Rispoli, A., Baraldi, E., Calabrese, F., & Marseglia, G. L. (2016). Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: an unusual cause of hypoxemia in children. *It. J. of pediatr.* 42 (1), p: 1-5.
5. Lelii, M., Patria, M. F., Pinzani, R., Tenconi, R., Mori, A., Bonelli, N., ... & Esposito, S. (2017). Role of High-Resolution Chest Computed Tomography in a Child with Persistent Tachypnoea and Intercostal Retractions: A Case Report of Neuroendocrine Cell Hyperplasia. *Int. J. environ. Res. public health*, 14(10), 1113-19
6. Cazzato, S., di Palma, E., Ragazzo, V., & Ghione, S. (2013). Interstitial lung disease in children. *Ear. Hum. Dev.*, 89 (Suppl 3): S39-S43
7. Kuo, C., Young, L. (2015). Interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 26(3):320-27.
8. Griesse, M., Lorenz, E., Hengst, M., Schams, A., Wesselak, T., Rauch, D., ... & Baden, W. (2016). Surfactant proteins in pediatric interstitial lung disease. *Pediatr res.*, 79(1-1), 34-41.
9. Taweevisit, M., Theerasantipong, B., Taothong, K., & Thorner, P. S. (2017). Pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia in hemoglobin Bart-induced hydrops fetalis: A model for chronic intrauterine hypoxia. *Pediatr Dev Pathol.*, 20(4), 298-307.
10. Wirtschafter, E., Walts, A. E., Liu, S. T., & Marchevsky, A. M. (2015). Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia of the lung (DIPNECH): current best evidence. *Lung*, 193(5), 659-67.
11. Sui, P., Wiesner, D. L., Xu, J., Zhang, Y., Lee, J., Van Dyken, S., ... & Deutsch, G. (2018). Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses. *Science*, 360(6393), eaan8546, p.1-10.
12. Waldum, H. L., Öberg, K., Sørdal, Ø. F., Sandvik, A. K., Gustafsson, B. I., Mjones, P., & Fossmark, R. (2018). Not only stem cells, but also mature cells, particularly neuroendocrine cells, may develop into tumours: time for a paradigm shift. *Ther Adv Gastroenterol.* Vol. 11; 1-17.
13. Carr, L. L., Kern, J. A., & Deutsch, G. H. (2016). Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and neuroendocrine hyperplasia of infancy. *Clin Chest Med.*, 37(3), 579-87.
14. Jiramehee, N., Erasmus, D., Noguee, L., & Koor, A. (2017). Pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia

- associated with surfactant protein C gene mutation. Case Rep. Pulmonol 2017, 1-6.
15. Berteloot, L., Galmiche-Rolland, L., & Abou-Taam, R. (2016). Anything that looks like a neuroendocrine cell hyperplasia of infancy is not necessarily a neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Chest*, 149(6), 1578-79.
 16. Wilmott, R., Bush, A., Deterding, R., Rtjen, F., Sly, P., Zar, H., Li, A. (2019). Enfermedades respiratorias en niños. *Enfermedad Pulmonar Intersticial. Hiperplasia de Células Neuroendocrinas del Lactante*. Novena Edición. Págs.: 832-34.
 17. Rauch, D., Wetzke, M., Reu, S., Wesselak, W., Schams, A., Hengst, M., ... & Lange, J. (2016). Persistent tachypnea of infancy. Usual and aberrant. *Am. J. respi. and criti. care med.*, 193(4), 438-47.
 18. Mastej, E. J., DeBoer, E. M., Humphries, S. M., Cook, M. C., Hunter, K. S., Liptzin, D. R., ... & Deterding, R. R. (2018). Lung and airway shape in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediat. Radio.*, 48(12), 1745-54.
 19. Rubilar, L., Maggiolo, J. (2014). Enfermedad pulmonar intersticial del lactante. *Neumol. Pediatr.* 204: 9 (I): 21-26
 20. Nevel, R., Garnett, E., Schaudies, D., Young, L. (2018) Growth trajectories and oxygen use in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 53 (5), 656-63.