



Neumopatías intersticiales

ANTONIO MORENO GALDÓ E INÉS DE MIR MESSA

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

amoreno@vhebron.net; idemir@vhebron.net

Puntos clave

- Las neumopatías intersticiales en niños son enfermedades raras, con características diferenciales importantes con las formas del adulto.
- Se debe sospechar una enfermedad intersticial pulmonar en los niños con taquipnea, estertores e hipoxemia.
- La biopsia pulmonar es necesaria en la mayoría de las ocasiones para realizar un diagnóstico adecuado.
- Las mutaciones en los genes que codifican proteínas del surfactante pueden ser responsables de neumopatías intersticiales en niños de todas las edades.
- La neumonitis crónica de la infancia y los trastornos del surfactante tienen un pronóstico grave.
- La hiperplasia de células neuroendocrinas y la glucogenosis intersticial pulmonar tienen un buen pronóstico.
- Los corticoides intravenosos en bolus mensuales y la hidroxycloquina son de utilidad en el tratamiento de las neumonías intersticiales en niños.

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales son un grupo de enfermedades poco frecuentes que afectan primariamente los alvéolos y los tejidos perialveolares.

Su baja incidencia se refleja en un estudio realizado en Alemania en que la incidencia de casos nuevos fue 1,32 niños por millón de niños y año. Se pueden presentar en todas las edades, aunque la más frecuente es el primer año de vida que en el estudio alemán incluyó el 37% de los casos¹.

Constituyen un grupo amplio de enfermedades habiéndose descrito más de 150 diferentes. Su etiología es muy variada incluyendo formas de causa genética, de origen infeccioso, relacionado con factores ambientales, fármacos, enfermedades sistémicas o de causa desconocida.

La mayoría se caracterizan por su presentación clínica y radiológica poco específica. Hay que tener en cuenta que en los niños ocurren en el contexto de unos pulmones en crecimiento y un sistema inmunitario en desarrollo, lo que puede hacer variar su presentación y apariencia anatomopatológica en diferentes edades.

Clasificación

En los últimos años se han producido considerables avances, fruto muchos de ellos de colaboraciones multicéntricas^{2,3}, 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*)^{3,4} 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).

Hay que señalar también que algunos de los tipos de neumopatías intersticiales idiopáticas propias de los adultos⁵ se pueden ver en los niños, como la neumonía intersticial linfóide, neumonía intersticial inespecífica, la neumonía intersticial descamativa y la neumonía organizativa criptogenética (antes bronquiolitis obliterante-neumonía organizativa). Sin embargo, algunas de las formas del adulto no se presentan en los niños, como la más frecuente, la fibrosis pulmonar idiopática (también llamada neumonía intersticial usual o alveolitis fibrosante), o la bronquiolitis respiratoria.

Manifestaciones clínicas

Suele ser una enfermedad de inicio muy sutil y poco específica, aunque a veces, sobre todo en neonatos, se puede presentar de forma rápidamente progresiva⁶.

En el recién nacido se presentan como un cuadro de dificultad respiratoria agudo con patrón alveolointersticial bilateral en la radiografía de tórax, que a menudo requiere ventilación mecánica los primeros días de vida, y que es indistinguible inicialmente de una neumonía neonatal o de una enfermedad de membrana hialina si el niño coincide que es prematuro. Se deben sospechar estas entidades en el periodo neonatal ante cuadros de dificultad respiratoria aguda en recién nacidos a término no explicables por otros motivos (infecciones, aspiración de meconio), 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 displasia broncopulmonar.

Lectura rápida



Las enfermedades pulmonares intersticiales crónicas constituyen un grupo muy numeroso de enfermedades (se han descrito más de 150) caracterizadas por su escasa prevalencia. En los niños se diagnostican con más frecuencia en el primer año de vida, en el que se observan entidades propias de la infancia (hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante, glucogenosis intersticial pulmonar y alteraciones del metabolismo del surfactante). Suele ser una enfermedad de inicio muy sutil, aunque a veces, sobre todo en neonatos, se puede presentar de forma rápidamente progresiva.

La definición clínica incluye las siguientes alteraciones:

- 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 hipercapnia y desaturación con el ejercicio.
- Patrón de afectación difusa en la radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC).
- La TC es más sensible que la radiografía de tórax para el estudio de las alteraciones del intersticio pulmonar.



Tabla 1. Clasificación de las neumopatías intersticiales idiopáticas propias de los niños

Trastornos específicos de etiología no definida
Hiperplasia de células neuroendocrinas / Taquipnea persistente de la infancia Glucogenosis intersticial pulmonar / Neumopatía intersticial celular
Enfermedades por defectos de la función del surfactante
Mutaciones proteína B del surfactante Mutaciones proteína C del surfactante Mutaciones ABCA3 Histología compatible con defectos del surfactante, pero sin etiología genética reconocida Proteinosis pulmonar alveolar Neumonitis crónica de la infancia Neumonitis intersticial descamativa Neumonía intersticial no específica
Anomalías difusas del desarrollo pulmonar
Displasia acinar Displasia alveolar congénita Displasia alveolocapilar
Anomalías de crecimiento pulmonar con alveolarización deficiente
Hipoplasia pulmonar Enfermedad neonatal crónica pulmonar Relacionados con anomalías cromosómicas
Relacionadas con cardiopatías congénitas

Tomada de Deutsch, 2007³.

En edades posteriores la sintomatología se caracteriza por dificultad respiratoria progresiva, con un cuadro de taquipnea moderada, polipnea, tiraje sub e intercostal, hipoxemia nocturna y/o diurna. Se puede acompañar de rechazo del alimento y de retraso ponderal. En los niños de mayor edad puede manifestarse con disnea de esfuerzo que progresa hasta aparecer incluso en reposo.

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

En la auscultación lo habitual es constatar la presencia de estertores subcrepitantes, aunque puede ser normal.

El consorcio americano ha propuesto para facilitar el diagnóstico clínico de estos niños definirlo como un síndrome (síndrome ChILD)³ en el que son necesarias 3 condiciones de entre las 4 siguientes:

- Síntomas respiratorios: tos, dificultad respiratoria, mala tolerancia al ejercicio.
- Signos clínicos: taquipnea en reposo, estertores a la auscultación, tiraje, acropaquias,

Tabla 2. Clasificación de las neumopatías intersticiales: otras enfermedades pulmonares intersticiales

Enfermedades sistémicas con participación pulmonar
Capilaritis pulmonar Enfermedades del tejido conjuntivo Histiocitosis Enfermedades por depósito de lípidos Síndromes neurocutáneos Neoplasias Sarcoidosis Otros errores congénitos del metabolismo
Enfermedades del huésped normal (otras enfermedades pulmonares primarias)
Procesos infecciosos-postinfecciosos Relacionadas con agentes ambientales Neumonitis por hipersensibilidad Inhalación de tóxicos Síndromes aspirativos Neumonía eosinofílica
Enfermedades del huésped anormal (inmunodeprimido)
Infecciones oportunistas Efectos secundarios de tratamientos (fármacos, radiación) En relación con trasplante y rechazo Daño alveolar difuso, etiología desconocida Neumonitis intersticial linfóide
Enfermedades que simulan enfermedades intersticiales
Vasculopatía hipertensiva arterial Cambios congestivos relacionados con disfunción cardíaca Enfermedad venooclusiva Trastornos linfáticos

Modificada de Deutsch, 2007³.

retraso en el crecimiento o insuficiencia respiratoria.

— Alteración del intercambio de gases: hipoxemia o hipercapnia y desaturación con el ejercicio.

— Patrón de afectación difusa en la radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC).

Diagnóstico diferencial

La presentación poco específica de estas entidades hace que tengan que considerarse casi todas las enfermedades pulmonares difusas de los niños en el diagnóstico diferencial, incluyendo los síndromes aspirativos (reflujo gastroesofágico, trastorno de la deglución), edema pulmonar cardiogénico

y no cardiogénico, enfermedades vasculares pulmonares, bronquiectasias y secuelas de infecciones pulmonares, lo que hace fundamental la realización de diferentes pruebas complementarias⁷.

Análítica sanguínea

En algunos casos las pruebas analíticas pueden ser de ayuda diagnóstica⁷⁻⁹:

- Estudio inmunológico: inmunodeficiencias, infecciones oportunistas.
- Estudio de hipersensibilidad (precipitinas, inmunoglobulinas G específicas): neumonitis por hipersensibilidad.
- Estudio de autoinmunidad: lupus eritematoso sistémico, esclerodermia.
- Enzima convertora de angiotensina: sarcoidosis.
- Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos: enfermedad de Wegener.
- Autoanticuerpos GM-CSF: proteinosis alveolar tipo adulto.
- Estudio genético (déficit de proteína B o C del surfactante y ABCA-3). Su utilización no debe ser considerada sistemática, sino indicada de forma selectiva.

Ecocardiografía

La ecocardiografía será de ayuda para valorar la presión pulmonar y excluir cardiopatías congénitas.

Técnicas de imagen

La radiografía de tórax constituye la exploración inicial. El 90% de los pacientes con enfermedad intersticial presentan alteraciones en la radiografía de tórax en el momento del diagnóstico, aunque en algunos casos puede ser normal o mostrar mínimas alteraciones que pueden pasar inadvertidas.

La TC de alta resolución es la que establecerá en la mayoría de las ocasiones que el niño presenta una enfermedad intersticial. También es útil para valorar la gravedad y la extensión de la enfermedad e informa sobre la zona idónea para efectuar la biopsia pulmonar^{10,11}. En el estudio de las enfermedades intersticiales debe realizarse siempre una TC de alta resolución con técnica de baja radiación con cortes en inspiración y en espiración¹².

En algunas enfermedades intersticiales, la TC puede proporcionar datos que orientan hacia la causa de la enfermedad (histiocitosis, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, microlitiasis alveolar). En las neumonías intersticiales idiopáticas o asociadas a déficit de surfactante, la TC proporciona imágenes más inespecíficas, como patrón en vidrio deslustrado, engrosamiento de septos

y quistes aéreos subpleurales¹³. La inversión del cociente ventilatorio normal indica el diagnóstico de la hiperplasia de células neuroendocrinas¹⁴, aunque no es totalmente específica y se puede ver en otras entidades como la bronquiolitis obliterante.

Exploración funcional respiratoria

En general, las enfermedades intersticiales se caracterizan por presentar un patrón restrictivo, con disminución de los volúmenes pulmonares, que se puede sospechar por la espirometría y confirmar mediante la pletismografía. Se puede encontrar un patrón mixto en la neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis y en las enfermedades del tejido conjuntivo (en las que pueden coexistir la bronquiolitis o las bronquiectasias con la afectación intersticial).

Broncoscopia y lavado broncoalveolar

La broncoscopia y el lavado broncoalveolar suelen formar parte de la evaluación de los niños con sospecha de neumopatía intersticial. Es de especial utilidad para descartar infecciones en los pacientes inmunosuprimidos y en algunas enfermedades específicas¹⁵:

- Hemosiderosis: 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 eosinófilos¹⁶.
- Neumonitis por hipersensibilidad: linfocitosis con predominio de linfocitos CD8⁺¹⁷.
- Sarcoidosis: linfocitosis con predominio de linfocitos CD4⁺¹⁸.
- Proteinosis alveolar: aspecto lechoso característico, con material PAS positivo y cuerpos lamelares anómalos en el microscopio electrónico¹⁹.

Se deben determinar los macrófagos cargados de lípidos indicativos de aspiración, pero hay que tener en cuenta que pueden aumentar con el daño pulmonar subyacente.

Biopsia pulmonar

El diagnóstico definitivo y específico de las enfermedades intersticiales requiere en muchos casos el análisis histológico del parénquima pulmonar. La biopsia transbronquial en general obtiene muestras de pequeño tamaño que no son muy adecuadas para el diagnóstico, y no está exenta de riesgos (neumotórax, sangrado), aunque puede permitir el diagnóstico de algunas enfermedades como sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, histiocitosis o microlitiasis alveolar²⁰.

Lectura rápida



El lavado broncoalveolar es de especial utilidad para descartar infecciones en los pacientes inmunodeprimidos y en algunas enfermedades específicas como la histiocitosis, hemosiderosis o neumonías eosinofílicas. En algunos casos las pruebas analíticas pueden ser de ayuda diagnóstica:

- Estudio inmunológico: inmunodeficiencias, infecciones oportunistas.
- Estudio de hipersensibilidad (precipitinas, inmunoglobulinas G específicas): neumonitis por hipersensibilidad.
- Estudio de autoinmunidad: lupus eritematoso sistémico, esclerodermia.
- Enzima convertora de angiotensina: sarcoidosis.
- Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos: enfermedad de Wegener.
- Autoanticuerpos GM-CSF: proteinosis alveolar tipo adulto.



Lectura rápida



Es posible estudiar las mutaciones de los genes que codifican las proteínas del surfactante B y C y de la proteína ABCA3. Su utilización no debe ser considerada rutinaria, sino indicada de forma selectiva. En recién nacidos a término con dificultad respiratoria progresiva no catalogada son más probables los déficit de proteína B y ABCA3, aunque ocasionalmente puede presentarse el déficit de proteína C. En los lactantes o niños mayores con infiltrados pulmonares difusos son más frecuentes el déficit de proteína C y de ABCA3.



La biopsia pulmonar quirúrgica, ya sea mediante toracoscopia o mediante una minitoracotomía, está indicada en todos los casos en que no se ha obtenido un diagnóstico específico con las exploraciones comentadas en los apartados anteriores. Las áreas que se deben biopsiar deben ser predeterminadas por los hallazgos de la TACAR. Deben tomarse muestras de al menos 2 áreas diferentes, una con aspecto macroscópico patológico, y otra con aspecto macroscópico normal. Se debe seguir un protocolo adecuado de procesamiento de la muestra obtenida, incluyendo el estudio con microscopio electrónico (visualización de los cuerpos lamelares anormales en los déficit de proteína C y ABCA3), para obtener la máxima rentabilidad²¹.

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 mejores opciones terapéuticas⁶.

Entidades clínicas específicas

Glucogenosis pulmonar intersticial. Neumonitis intersticial celular

Descrita originariamente como neumonitis intersticial celular²², se caracteriza por engrosamiento de los septos interalveolares con presencia de células mesenquimatosas que contienen depósitos granulares de glucógeno en su citoplasma, que tiñen positivo para la tinción de PAS en la biopsia²³. Se postula que es debida a una anomalía en la citodiferenciación pulmonar que afecta a las células mesenquimatosas intersticiales que normalmente no contienen glucógeno. La descripción de un caso en gemelos monocigóticos hace pensar en la influencia de una misma noxa durante el desarrollo intrauterino²⁴.

La clínica comienza generalmente en el periodo neonatal 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 con auscultación normal en la mayoría de los casos²³.

En la radiografía de tórax se observa atrapamiento aéreo y aumento de la trama inters-

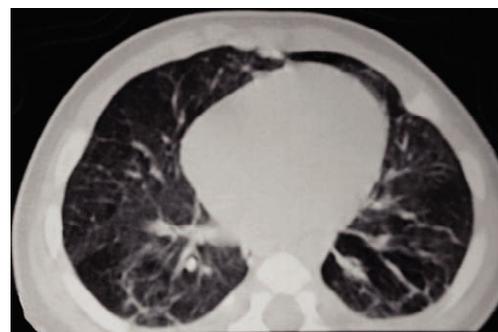


Figura 1. TC pulmonar de alta resolución en un caso de glucogenosis intersticial pulmonar: imágenes parcheadas en vidrio deslustrado con tractos periféricos bilaterales.

ticial y en la TC pulmonar patrón en vidrio deslustrado o imágenes densas lineales múltiples (fig. 1).

Su pronóstico a largo plazo es bueno con desaparición de los síntomas y las necesidades de oxígeno, tras un periodo transitorio de bronquitis obstructivas, salvo en algunos casos que se asocian a un trastorno del crecimiento alveolar y evolucionan mal^{25,26}. En el tratamiento se han utilizado los corticoides y la hidroxilcloroquina²³.

Hiperplasia de células neuroendocrinas

La enfermedad aparece en los primeros meses de la vida con taquipnea moderada, dificultades para la ingesta y posible retraso ponderal e hipoxia diurna y/o nocturna. En la auscultación se observan estertores subcrepitan-tes bilaterales, y ocasionalmente se observan sibilancias^{27,28}.

La radiografía de tórax permite observar hiperinsuflación y líneas intersticiales. La TC puede mostrar patrón segmentario en vidrio deslustrado o inversión del cociente ventilatorio normal¹⁴.

La biopsia pulmonar (fig. 2) muestra cambios histopatológicos mínimos o es normal, contrastando con la sintomatología persistente y la enfermedad radiológica. Con técnicas inmunohistoquímicas específicas (sinaptofisina, cromogranina A y bombesina) se pone de manifiesto la presencia de agregados de células neuroendocrinas tanto en el epitelio bronquiolar como en el parénquima alveolar^{27,28}.

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, disregulación de la expresión de los genes neurogénicos o los efectos de las citocinas derivadas de la inflamación de la vía

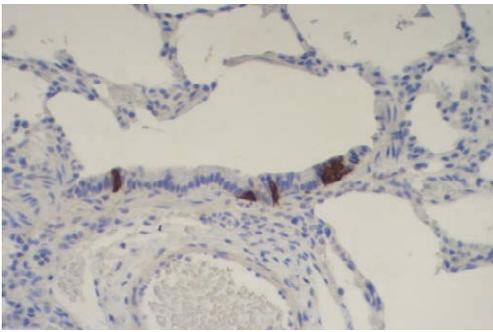


Figura 2. Hiperplasia de células neuroendocrinas: imagen de células neuroendocrinas aisladas en la pared bronquiolar. También se observa un agregado de células neuroendocrinas o cuerpo neuroepitelial (a la derecha de la imagen). (Cortesía del Dr. J.C. Ferreres.)

aérea. Recientemente se han descrito varios casos familiares lo que sugiere un posible origen genético de la enfermedad²⁹. Los pacientes precisan oxigenoterapia presentando oscilaciones en su clínica respiratoria. Aunque no existe un tratamiento específico, su pronóstico a medio plazo suele ser favorable²⁸.

Neumonitis crónica de la infancia

Se trata de una forma anatomopatológica de afectación intersticial típica de la época de lactancia³⁰. Algunos de los casos se corresponden con déficit de la proteína C del surfactante³¹, pero en otros se desconoce la causa. Se presenta durante el primer año de vida, bien en el periodo neonatal con un cuadro de dificultad respiratoria aguda e hipoxemia que a menudo requiere ventilación mecánica, o bien en el periodo de lactante con síntomas de taquipnea, rechazo del alimento, tos y cianosis. En la TC de alta resolución se observa engrosamiento de septos interlobulares, 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 (+) lipoproteínico en los espacios alveolares, a menudo con macrófagos espumosos³⁰.

Déficit de proteínas del surfactante

En los últimos años se han descrito varias anomalías genéticas de las proteínas que intervienen en el metabolismo del surfactante: proteínas B y C y proteína transportadora de fosfolípidos ABCA3 (*ATP-binding cassette [ABC] transporter A3*), relacionadas con el desarrollo de neumopatías intersticiales³¹. La proteínas B y ABCA3 se requieren para

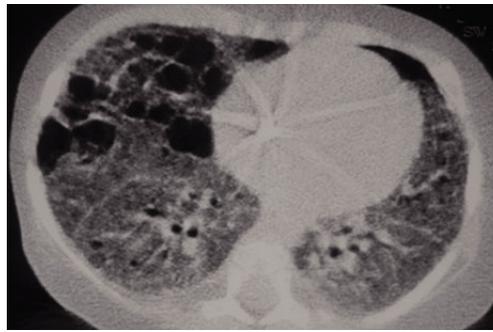


Figura 3. TC pulmonar de alta resolución en un caso de déficit de proteína C del surfactante: patrón difuso en vidrio deslustrado y quistes aéreos.

la organización y empaquetamiento de los fosfolípidos en organelas secretoras especializadas (cuerpos lamelares). La proteína B y C son importantes para la absorción de los fosfolípidos del surfactante secretados a la superficie alveolar. En recién nacidos a término con dificultad respiratoria progresiva no catalogada son más probables los déficits de proteína B y ABCA3, aunque ocasionalmente puede presentarse el déficit de proteína C. En los lactantes o niños mayores con infiltrados pulmonares difusos son más frecuentes el déficit de proteína C y de ABCA3 (fig. 3).

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 radiografía de tórax, que no responde al tratamiento con surfactante y que es uniformemente mortal³¹. La única opción terapéutica para estos niños es el trasplante de pulmón³². Este trastorno se ha descrito con frecuencia como una forma de proteínosis alveolar congénita, pero aunque existen algunos agregados de material amorfo eosinófilico 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 recesiva³¹.

Se han descrito también algunas formas de déficit parcial de la proteína B del surfactante en la que la supervivencia de los niños es más prolongada³³.

Los pacientes con déficit de la proteína C del surfactante³⁴⁻³⁶ 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 presentar

Lectura rápida



Dentro de las formas específicas de los niños la neumonitis crónica de la infancia y los trastornos del surfactante tienen un pronóstico grave, y la hiperplasia de células neuroendocrinas y la glucogenosis intersticial pulmonar tienen un buen pronóstico.

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 con producción de una reacción de tipo III-IV. En los niños el agente causal más frecuente son las proteínas aviares. Los síntomas más frecuentes son tos, disnea de esfuerzo, febrícula, astenia y pérdida de peso. El tratamiento se basa en evitar la exposición al antígeno causal.



Lectura rápida



La hemosisiderosis pulmonar idiopática es una causa rara de hemorragia alveolar difusa de origen desconocido. Muchos pacientes desarrollan una anemia ferropénica. El examen del aspirado gástrico o del lavado broncoalveolar puede mostrar macrófagos cargados de hemosiderina (siderófagos). Los corticoides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores (azatioprina) pueden ser efectivos como tratamiento de mantenimiento y de las exacerbaciones. El diagnóstico definitivo y específico de las enfermedades intersticiales requiere en muchos casos el análisis histológico del parénquima pulmonar.

El tratamiento más utilizado son los corticoides. Se puede utilizar prednisona o metilprednisona oral (1-2 mg/kg/día). Para minimizar los efectos secundarios, se emplean actualmente con frecuencia los corticoides en forma de bolus por vía intravenosa a dosis de 30 mg/kg/día (máximo 1 g), durante 3 días consecutivos y repetidos cada mes durante un periodo de al menos 6 meses. Posteriormente se pueden espaciar de forma progresiva. La hidroxycloquinina (6-10 mg/kg/día) se ha mostrado también útil en algunos niños con enfermedades intersticiales y se ha utilizado sola o en combinación con los corticoides.

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 ha descrito 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 (proproteína 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 término³⁷, y enfermedad pulmonar crónica en niños mayores^{38,39}. Los niños con esta anomalía pueden presentar insuficiencia respiratoria hipoxémica neonatal con evolución mortal³⁷ 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^{38,39}. 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 mutación³¹.

Una anomalía relacionada es el déficit de NKX2-1, de herencia autosómico recesiva, en el que a la neumopatía intersticial se pueden asociar alteraciones tiroideas y neurológicas, y se altera también el metabolismo del surfactante⁴⁰.

Neumonitis por hipersensibilidad

La neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis alérgica extrínseca es una entidad relativamente poco frecuente en niños⁴¹. 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 y formación de inmunocomplejos, como la de tipo IV, o sea activación de los linfocitos T con formación de citocinas que lesionarán el tejido pulmonar⁴². Los antígenos pueden ser proteínas de origen animal (aves, bovino, porcino), fúngicas (*Aspergillus*, *Alternaria*, etc.), de insectos, agentes químicos o drogas. En los niños el agente causal más frecuentemente descrito son las proteínas aviares. Los síntomas más frecuentes son tos, disnea de esfuerzo, 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 bilateral⁴³.

La IgG específica frente al antígeno es un indicador de exposición pero no es diagnóstica de enfermedad. Las pruebas cutáneas intradérmicas resultan positivas en el 30% de los individuos expuestos. La función pulmonar revela habitualmente un patrón restrictivo en la espirometría forzada. La radiografía 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 hay linfocitosis con disminución del cociente CD4/CD8^{17,42}. 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.

Hemosiderosis pulmonar

La hemosisiderosis 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 difusa⁴⁴. Muchos pacientes desarrollan una anemia ferropénica secundaria a las pérdidas de hemosiderina en los alvéolos. El examen del aspirado gástrico o del lavado broncoalveolar puede mostrar macrófagos cargados de hemosiderina (siderófagos). La biopsia pulmonar muestra numerosos siderófagos en los alvéolos, 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 exacerbaciones⁴⁴.

Tratamiento

Debido a la poca frecuencia de estas enfermedades no se dispone de ensayos clínicos controlados que permitan indicar cuál es el mejor tratamiento para estos procesos patológicos.

Algunos niños con cuadros leves no necesitan tratamiento y se recuperan espontáneamente. La mayoría necesitan suplementos de oxígeno y algunos incluso evolucionan hacia una insuficiencia respiratoria grave que precisa ventilación mecánica.

El tratamiento más utilizado son los corticoides. La pauta más empleada son los bolus de corticoides por vía intravenosa en dosis de 30 mg/kg/día (máximo 1 g), durante 3 días consecutivos y repetidos cada mes durante un periodo de al menos 6 meses⁴⁵. En casos graves se pueden asociar corticoides orales de forma diaria (1-2 mg/kg/día).

La hidroxycloerquina (6-10 mg/kg/día) se ha mostrado también útil en algunos niños con enfermedades intersticiales y se ha utilizado sola o en combinación con los corticoides⁴⁶⁻⁴⁸.

Recientemente se ha propuesto también la utilización de azitromicina con efecto favorable en algunos casos^{9,49}.

En los pacientes que no responden a ningún tratamiento el trasplante pulmonar constituye la única alternativa terapéutica. La indicación para realizar el trasplante sería la insuficiencia respiratoria con dependencia de concentraciones muy elevadas de oxígeno, o la necesidad de ventilación mecánica, sin mejoría con los tratamientos anteriormente mencionados⁵⁰.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. Griese M, Haug M, Brasch F, Freiherst 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.
2. Clement A; ERS Task Force. Task Force on chronic interstitial disease in immunocompetent children. *Eur Respir J.* 2004;24:686-97.
3. ●● Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Diffuse lung disease in young children. Application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;76:1120-8.
4. ● Langston C, Dishop M. Diffuse Lung disease in infancy a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol.* 2009;26:421-37.

5. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
6. ●● Deterding R. Evaluating infants and children with interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:333-41.
7. Bush A, Nicholson AG. Interstitial lung disease. En: Bush A, Davies J, editors. *Paediatric Respiratory Disease. Parenchymal diseases.* Oxford: Clinical Publishing; 2011. p. 37-50.
8. Clement A, Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Respir J.* 2008;31:658-66.
9. ●● Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:22.
10. Vrielynck S, Mamou-Mani T, Emond S, Scheinmann P, Brunelle F, de Blic J. Diagnostic value of high-resolution CT in the evaluation of chronic infiltrative lung disease in children. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:914-20.
11. Jogeesvaran KH, Owens CM. Chronic diseases of lung parenchyma in children: the role of Imaging. *Pediatr Radiol.* 2010; 40:850-8.
12. Lucaya J, Piqueras J, Garcia-Pena P, Enriquez G, Garcia-Macias M, Sotil J. Low-dose high-resolution CT of the chest in children and young adults: dose, cooperation, artifact incidence, and image quality. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:985-92.
13. Mechri M, Epaud R, Emond S, Coulomb A, Jaubert F, Tarrant A, et al. Surfactant protein C gene (SFTPC) mutation-associated lung Disease: high-resolution computed tomography (HRCT) findings and its relation to histological analysis. *Pediatric Pulmonol.* 2010;45:1021-9.
14. Brody AS, Guilleman 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.
15. De Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Society. Eur Respir J.* 2000;15:217-31.
16. Oermann CM, Panesar KS, Langston C, Larsen GL, Menendez AA, Schofield DE, et al. Pulmonary infiltrates with eosinophilia syndromes in children. *J Pediatr.* 2000;136:351-8.
17. Ratjen F, Costabel U, Griese M, Paul K. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2003;21:144-8.
18. Fauroux B, Clément A. Pediatric sarcoidosis. *Paediatr Respir Rev.* 2005;6:128-33.
19. de Blic J. Pulmonary alveolar proteinosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:316-22.
20. Moreno Galdó A, Martín de Vicente C, De Gracia Roldán J, Liñán Cortés S. Exploraciones directas. Broncoscopia. Lavado broncoalveolar. Biopsia pulmonar. Espujo inducido. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. *Tratado de Neumología Infantil.* 2.ª ed. Madrid: Ergón; 2009. p. 199-222.
21. ● 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.
22. Schroeder SA, Shannon DC, Mark EJ. Cellular interstitial pneumonitis in infants. A clinicopathologic study. *Chest.* 1992;101:1065-9.
23. Canakis AM, Cutz E, Manson D, O'Brodovich H. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1557-65.
24. Onland W, Molenaar JJ, Leguit RJ, van Nierop JC, Noorduyt LA, van Rijn RR, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis in identical twins. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:362-6.
25. Deutsch GH, Young LR. Pulmonary interstitial glycogenosis: words of caution. *Pediatr Radiol.* 2010;40:1471-5.
26. King BA, Boyd JT, Kingma PS. Pulmonary maturational arrest and death in a patient with pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46:1142-5.
27. Deterding RR, Fan LL, Morton R, Hay TC, Langston C. Persistent tachypnea of infancy (PTI)--a new entity. *Pediatr Pulmonol.* 2001;Suppl 23:72-73.
28. Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:157-65.
29. Popler J, Gower WA, Mogayzel Jr. PJ, Noguee LM, Langston C, Wilson AC, et al. Familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatric Pulmonol.* 2010;45:749-55.
30. Katzenstein AL, Gordon LP, Oliphant M, Swender PT. Chronic pneumonitis of infancy. A unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:439-47.

Bibliografía recomendada

Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:22.

Revisión exhaustiva del estado actual de las neumopatías intersticiales en los niños.

Deterding R. Evaluating infants and children with interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:333-41.

Estupenda revisión actual del manejo diagnóstico desde el punto de vista práctico de los niños con neumopatía intersticial.

Bibliografía recomendada

Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Diffuse lung disease in young children. Application of a novel clasificación scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;76:1120-8.

El grupo colaborativo chILD de Estados Unidos presenta una clasificación racional de las neumopatías intersticiales en los niños diferenciándolas claramente de las formas propias del adulto.

Wert SE, Whitsett JA, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12:253-74.

Revisión actualizada de los trastornos de las proteínas del surfactante por alguno de los máximos expertos en este tema.

31. ● ● Wert SE, Whitsett JA, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12:253-74.
32. Elizur A, Faro A, Huddleston CB, Gandhi SK, White D, Kuklinska CA, et al. Lung transplantation in infants and toddlers from 1990 to 2004 at St. Louis Children's Hospital. *Am J Transplant.* 2009;9:719-26.
33. Dunbar AE, Wert SE, Ikegami M, Whitsett JA, Hamvas A, White FV, et al. Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency associated with a novel splicing mutation. *Pediatr Res.* 2000;48:275-82.
34. Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2001;344:573-9.
35. Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, Hamvas A, Whitsett JA, Wert SE, et al. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease. *J Pediatr.* 2005;146:370-5.
36. Alzina de Aguilar V, Gaboli M, Bastero Miñon P, Romero Montero A, de Alava E. Insuficiencia respiratoria neonatal asociada a mutación en el gen de la proteína C del surfactante. *An Pediatr (Bare).* 2005;62:210-4.
37. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med.* 2004;350:1296-303.
38. 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.
39. Young LR, Nogee LM, Barnett B, Panos RJ, Colby TV, Deutsch GH. Usual interstitial pneumonia in an adolescent with ABCA3 mutations. *Chest.* 2008;134:192-5.
40. Doyle DA, Gonzalez I, Thomas B, Scavina M. Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of NKX2-1. *J Pediatr.* 2004;145:190-3.
41. Buchvald F, Petersen BL, Damgaard K, Deterding R, Langston C, Fan LL, et al. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatric Pulmonol.* 2011;46:1098-107.
42. Morell Brotard F. Neumonitis por hipersensibilidad. En: Martínez C, editora. *Manual de neumología ocupacional.* Madrid: Ergón; 2007. p. 239-48.
43. Venkatesh P, Wild L. Hypersensitivity pneumonitis in children: clinical features, diagnosis, and treatment. *Paediatr Drugs.* 2005;7:235-44.
44. Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. *Eur Respir J.* 2004;24:162-70.
45. Desmarquest P, Tamalet A, Fauroux B, et al. Chronic interstitial lung disease in children: response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26:332-8.
46. Avital A, Godfrey S, Maayan C, Diamant Y, Springer C. Chloroquine treatment of interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol.* 1994;18:356-60.
47. Balasubramanyam N, Murphy A, O'Sullivan J, O'Connell EJ. Familial interstitial lung disease in children: response to chloroquine treatment in one sibling with desquamative interstitial pneumonitis. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:55-61.
48. Rosen DM, Waltz DA. Hydroxychloroquine and surfactant protein C deficiency. *N Engl J Med.* 2005;352:207-8.
49. Knyazhitskiy A, Masson RG, Corkey R, Joiner J. Beneficial response to macrolide antibiotic in a patient with desquamative interstitial pneumonia refractory to corticosteroid therapy. *Chest.* 2008;134:185-7.
50. Moreno A, Maestre J, Balcells J, Marhuenda C, Cobos N, Roman A, et al. Lung transplantation in young infants with interstitial pneumonia. *Transplant Proc.* 2003;35:1951-3.