

# Neumopatía intersticial. Sospecha clínica y abordaje

Antonio Moreno Galdó<sup>(1)</sup>, Inés de Mir Messa<sup>(1)</sup>, Santos Liñán Cortés<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

<sup>(2)</sup>Unidad de Neumología Pediátrica. Fundació Hospital de Nens de Barcelona. Barcelona

---

Moreno Galdó A, de Mir Messa I, Liñán Cortes S. Neumopatía intersticial. Sospecha clínica y abordaje. Protoc diagn ter pediatr. 2017;1:221-235.



## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales son un grupo de enfermedades poco frecuentes que afectan primariamente los alveolos y los tejidos perialveolares. Constituyen un grupo amplio de enfermedades, habiéndose descrito más de 200 diferentes. Su etiología es muy variada, incluyendo formas de causa genética, de origen infeccioso, relacionadas con factores ambientales, fármacos, enfermedades sistémicas o de causa desconocida.

En un estudio realizado en Alemania la incidencia de casos nuevos fue de 1,32 niños por millón de niños y año, y la prevalencia probablemente es inferior a 1/100.000, en contraste con la prevalencia en adultos, de 60-80/100.000.

Se pueden presentar en todas las edades, aunque la edad de inicio más frecuente es el primer año de vida, que en el estudio alemán incluyó el 37% de los casos.

## 2. CLASIFICACIÓN

En los últimos años se han producido considerables avances, fruto muchos de ellos de colaboraciones multicéntricas, que han permitido describir algunas nuevas enfermedades propias de los niños, definir un defecto genético como responsable de algunas de estas patologías, y permitir una mejor clasificación.

El consorcio americano chILD (Children's Interstitial Lung Disease) ha propuesto una clasificación en la que se incluyen los siguientes apartados: formas propias de los niños, otras enfermedades pulmonares primarias que afectan al huésped normal (postinfecciosas, neumonitis por hipersensibilidad, aspiración, eosinofilia pulmonar), enfermedades sistémicas con afectación pulmonar (capilaritis pulmonar, enfermedades autoinmunes o de depósito), enfermedades que afectan al huésped anormal (inmunodeprimidos), y enfermedades que simulan enfermedades intersticiales (afectación vascular pulmonar) (Tablas 1 y 2).

**Tabla 1.** Clasificación de las neumopatías intersticiales idiopáticas propias de los lactantes

<b>Trastornos específicos de etiología no definida</b>
Taquipnea persistente de la infancia/hiperplasia de células neuroendocrinas
Glucogenosis intersticial pulmonar
<b>Enfermedades por defectos de la función del surfactante</b>
Mutaciones de la proteína B del surfactante: patrón histológico dominante, proteinosis alveolar pulmonar y variantes
Mutaciones de la proteína C del surfactante: patrón histológico dominante, neumonitis crónica de la infancia; también neumonía intersticial descamativa e inespecífica
Mutaciones ABCA3: patrón histológico dominante, proteinosis alveolar pulmonar y variantes. También neumonitis crónica de la infancia, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial inespecífica
Histología compatible con defectos del surfactante, pero sin etiología genética reconocida: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinosis pulmonar alveolar</li> <li>• Neumonitis crónica de la infancia</li> <li>• Neumonitis intersticial descamativa</li> <li>• Neumonía intersticial inespecífica</li> </ul>
<b>Anomalías difusas del desarrollo pulmonar</b>
Displasia acinar
Displasia alveolar congénita
Displasia alveolocapilar con mala alineación de las venas pulmonares
<b>Anomalías de crecimiento pulmonar con alveolarización deficiente</b>
Hipoplasia pulmonar
Enfermedad neonatal crónica pulmonar
Relacionadas con anomalías cromosómicas
<b>Relacionadas con cardiopatías congénitas</b>

Modificado de: Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, *et al.* An Official American Thoracic Society Clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:376-94.

**Tabla 2.** Otras enfermedades pulmonares intersticiales, no específicas de los lactantes

<b>Enfermedades sistémicas con participación pulmonar</b>	Enfermedades de base inmune Histiocitosis Enfermedades de depósito Síndromes neurocutáneos Infiltrados neoplásicos Sarcoidosis
<b>Enfermedades del huésped normal (otras enfermedades pulmonares primarias)</b>	Procesos infecciosos-postinfecciosos Relacionadas con agentes ambientales Neumonitis por hipersensibilidad Inhalación de tóxicos Síndromes aspirativos Neumonía eosinofílica
<b>Enfermedades del huésped inmunodeprimido</b>	Infecciones oportunistas Efectos secundarios de tratamientos (fármacos, radiación) En relación con trasplante y rechazo Daño alveolar difuso de etiología desconocida Neumonitis intersticial linfoide
<b>Enfermedades que simulan enfermedades intersticiales</b>	Vasculopatía hipertensiva arterial Vasculopatía congestiva incluyendo la enfermedad venooclusiva Cambios congestivos relacionados con disfunción cardíaca Trastornos linfáticos

Modificado de: Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, *et al.* An Official American Thoracic Society Clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:376-94.

### 3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Suele ser una enfermedad de inicio sutil y poco específico, aunque a veces, sobre todo en neonatos, se puede presentar de forma rápidamente progresiva.

En el recién nacido se presentan como un cuadro de distrés respiratorio agudo con patrón alveolointersticial bilateral en la radiografía (Rx) de tórax, que a menudo requiere ventilación mecánica los primeros días de vida, y que es indistinguible inicialmente de una neumono-

nía neonatal o de una enfermedad de membrana hialina si el niño es además prematuro. Se deben sospechar estas entidades en el periodo neonatal ante cuadros de distrés respiratorio agudo en recién nacidos a término no explicables por otros motivos (infecciones, aspiración de meconio, etc.), y también en recién nacidos pretérmino que no responden al tratamiento con surfactante y en los que la evolución clínico-radiológica difiere de la habitual de la membrana hialina y la displasia broncopulmonar.

En los 2 primeros años de vida los síntomas son poco específicos. Por orden de frecuencia son taquipnea (75-93%), retraso ponderal y rechazo del alimento, tos seca, y sibilantes en ausencia de infecciones respiratorias (estos últimos aparecen en el 25% de los casos). Puede haber hipoxemia nocturna y/o diurna. En los niños de mayor edad, la presentación clínica puede ser similar o pueden debutar con disnea de esfuerzo que progresa hasta aparecer incluso en reposo. En un estudio reciente del consorcio americano chILD, los síntomas y signos más frecuentes en 191 niños de 2 a 18 años de edad con enfermedades pulmonares intersticiales fueron: tos (63%), intolerancia al ejercicio (57%), disnea (54%), hipoxemia (52%), estertores (44%) y taquipnea (48%). Menos pacientes se presentaron con sibilancias (15%), retraso en el crecimiento (23%), hemoptisis (8%) e hipertensión pulmonar (18%); 5% de los pacientes estaban asintomáticos y no presentaban ningún signo clínico.

Ocasionalmente los pacientes están relativamente asintomáticos y el diagnóstico se realiza de forma casual al realizar una Rx de tórax por otros motivos.

En la auscultación, lo habitual es constatar la presencia de estertores subcrepitantes, aun-

que puede ser normal en más de un tercio de los casos. Otros signos físicos pueden incluir acropaquias, y deformidad torácica, particularmente *pectus excavatum*, que es frecuente especialmente en las mutaciones del gen *ATP-binding cassette (ABC) transporter A3 (ABCA3)*. El consorcio americano ha propuesto, para facilitar el diagnóstico clínico de estos niños, definirlo como un síndrome (síndrome chILD) en el que son necesarias tres condiciones de entre las cuatro siguientes:

- Síntomas respiratorios: tos, dificultad respiratoria, mala tolerancia al ejercicio.
- Signos clínicos: taquipnea en reposo, estertores a la auscultación, tiraje, acropaquias, retraso en el crecimiento o insuficiencia respiratoria.
- Alteración del intercambio de gases: hipoxemia o hipercarbia y desaturación con el ejercicio.
- Patrón de afectación difusa en la Rx o la tomografía computarizada (TC) de tórax.

El síndrome chILD requiere que se hayan excluido otras causas de enfermedad pulmonar difusa, tales como fibrosis quística, inmunodeficiencias, cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar, infección pulmonar, disquinesia ciliar primaria y aspiración recurrente.

#### 4. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

La TC pulmonar es la primera exploración a realizar ante la sospecha de un niño con posible enfermedad pulmonar intersticial. En algunos casos puede ser diagnóstico, pero más

a menudo apoya el diagnóstico, que se basará también en la historia clínica, pruebas sanguíneas y a veces lavado broncoalveolar y/o biopsia pulmonar (Figura 1).

La **Rx de tórax** muestra solo anomalías inespecíficas y en algunos casos puede ser normal. Puede ser frecuente el hallazgo asociado de reflujo gastroesofágico (26-49%), aunque la interpretación de su papel patogénico es difícil.

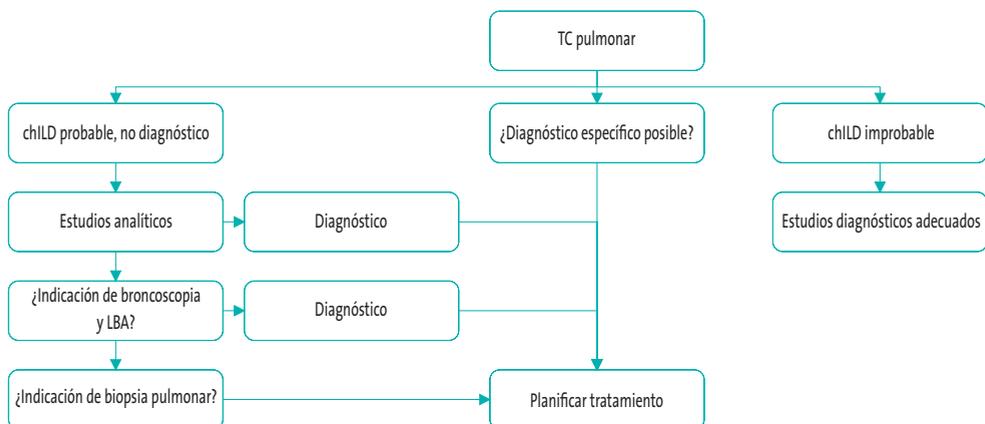
**TC pulmonar.** La TC pulmonar para el estudio de las neumopatías intersticiales en niños se debe realizar únicamente en centros con experiencia en radiología pediátrica. El objetivo debe ser minimizar la dosis de radiación y maximizar la información que se obtiene.

Se recomienda realizar una TC volumétrica en inspiración junto con una TC de alta resolución en espiración. Se debe controlar la ventilación para obtener un resultado interpretable de

forma satisfactoria. Ello supone realizar la TC en niños pequeños menores de 5 años con anestesia general o con sedación y ventilación con mascarilla y realizar los cortes en inspiración máxima controlada y en espiración. Los niños mayores habitualmente pueden mantener la inspiración y la espiración durante 6-10 segundos. En los lactantes, si no se puede administrar la sedación o anestesia, un enfoque menos invasivo es la realización de decúbitos laterales, aunque la calidad de imagen y reproducibilidad puede ser algo menor.

En algunas enfermedades intersticiales, la TC puede proporcionar datos que orientan hacia la causa de la enfermedad (histicitosis, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, proteinosis alveolar). En las neumonías intersticiales la TC proporciona imágenes más inespecíficas, como patrón en vidrio deslustrado, engrosamiento de septos y quistes aéreos subpleurales (Figura 2). La inversión del cociente ventilatorio

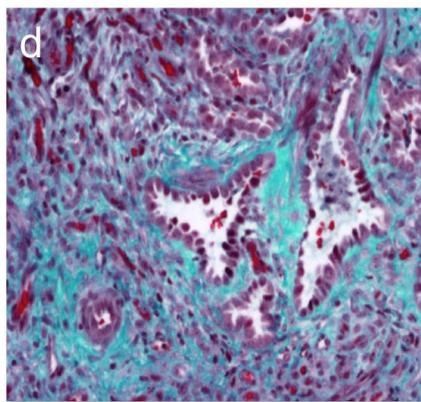
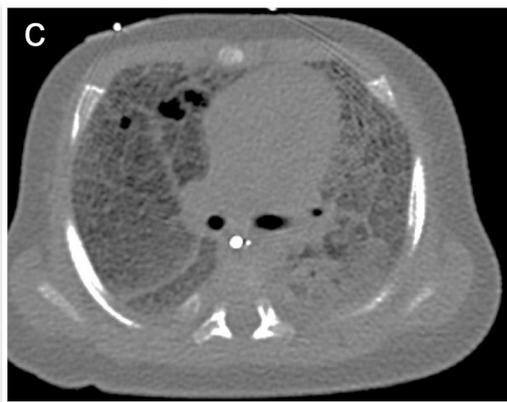
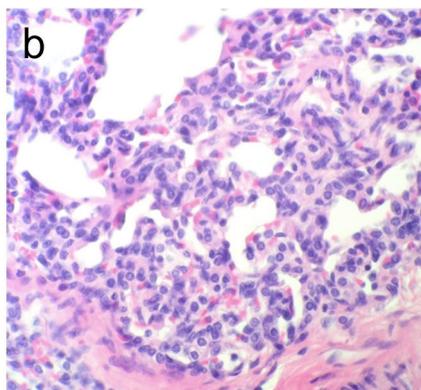
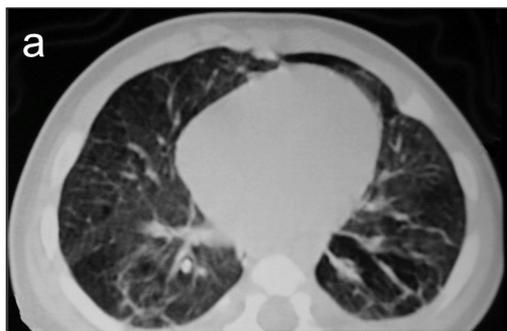
Figura 1. Enfoque diagnóstico de los niños con enfermedad pulmonar intersticial



LBA: lavado broncoalveolar; TC: tomografía computarizada.

Modificado de: Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015;70:1078-84.

**Figura 2.** A y B: lactante de 6 meses con glucogenosis intersticial pulmonar. A: TC pulmonar de alta resolución, imágenes densas lineales múltiples y zonas en vidrio deslustrado. B: biopsia pulmonar. Tinción de hematoxilina-eosina. Engrosamiento septal a expensas de incremento de células intersticiales. Se observan muy escasos linfocitos. C y D: lactante de 4 meses con déficit congénito de proteína *ABCA3*. C: TC pulmonar de alta resolución: patrón difuso vidrio deslustrado e imágenes pseudoquísticas. D: Biopsia pulmonar: tinción de tricrómico. Parénquima pulmonar totalmente sólido con organización fibrosa muy importante, desestructuración de la vía aérea e hipertrofia de capa media de la arteria



normal sugiere el diagnóstico de la hiperplasia de células neuroendocrinas.

**Pruebas de función pulmonar.** En los lactantes con hiperplasia de células neuroendocrinas se ha descrito un patrón obstructivo con hiperinsuflación. En niños mayores con neumopatías intersticiales, el patrón habitual es restrictivo (aunque ocasionalmente puede ser obstructivo). La

capacidad de difusión está usualmente disminuida (elevada en la hemorragia pulmonar).

**Ecocardiografía.** Debe ser una de las investigaciones iniciales, para descartar la presencia de hipertensión pulmonar y para excluir algunas entidades que pueden simular una enfermedad pulmonar intersticial, tales como el *cor triatriatum* que origina edema pulmonar.

**Estudios analíticos.** El estudio analítico incluye:

- Realización de estudio inmunológico (inmunodeficiencias, infecciones oportunistas), especialmente en casos de bronquiolititis folicular o neumonía intersticial linfoide.
- Estudio de hipersensibilidad: precipitinas, IgG específicas.
- Estudio de autoinmunidad y enfermedades sistémicas: autoanticuerpos en sospecha de enfermedad sistémica como lupus o esclerodermia, hemorragia pulmonar, anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (enfermedad de Wegener), autoanticuerpos GM-CSF en la proteinosis alveolar tipo adulto), enzima convertidor de angiotensina (sarcoïdosis).
- Se han descrito recientemente varias entidades de origen genético que se manifiestan con afectación multisistémica y neumopatía intersticial entre las que se encuentran:
  - Mutaciones de integrina 3 asociadas a enfermedad renal y cutánea.
  - Mutaciones del gen *TMEM173* que codifica un estimulador de los genes del interferon (STING) causando el síndrome SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*), una enfermedad autoinflamatoria con lesiones cutáneas, vasculitis leucocitoclástica, angiopatía microtrombótica y neumopatía intersticial.
  - Mutaciones del gen *COPA*, que se asocian a neumopatía intersticial con infiltrados intersticiales linfocitarios y formación de

centros germinales, o con hemorragia pulmonar, autoanticuerpos positivos (el 86% de los pacientes presentan anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos [ANCA] y factor reumatoide) y artritis.

- Mutaciones del gen *LRBA* se asocian a enfermedad pulmonar autoinmune (neumonitis intersticial linfoide), inmunodeficiencia humoral y linfoproliferación.

**Broncoscopia flexible.** Es importante minimizar la realización de múltiples anestias a los niños durante el proceso de valoración diagnóstica. Por este motivo, solo se debe realizar una broncoscopia flexible como un procedimiento separado en caso de que se considere que vaya a ser diagnóstica. Si no, es preferible realizarla en el mismo acto anestésico que la biopsia pulmonar. Si la broncoscopia se realiza en el mismo acto anestésico que la TC pulmonar se debe realizar después de este.

El lavado broncopulmonar puede ser diagnóstico en la hemorragia pulmonar, histiocitosis, la proteinosis alveolar y la enfermedad pulmonar eosinofílica. Un recuento celular normal descarta la neumonitis por hipersensibilidad. Los hallazgos característicos en estas enfermedades son:

- Hemorragia pulmonar: líquido del lavado hemático, con presencia de macrófagos cargados de hemosiderina.
- Histiocitosis: presencia de células CD1a positivas (en más del 5% de las células).
- Neumonía eosinofílica: predominio de eosinófilos.

- Neumonitis por hipersensibilidad: linfocitosis.
- Sarcoidosis: linfocitosis.
- Proteinosis alveolar: aspecto lechoso característico, con material PAS positivo.

La realización de una biopsia endobronquial o transbronquial no está muy indicada en el estudio de los niños con neumopatía intersticial, ya que las muestras son demasiado pequeñas para establecer el diagnóstico de la mayoría de las neumopatías intersticiales en los niños. Por ello, no se recomiendan salvo que se sospeche un diagnóstico específico que pueda realizarse con estas técnicas, lo que puede ocurrir ocasionalmente en niños mayores (nunca en lactantes). Así, la biopsia endobronquial o transbronquial puede detectar los granulomas de la sarcoidosis y la biopsia transbronquial puede ser diagnóstica en la microlitiasis alveolar, neumonitis por hipersensibilidad, histiocitosis. No hay que olvidar los riesgos de la biopsia transbronquial (neumotórax, sangrado).

**Biopsia pulmonar quirúrgica.** El diagnóstico definitivo y específico de las enfermedades intersticiales requiere en muchos casos el análisis histológico del parénquima pulmonar.

La biopsia pulmonar quirúrgica está indicada cuando no se ha obtenido un diagnóstico específico con las exploraciones comentadas en los apartados anteriores. Su indicación debe valorarse en cada caso en particular, ya que dependerá del estado clínico del paciente, y de las ventajas que pueda implicar desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico.

La localización de la biopsia debe estar guiada por la TC pulmonar. Se debe evitar su realización en la punta del lóbulo medio o de la lingula. Preferiblemente se debe hacer en dos áreas con diferente grado de alteración en la TC. Se puede realizar mediante minitoracotomía o mejor mediante videotoracoscopia.

La biopsia debe ser de un tamaño adecuado (al menos  $10 \times 10 \times 10$  mm). Una biopsia muy superficial, que no contenga vías aéreas distales, puede llevar a errores diagnósticos. La mayoría de la muestra (alrededor del 80%) se debe colocar en formol, varias piezas cuboidales de 1-2 mm en glutaraldehído para el estudio con microscopía electrónica, y se debe enviar una muestra pequeña de tejido fresco a Microbiología (que pueden ser los restos del lado proximal de la línea de grasas). El 10-20% del tejido se puede congelar para la realización de posibles estudios genéticos o de investigación posteriores.

Se debe seguir un protocolo adecuado de procesamiento de la muestra obtenida, incluyendo el estudio con tinciones histológicas (**Figura 2**), inmunohistoquímica y microscopio electrónico (visualización de los cuerpos lamelares anormales en los déficits de proteína C y ABCA3) para obtener la máxima rentabilidad.

**Estudios genéticos.** La realización de estudios genéticos no debe ser considerada rutinaria, sino indicada de forma selectiva según la indicación clínica. Además de las mencionadas anteriormente asociadas a enfermedades sistémicas, se han descrito las siguientes mutaciones asociadas a neumopatías intersticiales en los niños:

- Mutaciones relacionadas con déficit de proteínas del surfactante (déficit de proteína B o C y ABCA-3).

- Mutaciones del gen *NKX2.1* o *TTF-1* asociadas con neumopatía intersticial, hipotiroidismo y alteración neurológica.
- Mutaciones causantes de proteinosis alveolar: (cadena alfa del receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos [*CSF2RA*] y cadena beta [*CSF2RB*]). Recientemente se ha descrito un gen muy prevalente en habitantes de la Isla Reunión asociado a proteinosis alveolar grave (*methionyltRNA synthetase* [*MARS*]).
- Deficiencia de *GATA2*: se asocia a manifestaciones hematológicas (citopenias, neoplasias mieloides), infecciones oportunistas y neumopatía intersticial (proteinosis alveolar y en otras ocasiones fibrosis y cambios quísticos).
- Mutaciones del gen *filamin A* (*FLNA*) y del gen *ACTA2* se asocian a pulmones con trastorno del desarrollo alveolar.
- Mutaciones relacionadas con trastornos del desarrollo pulmonar: gen *FOXF1*. Se encuentra en aproximadamente el 40% de los casos de displasia alveolo capilar con mala alineación de las venas pulmonares.

## 5. ENFOQUE DIAGNÓSTICO SEGÚN LA EDAD DE PRESENTACIÓN

La utilización de las diferentes pruebas diagnósticas debe basarse en la situación clínica del paciente y la edad de presentación. Podemos distinguir varias situaciones clínicas:

- **Recién nacido a término con dificultad respiratoria grave**, con insuficiencia res-

piratoria e infiltrados pulmonares bilaterales en la Rx de tórax. Se debe sospechar una anomalía del surfactante o un trastorno del desarrollo pulmonar como la displasia alveolo capilar. Si la situación clínica lo permite se debe realizar una TC pulmonar. También está indicado realizar un lavado broncoalveolar para descartar hemorragia, infección y, si es posible, analizar los niveles de surfactante. Se cursará un estudio genético para las anomalías del surfactante, o relacionado con trastornos del desarrollo pulmonar, pero dada la urgencia en tener un diagnóstico para decidir la actitud terapéutica, a menudo es necesario realizar una biopsia pulmonar.

- **Lactante con taquipnea, tiraje leve**, estertores difusos, retraso de crecimiento e imágenes anormales en la TC de alta resolución sin etiología clara. Esta situación más estable permite un estudio más progresivo. En una primera fase evaluación cardiológica e inmunológica, test del sudor, esofagograma y estudio de la deglución, estudio de hipersensibilidad y de enfermedades sistémicas. En una segunda fase es necesario realizar una broncoscopia con lavado broncoalveolar y estudio genético. La biopsia pulmonar se podría retrasar hasta obtener los resultados del estudio genético (proteína C, *ABCA3*). Existe discusión en la literatura médica sobre la necesidad de realizar una biopsia pulmonar en lactantes con polipnea o hipoxemia y datos en la TC sugestivos de hiperplasia de células neuroendocrinas o glucogenosis intersticial pulmonar, dos entidades específicas de los lactantes cuyo diagnóstico definitivo solo puede realizarse con la

biopsia. En un estudio reciente recomiendan que la biopsia no es necesaria en casos leves en los que no es clínicamente importante distinguir entre las dos entidades, dada su evolución futura favorable, y proponen realizar la biopsia en niños con síntomas de inicio muy precoz (menos de 4 semanas), TC pulmonar no claramente concordante con estas entidades, retraso pondoestatural a pesar de tratamiento con oxígeno, síntomas y signos clínicos extrapulmonares, historia familiar de enfermedad pulmonar intersticial y un curso clínico desfavorable. Por otro lado, en un paciente estable con sospecha de déficit del surfactante se puede esperar el resultado del estudio genético antes de realizar la biopsia pulmonar, pero si el paciente está inestable o presenta un deterioro rápido es mejor no demorar la biopsia para obtener un diagnóstico probable y buscar las opciones terapéuticas.

- **Niños mayores con disnea progresiva**, hipoxemia, y estertores a la auscultación. Las etiologías en los niños mayores son similares a las de los pacientes adultos. En este caso se debería realizar un estudio clínico exhaustivo de enfermedades sistémicas, y neumonitis por hipersensibilidad. La aspiración es menos frecuente. Se debe realizar una TC de alta resolución y un estudio completo de función pulmonar con espirometría, pletismografía y difusión. Se puede considerar el estudio genético de las mutaciones de la proteína *ABCA3*. En caso de infiltrados difusos en la TC está indicado realizar un lavado broncoalveolar. Si no se llega al diagnóstico es necesario realizar una biopsia pulmonar.

## 6. ENTIDADES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

### 6.1. Hiperplasia de células neuroendocrinas

La enfermedad aparece en los primeros meses de la vida con taquipnea moderada, dificultades para la ingesta y en ocasiones retraso ponderal e hipoxia diurna y/o nocturna. La tos suele ser poco intensa. En la auscultación se observan estertores subcrepitantes bilaterales y ocasionalmente sibilancias.

La Rx de tórax permite observar hiperinsuflación y líneas intersticiales. La TC muestra un patrón segmentario en vidrio deslustrado con afectación preferente de lóbulo medio y lingula e inversión del cociente ventilatorio normal. Es más frecuente en varones y, al igual que otras entidades, se desconoce tanto su etiología y mecanismos patogénicos como su incidencia o prevalencia. Se han implicado en su patogenia anomalías de los sensores de oxígeno, desregulación de la expresión de los genes neurogénicos o los efectos de las citoquinas derivadas de la inflamación de la vía aérea.

La biopsia pulmonar muestra cambios histopatológicos mínimos, contrastando con la clínica persistente y la patología a nivel radiológico. Con técnicas inmunohistoquímicas específicas (bombesina) se pone de manifiesto la existencia de agregados de células neuroendocrinas tanto en el epitelio bronquiolar como en el parénquima alveolar. El criterio diagnóstico más específico es la presencia de al menos un 10% de células neuroendocrinas entre las células del epitelio bronquiolar.

No existe un tratamiento específico y los pacientes suelen precisar oxigenoterapia, con

frecuencia de forma intermitente. El pronóstico a medio plazo suele ser favorable.

## 6.2. Glucogenosis pulmonar intersticial. Neumonía intersticial celular

Se caracteriza por la presencia de células mesenquimales en el intersticio y los septos interalveolares pulmonares, con presencia de depósitos granulares de glucógeno en su citoplasma, que tiñen positivo para la tinción de PAS en la biopsia. Aunque el depósito de glucógeno en las células del epitelio del pulmón en desarrollo ha sido ampliamente documentado en humanos, un depósito granular tan marcado en el citoplasma de las células del intersticio resulta anormal no solo en el periodo posnatal, sino incluso en el periodo de desarrollo fetal. Se ha publicado que el glucógeno podría intervenir en la síntesis de ácidos grasos del pulmón fetal y de los neumocitos tipo II, que intervienen en la producción del surfactante. Se desconoce su incidencia y prevalencia.

La clínica comienza generalmente en el periodo posnatal, con taquipnea, polipnea, tiraje sub- e intercostal e hipoxemia. En ocasiones precisan soporte respiratorio con oxígeno, presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o conexión a ventilación mecánica. Generalmente la polipnea o la taquipnea persisten durante la época de lactante. La auscultación es normal en la mayoría de los casos.

En la Rx de tórax se observa atrapamiento aéreo y aumento de la trama intersticial y en la TC pulmonar se puede observar un patrón en vidrio deslustrado generalmente parcheado y/o presencia de bandas parenquimatosas gruesas.

Su pronóstico a largo plazo es bueno, con desaparición de los síntomas tras un periodo transitorio de bronquitis obstructivas, salvo en algunos casos que se asocian a un trastorno importante del crecimiento alveolar y evolucionan mal. En el tratamiento se han utilizado fundamentalmente los corticoides y en ocasiones la hidroxiclороquina.

## 6.3. Neumonitis crónica de la infancia

Se trata de una forma anatomopatológica de afectación intersticial típica de la época de lactancia. Algunos de los casos se corresponden con déficit de la proteína C del surfactante, pero en otros se desconoce la causa.

Se presenta durante el primer año de vida, bien en el periodo neonatal, con un cuadro de distrés respiratorio agudo e hipoxemia que a menudo requiere ventilación mecánica, o bien en el periodo de lactante, con clínica de taquipnea, rechazo del alimento, tos y cianosis. En la TC de alta resolución se observa engrosamiento de septos interlobares, patrón difuso en vidrio deslustrado, y en ocasiones quistes aéreos subpleurales. La biopsia pulmonar muestra hiperplasia de neumocitos tipo II, engrosamiento de septos alveolares y presencia de material PAS positivo lipoproteínico en los espacios alveolares, a menudo con macrófagos espumosos.

El tratamiento de esta entidad es el mismo que el del déficit de proteínas del surfactante y se comenta más adelante.

## 6.4. Déficit de proteínas del surfactante

Se han descrito varias anomalías genéticas de las proteínas que intervienen en el meta-

bolismo del surfactante: proteínas B y C y proteína transportadora de fosfolípidos *ABCA3*, que se asocian con el desarrollo de neumopatías intersticiales.

El **déficit de proteína B del surfactante** se presenta como una insuficiencia respiratoria en el periodo neonatal inmediato, con presencia de infiltrados alveolares bilaterales en la Rx de tórax, que no responde al tratamiento con surfactante y que es uniformemente mortal. La única opción terapéutica para estos niños es el trasplante de pulmón. Este trastorno se ha descrito con frecuencia como una forma de proteinosis alveolar congénita, pero, aunque existen algunos agregados de material amorfo eosinofílico PAS positivo en los espacios alveolares, a menudo estos son bastante escasos, y la anomalía principal histológica es el aumento del intersticio con inflamación, edema y cambios proliferativos. En el examen al microscopio electrónico se observan anomalías de los cuerpos lamelares. La herencia es autosómica recesiva.

Se han descrito también algunas formas heterocigotas de déficit parcial de la proteína B del surfactante en las que la supervivencia de los niños es más prolongada.

Los pacientes con **déficit de la proteína C del surfactante** pueden tener una presentación clínica más variada, presentando síntomas graves desde el nacimiento a los primeros 2 años de vida, o bien estar asintomáticos o incluso debutar con los síntomas en la edad adulta. Se han descrito casos de presentación familiar con afectación en lactantes y en alguno de sus padres. Algunos lactantes afectados de esta enfermedad han evolucionado de forma favorable tras requerir suplemento de oxígeno

de forma prolongada, pudiendo incluso retirarse el aporte de oxígeno. Otros pacientes desarrollan una insuficiencia respiratoria grave que precisa trasplante pulmonar.

La anatomía patológica en muchos de estos pacientes se describe como neumonitis crónica de la infancia, y en algunos como neumonía intersticial descamativa o neumonitis intersticial no específica. También en pacientes adultos se ha descrito como neumonía intersticial usual.

La mutación se detecta en un único alelo del gen y se transmite de forma autosómica dominante, con penetrancia incompleta. La enfermedad es debida a un plegamiento anormal de los precursores de la proteína C (pro proteína C), que formarían oligómeros que inducirían un daño celular secundario e inflamación subsiguiente en los neumocitos tipo II.

La tercera anomalía genética descrita son las mutaciones recesivas del gen de la **proteína *ABCA3***, que pueden originar casos fatales en recién nacidos a término y enfermedad pulmonar crónica en niños mayores. Los niños con esta anomalía pueden presentar insuficiencia respiratoria hipoxémica neonatal con evolución fatal, como los lactantes con déficit de proteína B, o bien se puede presentar de forma más tardía, hasta los 14 años de edad, como una neumopatía intersticial crónica. Los patrones histológicos incluyen una proteinosis alveolar, neumonitis intersticial descamativa y neumonitis no específica. En el microscopio electrónico se observan los cuerpos lamelares densos característicos de esta mutación.

Una anomalía relacionada es el **déficit de *NKX2-1***, de herencia autosómico recesiva, en el que a la neumopatía intersticial se pueden aso-

ciar alteraciones tiroideas y neurológicas, y se altera también el metabolismo del surfactante.

Aunque no se dispone de ensayos clínicos que indiquen cual es la mejor opción terapéutica, el tratamiento de estas entidades incluye el uso de corticoides generalmente en forma de bolos intravenosos en dosis de 10-30 mg/kg/día, 3 días al mes; en casos graves se pueden asociar corticoides orales de forma diaria (1-2 mg/kg/día). La hidroxicloroquina (6,5 mg/kg/día –menores de 6 años– a 10 mg/kg/día) también se ha mostrado útil. También se ha descrito una evolución favorable en algunos casos de déficit de proteína C o de *ABCA3* con el empleo de azitromicina en dosis de 10 mg/kg/día, tres días por semana.

Algunos pacientes mejoran con el tratamiento médico, pero muchos necesitan suplementos de oxígeno, evolucionando hacia una insuficiencia respiratoria crónica terminal que precisa ventilación mecánica. En estos casos refractarios al tratamiento médico el trasplante pulmonar constituye la única alternativa.

### 6.5. Proteinosis alveolar

La proteinosis alveolar representa un grupo de enfermedades intersticiales caracterizadas por el depósito alveolar de material lipoproteínico (surfactante), que origina hipoxemia e insuficiencia respiratoria.

En los adolescentes y adultos, la mayoría de casos están relacionados con la producción de autoanticuerpos contra el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).

Hay casos secundarios a la disfunción de los macrófagos, con alteración del aclaramiento

del surfactante en neoplasias hematológicas, inmunodeficiencias y trasplante de médula ósea. Algunos de los casos asociados a enfermedades hematológicas (síndrome mieloproliferativo, leucemia mielocítica aguda) e inmunodeficiencia, se deben a mutaciones de *GATA2*, un factor de transcripción esencial para la diferenciación de las células hematopoyéticas inmaduras, que entre otras muchas funciones regula la fagocitosis de los macrófagos alveolares.

En los niños pequeños, la mayoría de casos están relacionados con alteraciones genéticas, ya sea de las proteínas del surfactante (en este caso la proteinosis se asocia a afectación intersticial), o a mutaciones del gen que codifica el receptor de GM-CSF (*CSF2RA* y *CSF2RB*), que originan proteinosis alveolar exclusivamente, sin afectación del espacio intersticial. Como se ha comentado, recientemente se ha descrito un gen muy prevalente en habitantes de la Isla Reunión asociado a proteinosis alveolar (*methionyltRNA synthetase* [MARS]).

### 6.6. Neumonitis por hipersensibilidad

La neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis alérgica extrínseca es una entidad relativamente poco frecuente en niños.

Se produce como consecuencia de la inhalación repetida de determinadas sustancias orgánicas o antígenos que, en algunos individuos susceptibles, son capaces de producir una inflamación en las paredes alveolares, bronquiolo e intersticio. En su patogenia participan tanto la reacción de tipo III de la clasificación de Gell y Coombs, con la producción de anticuerpos específicos frente a los antígenos causales, como la de tipo IV, o sea activa-

ción de los linfocitos T. En un individuo predisuesto se forman inmunocomplejos ante la inhalación continuada de diferentes sustancias antigénicas, como proteínas de origen animal (aves, bovino, porcino), fúngicas (*Aspergillus*, *Alternaria*, etc.), de insectos, agentes químicos o drogas. Estos inmunocomplejos activan las células inflamatorias provocando la formación de citoquinas que lesionarán el tejido pulmonar. En una serie pediátrica, el 74% de los casos se debieron a proteínas aviares (pájaros o plumas de edredones o almohadas), hongos en el 13% de los casos y ambos en el 13% restante.

En los niños, el agente causal más frecuentemente descrito son las proteínas aviares. Clínicamente puede manifestarse de tres formas, dependiendo del tiempo e intensidad de la exposición: aguda (de días a una semana), subaguda (1-4 semanas) o crónica (> 4 semanas). La presentación más frecuente en niños es la disnea en reposo o con el ejercicio. Otros síntomas son tos, febrícula, astenia y pérdida de peso, aunque en ocasiones la semiología clínica puede ser escasa. La auscultación pulmonar puede ser anodina o presentar estertores crepitantes y subcrepitantes difusos de predominio basal bilateral.

No existe ninguna prueba definitiva que diagnostique por sí sola la enfermedad, pero estas nos servirán para apoyar la sospecha clínica. La IgG específica cuantificada frente al antígeno es un indicador de exposición, pero no es diagnóstica de enfermedad. Las pruebas cutáneas intradérmicas son poco sensibles ya que resultan positivas en el 30% de los individuos expuestos. La función pulmonar revela habitualmente un patrón restrictivo en la espirometría forzada que puede ser mixto en fases

muy evolucionadas. La Rx de tórax suele ser normal, y la TC pulmonar evidencia un patrón nodular, reticulonodular, en vidrio deslustrado o en panal de abeja, según la gravedad y cronicidad de la enfermedad. En el lavado broncoalveolar suele haber linfocitosis con disminución del cociente CD4/CD8. En la biopsia hay infiltrados linfocitarios y pseudogranulomas. El tratamiento se basa en evitar la exposición al antígeno causal. En algunas ocasiones y cuando estemos ante una forma subaguda o crónica, puede ser útil la utilización de corticoides orales.

### 6.7. Hemosiderosis pulmonar

La hemosiderosis pulmonar idiopática es una causa rara de hemorragia alveolar difusa de origen desconocido. Ocurre con más frecuencia en niños y en su historia natural se presenta como episodios repetidos de hemorragia alveolar difusa. Muchos pacientes desarrollan una anemia ferropénica secundaria a las pérdidas de hemosiderina en los alveolos.

El examen del aspirado gástrico o del lavado broncoalveolar puede mostrar macrófagos cargados de hemosiderina (siderófagos). La biopsia pulmonar muestra numerosos siderófagos en los alveolos, sin evidencia de vasculitis, inflamación o depósito de inmunoglobulinas.

Sin tratamiento se puede desarrollar una fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar restrictiva. Los corticoides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores (azatioprina) pueden ser efectivos como tratamiento de mantenimiento y de las exacerbaciones.

## 7. PRONÓSTICO

La morbilidad y mortalidad asociada con el síndrome chILD (y otros tipos de enfermedad pulmonar difusa) es incierta, debido a la existencia de estudios con diferente diseño.

En un estudio se encontró una supervivencia a los 5 años en niños de un mes a 18 años con enfermedad pulmonar difusa del 64%, y del 38% en aquellos que tenían hipertensión pulmonar asociada. La Task Force de la European Respiratory Society encontró una mortalidad de tan solo el 6% (se excluían las formas neonatales rápidamente progresivas). Un estudio norte americano en niños menores de 2 años encontró una mortalidad del 30%.

Algunas entidades tienen claramente una mortalidad muy elevada, como los déficits de proteína B del surfactante, déficit de *ABCA3* de presentación neonatal o displasia alveolar o alveolocapilar. Otras entidades tienen un pronóstico variable, desde grave a más favorable, como el déficit de proteína C o el de *ABCA3* de presentación más tardía. Algunas entidades como la hiperplasia de células neuroendocrinas o la glucogenosis intersticial pulmonar (sin trastorno importante del desarrollo alveolar asociado) tienen un pronóstico favorable.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Brody AS, Guillerman RP, Hay TC, Wagner BD, Young LR, Deutsch GH, *et al.* Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:238-44.
- Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R. European protocols for the diag-

nosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015;70:1078-84.

- Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:22.
- Deterding R. Children's interstitial and diffuse lung disease. Progress and future horizons. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:1451-7.
- Deutsch GH, Young LR. Pulmonary interstitial glycogenosis: words of caution. *Pediatr Radiol.* 2010;40:1471-5.
- Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK, Nogee LM, Langston C, Mallory GB, *et al.* Clinical, radiological and pathological features of *ABCA3* mutations in children. *Thorax.* 2008;63:366-73.
- Fan LL, Dishop MK, Galambos C, Askin FB, White FV, Langston C, *et al.* Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age. Application of the chILD Classification Scheme. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:1498-505.
- Griese M, Haug M, Brasch F, Freihorst A, Lohse P, von Kries R, *et al.* Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:26.
- Griese M, Haug M, Hartl D, Teusch V, Glöckner-Pagel J, Brasch F, *et al.* Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of a rare entity in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:121.
- Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, *et al.* An Official American Thoracic Society Clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:376-94.

- Langston C, Dishop M. Diffuse Lung disease in infancy a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol.* 2009;26:421-37.
- Langston C, Patterson K, Dishop MK, Askin F, Baker P, Chou P, *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;9:173-80.
- Nathan N, Marcelo P, Houdouin V, Epaud R, de Blic J, Valeyre D, *et al.* Lung sarcoidosis in children: update on disease expression and management. *Thorax.* 2015;70:537-42.
- Papiris SA, Tsirigotis P, Kolilekas L, Papadaki G, Papaioannou AI, Triantafyllidou C, *et al.* Pulmonary alveolar proteinosis: time to shift? *Expert Rev Respir Med.* 2015;9:337-49.
- Rauch D, Wetzke M, Reu S, Wesselak W, Schams A, Hengst M, *et al.* Persistent tachypnea of infancy. Usual and aberrant. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:438-47.
- Wert SE, Whitsett JA, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12:253-74.

