



Universitat Autònoma de Barcelona



Neumopatías intersticiales infantiles

Joan Carles Ferreres

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona

jcferreres@vhebron.net

Enfermedad pulmonar intersticial

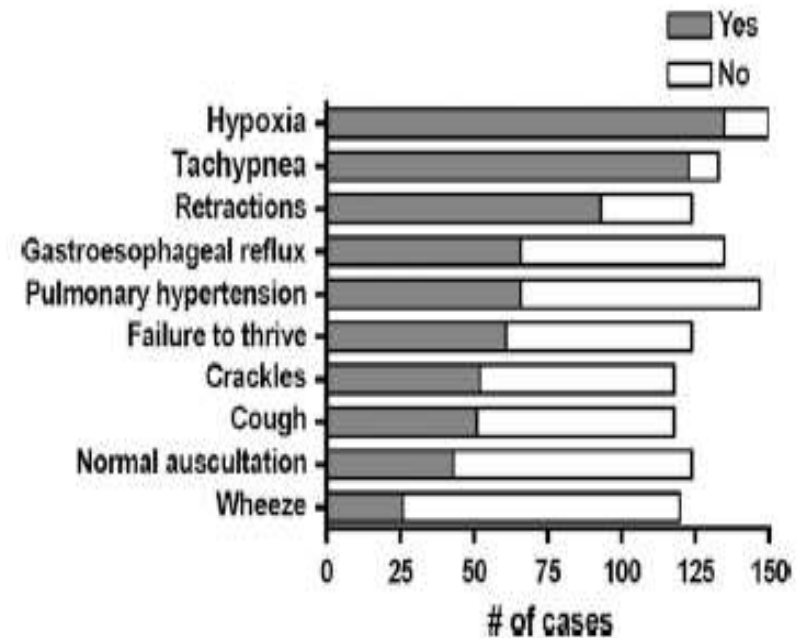
- Grupo heterogéneo de desórdenes pulmonares normalmente crónicos
- Clínica: síndrome caracterizado por taquipnea, hipoxemia y/o infiltrados pulmonares difusos...
- Epidemiología: mucho menos frecuente en niños que en adultos

Adultos: 80,9/10⁵ varones y 67,2/10⁵ mujeres - Nuevo México (Coultas DB, *et al.* 1994).

Niños: 0,36/10⁵ - Reino Unido (Dinwiddie R, *et al.* 2002).

Fan LL, *et al.* Pediatric Pulmonology 2004;38:369-78.

Presentación clínica en niños

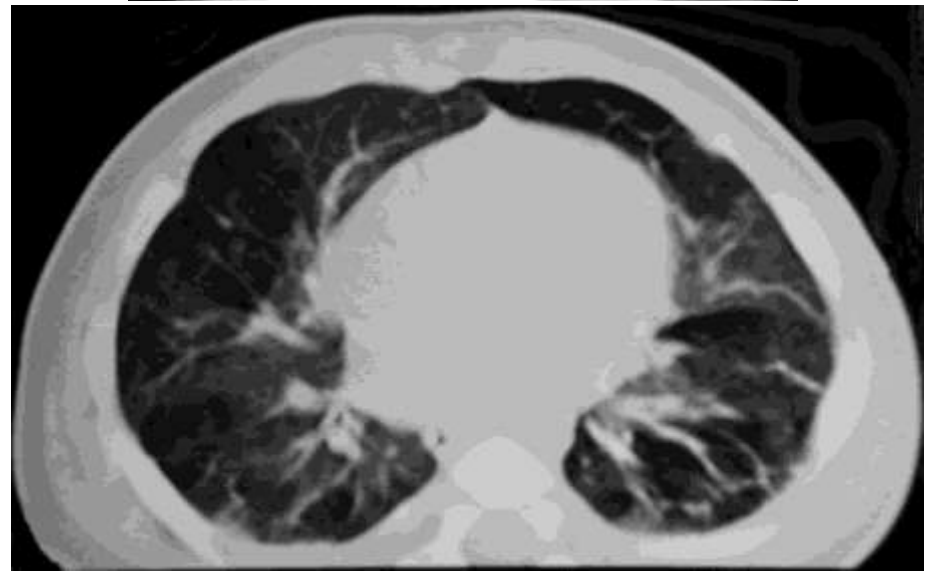


Serie de 187 casos

Deutsch GH, *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1120-8.

Enfermedad pulmonar intersticial

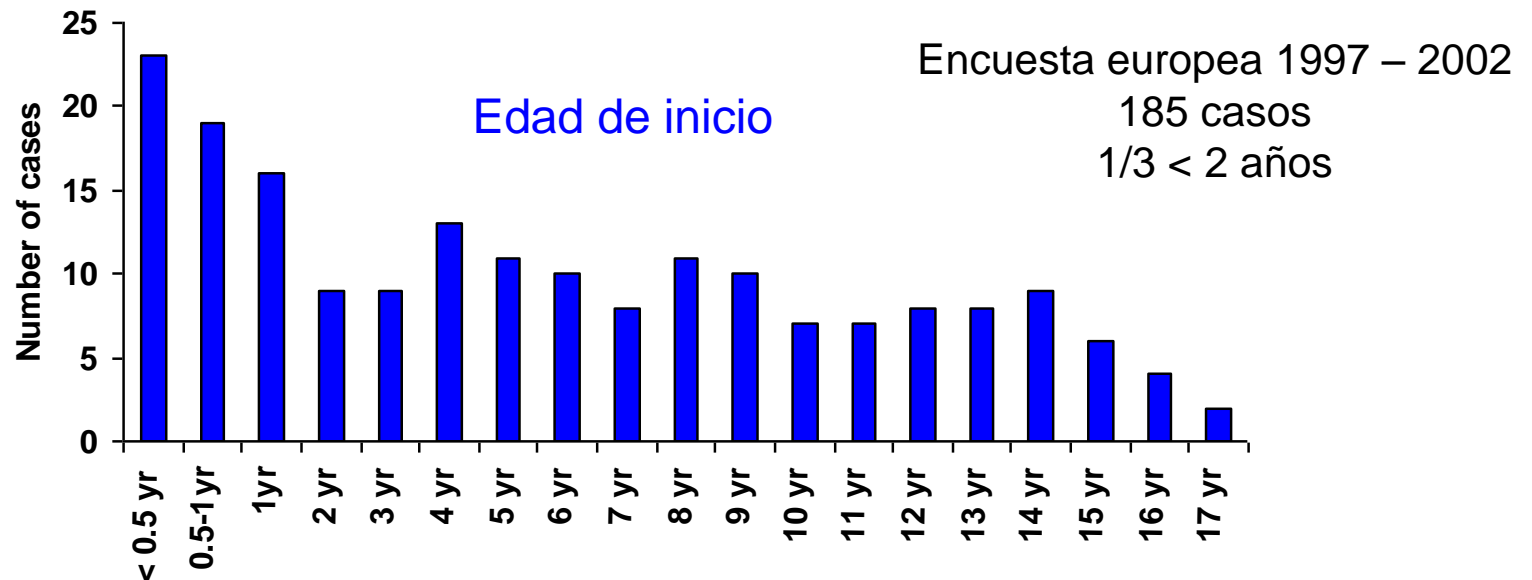
- Asociado a elevada morbilidad y mortalidad
- Rx tórax:
 - Infiltrados difusos, mal definidos
 - Habitualmente no predilección zonal
- TC de alta resolución: mejor técnica de exploración; inspiratorio/espírotorio
- Raramente pruebas funcionales en niños pequeños. En niños mayores, habitualmente patrón restrictivo o deterioro del intercambio gaseoso



Enfermedades pulmonares intersticiales

Epidemiología

- Formas hereditarias (agrupación familiar)
- Género: varones > mujeres



Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. Eur Respir J 2004;24:686-697.

ATS/ERS International Consensus Panel

Clasificación de consenso

Patrón histológico

Neumonía intersticial usual
Neumonía intersticial descamativa
Neumonía intersticial linfoide
Neumonía organizativa
Neumonía intersticial no específica
Daño alveolar difuso
Bronquiolitis respiratoria

Diagnóstico clínico-radiológico-patológico

Fibrosis pulmonar idiopática
Neumonía intersticial descamativa
Neumonía intersticial linfocítica
Neumonía organizativa criptogénica
Neumonía intersticial no específica
Neumonía intersticial aguda
Bronquiolitis respiratoria

Descripción de neumopatías intersticiales pediátricas

Neumonitis intersticial celular. Schroeder, 1992

Neumonitis crónica de la infancia. Katzenstein, 1995

Déficit proteína B surfactante. Nogee, 1993

Déficit proteína C surfactante. Nogee, 2001

Glucogenosis intersticial pulmonar. Canakis, 2002

Déficit ABCA-3. Shulenin, Nogee, 2004

Hiperplasia de células neuroendocrinas. Deterding, 2005

Nuevas mutaciones de proteínas del surfactante B, C, o de la proteína ABCA3 (2001-2011-...)

Enfermedades pulmonares intersticiales

- Fibrosis pulmonar idiopática / Alveolitis fibrosa criptogénica
 - Neumonitis por hipersensibilidad
 - Neumonitis intersticial descamativa
 - Neumonitis intersticial linfoide (conectivopatías, ID, SIDA...)
 - Neumonía criptogénica organizada (bronquiolitis obliterante)
 - Neumonía intersticial no específica
 - Linfangiomatosis pulmonar difusa
- Alteraciones de crecimiento / desarrollo pulmonar (nueva DBP)
 - Neumonitis crónica de la infancia / defectos función surfactante
 - Bronquitis / bronquiolitis folicular
 - Neumonitis intersticial celular / glicogenosis pulmonar intersticial
 - Hemorragia pulmonar aguda idiopática de la infancia
 - Hiperplasia de células NE / taquipnea persistente de la infancia

Aproximación a las neumopatías intersticiales pediátricas

- Clasificación propuesta recientemente
- Pacientes de < 2 años con biopsia pulmonar, 11 centros de Norte América, 187 casos (excluyen 22: total **165 casos**)
- Seguimiento en 86% casos; 30% mortalidad

Deutsch GH, Young LR, Deterling RR *et al.* Diffuse lung disease in young children. Application of a novel classification scheme. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1120-8.

- Casuística propia (Texas Children's Hospital) adoptando esta propuesta de clasificación
- **259 casos** (47 propios y 212 consulta)

Langston C y Dishop MK. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. Pediatr Dev Pathol 2009;12:421-37.

1. Enfermedades propias de la infancia n=99 / n=163*

1.1. Anomalías difusas del desarrollo pulmonar n=11 / n=11*

Displasia acinar n=0 / n=0*

Displasia alveolar congénita n=2 / n=2*

Displasia alvéolo-capilar con mala alineación de venas pulmonares n=9 / n=9*

1.2. Anomalías de crecimiento pulmonar - alveolarización deficiente n=46 / n=77*

Hipoplasia pulmonar n=7 / n=15*

Enfermedad neonatal crónica pulmonar n=20 / n=41*

relacionada con la prematuridad/displasia broncopulmonar / n=20*
en pacientes nacidos a término / n=21*

Relacionados con anomalías cromosómicas n=15 / n=4*

Síndrome de Down / n=3*

otras cromosomopatías / n=1*

Relacionadas con cardiopatías congénitas n=4 / n=11*

multifactoriales / n=4*

1.3. Trastornos específicos de etiología no definida n=24 / n=44*

Taquipnea persistente de la infancia -

hiperplasia de células neuroendocrinas n=18 / n=29*

Glucogenosis intersticial pulmonar -

neumonitis intersticial celular n=6 / n=15*

(6 aisladas, 9 asociadas a otra patología)

1.4. Enfermedades por defectos de la función del surfactante n=18 / n=31*

Mutaciones proteína B del surfactante n=0 / n=2*

Mutaciones proteína C del surfactante n=7 / n=6*

Mutaciones ABCA-3 n=6 / n=8*

Histología compatible con defectos del surfactante, sin mutación reconocida / n=2*

Proteinosis alveolar pulmonar n=2

Neumonitis crónica de la infancia n=1

Neumonitis intersticial descamativa n=1

Neumonitis intersticial no específica n=1

Otros estudios incompletos / de causa desconocida /n=13*

2. Otras enfermedades no propias de la infancia n=66 / n=76*

2.1. Patología pulmonar relacionada con enfermedades sistémicas n=6 / n=6*

Enfermedades del colágeno, vasculares o inmunes n=4 / n=2*

Enfermedades de depósito n=1 / n=1*

Sarcoidosis n=0

Histiocitosis de células de Langerhans n=0 / n=2*

Enfermedades neoplásicas infiltrativas n=0 / n=1*

2.2. Enfermedades pulmonares en huéspedes inmunocompetentes n=23 / n=42*

Procesos infecciosos / postinfecciosos n=17 / n=26*

Procesos relacionados con agentes ambientales

 Neumonitis por hipersensibilidad n=2

 Inhalación de tóxicos n=0

Síndromes de aspiración n=3 / n=3*

Neumonía eosinofílica n=1 / n=7*

Neumonía intersticial no específica /n=5*

Bronquiolitis folicular /n=1*

2.3. Enfermedades pulmonares en huéspedes inmunocomprometidos n=28 / n=13*

Infecciones oportunistas n=20 / n=12*

Patología relacionada con actuaciones terapéuticas n=3 / n=1*

Patología relacionada con trasplante y rechazo n=0

Histiocitosis de células de Langerhans n=0

Daño alveolar difuso, de etiología desconocida n=5

2.4. Desórdenes que simulan patología pulmonar intersticial n=9 / n=15*

Vasculopatía hipertensiva arterial n=8 / n=2*

Cambios congestivos relacionados con disfunción cardíaca n=1 / n=6*

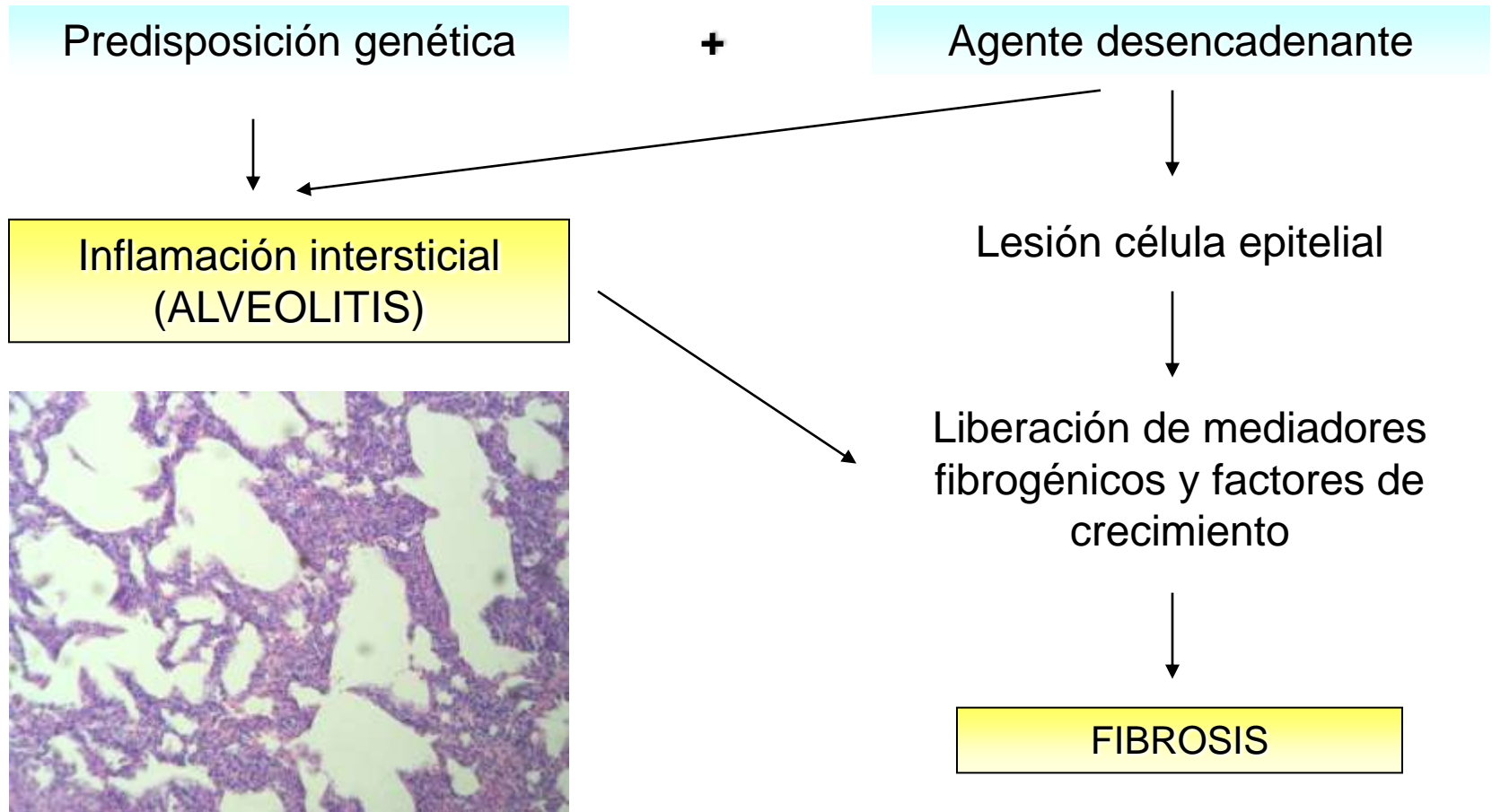
Enfermedad veno-oclusiva n=0

Desórdenes linfáticos n=0 / n=7*

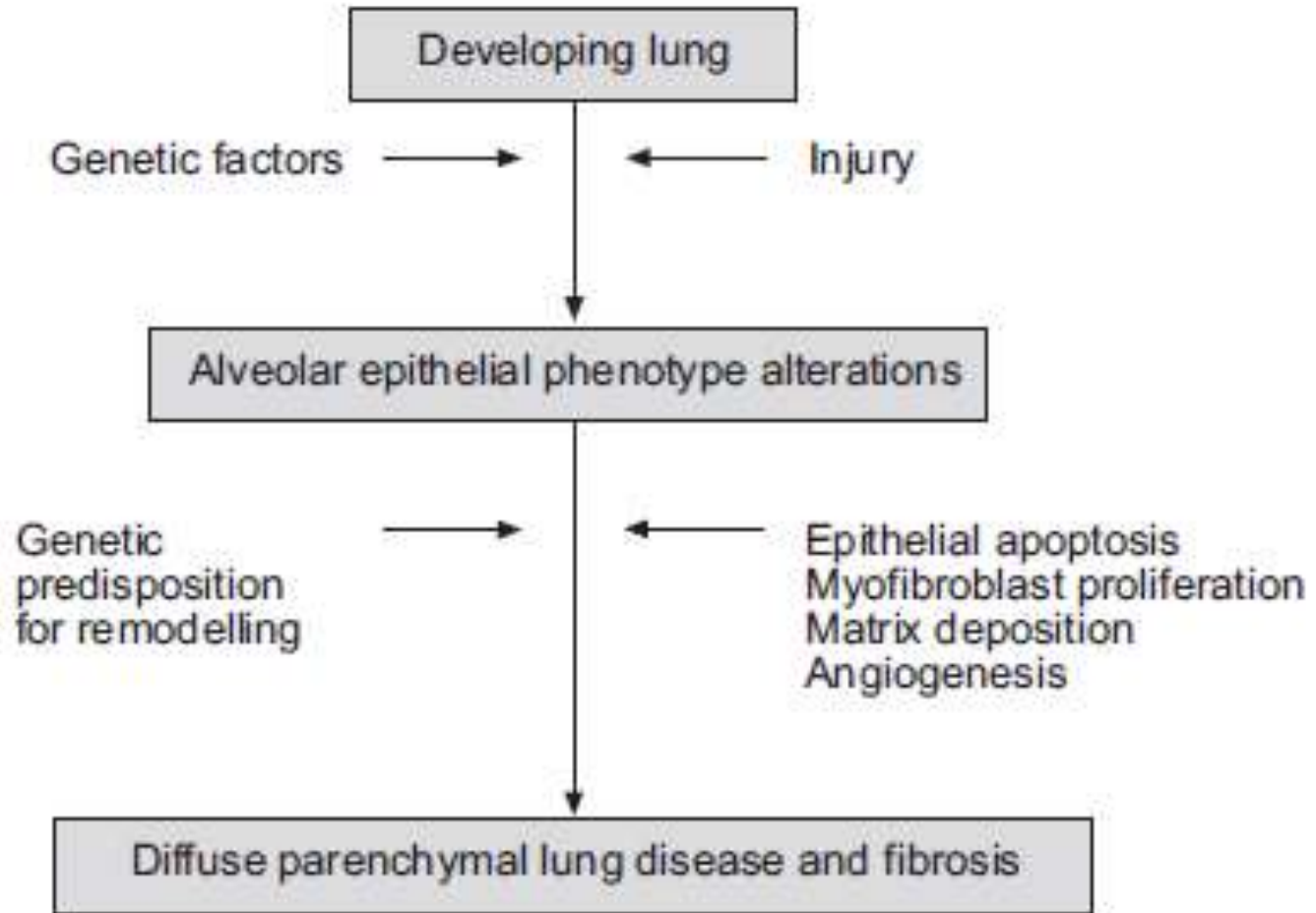
3. No clasificadas / n=20*

Esta clasificación da cabida a la mayoría de casos de enfermedad pulmonar pediátrica
No acuerdo internacional (aún) sobre la adopción de esta clasificación (u otra)

Enfermedades pulmonares intersticiales



Enfermedades pulmonares intersticiales



Clement A, Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. Eur Respir J 2008;31:658-66.

Aproximación al diagnóstico

¿Qué debo saber?

- conocimientos del desarrollo pulmonar. ¿Cómo es un pulmón en el RN? ¿Y en un prematuro de 28 semanas? ¿Y en un niño de 6 meses?
- datos clínicos:
 - ¿semana gestacional al nacer? a término, prematuro, gran prematuro
 - ¿momento de presentación clínica? inmediata, período ventana...
 - ¿clínica? insuficiencia respiratoria, taquipnea, hipoxemia, HTP...
 - ¿hechos concurrentes/desencadenantes?: infección, anomalía congénita asociada, inmunodeficiencia
 - ¿tratamientos recibidos? administración de oxígeno, ventilación mecánica, surfactante, maduración pulmonar prenatal
 - ¿historia familiar?

Aproximación al diagnóstico

¿Qué debo saber?

- resultado de exploraciones complementarias: Rx, TC-HR
- resultado de cultivos microbiológicos, estudios serológicos
- localización de la biopsia, ¿corresponde a una lesión focal? ¿es un proceso difuso?

¿Qué debo que hacer?

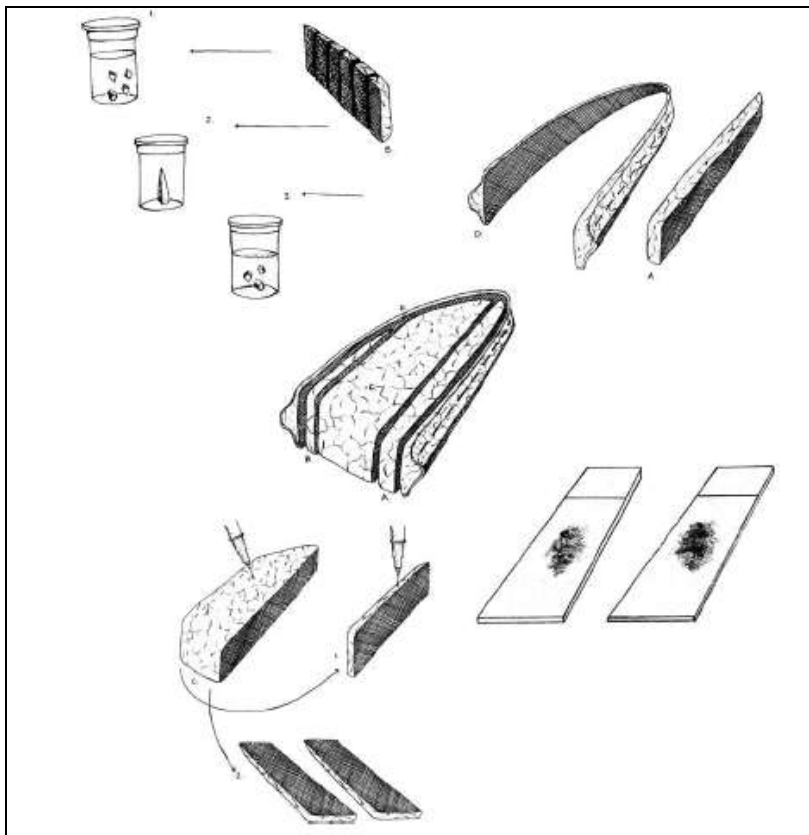
- hablar con el clínico (pediatra, neonatólogo, neumólogo... radiólogo): impresión diagnóstica, interpretación de pruebas diagnósticas, datos de la evolución que pueden ser útiles...

¿Qué hago con la biopsia?

Manejo de las muestras

Langston C, *et al.* A protocol for the handling of tissue obtained by operative lung biopsy: recommendations of the chILD Pathology Co-operative Group.

Pediatr Dev Pathol 2006;9:173-180.

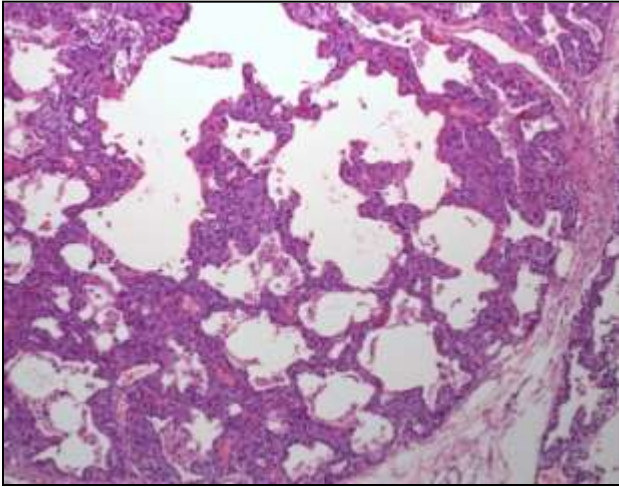


Muestra en fresco:
cultivos microbiológicos y virales
reservar material congelado
fijar en glutaraldehído para ME
realizar improntas citológicas

Reexpandir mediante inyección de formol
inclusión en parafina

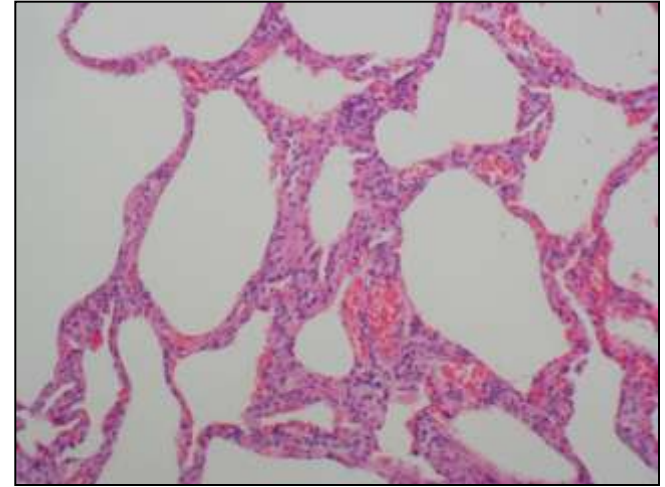
Tinciones habituales: HE, tricrómico de Masson
y fibras elásticas
PAS y PAS-diestasa
tinciones especiales para microorganismos
actina de músculo liso y CD31 o CD34
proteínas del surfactante A, B, C, pro-B, pro-C

Aproximación al diagnóstico

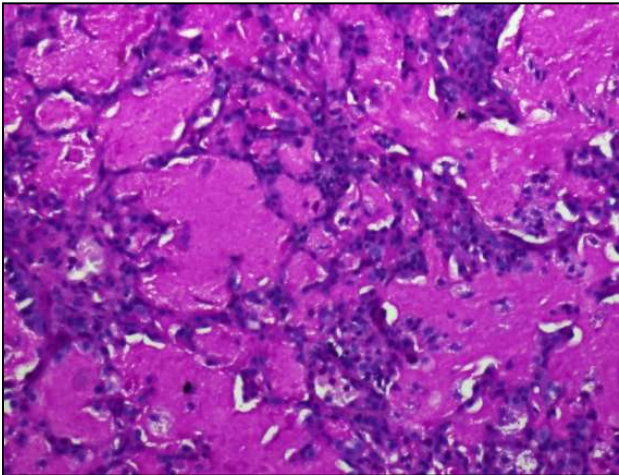


Patrón de pulmón inmaduro/displásico

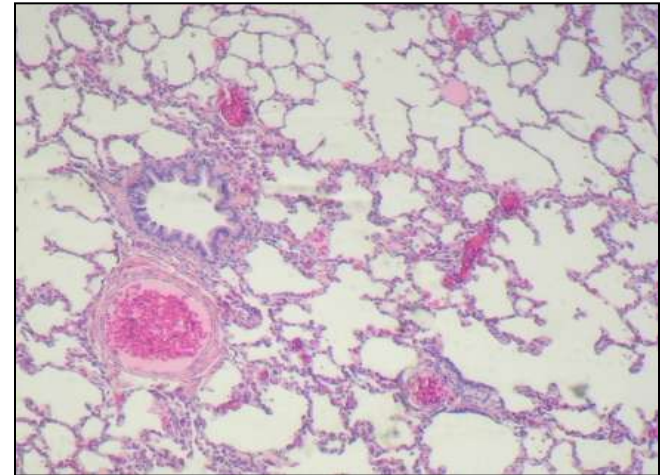
¿qué veo?



Patrón de engrosamiento septal

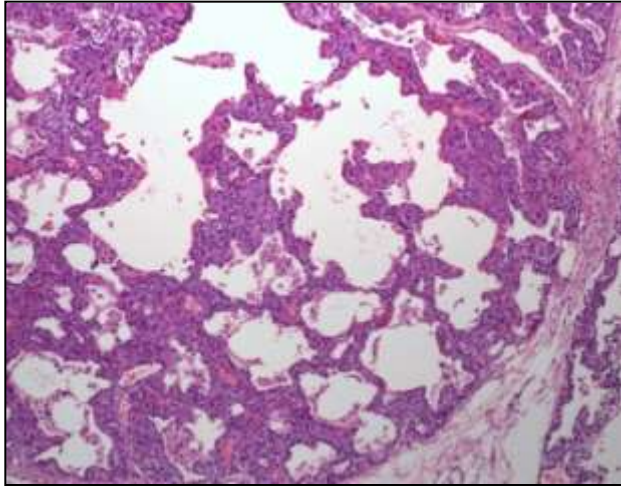


Patrón de ocupación alveolar



Patrón de “pulmón normal”

Aproximación al diagnóstico. Patrón 1



Patrón de pulmón inmaduro / displásico

Simplificación alveolar, engrosamiento septal

- > **anomalías difusas del desarrollo pulmonar**
- > **anomalías de crecimiento pulmonar**

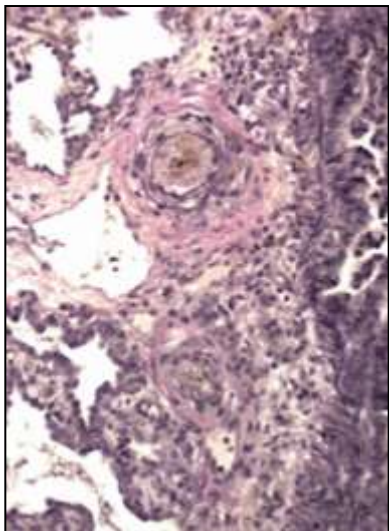
¿cómo están los vasos?

¿hay signos de vasculopatía obstructiva?

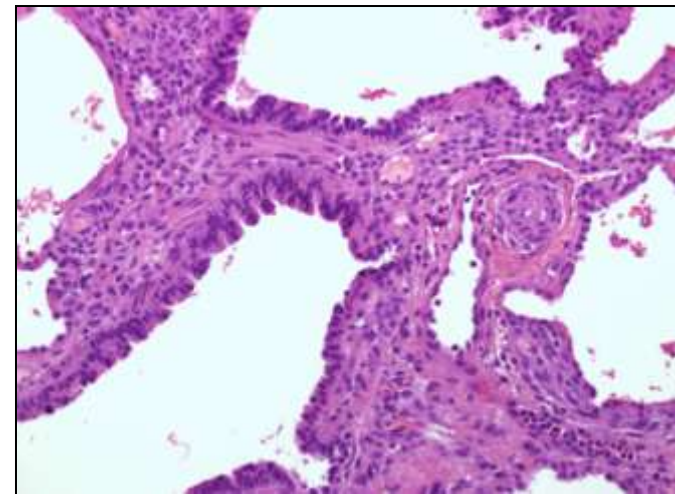
¿localización de las venas?

densidad y localización de los capilares alveolares

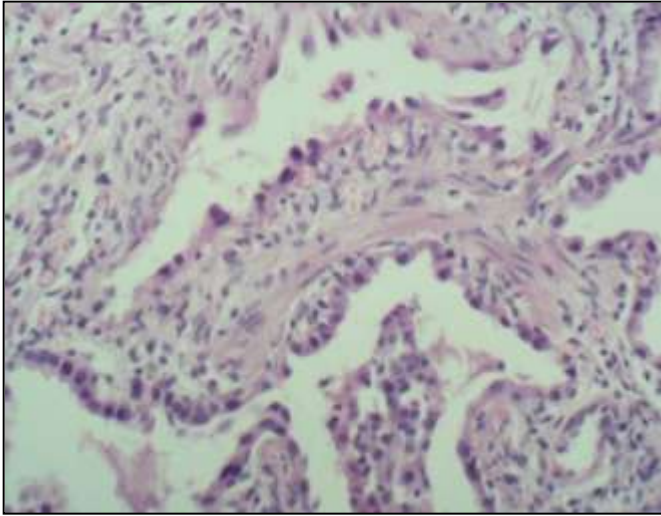
tipo de revestimiento alveolar



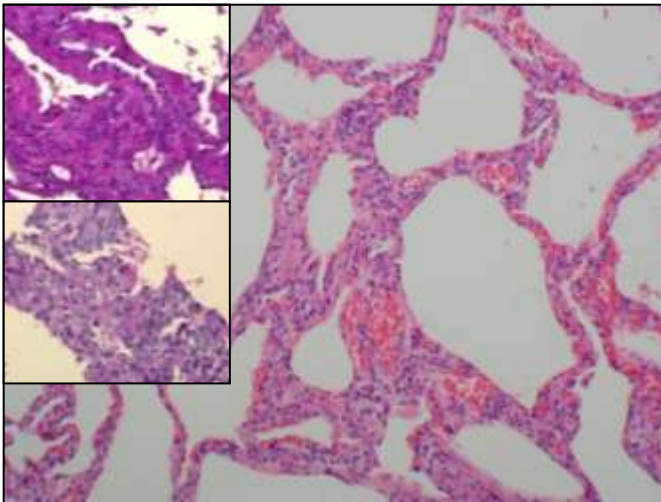
- CD31
- CD34
- D2-40
- actina
- CK



Aproximación al diagnóstico. Patrón 2



Patrón de engrosamiento septal



¿fibrosis septal? ¿hiperplasia de neumocitos tipo 2?

→ **patrón de neumonitis crónica de la infancia**

¿déficit de proteínas del surfactante?

- estudio inmunohistoquímico prot. surfactante
- ME
- estudio genético

→ **déficit de proteína C del surfactante o déficit ABCA3**

¿no hiperplasia de neumocitos 2 significativa?

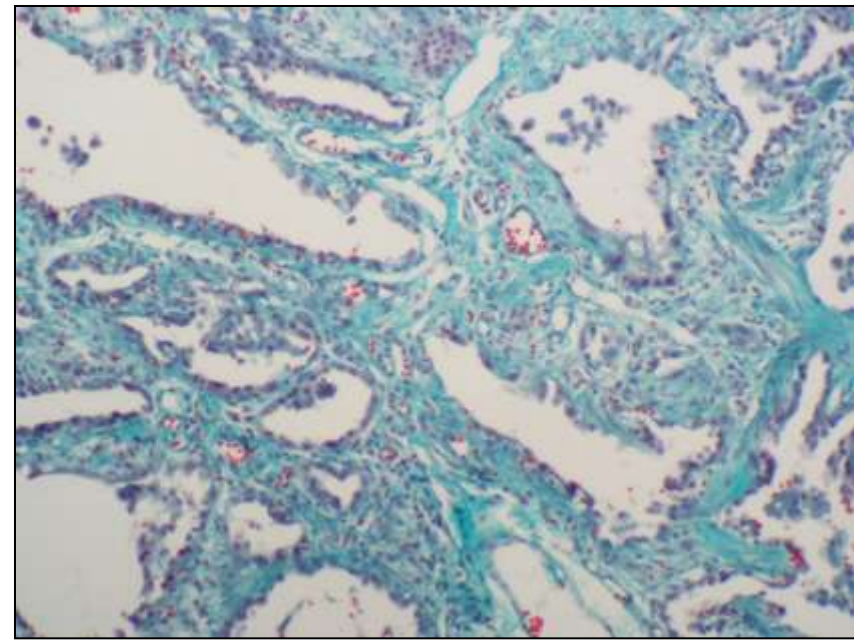
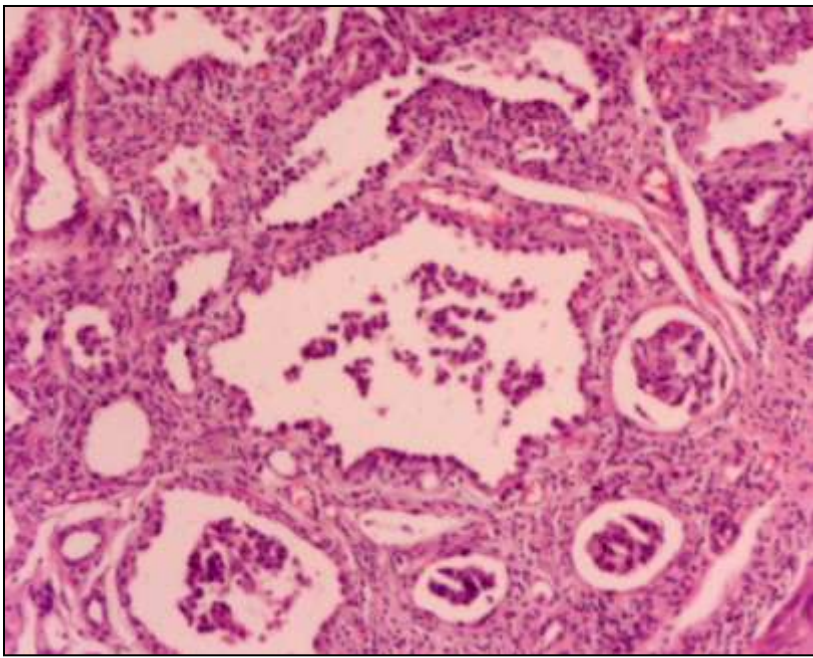
¿células “claras” mesenquimales, PAS positivas?

- PAS
- PAS-diestasa
- ME

→ **glucogenosis pulmonar intersticial/ neumonitis intersticial celular**

¿fibrosis leve, homogénea, sin hiperplasia de neumocitos 2 significativa, ± inflamación?

→ **neumonía intersticial no específica**

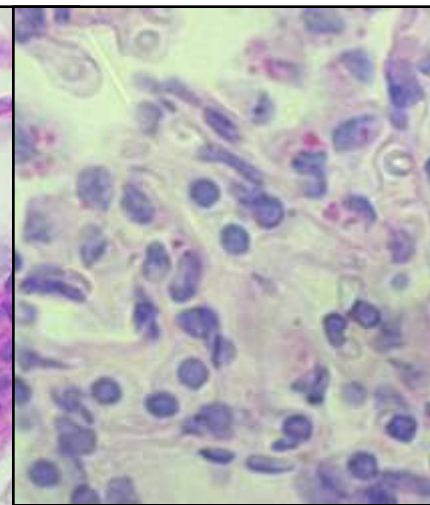
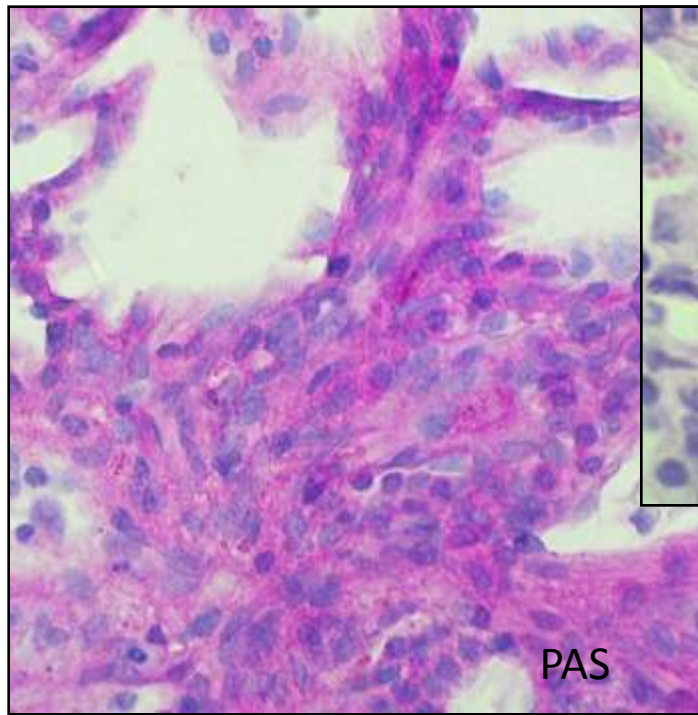
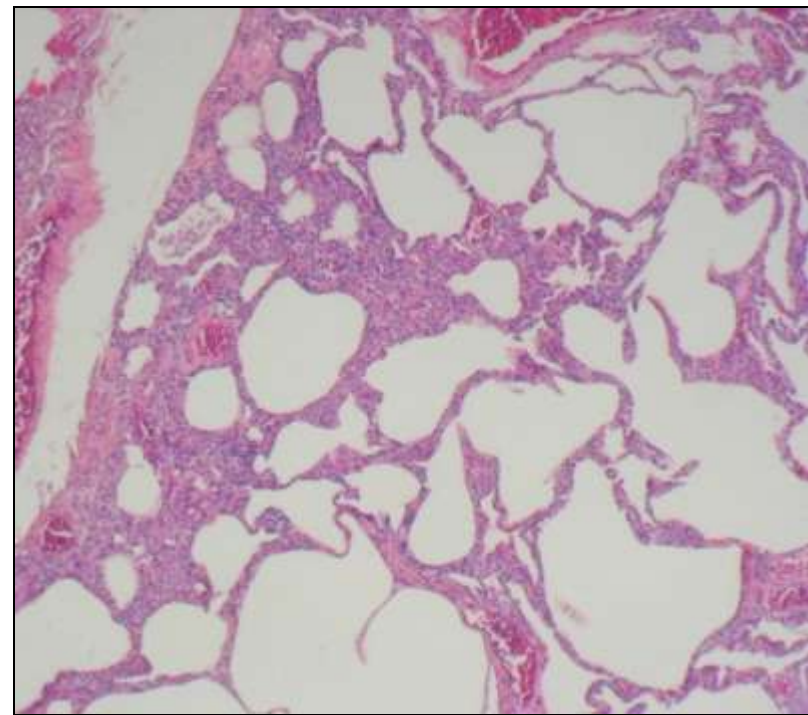


Engrosamiento septal con fibrosis e hiperplasia de neumocitos 2. Exudado alveolar con macrófagos y material granular



Neumonitis crónica de la infancia:
pensar en déficit de
proteína C, déficit de
ABCA3 o forma “idiopática”

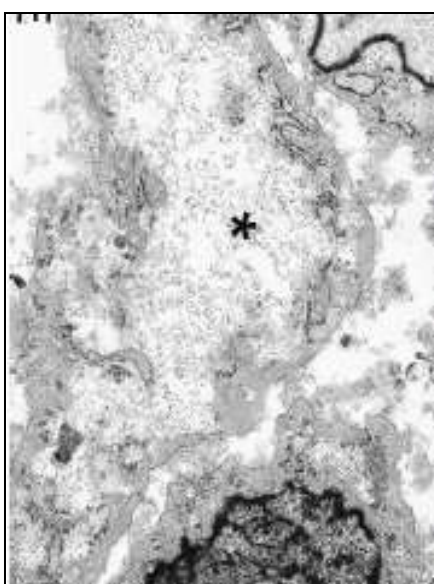
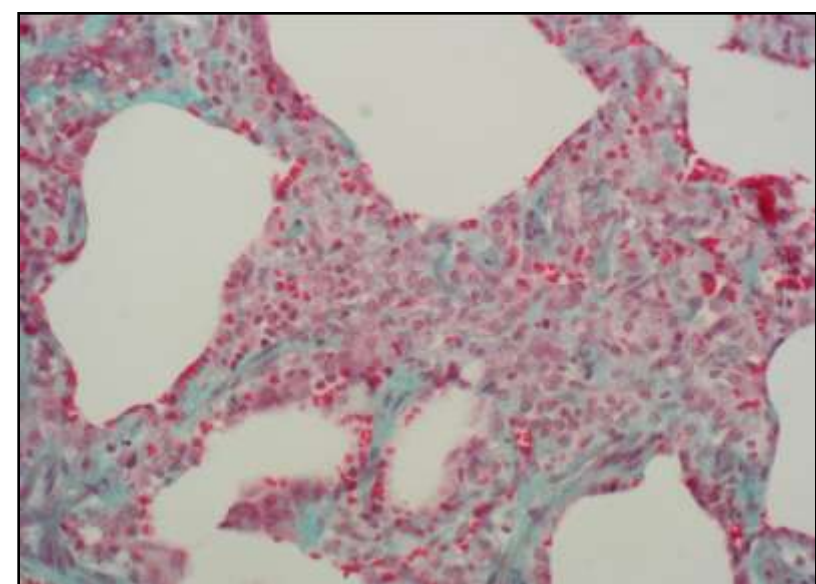
Def C: IHQ SP-proC puede estar ↓
ME: cuerpos lamelares normales



PAS d

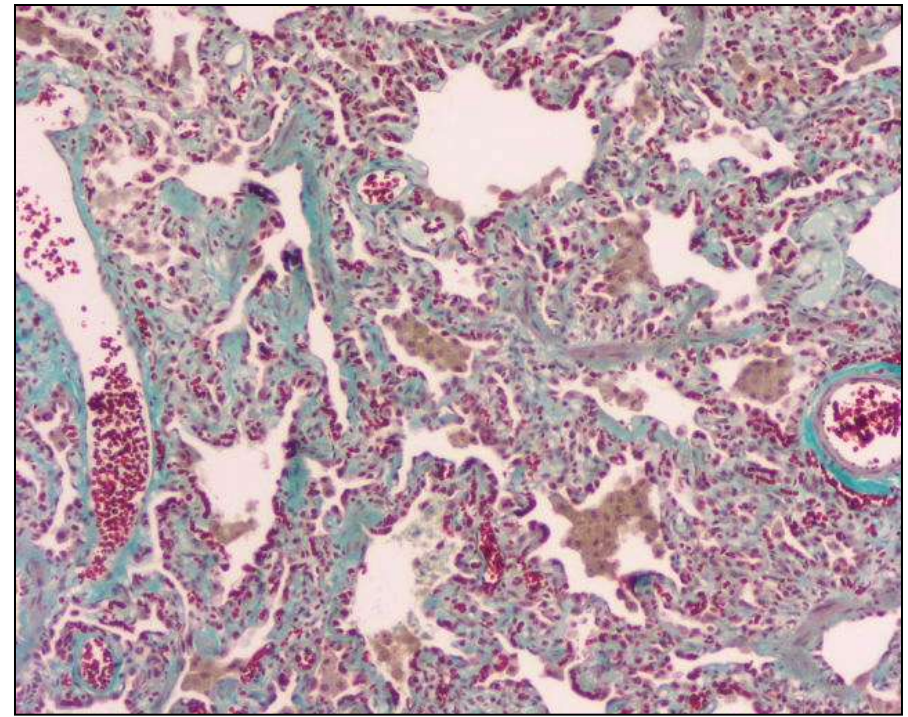
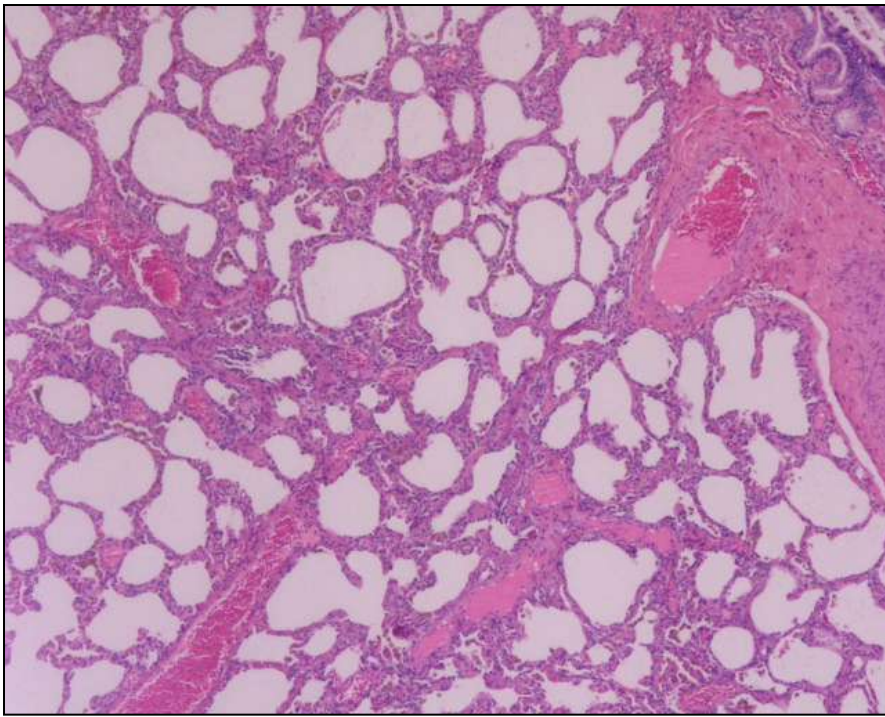
PAS

Engrosamiento septal sin fibrosis, ni hiperplasia de neumocitos 2. Células mesenquimales ± PAS+



Neumonitis intersticial celular / glucogenosis pulmonar infantil

Ver si es patología “aislada” o acompaña otra patología

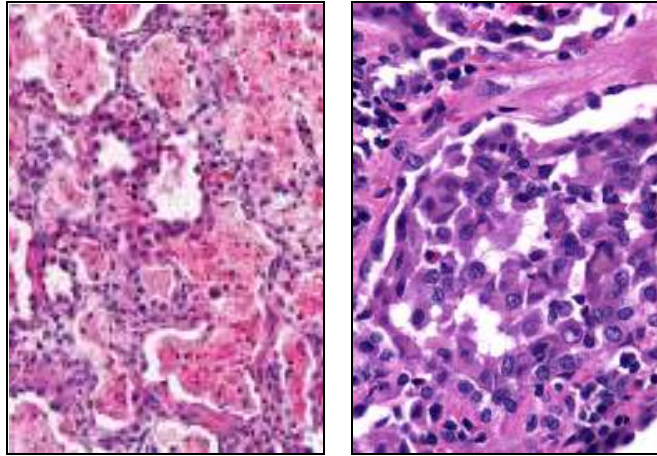


Ausencia de patrón específico, afectación uniforme, grado variable de fibrosis intersticial

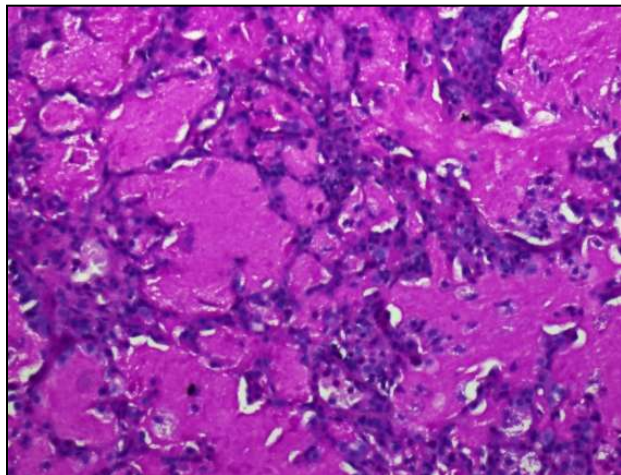
Neumonía intersticial no específica

Ha sido descrita en déficit de proteína C del surfactante (raro)

Aproximación al diagnóstico. Patrón 3



Patrón de ocupación alveolar



Características de la ocupación alveolar:
¿células? ¿macrófagos alveolares?

—> **neumonitis intersticial descamativa**

¿material proteináceo?

¿con hiperplasia de neumocitos 2 y engrosamiento septal?

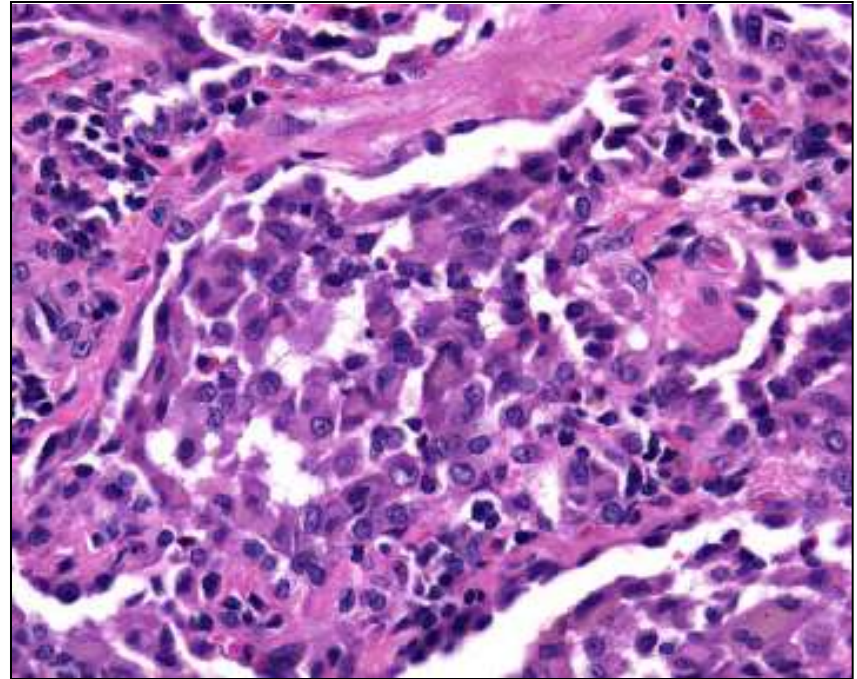
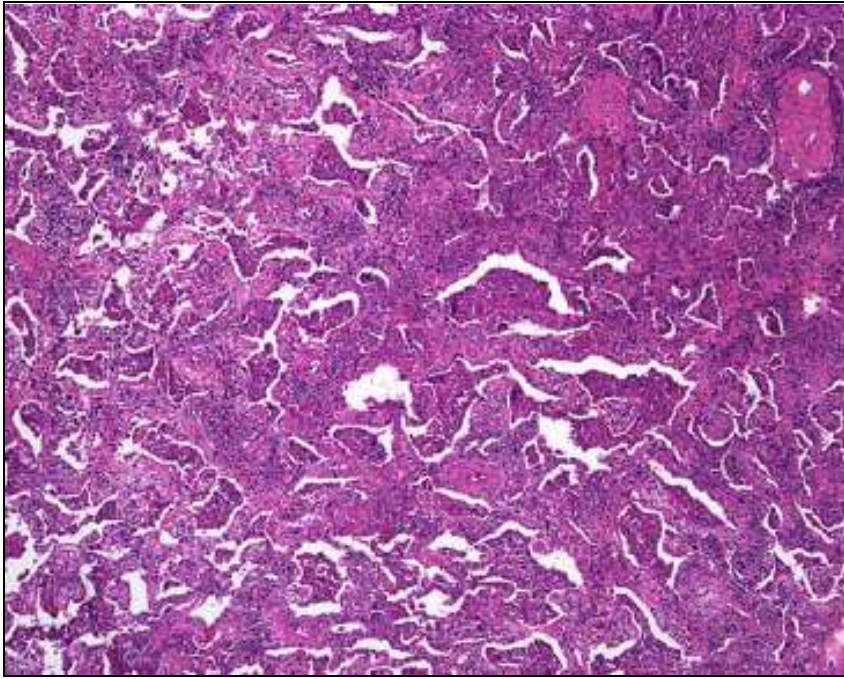
—> **patrón de proteinosis pulmonar congénita**

- estudio inmunohistoquímico prot. surfactante
- ME
- estudio genético

—> **déficit de proteína B del surfactante, déficit ABCA3, (def. proteína C)**

¿niño mayor, sin hiperplasia de neumocitos ni engrosamiento septal?

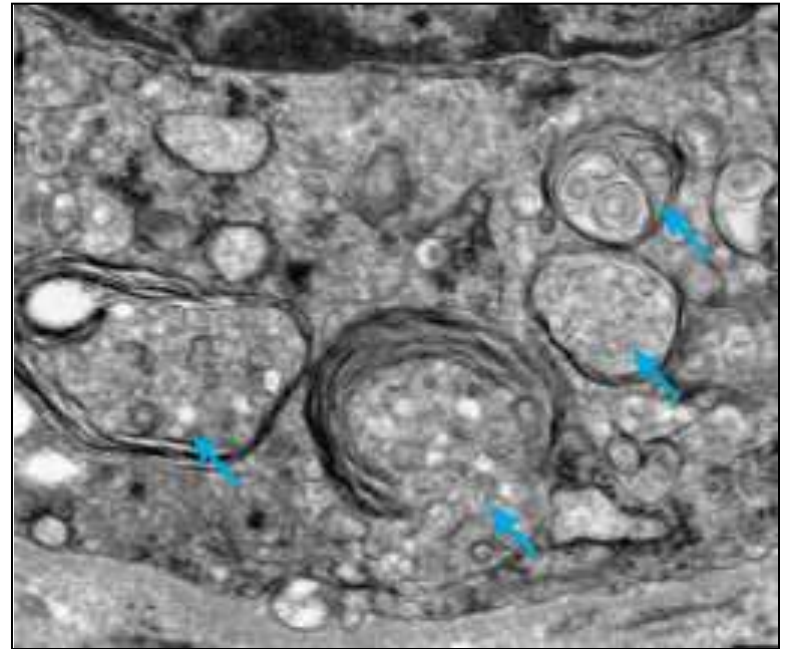
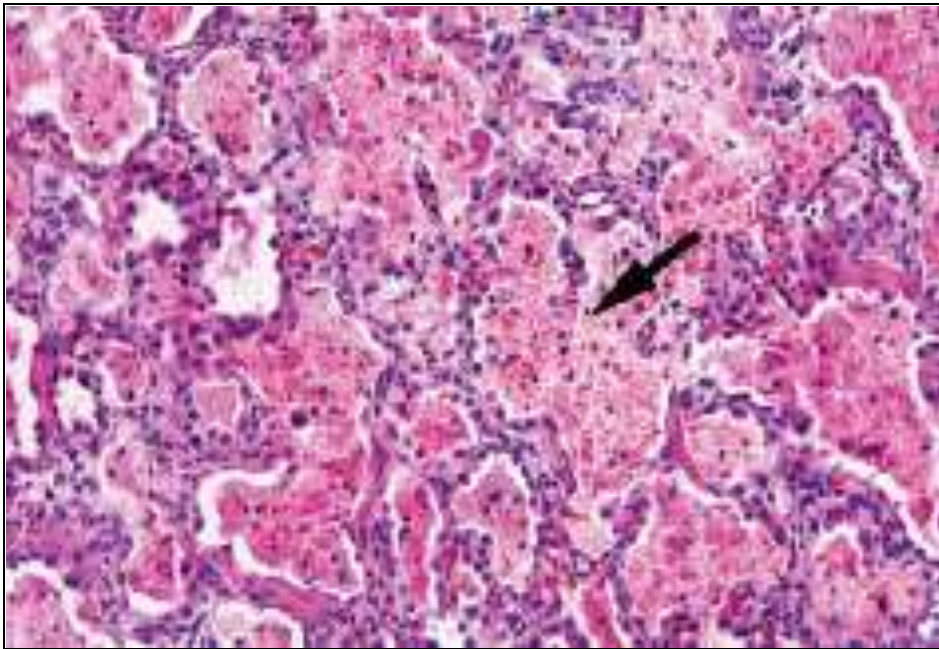
—> **patrón de proteinosis pulmonar, disfunción GM-CSF**



Engrosamiento septal, hiperplasia de neumocitos 2 y ocupación del espacio alveolar por macrófagos. Puede haber componente inflamatorio septal leve

Neumonitis intersticial descamativa

En niños pequeños, ha sido descrita en todos los tipos de déficit de proteína del surfactante (raro)



Ocupación alveolar por material proteináceo granular, con discreto engrosamiento septal e hiperplasia de neumocitos 2

Proteinosis alveolar “congénita”

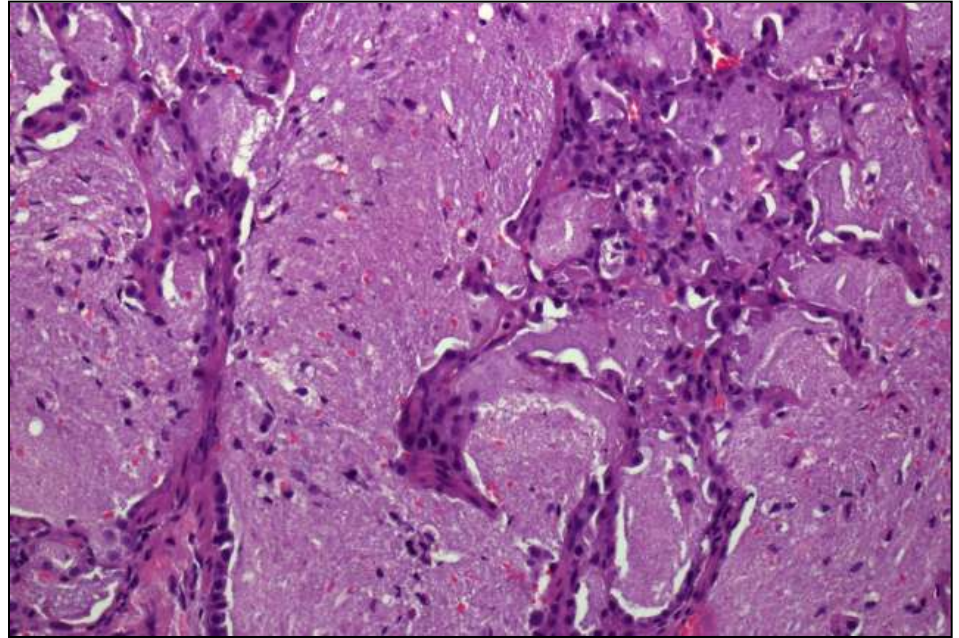
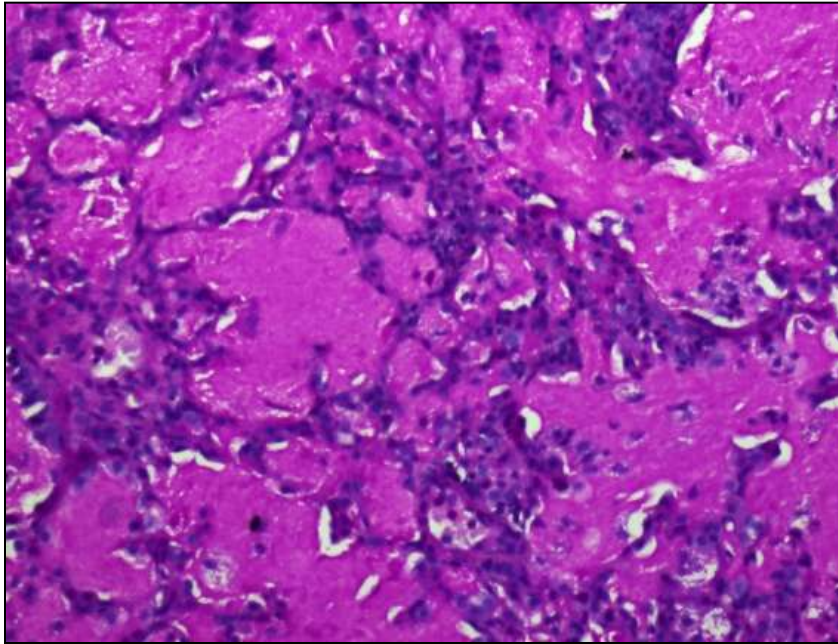
Especialmente déficit de proteína B del surfactante y déficit de ABCA3. También casos descritos en déficit de proteína C (raro)

Def B: IHQ no SP-B, ↑ SP-A, ↑ SP-C

ME: cuerpos multivesiculares, no cuerpos lamelares normales

Def ABCA3: IHQ SP-B y SP-C norm.

ME: cuerpos lamelares pequeños con inclusiones electrondensas excéntricas



Ocupación alveolar por material proteináceo más homogéneo y acelular, sin engrosamiento septal significativo ni hiperplasia de neumocitos 2

Proteinosis alveolar

Pensar en déficit de función de GM-CSF

En niños algo mayores, mismo patrón histológico que en adultos.

¿Primaria? ¿secundaria?

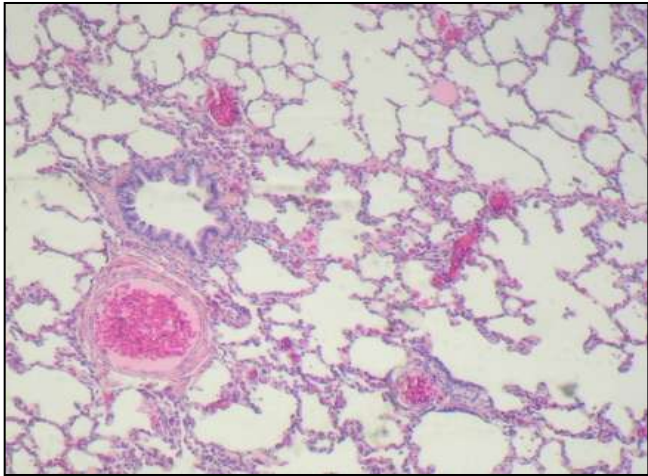
Puede asociarse a inmnodeficiencias.

Table 1. Comparison of the genetic surfactant disorders

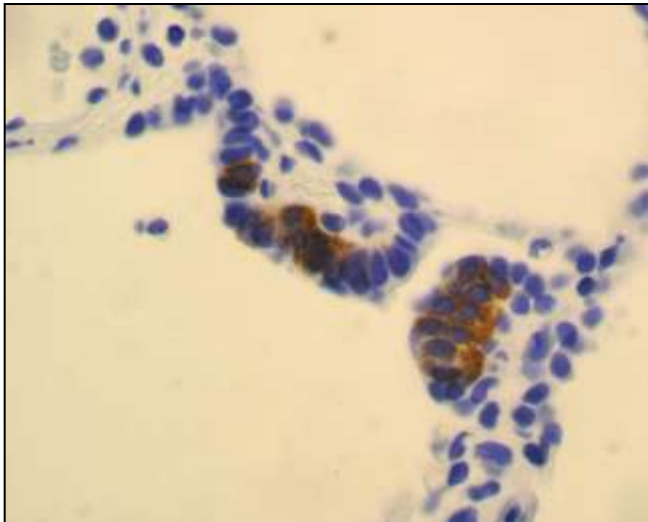
	<i>SFTPB</i>	<i>SFTPC</i>	<i>ABCA3</i>
Protein	SP-B	SP-C	ABCA3
Inheritance	Autosomal recessive	Autosomal dominant or sporadic	Autosomal recessive
Mechanism	Loss of function	Dominant negative or toxic gain of function	Loss of function
Age of onset	Neonatal	Infancy to adult	Neonatal > childhood
Clinical syndrome	RDS	ILD >> RDS	RDS or ILD
Outcome	Fatal without transplant	Variable	Severe variable
Histopathology	PAP, DIP	CPI, PAP, DIP, NSIP, UIP	PAP, DIP, NSIP, UIP
Lamellar bodies (EM)	Abnormal	Variable	Variable
Dominant phenotype	Large MVBs	Normal	Small, dense LBs
Immunohistochemistry			
SP-B	Absent	Present	Variable
proSP-B	Variable	Present	Present
proSP-C	Mutation dependent		
	Present	Variable	Present
	+ Type II cells	+ Type II cells only	+ Type II cells only
	+ Alveolar lumen		
SP-A	Present	Present	Present
SP-D	Present	Present	Present

SP-B indicates surfactant protein B; SP-A, surfactant protein A; RDS, respiratory distress syndrome; ILD, interstitial lung disease; PAP, pulmonary alveolar proteinosis; DIP, desquamative interstitial pneumonitis; CPI, chronic pneumonitis of infancy; NSIP, nonspecific interstitial pneumonitis; UIP, usual interstitial pneumonitis; EM, electron microscopy; MVB, multivesicular body; LB, lamellar body; pro, proprotein; SP-D, surfactant protein D; >, greater than.

Aproximación al diagnóstico. Patrón 4



Patrón de “pulmón normal”



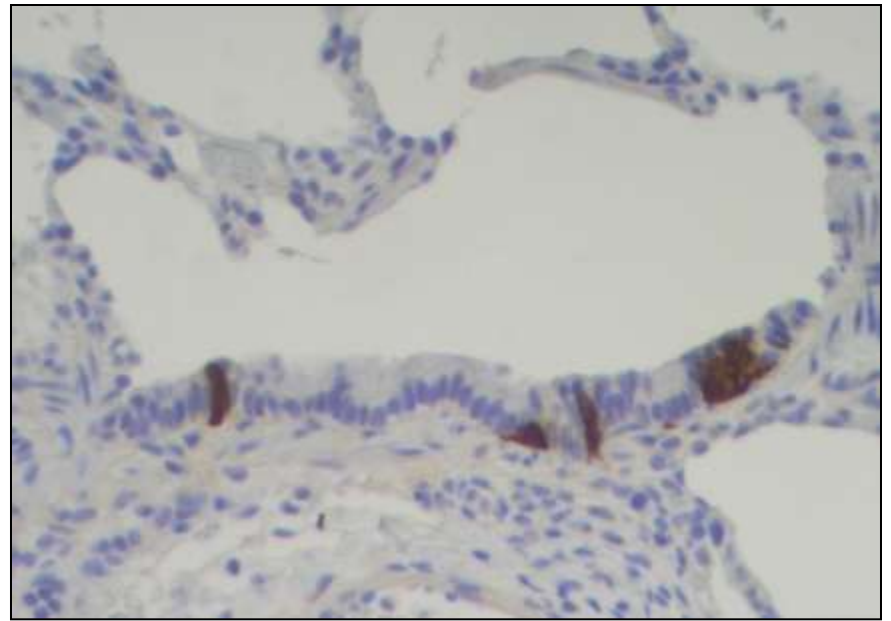
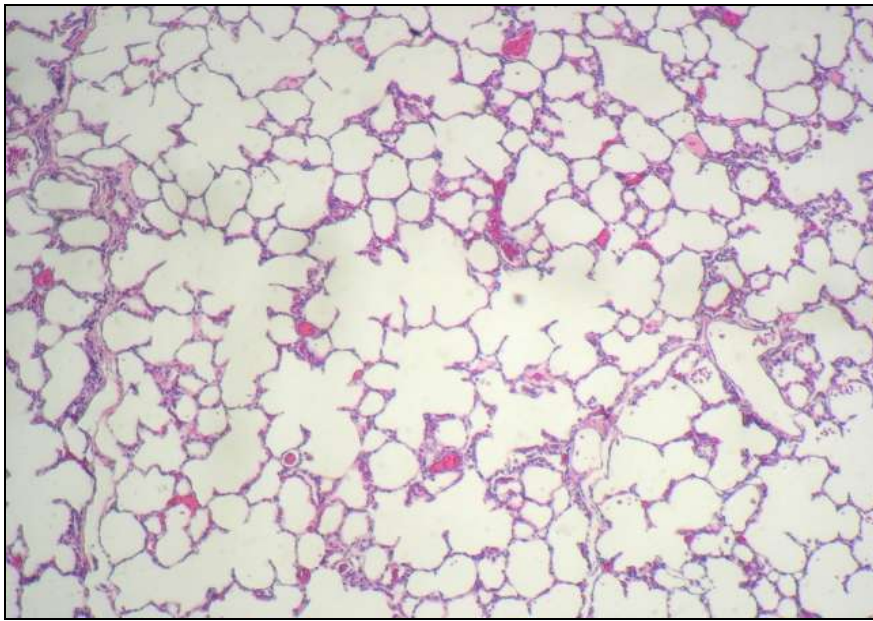
¿la biopsia es representativa de lesión?

¿es una lesión focal o patología difusa?

¿la clínica y la radiología es concordante con taquipnea persistente de la infancia?

- bombesina
- serotonina
- (sinaptofisina)
- (cromogranina A)

→ **hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia**



Pulmón “normal” o únicamente con focos de inflamación y/o fibrosis peribronquiolar. Aumento de células neuroendocrinas (intraepiteliales y cuerpos neuroendocrinos) mediante estudio IHQ, en contexto clínico apropiado

Hiperplasia de células neuroendocrinas / taquipnea persistente de la infancia

¿Cómo sabemos si están aumentadas estas células?

¡Comparación con casos control!

Cuantificación y comparación con la literatura

Neumopatías intersticiales en niños

- Prácticamente todas las formas de neumopatías intersticiales pediátricas (excluyendo los desórdenes difusos de desarrollo) presentan una combinación, en cantidad variable, de las siguientes imágenes:
 - Material intraalveolar tipo proteinosis
 - Macrófagos intraalveolares
 - Inflamación / engrosamiento intersticial
 - Hiperplasia de neumocitos tipo 2
 - Fibrosis intersticial
 - (Inflamación peribronquiolar)
- Distintos patrones reconocibles
- Enfermedades propias de la infancia en niños < 2 a
- Algunas formas de enfermedad de adultos no se observan en niños

Neumonías intersticiales idiopáticas. Clasificación en adultos ATS - ERS

- Neumonía intersticial usual
(fibrosis pulmonar idiopática /alveolitis fibrosante) Probablemente no existente en niños (adolescente déficit ABCA-3)
- Bronquiolitis respiratoria Probablemente no existente en niños
- Neumonía intersticial descamativa
- Neumonía intersticial no específica
- Neumonía organizativa criptogenética (BONO)
- Neumonía intersticial linfoide
- Daño alveolar difuso
(neumonía intersticial aguda – Hamman Rich) Probablemente no existente en niños

Neumonías intersticiales idiopáticas. Clasificación en adultos ATS - ERS

- Neumonía intersticial usual
(fibrosis pulmonar idiopática /alveolitis fibrosante)
- Bronquiolitis respiratoria
- Neumonía intersticial descamativa
- Neumonía intersticial no específica
- Neumonía organizativa criptogénica (BONO)
- Neumonía intersticial linfoide
- Daño alveolar difuso
(neumonía intersticial aguda – Hamman Rich)

Niños mayores

Neumonías intersticiales idiopáticas. Clasificación en adultos ATS - ERS

- Neumonía intersticial usual
(fibrosis pulmonar idiopática /alveolitis fibrosante)
- Bronquiolitis respiratoria
- Neumonía intersticial descamativa
- Neumonía intersticial no específica
- Neumonía organizativa criptogénica (BONO)
- Neumonía intersticial linfoide
- Daño alveolar difuso
(neumonía intersticial aguda – Hamman Rich)

Neumonías intersticiales idiopáticas infantiles

- Asociadas a déficits de proteínas de surfactante
- “Idiopáticas”

- Patrón de proteinosis alveolar
- Neumonitis crónica de la infancia
- Neumonía intersticial descamativa
- Neumonía intersticial no específica

- Trastornos específicos de la infancia de etiología no establecida

- Glucogenosis pulmonar infantil / NIC
- Hiperplasia de células neuroendocrinas

Katzenstein AA, *et al*. Am J Surg Pathol 1995;19:439-47
Deutsch GH, *et al*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1120-8.
Wert S, *et al*. Pediatr Dev Pathol 2009;12:253-74.
Whitsett JA, *et al*. Annu Rev Med 2010;61:105–19.



Curso corto

**AVANCES EN PATOLOGÍA
PULMONAR PEDIÁTRICA**

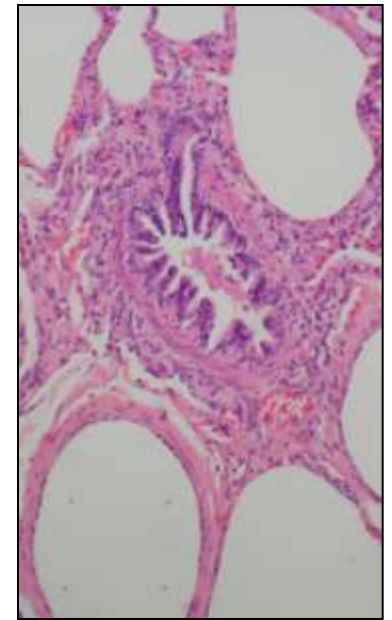
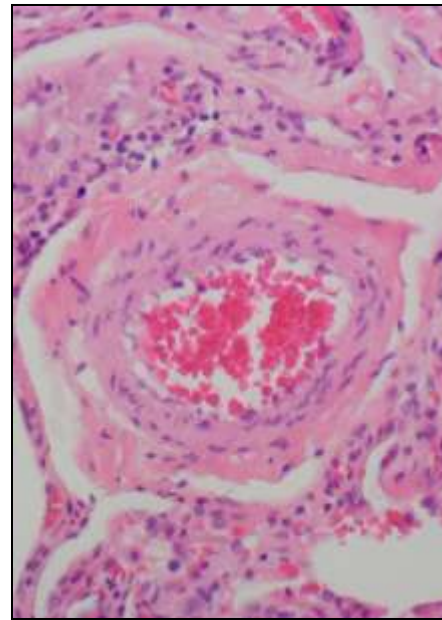
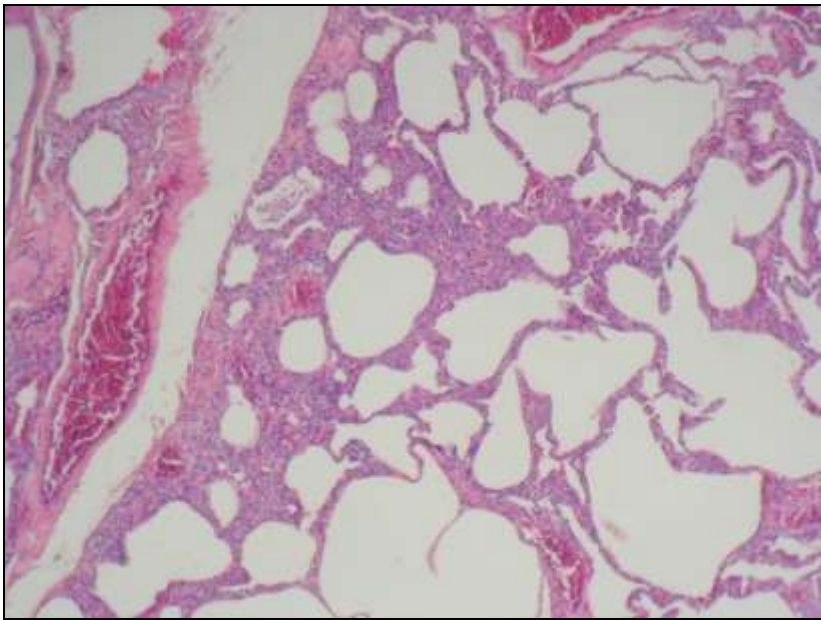
¡Muchas gracias!

Enfermedades propias de la infancia

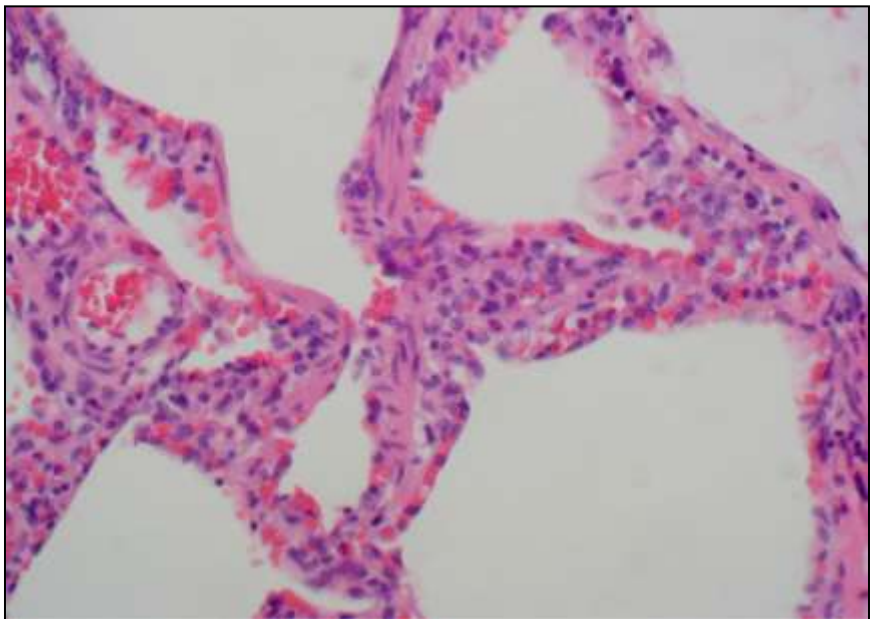
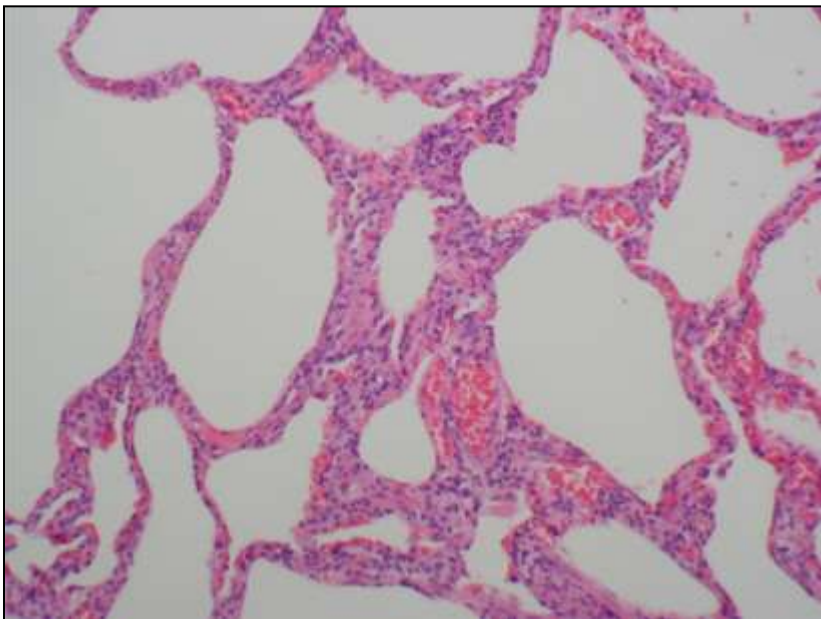
Trastornos específicos de la infancia, de etiología no definida

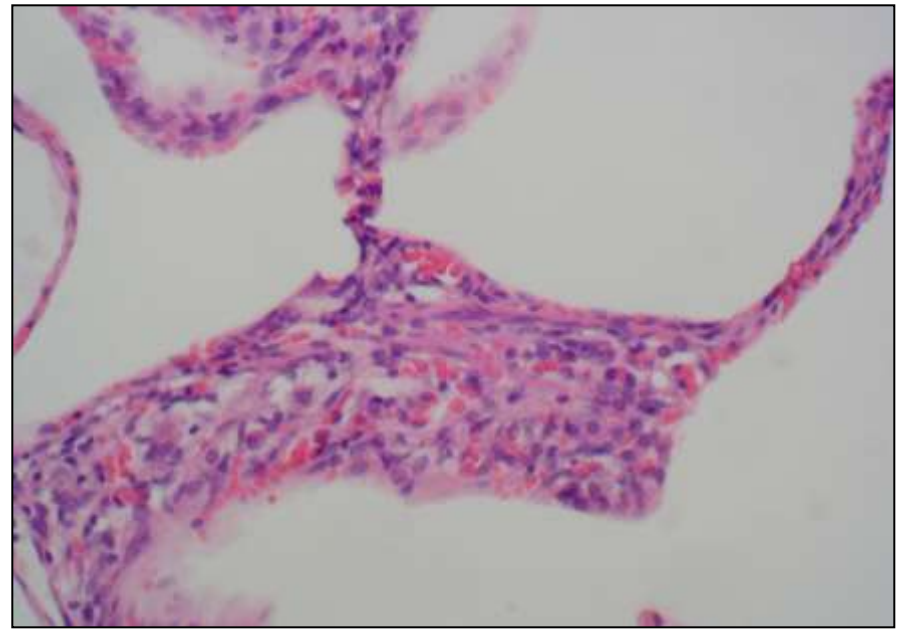
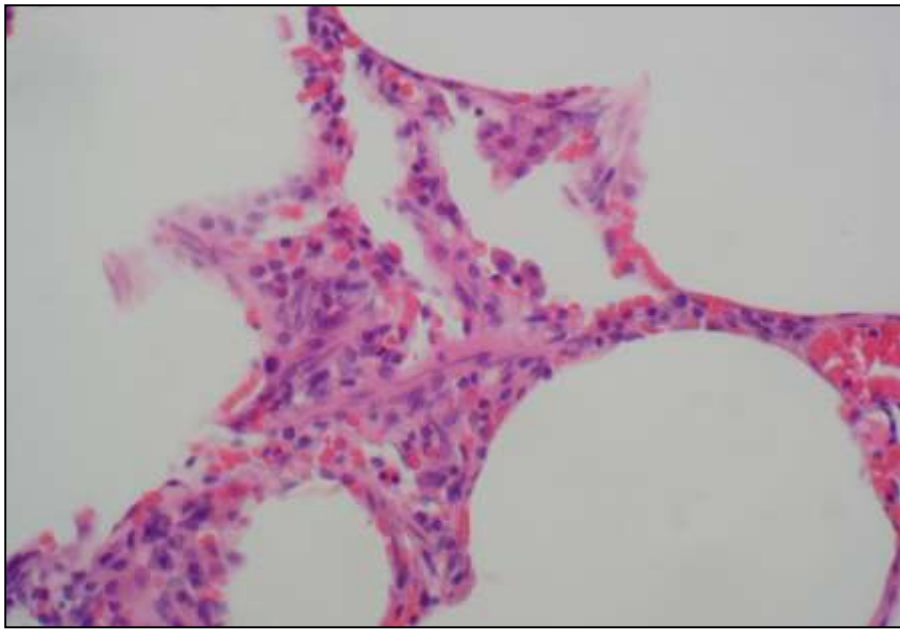
Glucogenosis intersticial pulmonar/neumonitis intersticial celular

- Presentación en primer mes de vida (no en >10 meses de edad):
 - Taquipnea
 - Hipoxemia
- Rx: infiltrados intersticiales difusos, finos e hiperinsuflación pulmonar
- Cultivos microbiológicos negativos
- Curso clínico favorable
- AP:
 - Afectación uniforme
 - Engrosamiento intersticial a expensas de células inmaduras fusiformes, ricas en glucógeno citoplasmático
 - Ausencia de hiperplasia significativa de neumocitos tipo 2
 - Ausencia de componente intraalveolar (celular o proteináceo)
 - Ausencia de fibrosis
 - Vía aérea y vasos normales

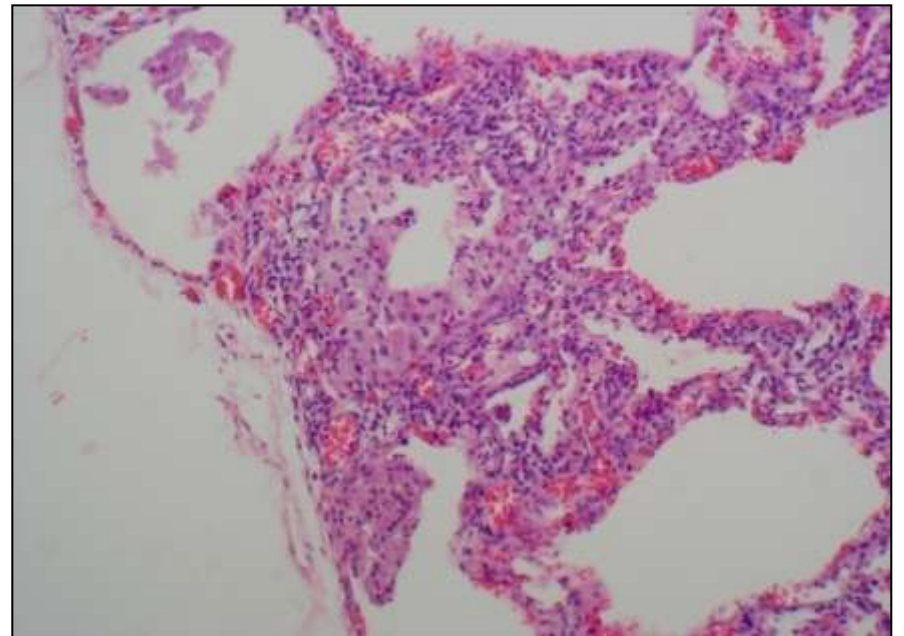
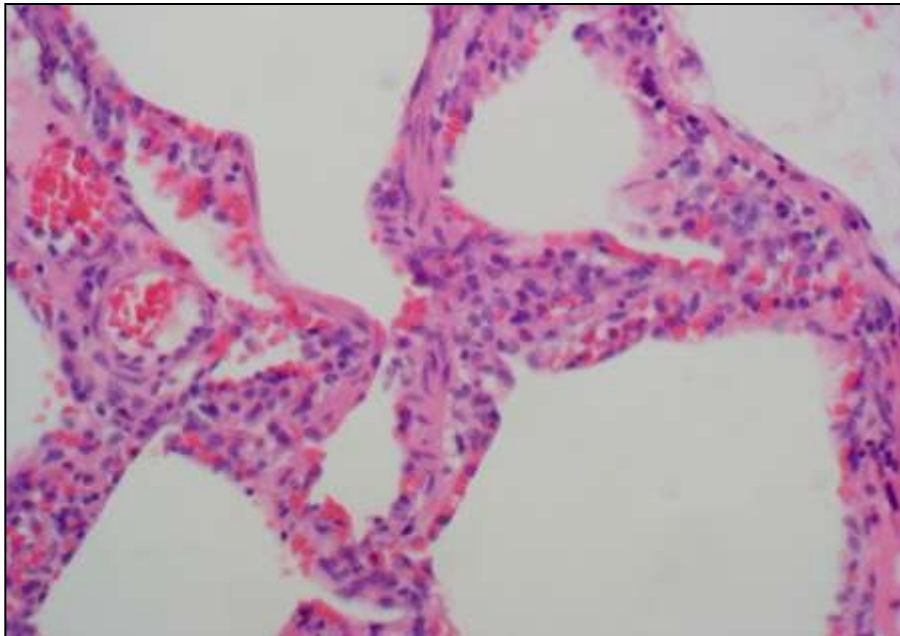


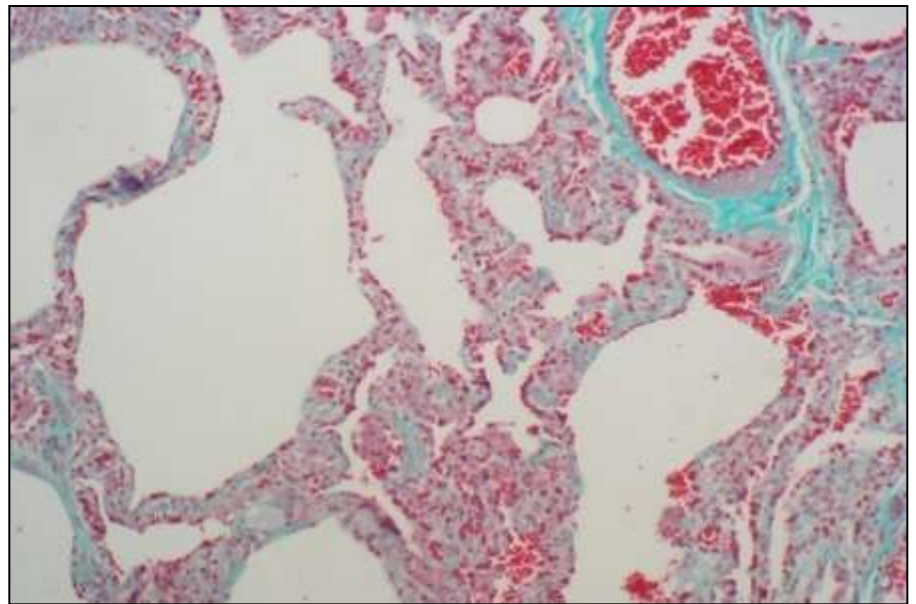
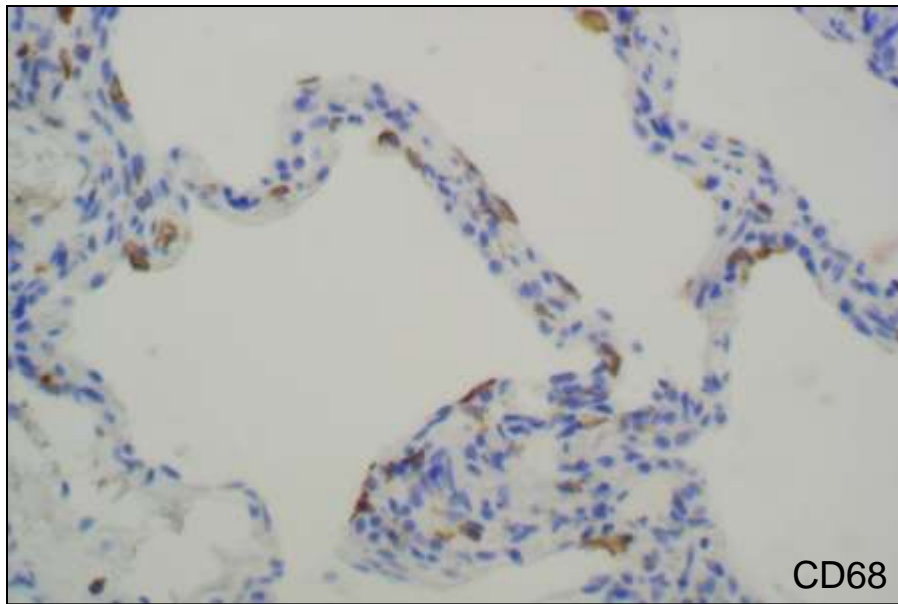
Engrosamiento de los septos interalveolares, sin afectación del espacio aéreo, vasos ni via aérea



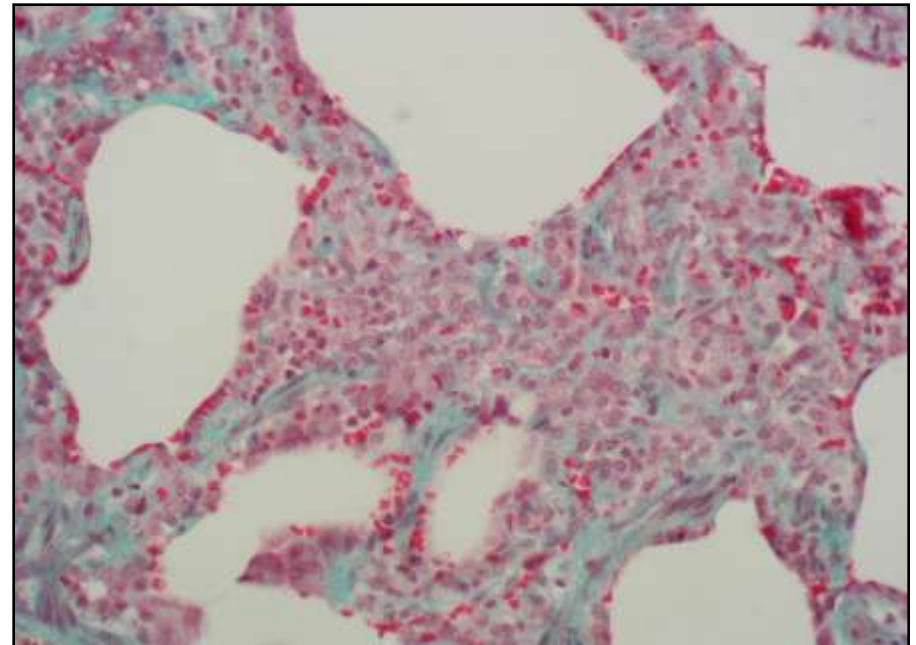
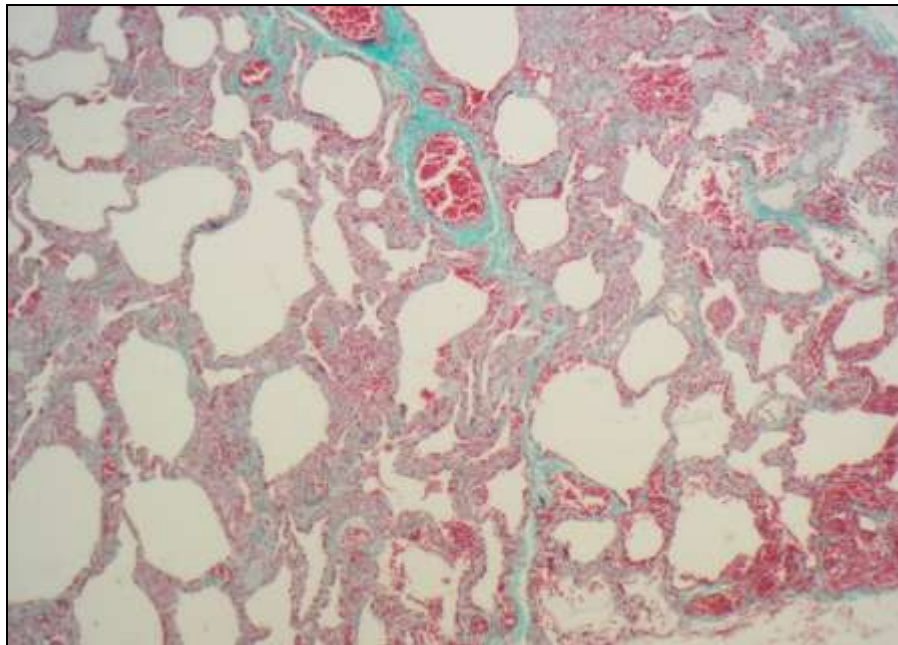


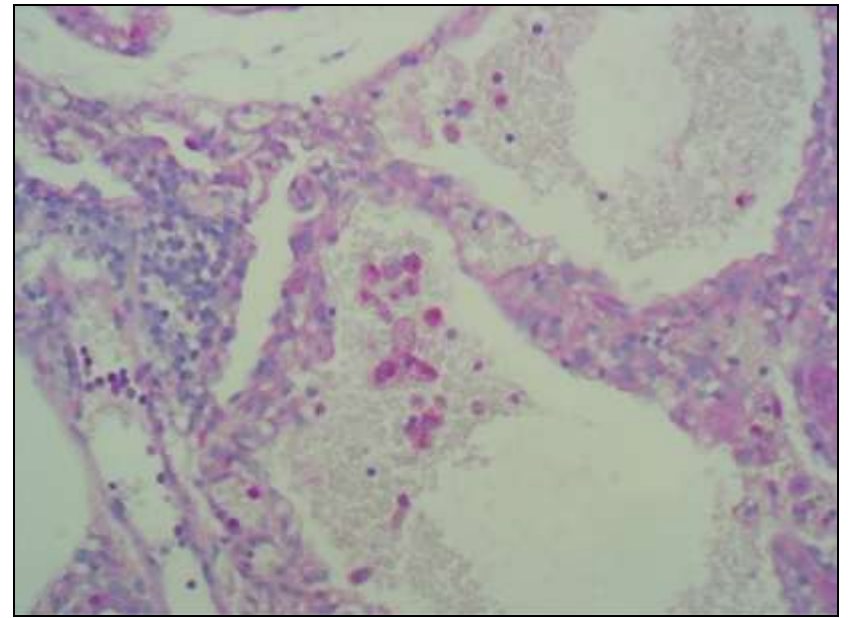
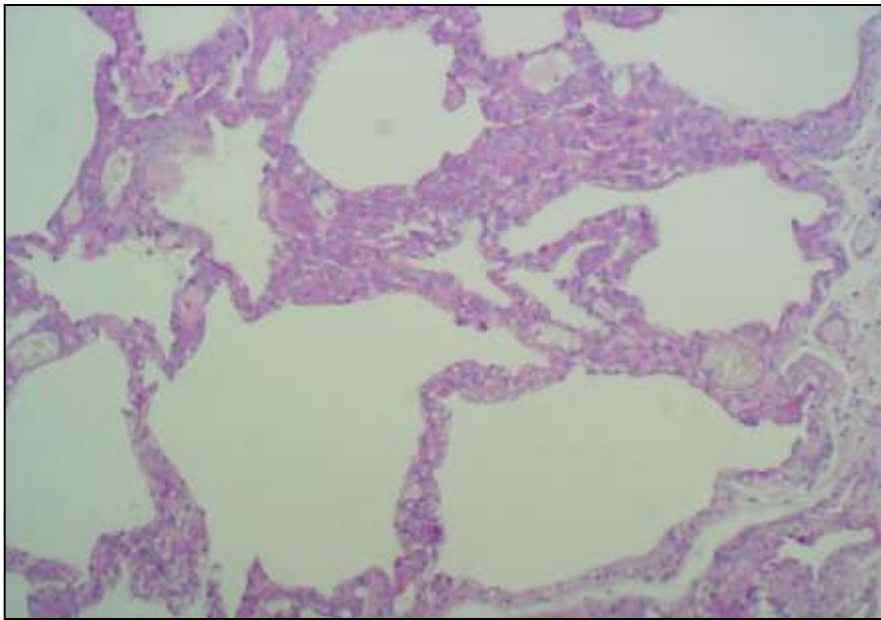
Engrosamiento septal a expensas de aumento de la celularidad, muy focalmente componente descamativo



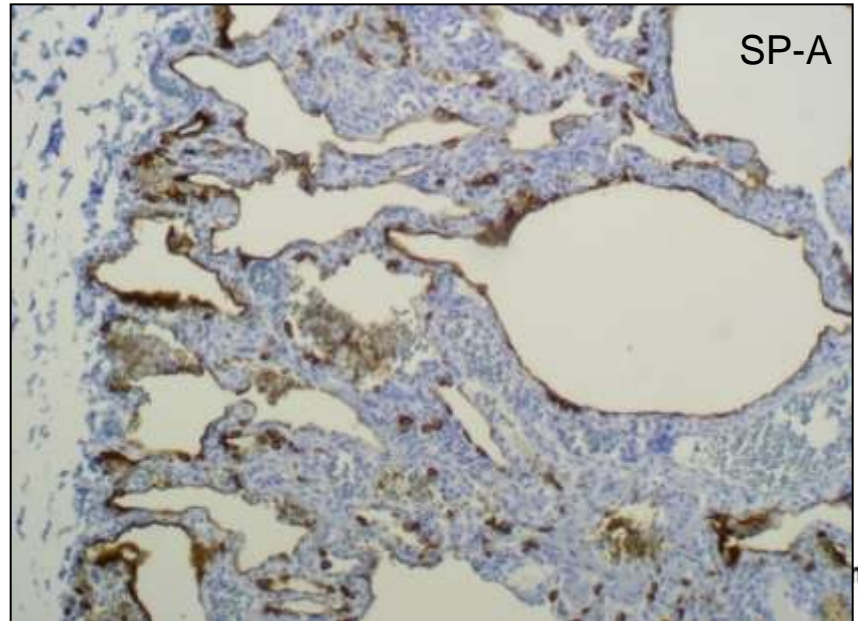
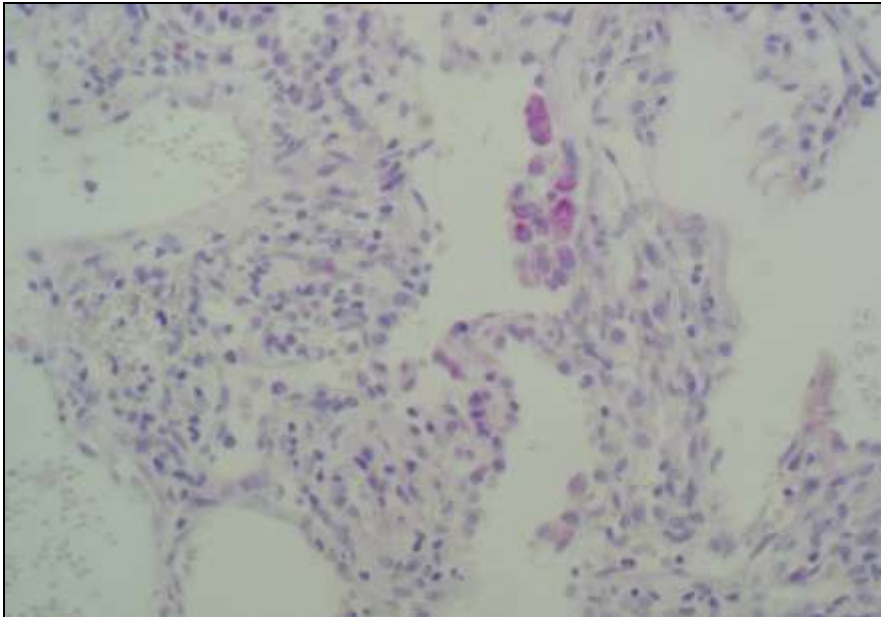


Escasos macrófagos septales y ausencia de fibrosis significativa





Ausencia de celularidad PAS positiva en los septos. Algunos macrófagos intraalveolares. (PAS, PAS diastasa). Mínima hiperplasia de neumocitos tipo 2



Neumonitis intersticial celular

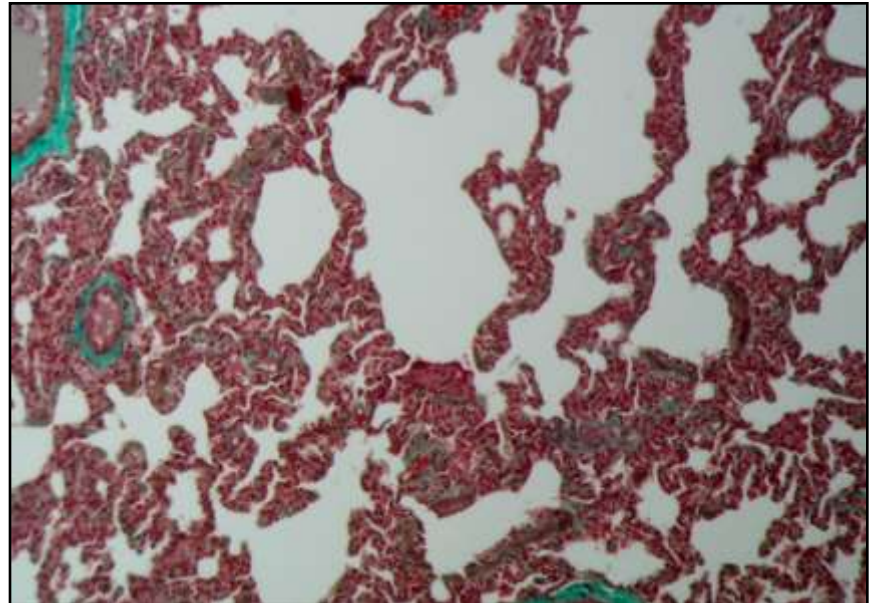
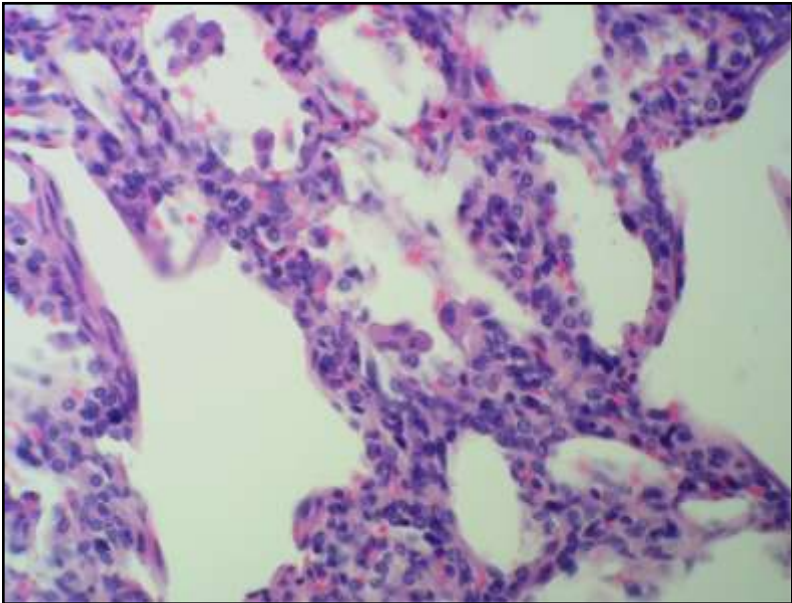
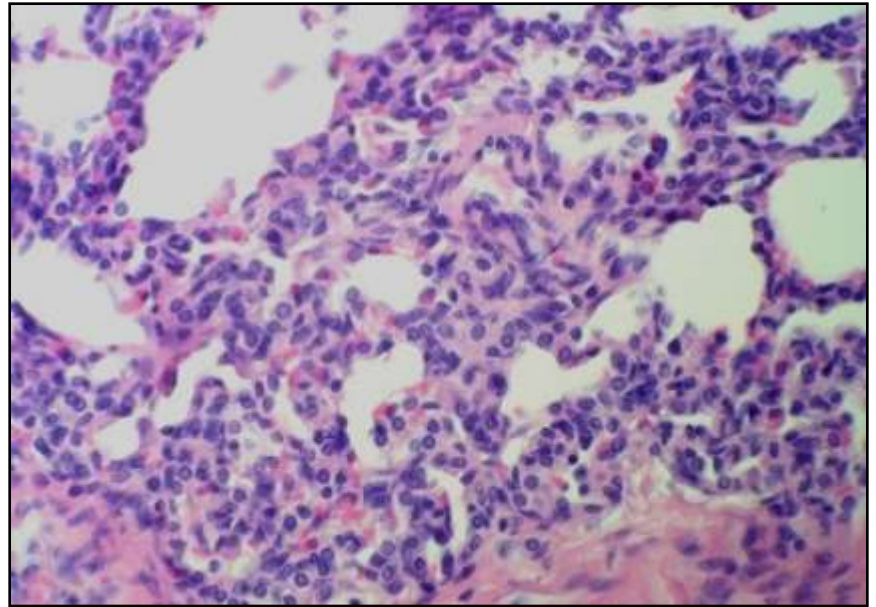
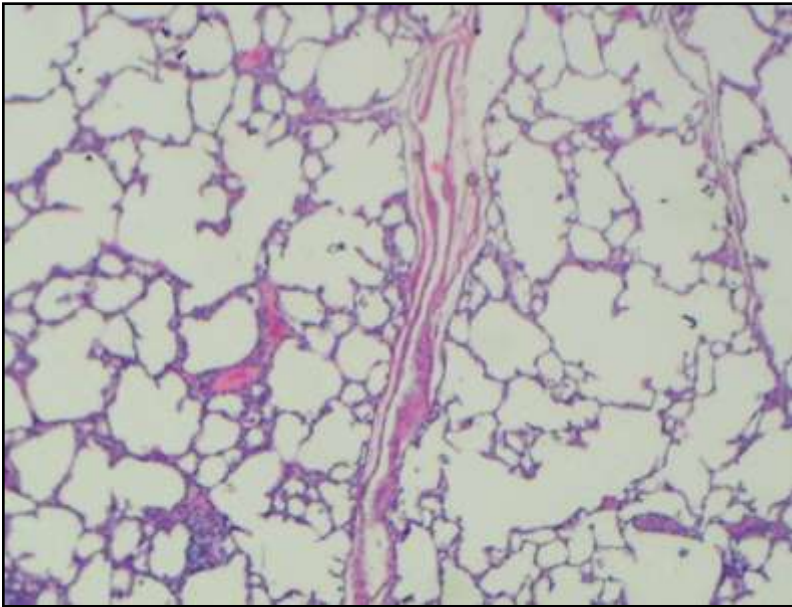
- Schroeder, Shannon y Mark (1992): 5 pacientes.
- Debut como distrés respiratorio con taquipnea desde el nacimiento.
 - 4 pacientes gestación a término
 - 1 prematuro (33 semanas)
- Cuatro pacientes presentaron evolución favorable, aunque permanecieron taquipnéicos por un periodo de tiempo variable (entre 4 y 18 meses después del diagnóstico).
- El quinto paciente falleció a los 3.5 años de edad, pero presentaba patología concomitante severa (prematuridad complicada con displasia broncopulmonar, ventilación mecánica durante 6 semanas, neumotórax bilateral, persistencia de ductus arteriosus, un secuestro pulmonar de LMD detectado a los 13 meses de edad...).

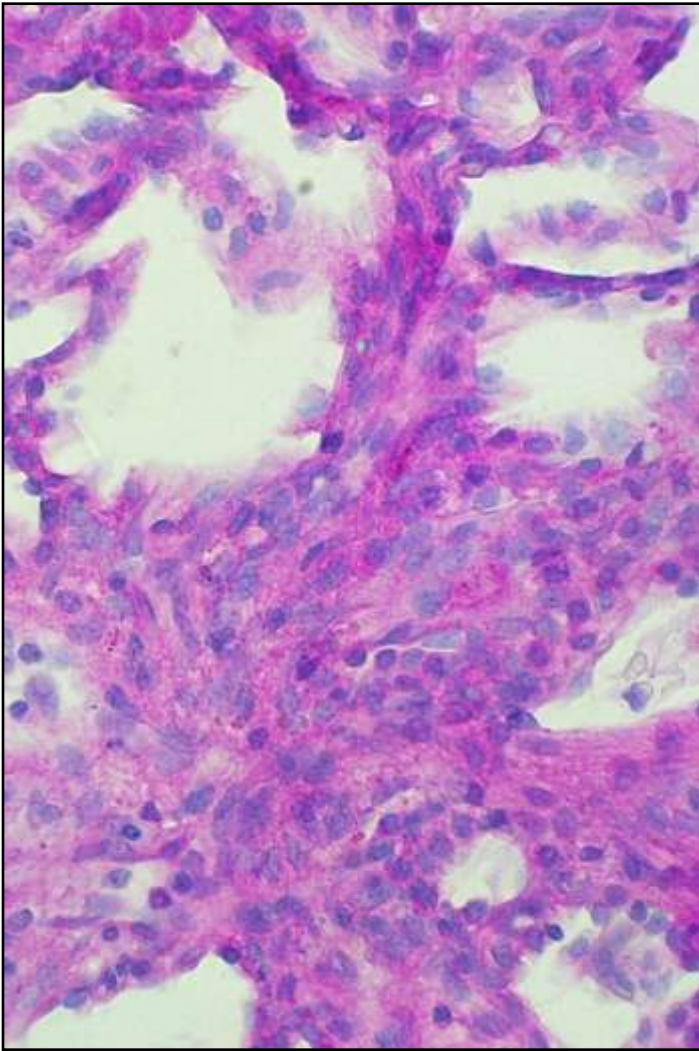
Schroeder SA, Shannon DC, Mark EJ. Chest 1992;101:1065-9.

Case records of the Massachusetts General Hospital. N Eng J Med 1999;341:2075-83.

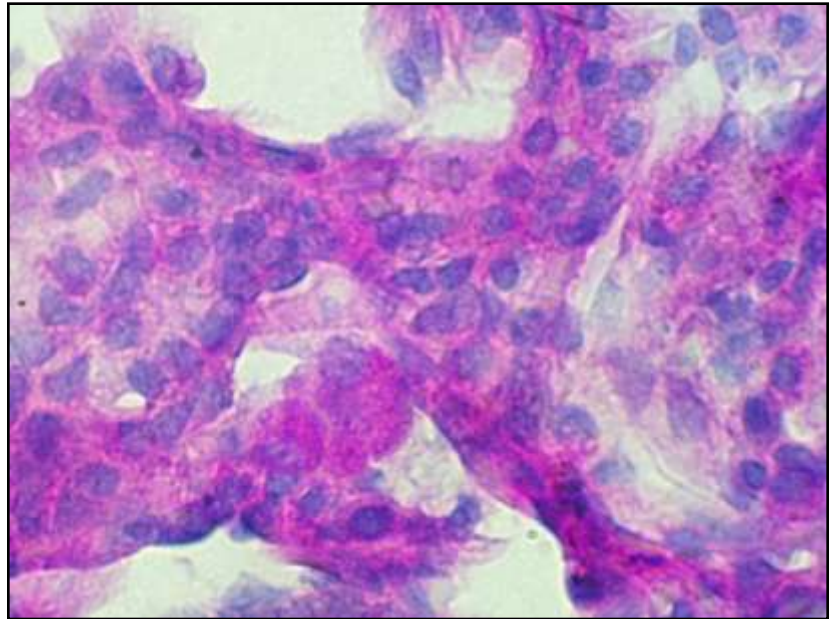
Nikolaidou P, Charocopoulos E, Anagnostopoulos G *et al.* Pediatr Asthma Allergy Immunol 2003;16:45-51.

Glucogenosis interstitial pulmonar

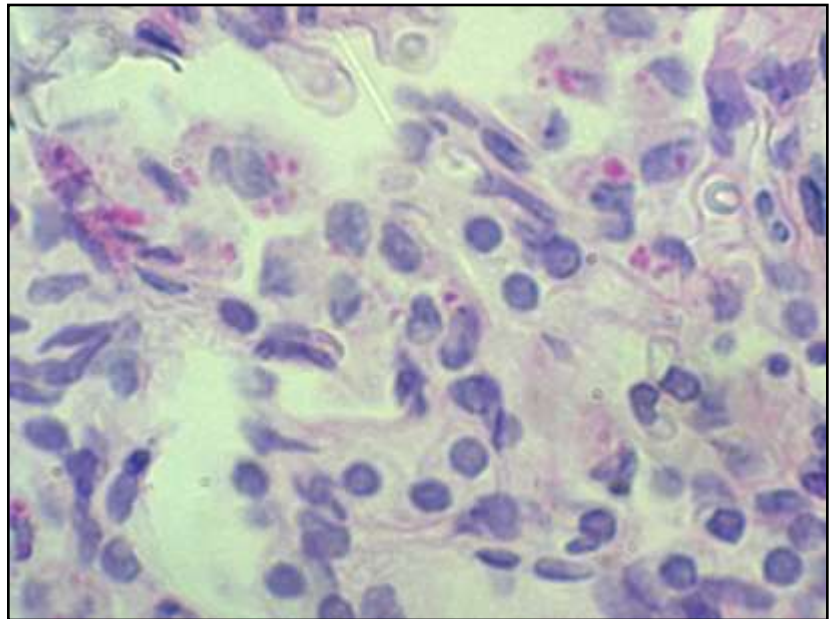


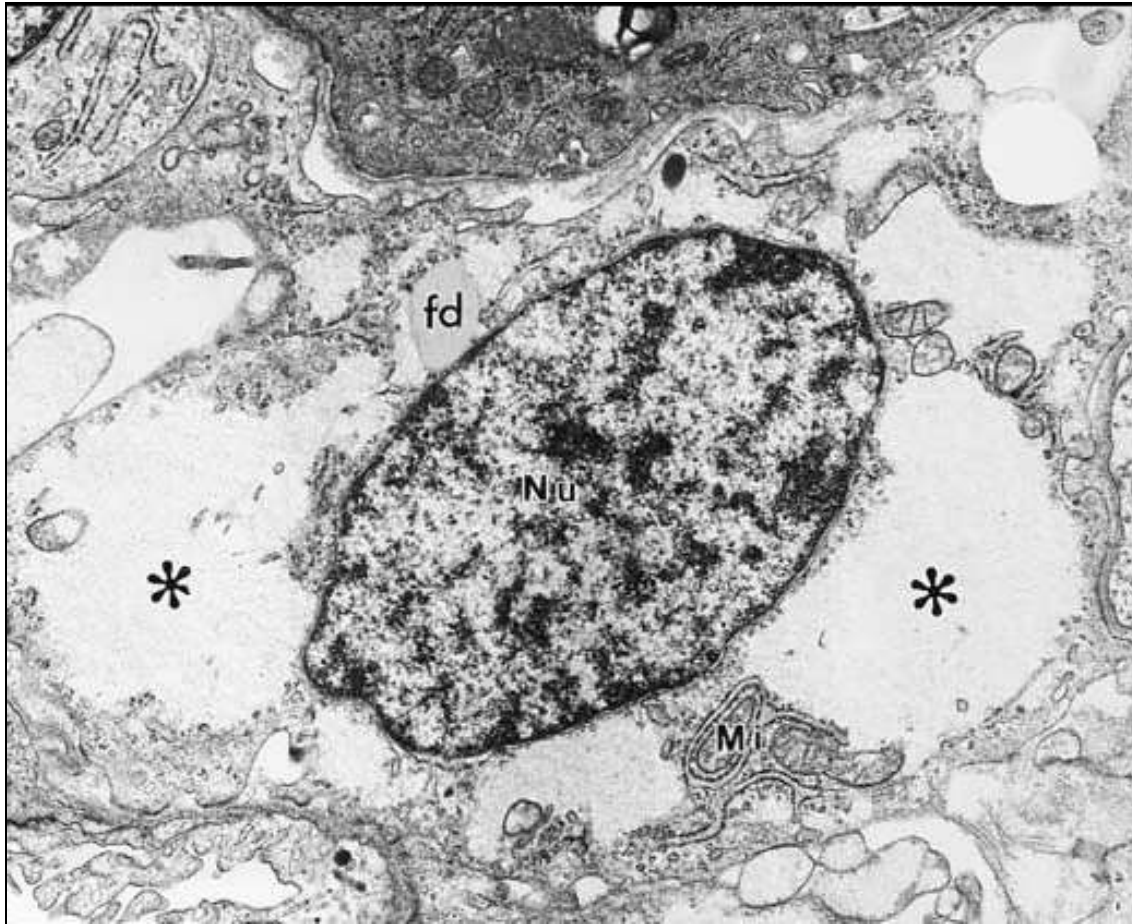


PAS

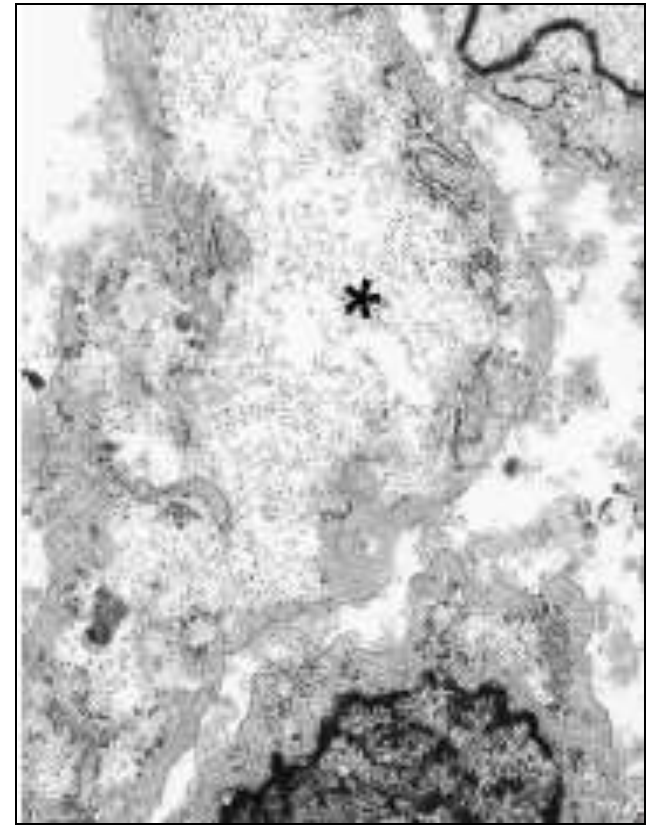


PAS diastasa





Canakis AM *et al*, 2002.



Deutsch GH, Young LR, 2009.

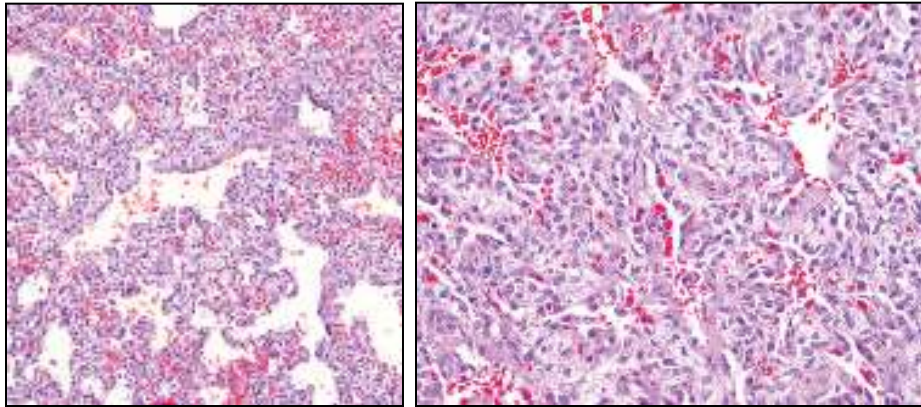
“Células mesenquimales intersticiales primitivas con pocas organelas y abundantes monopartículas de glucógeno”. Vim +, actina ms liso +/-, CD68 –

Glucogenosis intersticial pulmonar

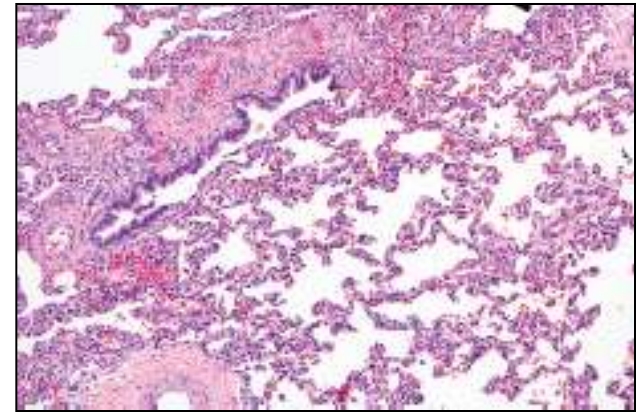
- Canakis y colaboradores (2002)
- 7 pacientes con un cuadro clínico e histológico semejantes, en los que detectan la presencia de glucógeno en las células intersticiales.
- Cinco de sus casos presentaron buena evolución, uno falleció y del restante no aportan seguimiento.
- Características histológicas idénticas a la neumonitis celular intersticial salvo la presencia de glucógeno.
- Diferencias en el procesamiento de las muestras (ME) pueden justificar la mejor preservación del glucógeno.
- Etiología (NIC/GIP) no clara: diferenciación aberrante de las células mesenquimales pulmonares vs. cambios reactivos inespecíficos en el pulmón neonatal, que pueden darse en condiciones relacionadas con el anomalías de desarrollo o como respuesta a un insulto.

Glucogenosis intersticial pulmonar

- Se ha descrito resolución histológica de la lesión:



10 días de vida



49 días de vida

- Disminución de la actividad proliferativa en las células mesenquimales (ki67) y de la apoptosis (fosfo-H3 y caspasa 3) en la segunda biopsia respecto la primera.

Glucogenosis intersticial pulmonar

- La glucogenosis pulmonar puede acompañar otras patologías:
 - 1/5 casos de la serie inicial de Schroeder
 - 9/15 casos de Langston
 - Frecuentemente asociado a anomalías con desarrollo pulmonar deficiente: 40% de los casos (Deutsch, 2007)
 - 22% de GIP focal en el grupo de trastornos vasculares que simulan patología vascular (Deutsch, 2007)
- ¿Se trata de una “imagen” propia del pulmón “inmaduro”/”dismaduro” y es coincidental con las otras patologías?
- ¿Realmente juega un papel sobre la presentación clínica/evolución?
- **El pronóstico depende de la patología asociada**

Deutsch GH, Young LR, Deterling RR *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1120-8.
Langston C y Dishop MK. Pediatr Dev Pathol 2009;12:421-37.
Deutsch GH, Young LR. Pediatr Radiol 2010;40:1471-5.

Taquipnea persistente de la infancia

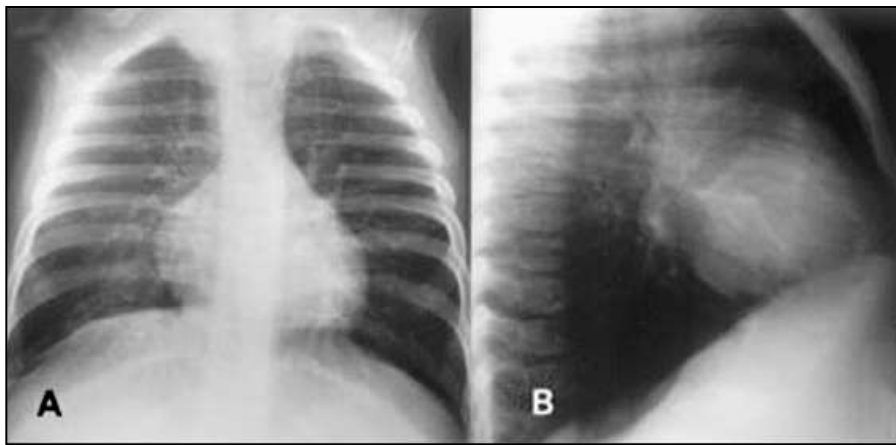
Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia

Presentación durante el primer año de vida.

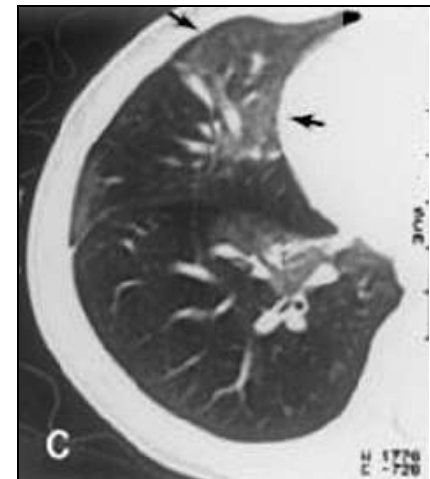
- Taquipnea y tiraje, no tos
- Hipoxia diurna o nocturna
- Auscultación: crepitantes

⇒ Presentación clínica como enfermedad pulmonar intersticial

Exploraciones radiológicas

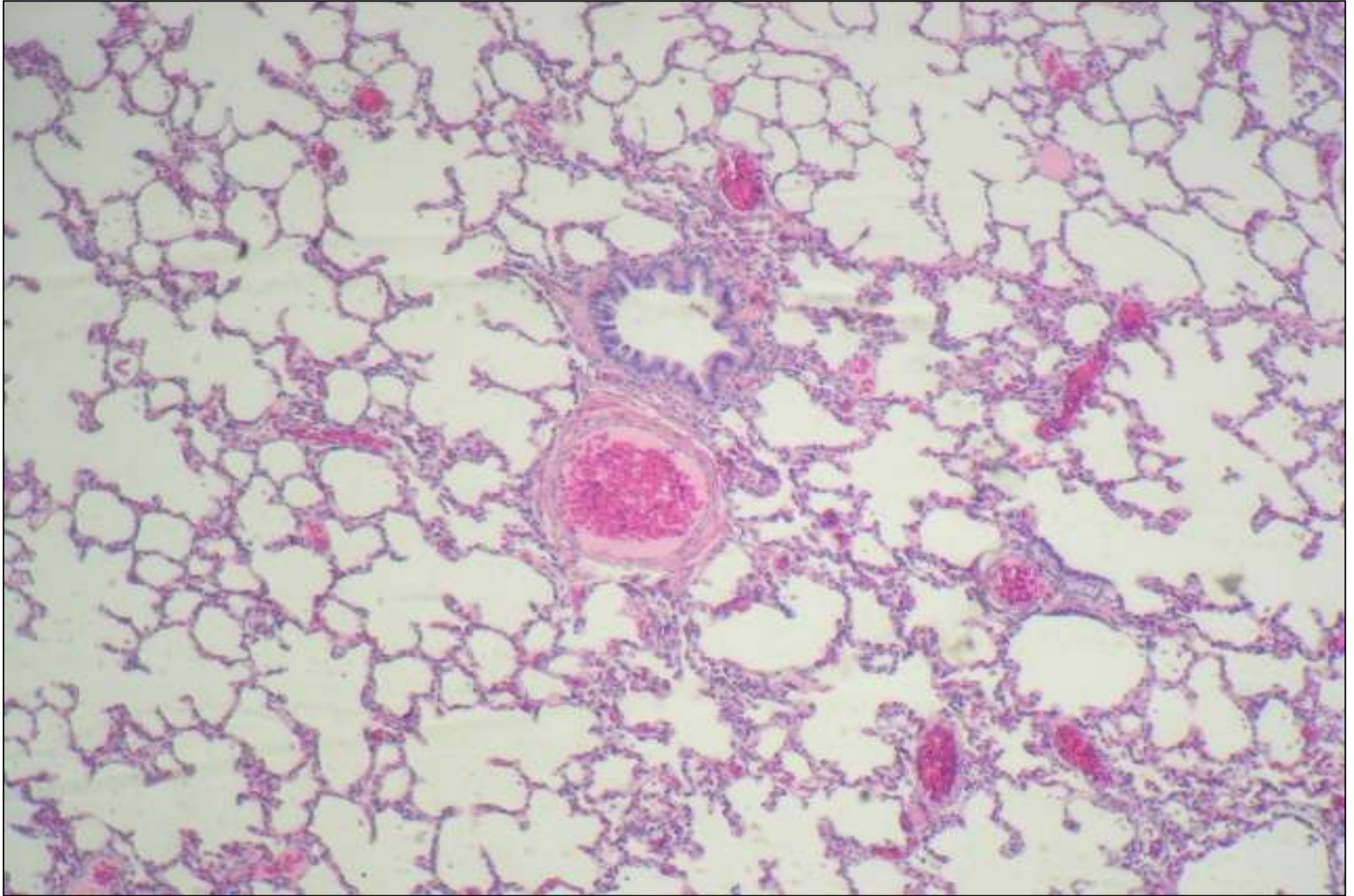


Atrapamiento aéreo LI>LS
↑ Líneas intersticiales

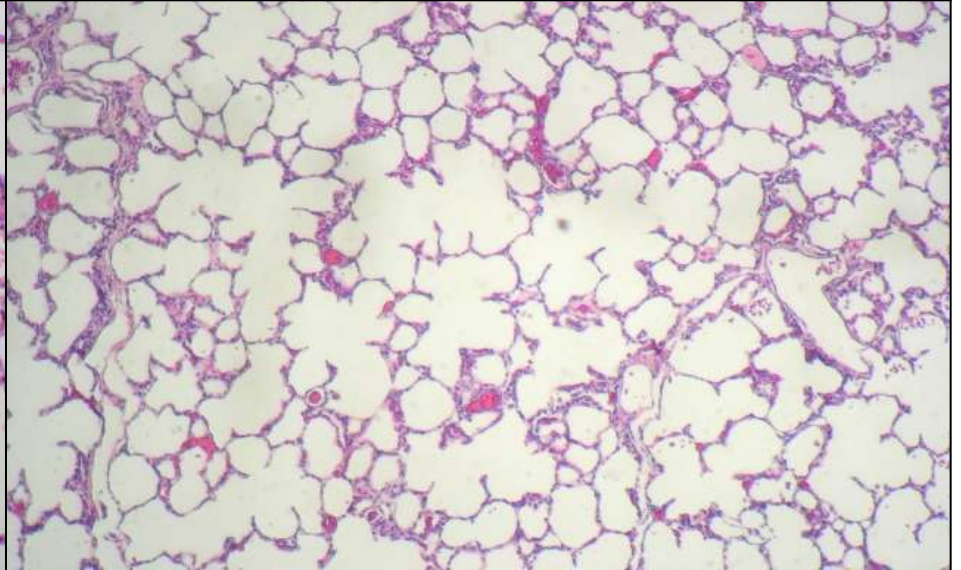
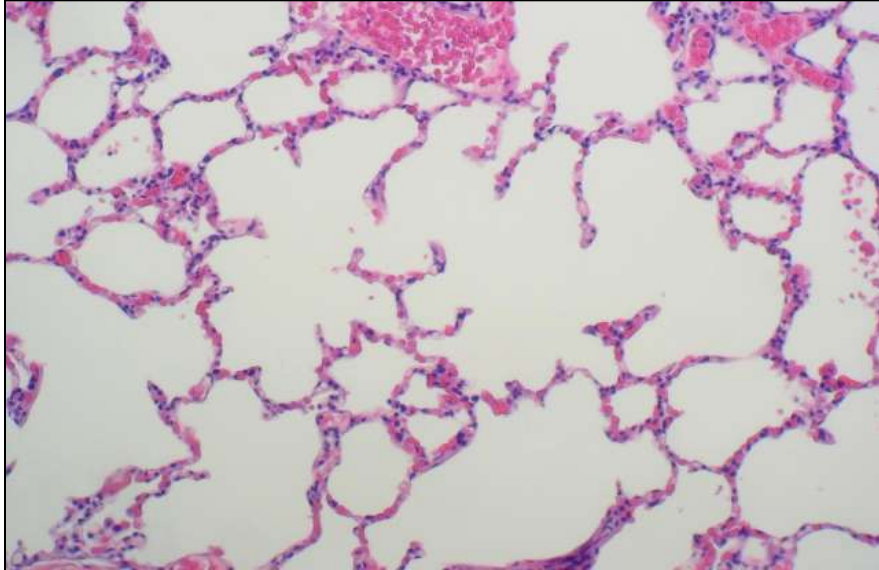
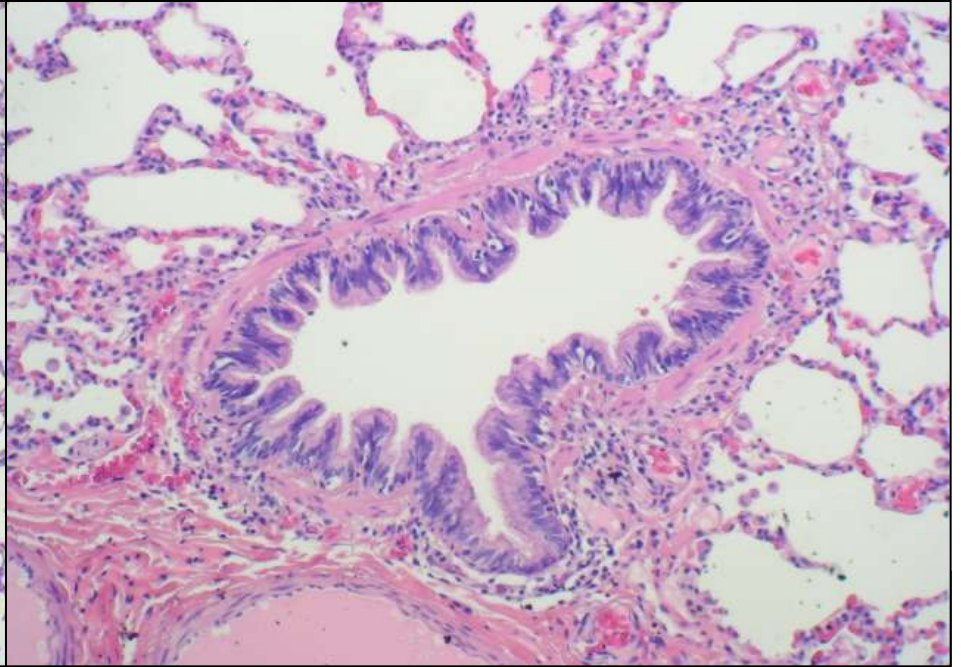


Atrapamiento aéreo
Densidades segmentarias en vidrio deslustrado
Atelectasias

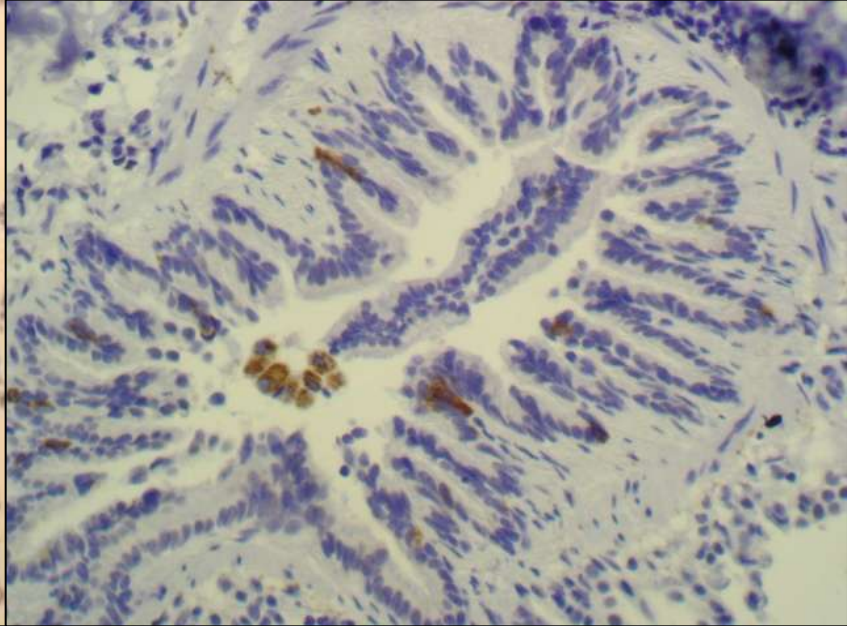
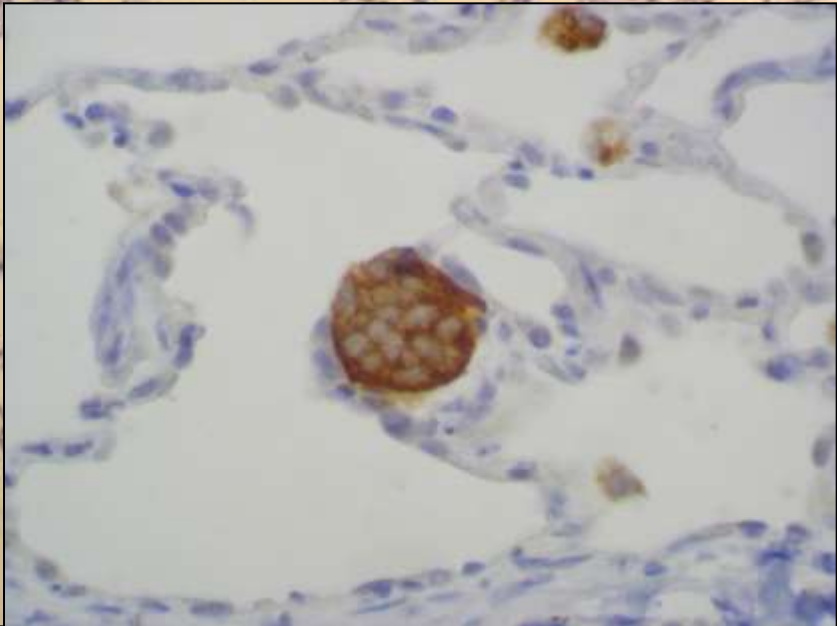
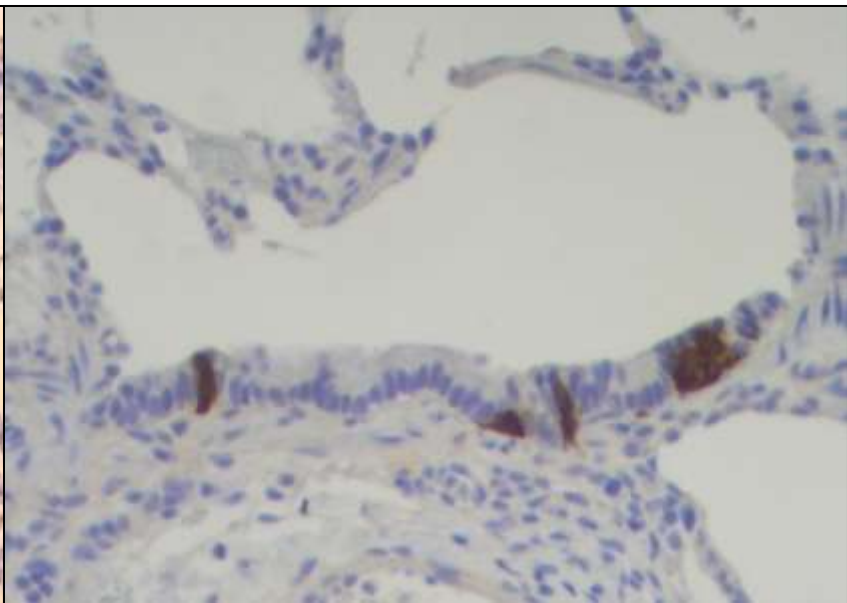
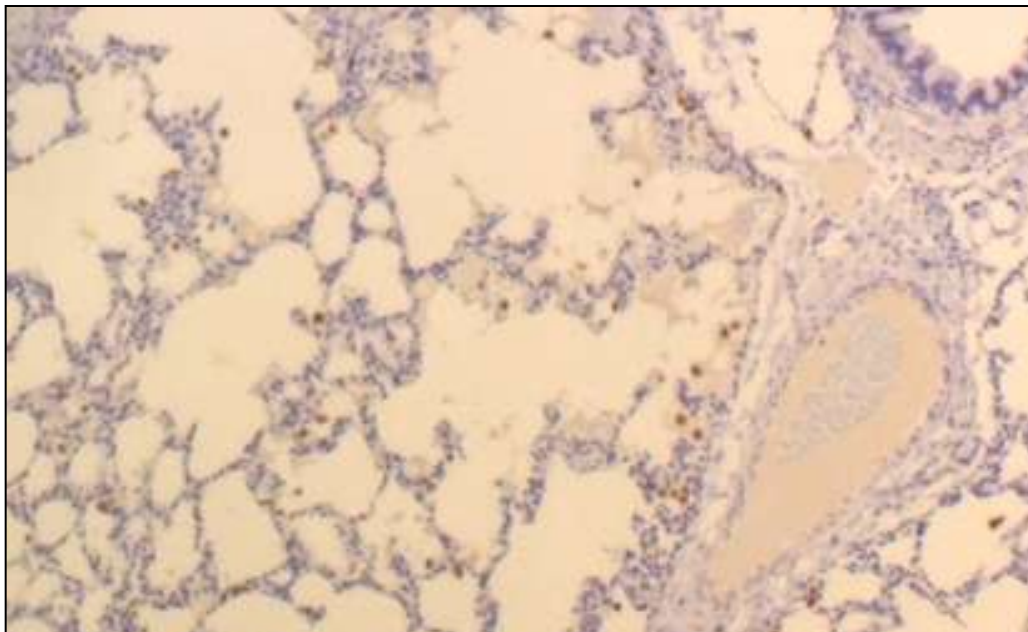
pulmón de histología normal



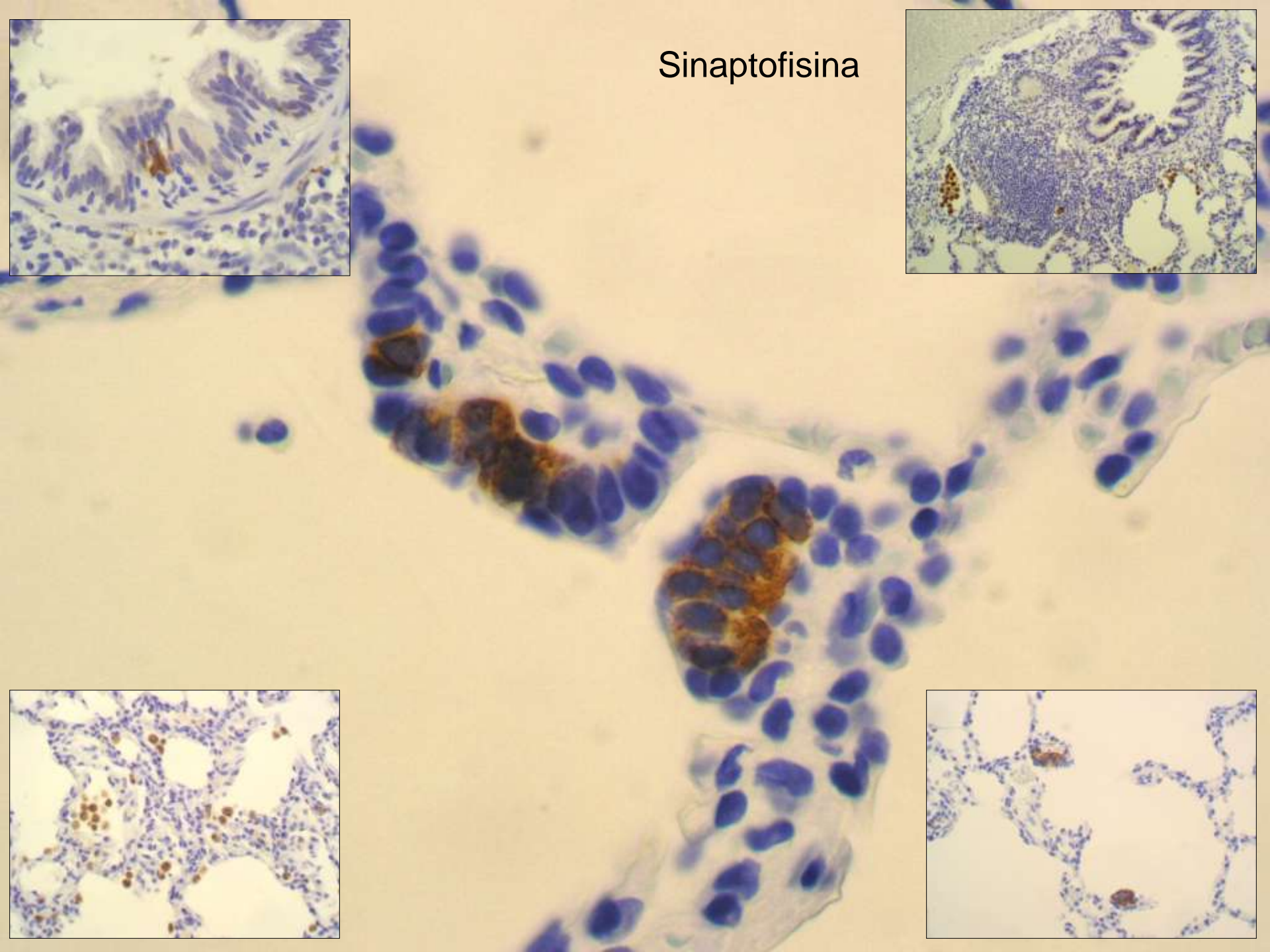
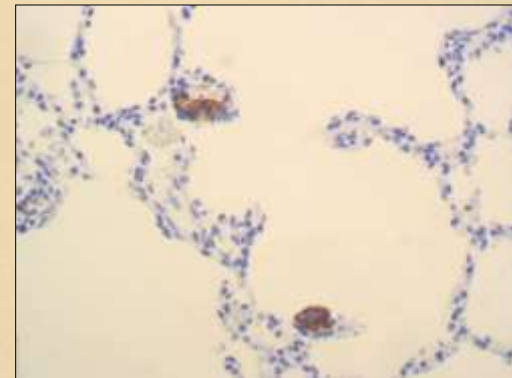
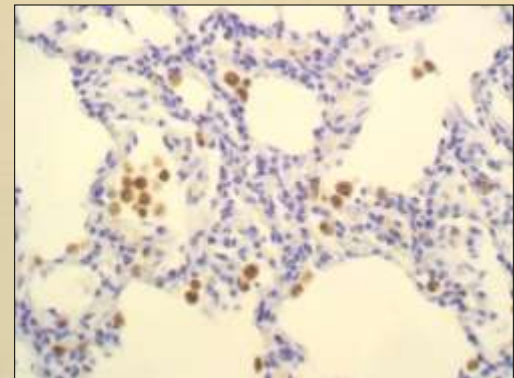
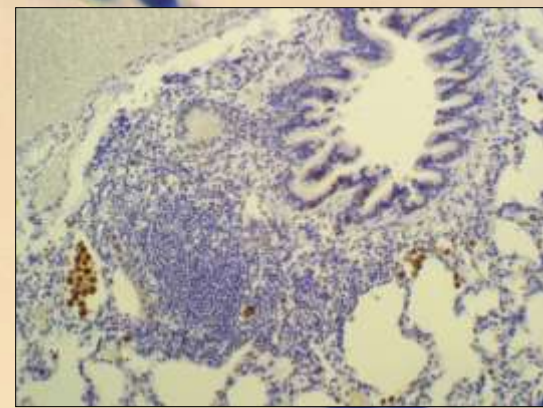
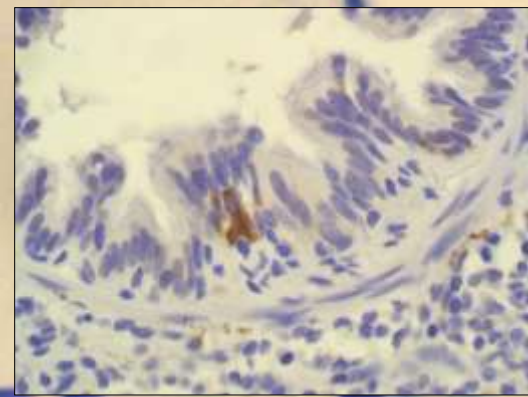
parénquima pulmonar, vía aérea y espacio aéreo normales



Cromogranina A



Sinaptofisina



Taquipnea persistente de la infancia

Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia

- Descrita por Fan (2001, 2005) (serie de 15 pacientes / 4 casos control)
- Histología inespecífica y no diagnóstica (ausencia de compromiso intersticial inflamatorio, leves cambios inespecíficos como hiperplasia del músculo liso de la vía aérea, aumento de los macrófagos alveolares, focos de fibrosis e inflamación en la vía aérea).
- Dx IHQ: **Aumento de células neuroendocrinas**, que se disponen en agregados en la vía aérea y **aumento de cuerpos neuroepiteliales** en el parénquima
- IHQ bombesina y serotonina (series originales) pero también cromogranina A y sinaptofisina
- No hay criterios formalmente establecidos (presencia de células NE en >70% bronquiolos y al menos un bronquiolo individual con >10% de células NE)
- Recientemente se han descrito casos familiares

Deterding RR, Fan LL, Morton *et al.* *Pediatr Pulmonol*, 2001;Suppl 23:72-3.

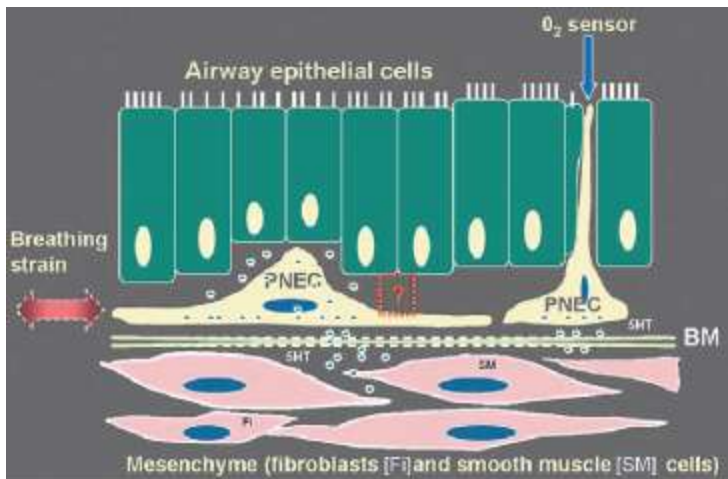
Deterding RR, Pye C, Fan LL y Langston C. *Pediatr Pulmonol*, 2005; 40:157-65.

Young LR, Brody AS, Inge TH *et al.* *Chest*, 2011;139:1060-71.

Taquipnea persistente de la infancia

Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia

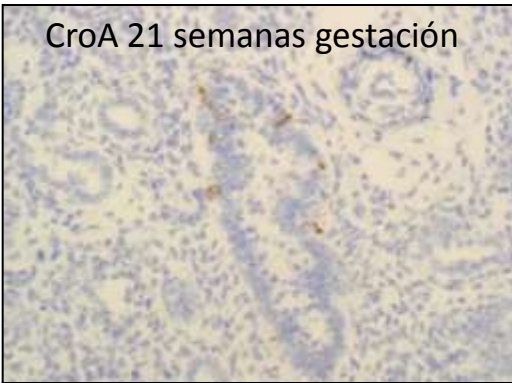
- RN a término (o casi), con inicio gradual de taquipnea crónica e hipoxemia (1r año)
- Este hallazgo IHQ también puede verse en displasia broncopulmonar, bronquiolitis crónica, fibrosis quística, asma, SIDS
- Escasa respuesta a corticoides y broncodilatadores
- Buen pronóstico a medio y largo plazo
 - Mayoría de pacientes sin oxígeno a los 3,6 – 7 años
 - Espirometría normal o ligera obstrucción



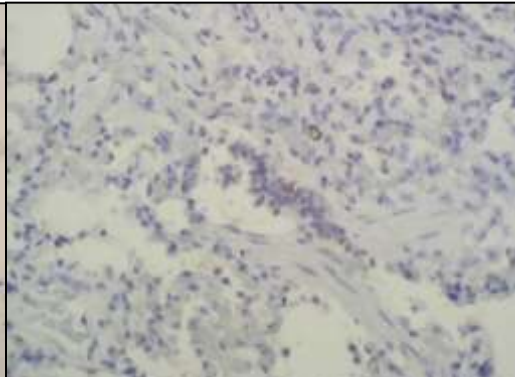
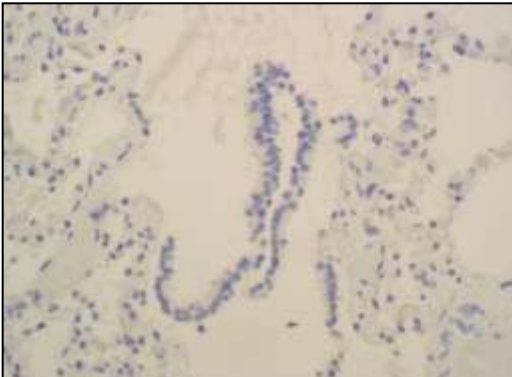
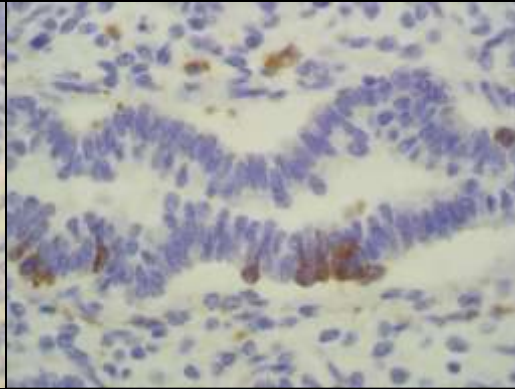
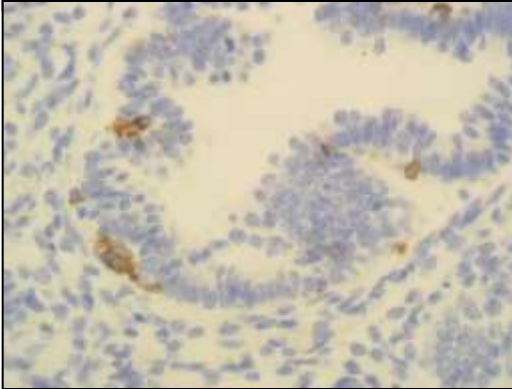
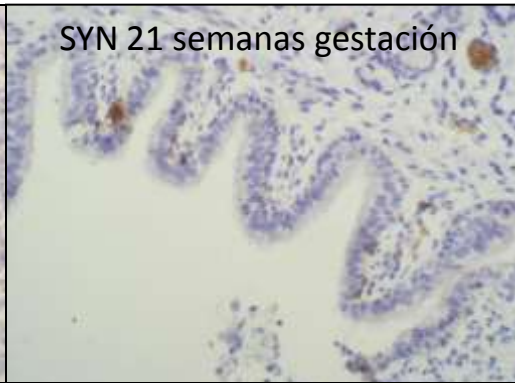
Células NE: Función de moduladores del desarrollo y diferenciación pulmonar durante la vida fetal y como quimiorreceptores (sensores de O_2) durante la adaptación a la vida neonatal.

Cutz E, Yeher H, Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease. Recent advances. *Pediatr Dev Pathol* 2007;10:419-35.

CroA 21 semanas gestación



SYN 21 semanas gestación



CroA 16 años

SYN 16 años

Células neuroendocrinas

- Distribuidas en la vía aérea y ocasionalmente en pequeños nidos en el espacio aéreo (cuerpos neuroepiteliales)
- Responsables de la constricción bronquial, vasoactividad y diferenciación epitelial
- Más abundantes en el pulmón fetal. Disminución 1r año de vida
- Datos morfométricos de % área positiva en vía aérea y tamaño de cuerpos neuroepiteliales en:

Cutz E, *et al.* *Pediatr Dev Pathol* 2007;10: 106-116.

Young LR, *et al.* *Chest*, 2011;139:1060-71.

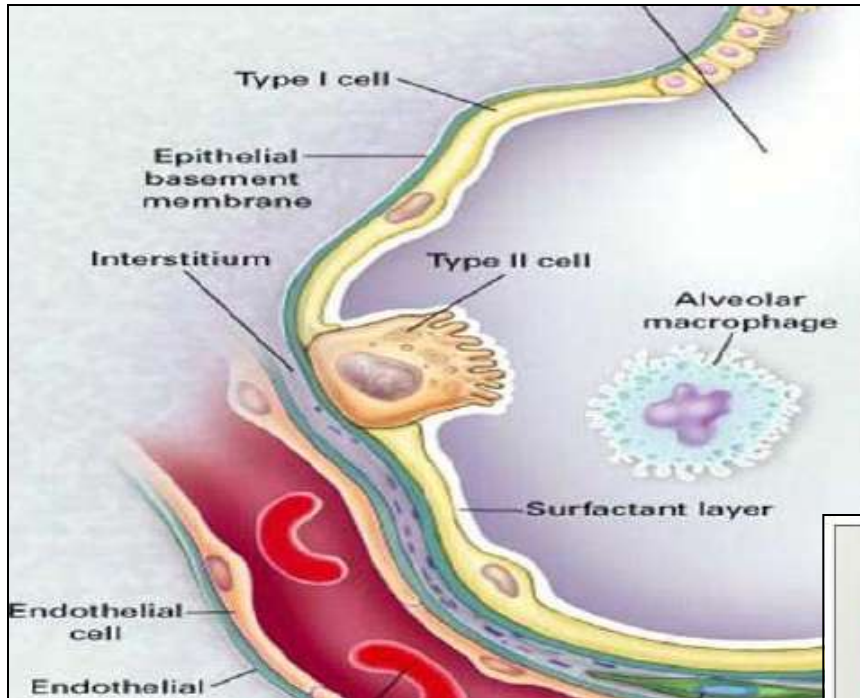
Enfermedades por defectos de la función del surfactante

Surfactante pulmonar

Líquido tensioactivo que reviste la superficie interior de los alveolos.

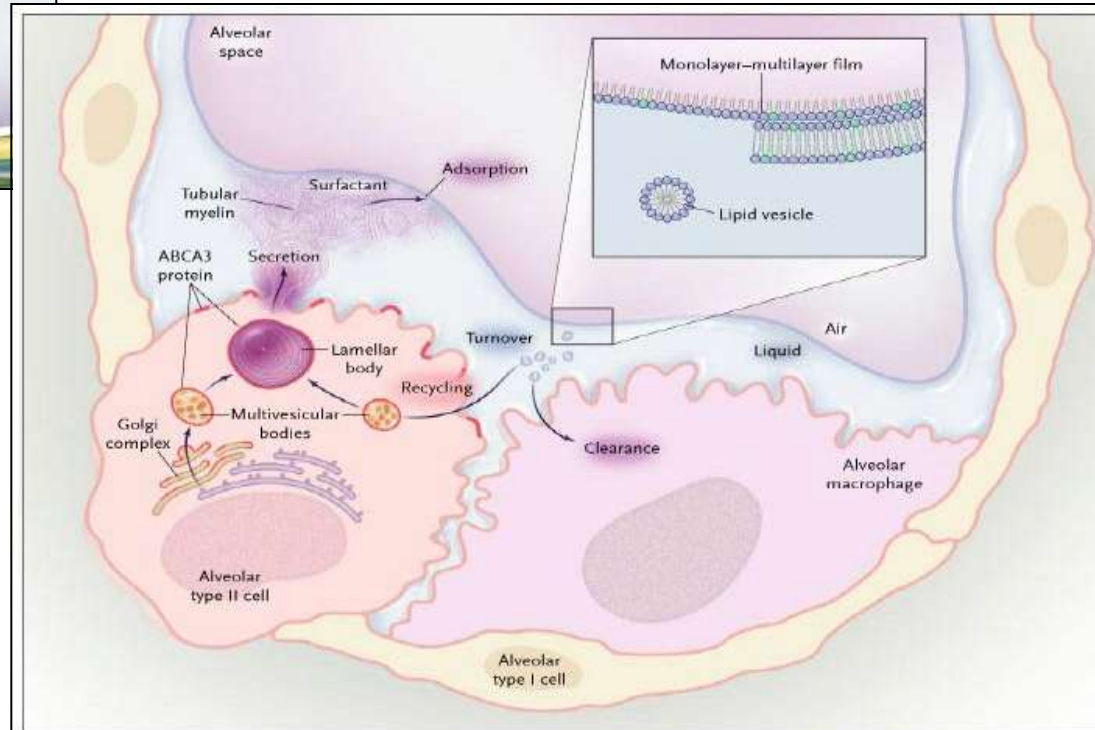
Composición:

- 80% fosfolípidos (dipalmitoilfosfatidilcolina)
- 8% lípidos neutros (fosfatidilglicerol, esfingomielina)



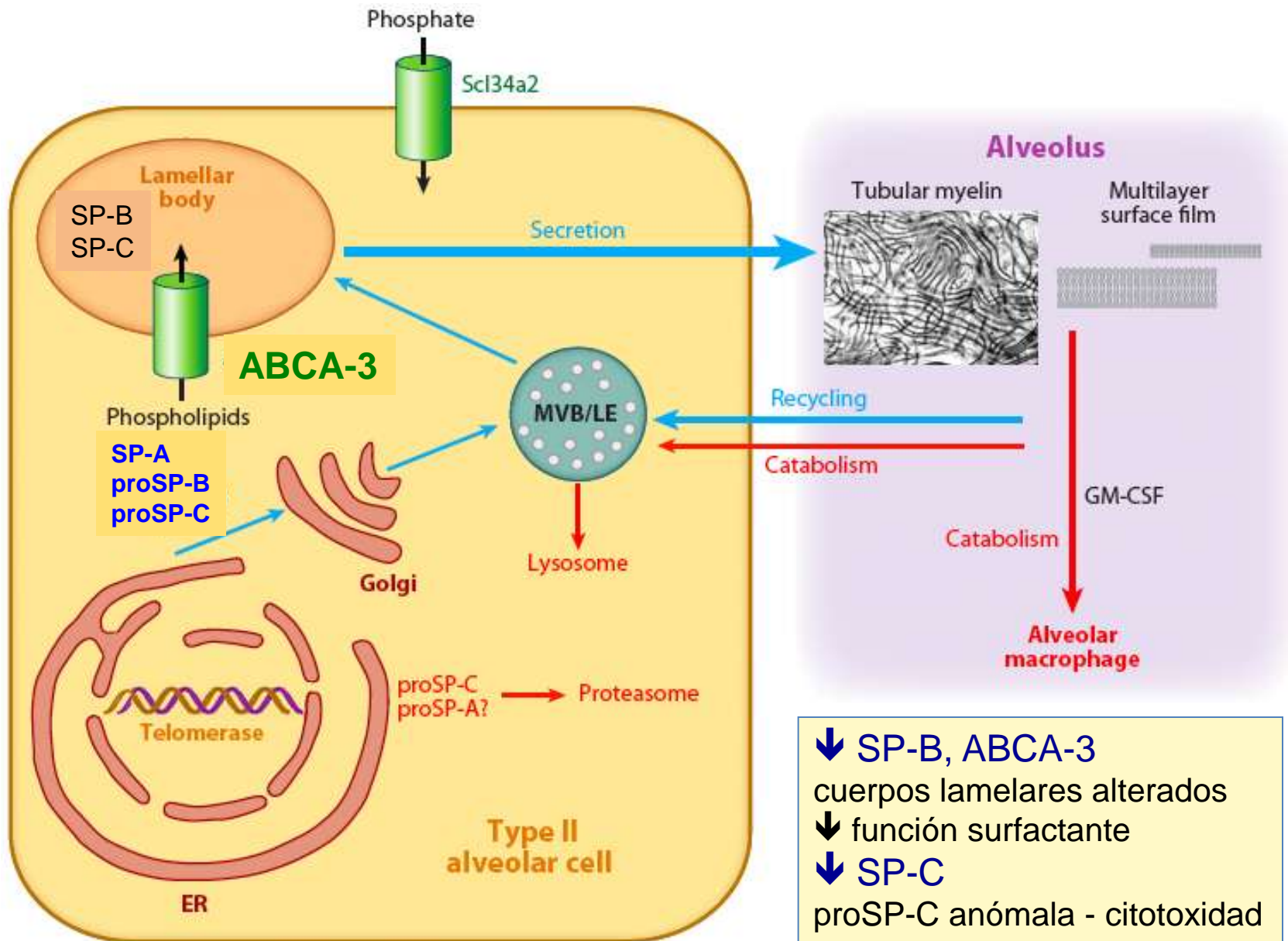
- 10-12 % proteínas:
 - 5 % proteínas plasmáticas
 - 5% apolipoproteínas
 - SP-A y SP-D: hidrofílicas. Rol protector frente a infecciones
 - SP-B y SP-C: hidrofóbicas

Se sintetizan en formas preactivas (pro-SP-B y pro-SP C)



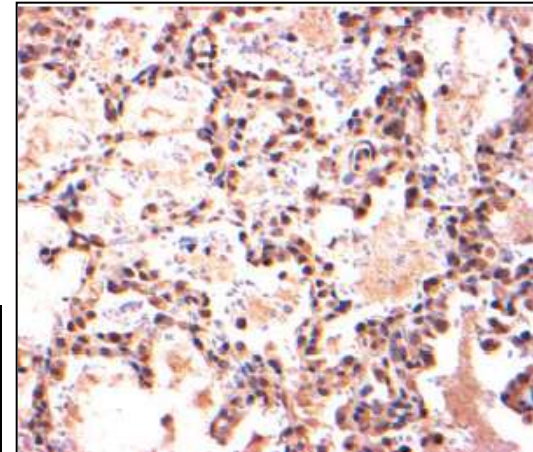
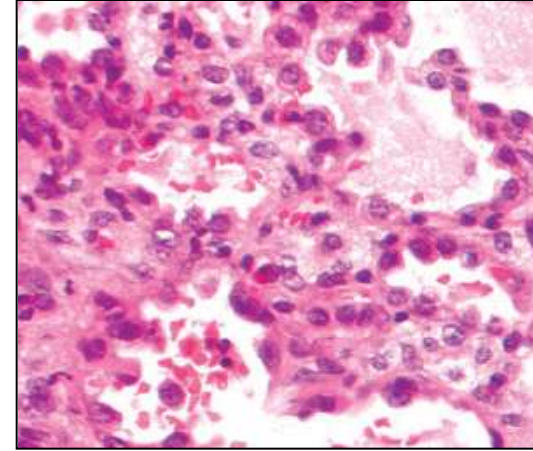
Desórdenes de función del surfactante

- **Clínica**, 2 formas de presentación (± historia familiar):
 - Fallo respiratorio agudo en recién nacidos a término
 - Enfermedad pulmonar intersticial en lactantes y niños mayores
- **Anatomía patológica**, combinación de:
 - Proteinosis alveolar
 - Acúmulo de macrófagos espumosos
 - Hiperplasia de neumocitos tipo 2
 - Engrosamiento intersticial
- **Genética**
 - Genes que codifican la proteína B del surfactante, la proteína C y el gen ABCA3.
 - No se conocen mutaciones de la SP-D. Raras mutaciones SP-A (adultos)
 - ABCA3 es un componente de membrana de cuerpos lamelares de los neumocitos tipo 2 que almacena surfactante

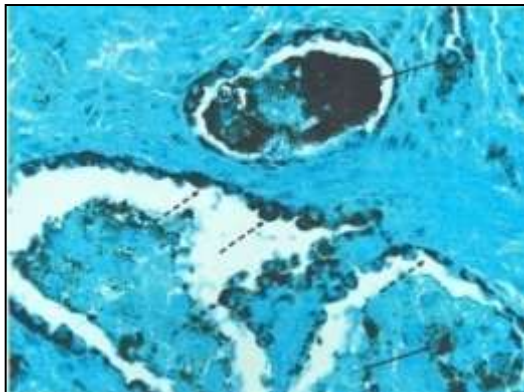


Deficiencia del gen de la proteína B del surfactante

- Enfermedad pulmonar de inicio neonatal, severa y de curso fatal. Rara (portadores <1:2000)
- Herencia autosómica recesiva (requiere alteración bialélica del gen SFTBP), locus 2p. Más de 30 mutaciones
- AP: habitualmente proteínosis alveolar
 - Hiperplasia de neumocitos tipo 2
 - Fibrosis intersticial
- IHQ: pérdida de tinción para SP-B; aumento SP-A y SP-C
- ME: ausencia de cuerpos lamelares normales y de mielina tubular, numerosos cuerpos multivesiculares grandes

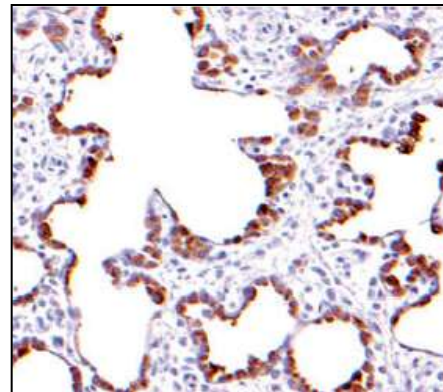


Melly L *et al*, 2008.



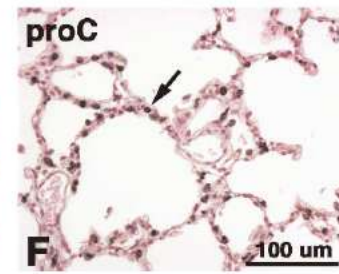
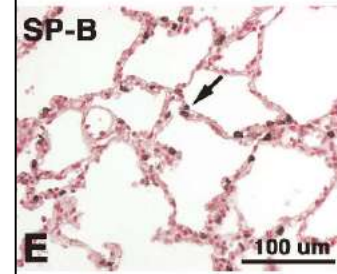
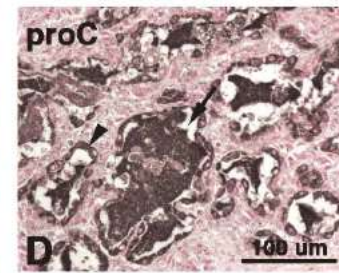
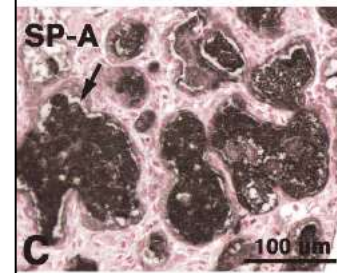
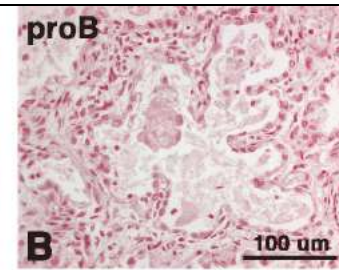
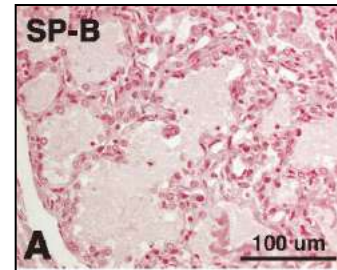
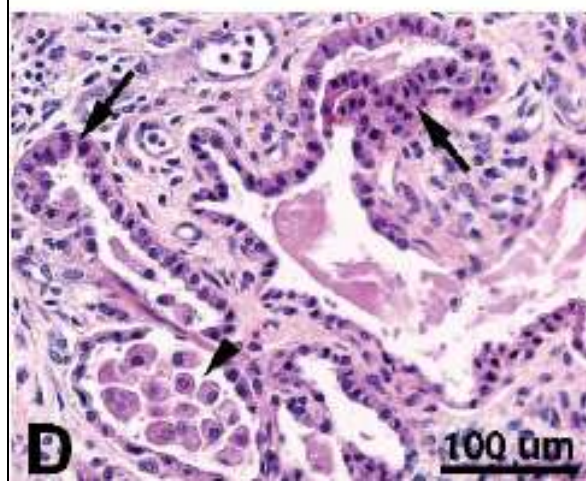
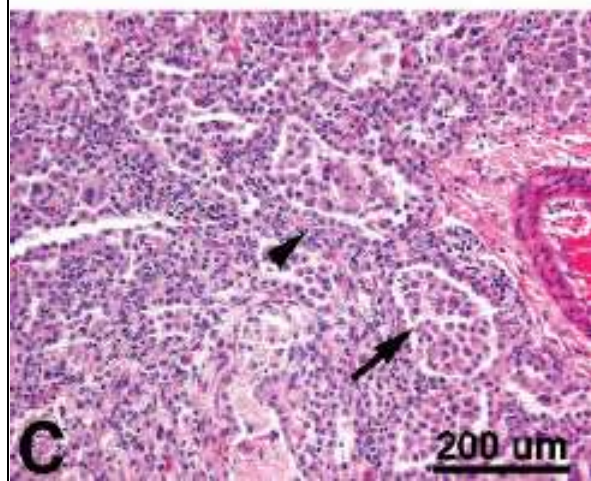
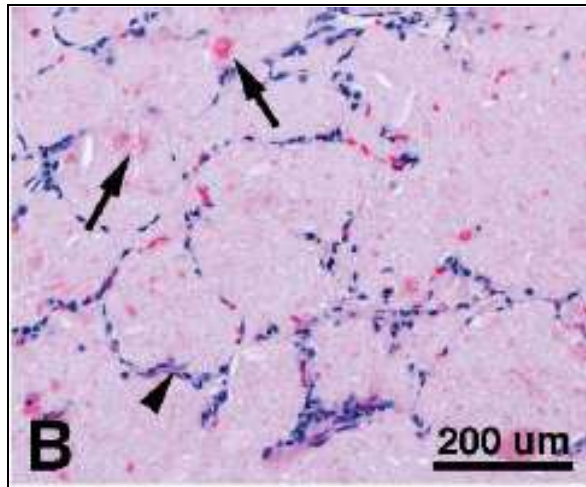
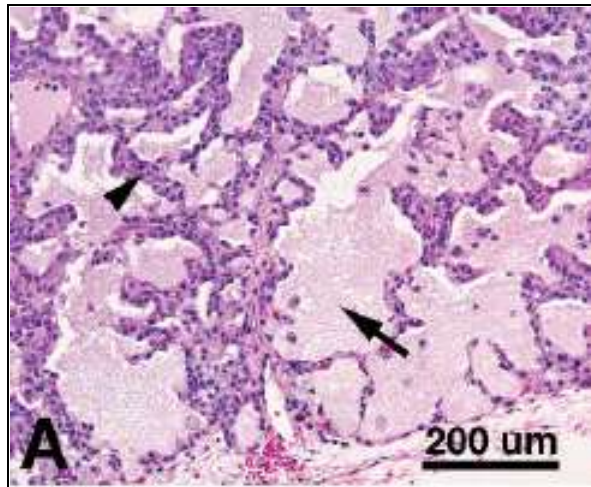
SP-C

deMello E, 2004.



SP-B Caso control

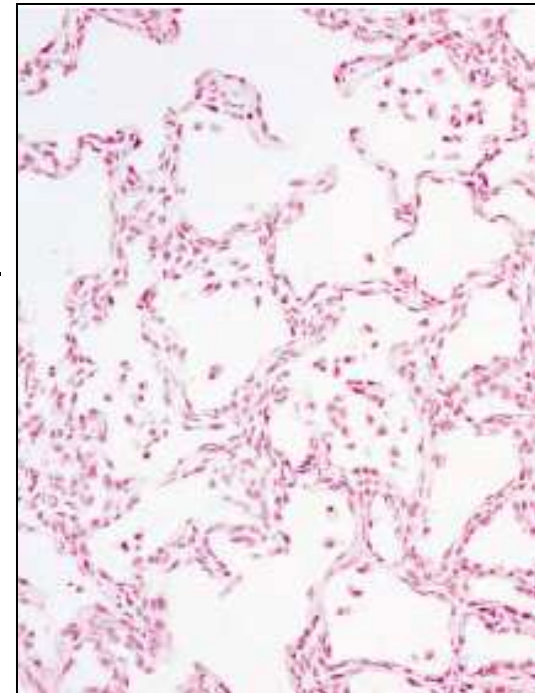
Deficiencia del gen de la proteína B del surfactante



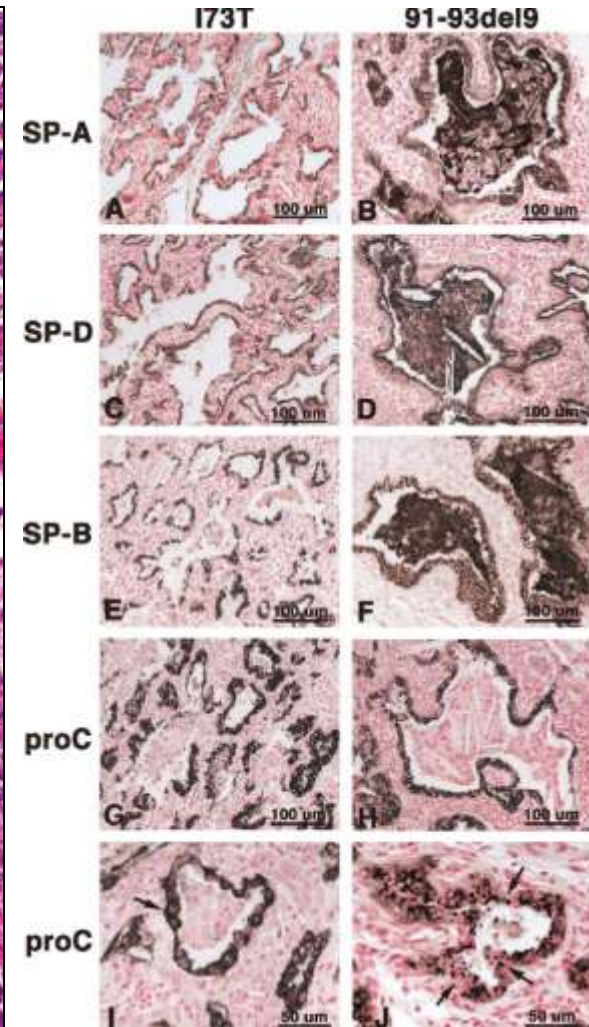
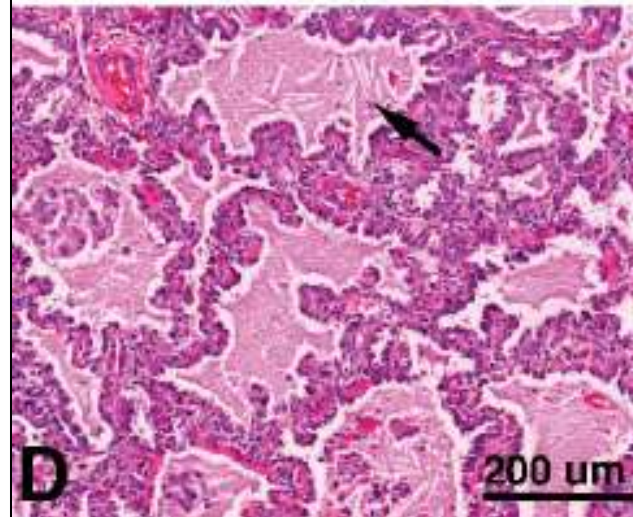
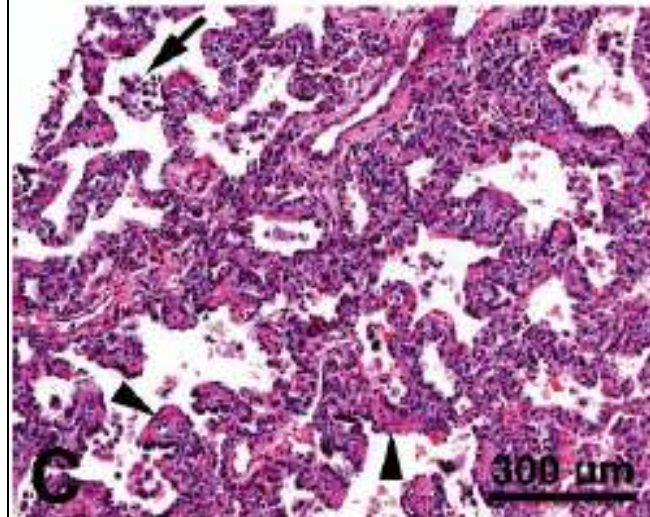
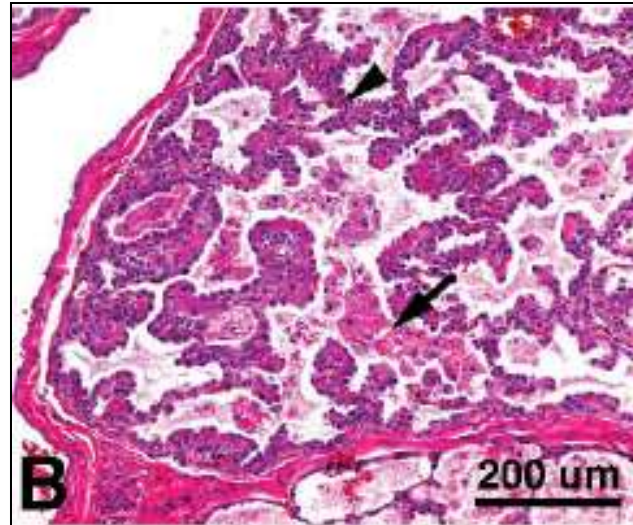
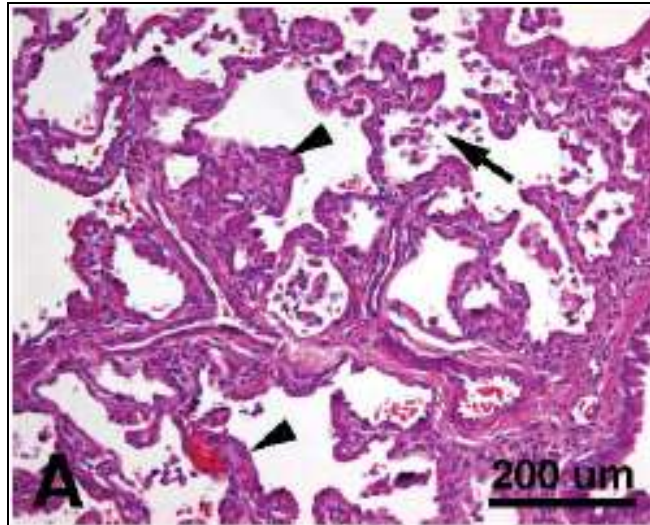
E, F: control

Deficiencia del gen de la proteína C del surfactante

- Proteína C: no es crítica para la adaptación a la vida extrauterina pero importante para la función pulmonar
- 2 patrones clínicos:
 - 50% pacientes desarrollan clínica respiratoria antes de los 5 años (10% en el primer mes de vida)
 - Inicio en la adolescencia (raramente inicio en edad adulta)
- Herencia autosómica dominante (45%), mutaciones de novo (55%). Gen SFTPC. Locus 8p21 (>40 mutaciones)
- AP variable
 - lactantes: patrón de neumonitis crónica de la infancia
Pero también es posible observar:
 - Proteinosis alveolar
 - Neumonitis intersticial no específica / descamativa
- IHQ: habitualmente no ayudan al diagnóstico (excepto pro-SPC, que puede estar disminuida)
- ME: cuerpos lamelares de apariencia normal



Deficiencia del gen de la proteína C del surfactante



Mutaciones de ABCA3

Proteína transportadora de lípidos presente en las membranas de los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo 2

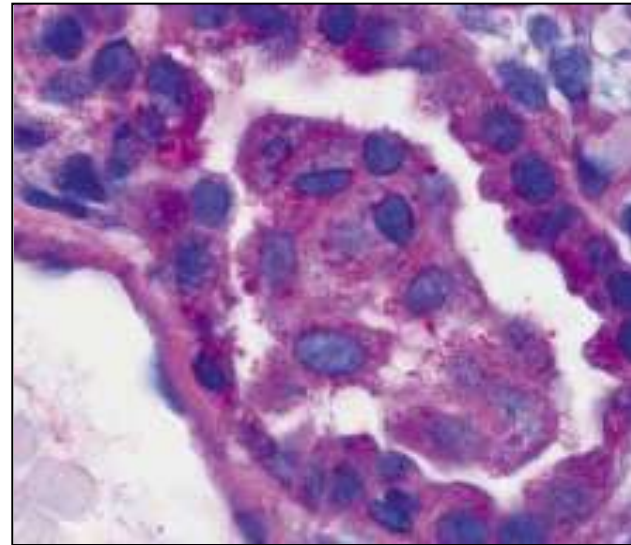
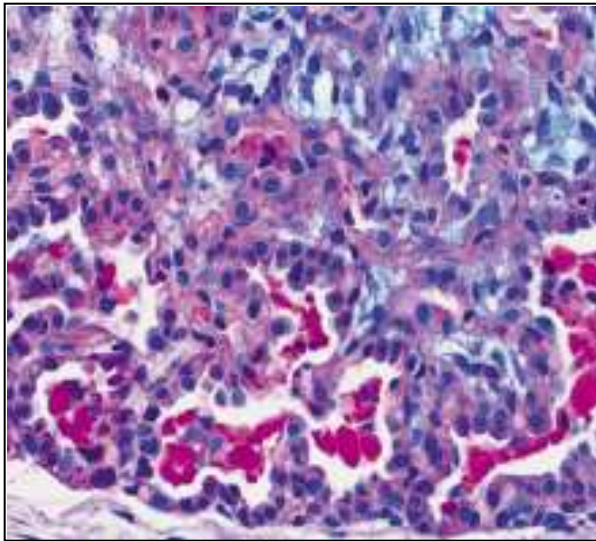
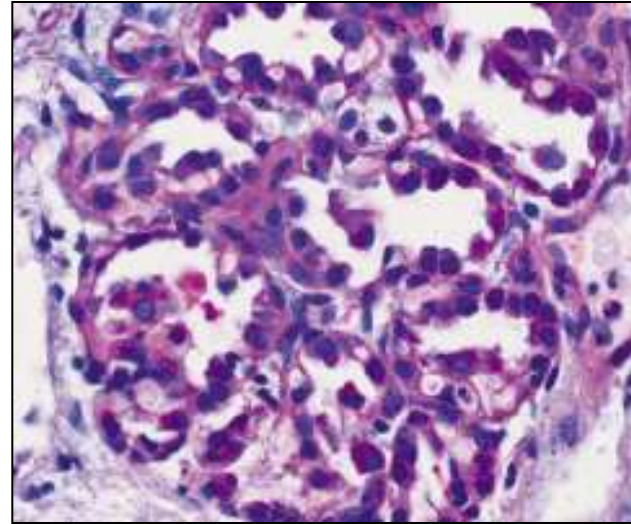
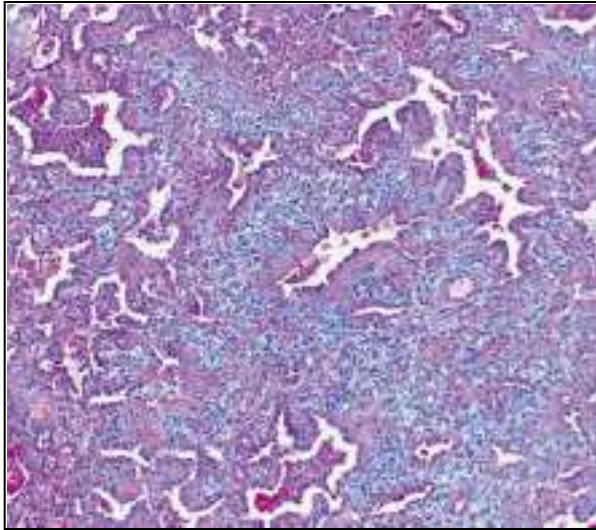
Herencia autosómica recesiva. Locus 16p13.3. Su mutación altera el transporte y metabolismo de las proteínas B y C

Probablemente es la alteración genética más frecuente. > 150 mutaciones

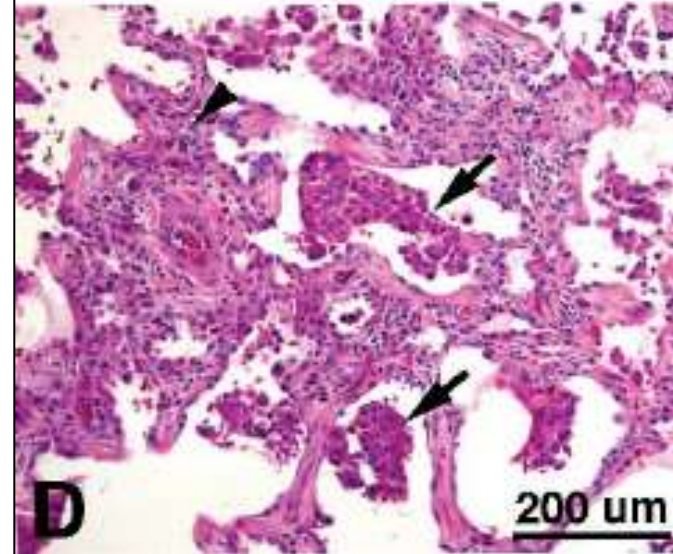
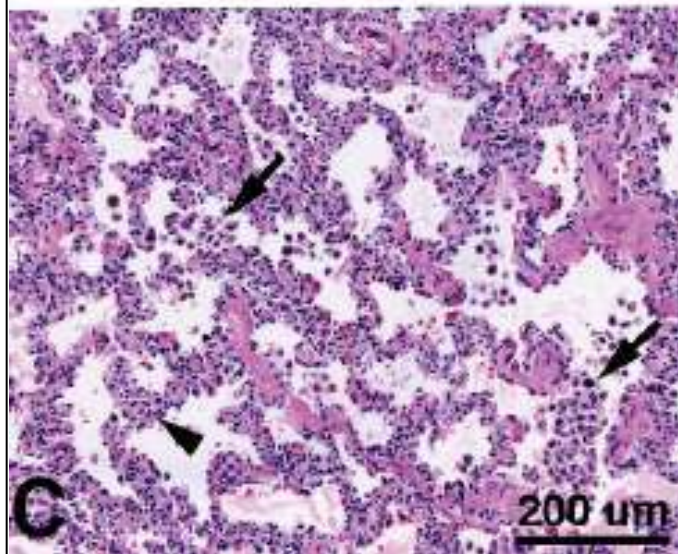
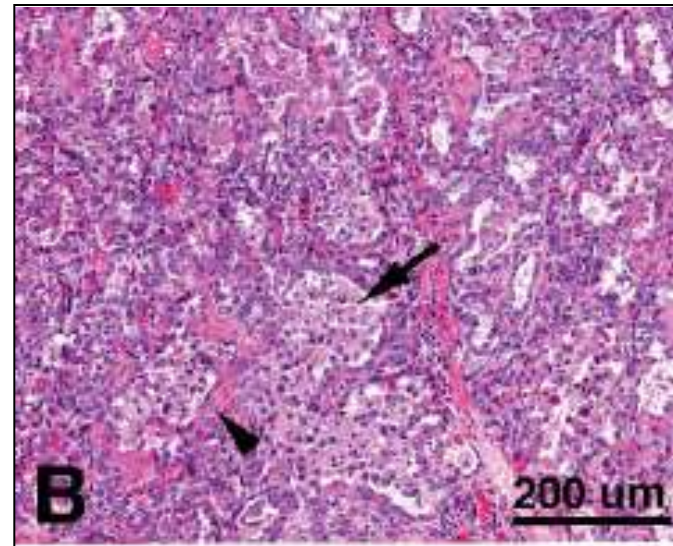
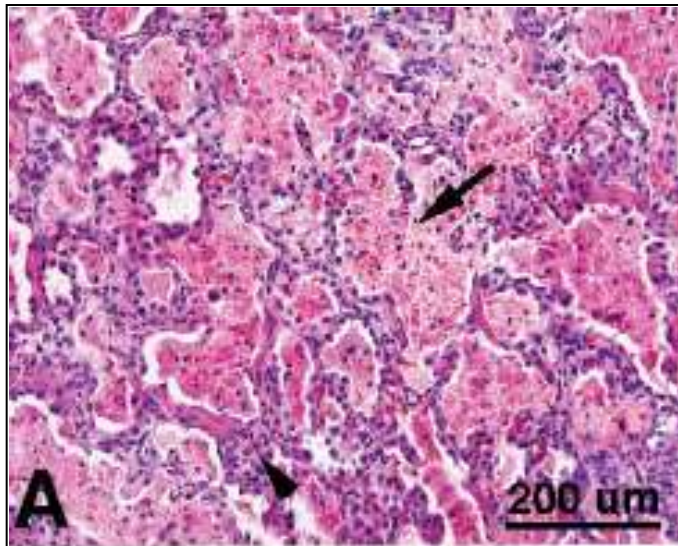
- Clínica:
 - En niños pequeños, similar a deficiencia de proteína B
 - Raramente, en niños mayores: enfermedad pulmonar intersticial difusa
- Histología: proteínosis alveolar, neumonitis crónica de la infancia, NID, NINE
- ME:
 - Cuerpos lamelares pequeños
 - Lamelas densamente compactadas
 - Áreas electrón densas
- IHQ: no es de ayuda: proteínas B y C presentes

En la mayoría de casos de proteínosis alveolar y de neumonitis crónica de la infancia no se identifican mutaciones: ¿existen otras formas de deficiencia de surfactante!

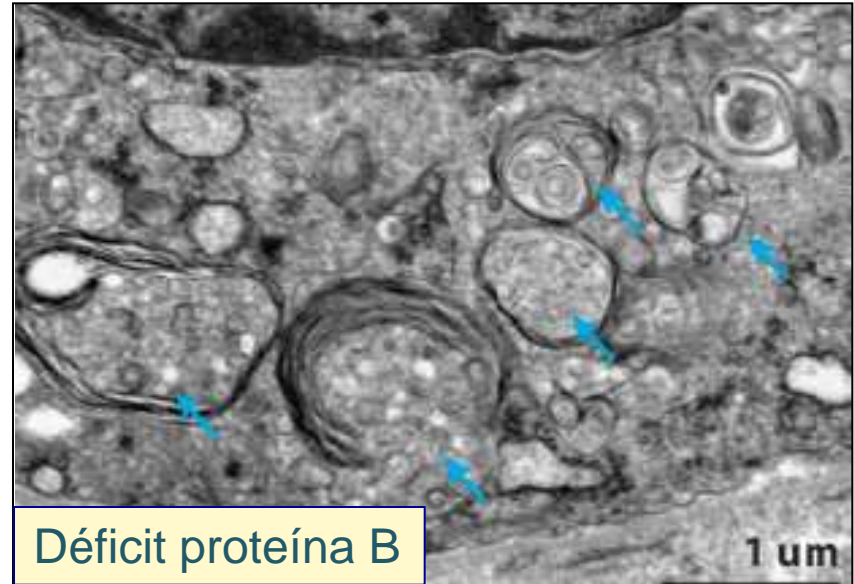
Mutaciones de ABCA3



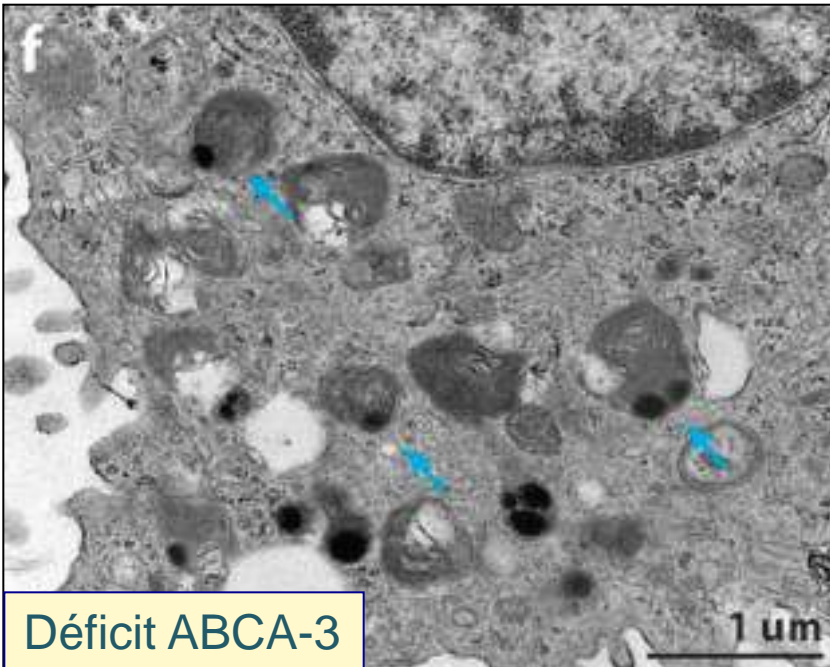
Mutaciones de ABCA3



Cuerpos lamelares normales



Cuerpos multivesiculares desorganizados, en lugar de cuerpos lamelares; ausencia de mielina tubular



Cuerpos lamelares anormales pequeños con inclusiones electron-densas excéntricas

Wert S, *et al.* *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12:253-74.
Whitsett J.A., *et al.* *Annu. Rev. Med.* 2010. 61:105-19.
Deutsch GH, *et al.* *Pediatric Dev Pathol* 2009;12-475-80.

Table 1. Comparison of the genetic surfactant disorders

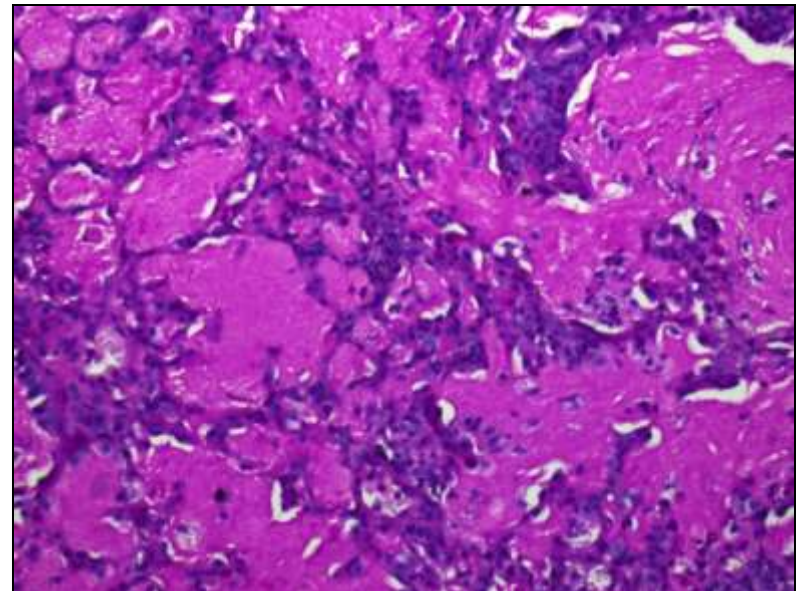
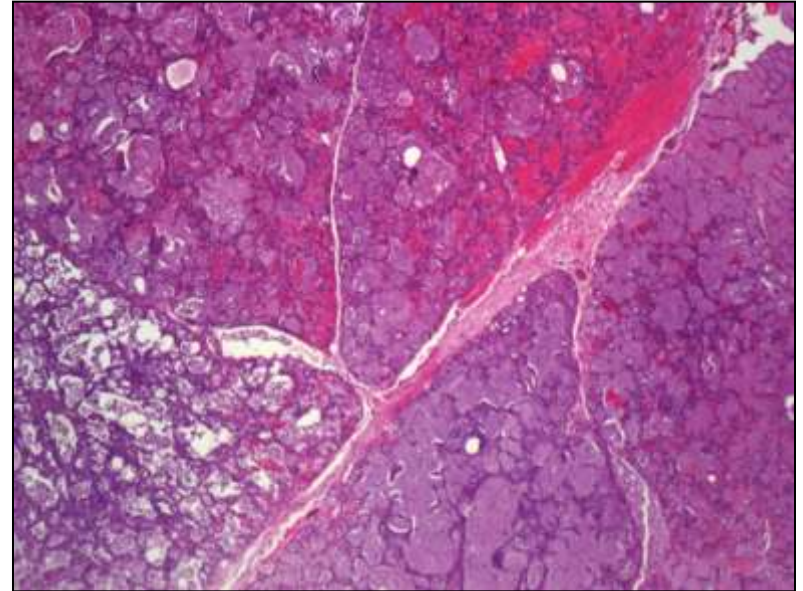
	<i>SFTPB</i>	<i>SFTPC</i>	<i>ABCA3</i>
Protein	SP-B	SP-C	ABCA3
Inheritance	Autosomal recessive	Autosomal dominant or sporadic	Autosomal recessive
Mechanism	Loss of function	Dominant negative or toxic gain of function	Loss of function
Age of onset	Neonatal	Infancy to adult	Neonatal > childhood
Clinical syndrome	RDS	ILD >> RDS	RDS or ILD
Outcome	Fatal without transplant	Variable	Severe variable
Histopathology	PAP, DIP	CPI, PAP, DIP, NSIP, UIP	PAP, DIP, NSIP, UIP
Lamellar bodies (EM)	Abnormal	Variable	Variable
Dominant phenotype	Large MVBs	Normal	Small, dense LBs
Immunohistochemistry			
SP-B	Absent	Present	Variable
proSP-B	Variable	Present	Present
proSP-C	Mutation dependent		
	Present	Variable	Present
	+ Type II cells	+ Type II cells only	+ Type II cells only
	+ Alveolar lumen		
SP-A	Present	Present	Present
SP-D	Present	Present	Present

SP-B indicates surfactant protein B; SP-A, surfactant protein A; RDS, respiratory distress syndrome; ILD, interstitial lung disease; PAP, pulmonary alveolar proteinosis; DIP, desquamative interstitial pneumonitis; CPI, chronic pneumonitis of infancy; NSIP, nonspecific interstitial pneumonitis; UIP, usual interstitial pneumonitis; EM, electron microscopy; MVB, multivesicular body; LB, lamellar body; pro, proprotein; SP-D, surfactant protein D; >, greater than.

Patrones histológicos compatibles
con defectos del surfactante, pero
sin mutación reconocida

Proteinosis alveolar pulmonar

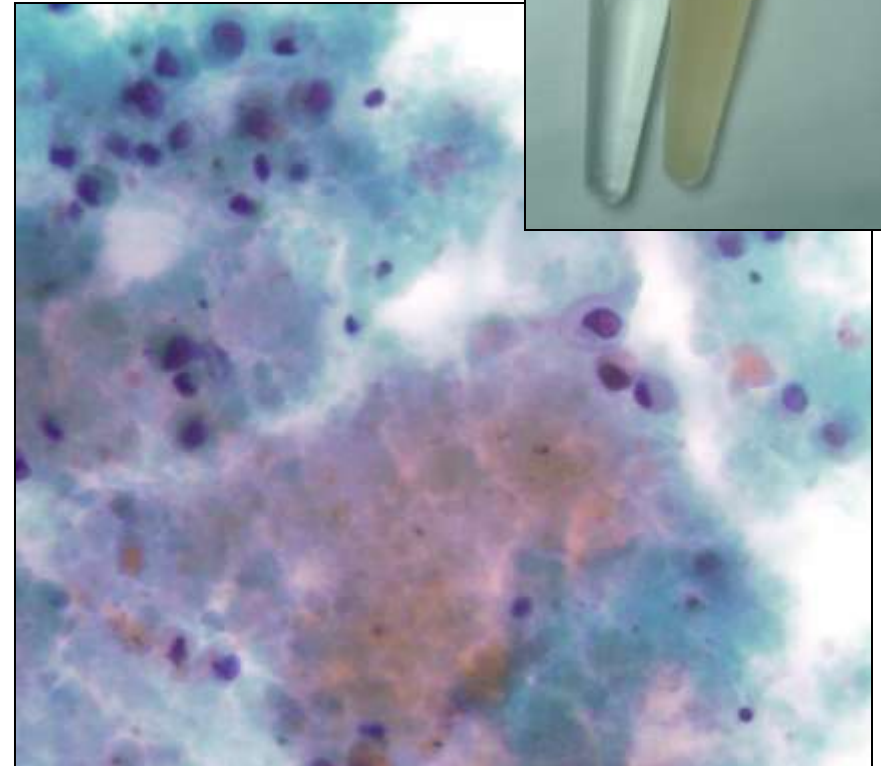
- Presentación con disnea y distress respiratorio
- Elevada mortalidad en niños
- Rx, TC: infiltrados bilaterales difusos
- BAL: principal técnica de diagnóstico. Pueden requerir biopsia pulmonar
- AP: ocupación de los espacios alveolares por material amorfo, intensamente PAS positivo, diastasa resistente.
 - Puede afectar bronquiolos
 - Habitualmente también macrófagos intraalveolares y cristales de colesterol
 - Habitualmente no asociado a inflamación: si la hay, pensar en infección coincidente



Proteinosis alveolar pulmonar

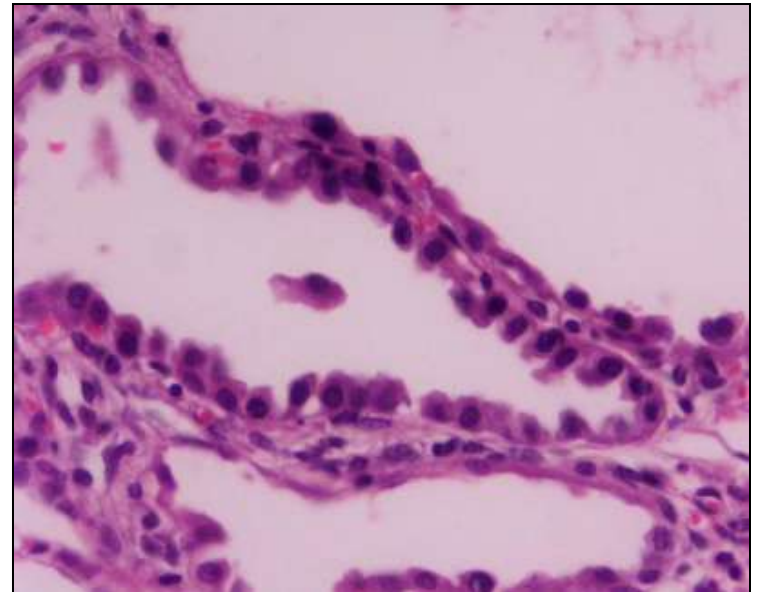
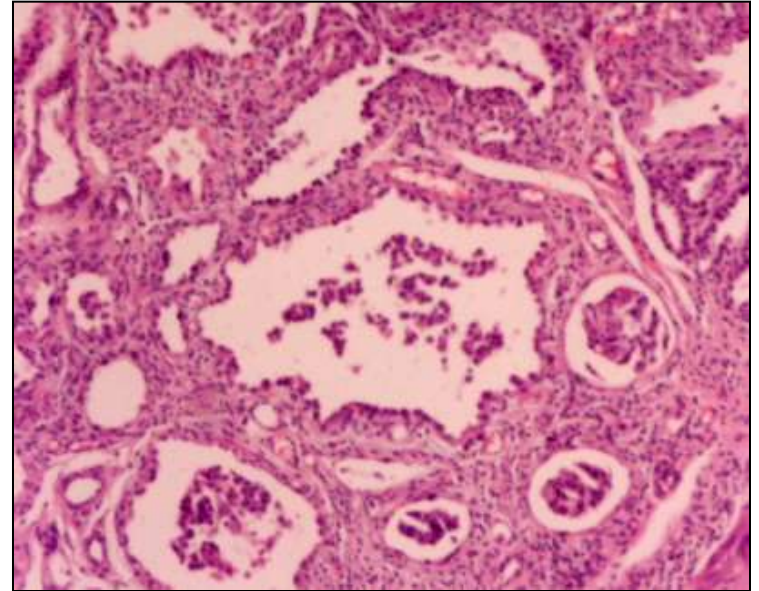
- 2 formas de presentación clínica:
- - inmediata: La mayoría por anomalías hereditarias del metabolismo del surfactante o intolerancia a la proteína lisinúrica (AP: con hiperplasia de neumocitos 2 y engrosamiento septal)
- - postnatal: periodo asintomático variable -meses o años- (presentación a una edad media de 20 meses)
 - Déficit función GM-CSF, congénita o autoinmune (Ac anti-GM-CSF)
 - secundaria a infecciones, malignidad, inmunodeficiencia, irritantes inhalados
 - Idiopática, ¿defecto de surfactante no conocido?

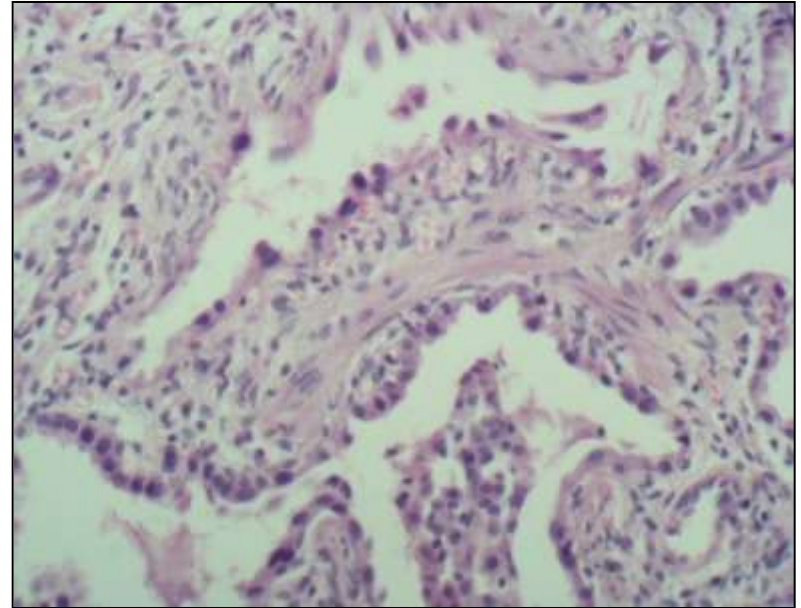
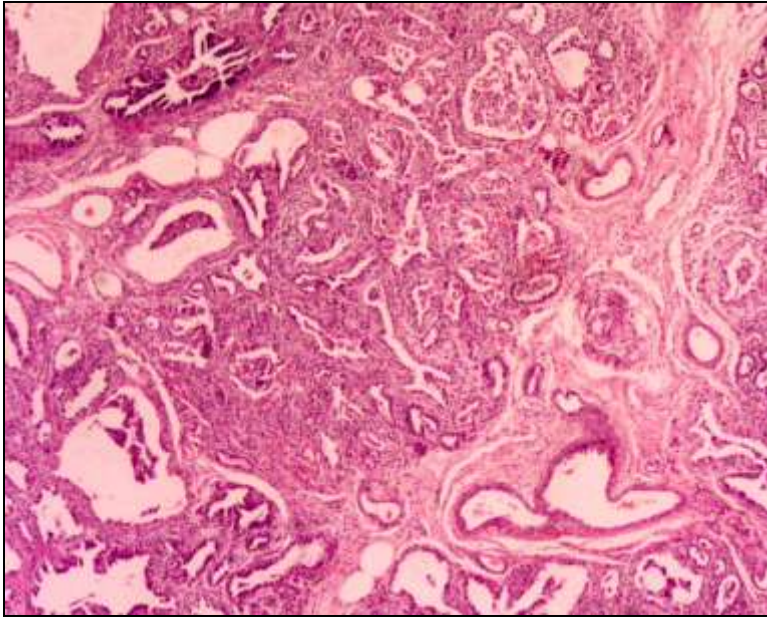
Lavado
broncoalveolar



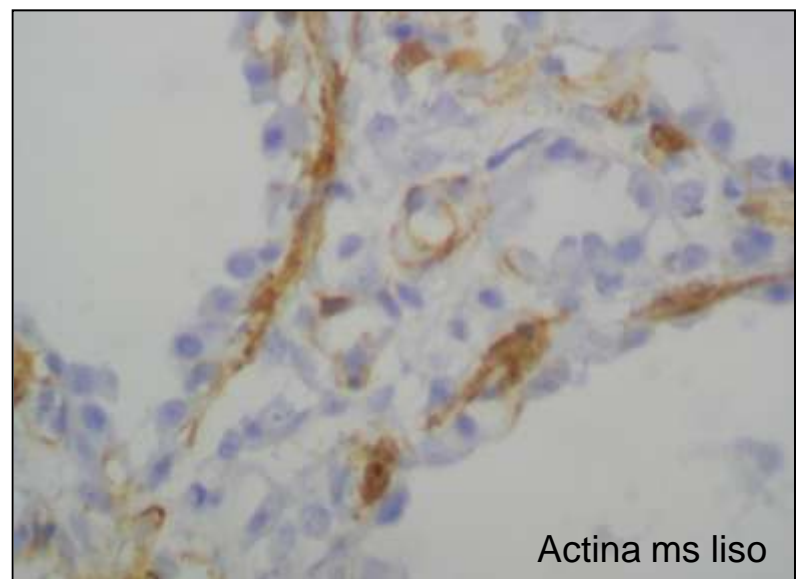
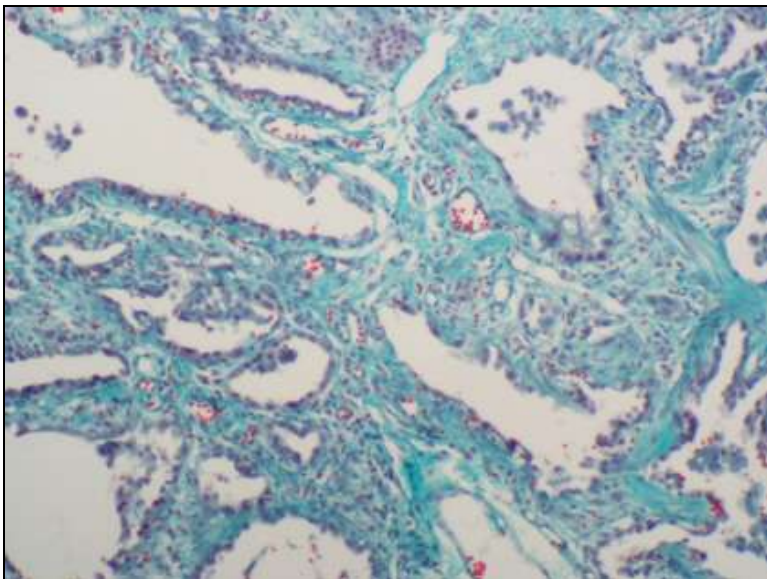
Neumonitis crónica de la infancia

- Presentación neonatal con distrés respiratorio grave
- Disnea, tos y fallo de medro
- La mayoría de los casos respresenta deficiencia de proteínas del surfactante
- AP:
 - Marcado engrosamiento septal alveolar
 - Hiperplasia de neumocitos tipo 2
 - Exudado intraalveolar que contiene macrófagos y detritus eosinofílicos
- Mal pronóstico





Severo engrosamiento intersticial, fibrosis, hiperplasia de neumocitos tipo 2 y muscularización septal



Actina ms liso

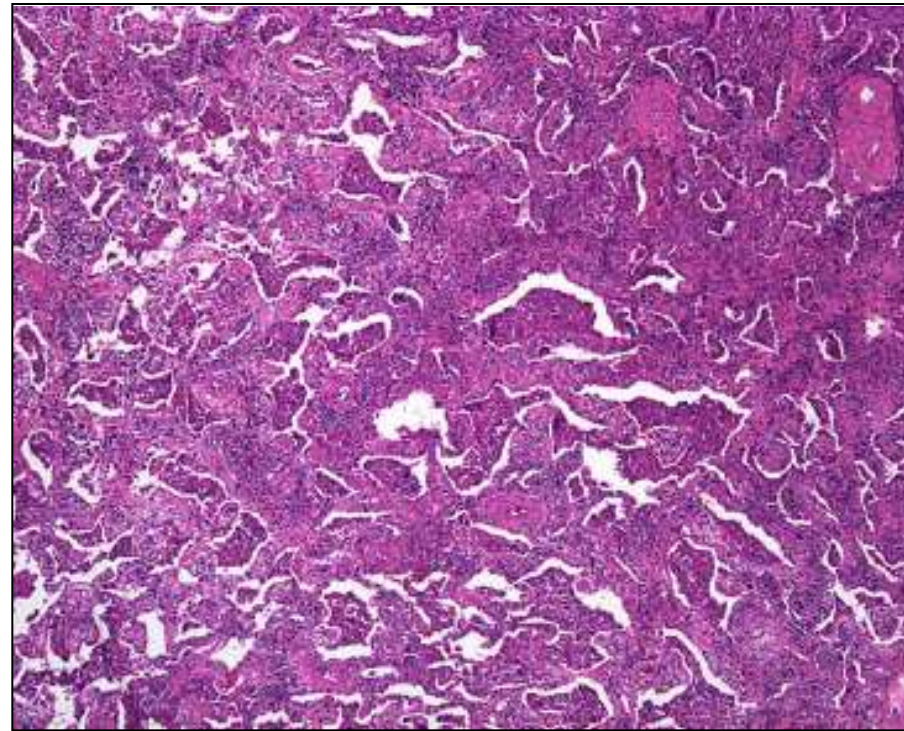
Neumonitis crónica de la infancia

- Katzenstein et al. (1995): 9 pacientes
- Engrosamiento septal alveolar, marcada hiperplasia de neumocitos tipo 2 y presencia de exudado alveolar que contiene abundantes macrófagos, ocasionales glóbulos eosinofílicos y, raramente, cristales de colesterol.
- Proceso fibrosante. Posiblemente anomalía en la función del surfactante de base genética.
- Curso clínico desfavorable pese al tratamiento y que suele terminar con la vida del paciente.
- Publicaciones posteriores refrendan tanto las particularidades histológicas de la entidad como su pronóstico desfavorable.

Katzenstein AL, Gordon LP, Oliphant M *et al.* Am J Surg Pathol 1995;19:439-47.
Kavantzias N, Theocharis S, Agapitos E *et al.* Clin Exp Pathol 1999;47:96-100.
Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric Pulmonology 2004;38:369-78.

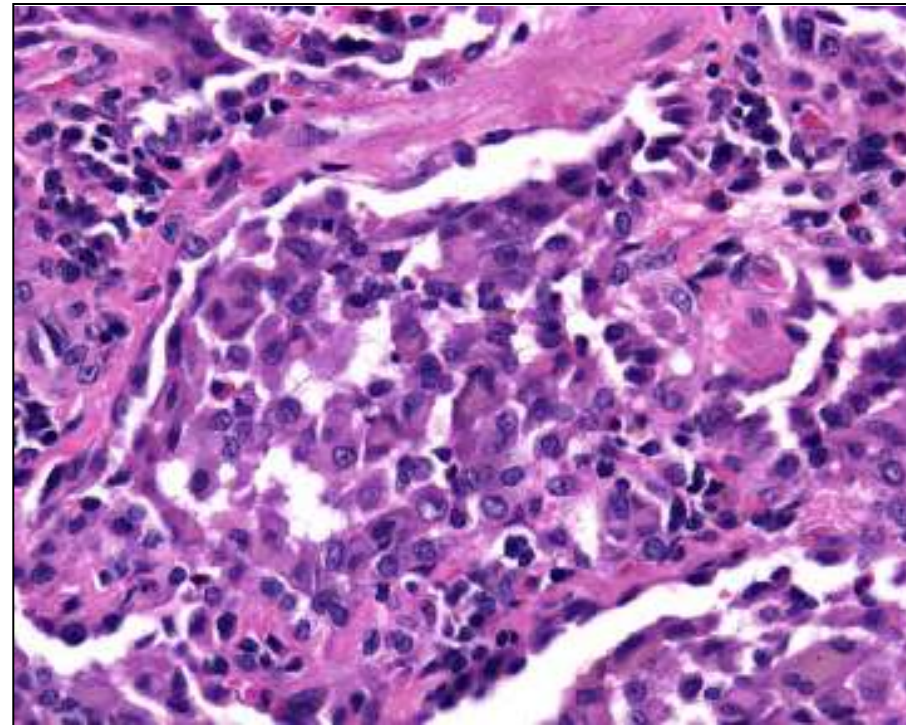
Neumonitis intersticial descamativa

- Significado distintos que en los adultos:
 - No relación con el tabaco
 - Curso clínico más agresivo
 - Existen formas familiares
 - Probablemente representa una forma de deficiencia de proteínas del surfactante
 - Puede presentarse en cualquiera de las formas descritas de deficiencia de proteínas del surfactante (B, C, ABCA3)



Neumonitis intersticial descamativa

- AP:
 - Afectación uniforme
 - Prominente acúmulo de macrófagos intraalveolares
 - Engrosamiento leve a moderado de los septos alveolares
 - Leve inflamación crónica intersticial
 - Hiperplasia de neumocitos tipo 2
 - No signos de remodelación: ausencia de fibrosis densa, no proliferación de músculo liso, ausencia de focos fibroblásticos



Neumonía intersticial no específica

- Ausencia de un patrón específico
- AP:
 - Afectación pulmonar uniforme
 - Infiltrado linfoide y plasmocelular en septos alveolares
 - Variable grado de fibrosis intersticial
 - Variable pero frecuente hiperplasia de neumocitos tipo 2
 - Variable presencia de macrófagos intraalveolares
 - Son comunes los pequeños focos de fibrosis intraluminal similar a BOOP
- Ha sido descrita en casos de déficit de proteína C

