

Enfermedad pulmonar por hiperplasia de células neuroendocrinas: un caso.

Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case.

Elena Silgado Arellano. Medicina familiar y comunitaria. Consultorio Valdemorillo. EAP El Escorial. Madrid.

elesilgado@gmail.com

PALABRAS CLAVE: neumopatía intersticial, hiperplasia células neuroendocrinas, taquipnea

KEYWORDS: *Interstitial lung disease, neuroendocrine cell hyperplasia, tachypnea*

El autor declara no tener conflictos de interés.

Este artículo cuenta con la aprobación de la familia del paciente.

Recuento de palabras: 1621

ABSTRACT

La enfermedad pulmonar por hiperplasia de células neuroendocrinas es una patología muy poco frecuente incluida dentro de las neumopatías intersticiales propias de la infancia. Se caracteriza por presentar taquipnea, dificultad para la ingesta, retraso pondero-estatural e hipoxia diurna/ nocturna. La radiografía de tórax permite observar hiperinsuflación y líneas intersticiales, y en la TAC es característico el patrón en vidrio deslustrado. La biopsia muestra agregados de células neuroendocrinas, mediante técnicas inmunohistoquímicas. La etiología y la patogenia así como la incidencia y prevalencia se desconocen. No existe un tratamiento concreto, pues los pacientes responden mal a broncodilatadores y corticoides, por lo que la base es el oxígeno domiciliario en períodos de reagudización. El paciente aquí descrito, fue diagnosticado a la edad de 6 meses. Con tratamiento broncodilatador y oxigenoterapia de forma intermitente hasta los 4 años, ha presentado buena evolución, del mismo modo que los escasos pacientes descritos en la literatura. El diagnóstico y conocimiento de esta enfermedad, tanto de su evolución más probable como de su tratamiento, puede ayudar a mejorar el manejo de estos pacientes, evitando tratamientos ineficaces e innecesarios.

Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy is a very rare pathology included within the childhood interstitial lung diseases. It is characterized by tachypnea, difficulty in eating, weight-statural delay and diurnal / nocturnal hypoxia. The chest X-ray allows to observe hyperinflation and interstitial lines, and in the CT scan the ground glass opacities are characteristic. The biopsy shows aggregates of neuroendocrine cells, using immunohistochemistry techniques. The etiology and pathogenesis as well as the incidence and prevalence are unknown. There is no specific treatment, because patients respond poorly to bronchodilators and corticosteroids, so the basis is oxygen therapy in periods of exacerbation. The patient described here, was diagnosed at the age of 6 months, with bronchodilator treatment and oxygen therapy intermittently until 4 years, has presented good evolution, in the same way as the few patients described in the literature. The diagnosis and knowledge of

this disease, both its most probable evolution and its treatment, can help improve the management of these patients, avoiding inefficient and unnecessary treatments.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales de la infancia son un grupo de patologías muy poco frecuentes, pero numerosas, habiéndose descrito hasta 200 tipos. La etiología es variada, genética, infecciosa, ambiental, farmacológica, derivada de enfermedades sistémicas o de causa desconocida¹.

Un estudio realizado en Alemania, demostró su baja incidencia con 1.32 casos nuevos por millón de niños y año. Pueden presentarse a cualquier edad, pero tienen mayor incidencia en el primer año de vida (37% de los casos).²

El consorcio americano CHILD (children Interstitial lung disease) ha propuesto una clasificación en la que se incluyen: formas propias de los niños, otras enfermedades pulmonares primarias con huésped normal (post-infecciosas, 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). La taquipnea persistente de la infancia o hiperplasia de células neuroendocrinas (EPCNE), pertenece al grupo de los trastornos específicos de la infancia de etiología no definida.

Desde la base de un caso clínico se pretende en este artículo, describir el manejo y la evolución del paciente con hiperplasia de células neuroendocrinas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

El paciente, actualmente de 4 años de edad, fue diagnosticado a los 15 meses de EPCNE. El paciente se mantuvo asintomático hasta su primer episodio de bronquiolitis a los 5 meses de edad. El embarazo y el parto fueron normales, con peso al nacimiento adecuado para la edad gestacional, 38 semanas (Peso: 3.42 kg (P50); talla: 49 cm (P25), perímetro craneal: 35 cm (P50)). Presentó buen desarrollo pondero-estatural hasta los 6 meses, momento en que inició caída de percentiles hasta quedarse en percentil 3 de peso. En cuanto al desarrollo psicomotor, se vio enlentecido a partir también de los 6 meses (sostén cefálico a los 5-6 meses, sedestación estable 7-8 meses, volteo 9-10 meses, marcha libre 16 meses) coincidiendo con el diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial. El estudio cardiológico fue normal, así como el neurológico, con electroencefalograma normal a los 18 meses, y no se consideró necesaria la realización de prueba de imagen para descartar la existencia de lesiones derivadas de una posible hipoxemia, en vista de la buena evolución. En el ámbito del lenguaje, presentaba un retraso de predominio expresivo. A los 2 años pronunciaba entre 4 y 5 palabras, momento en el que fue derivado atención temprana (AT). Desde entonces, mantiene un progreso adecuado, con una articulación más clara, y mayor vocabulario. Persiste seguimiento en logopedia con estimulación en psicomotricidad y apoyo psicopedagógico adecuado en su centro escolar. No presenta problemas de conducta y, aunque el inicio de la escolarización a la edad de 3 años no fue sencillo por el absentismo debido a las

reagudizaciones respiratorias frecuentes, actualmente ha mejorado su relación con otros niños.

El estudio del paciente incluyó revisiones en otorrinolaringología y cirugía maxilofacial, por paladar ojival que condicionaba problemas en la introducción de alimentos sólidos, por la dificultad para su masticación y deglución. Esta dificultad en la alimentación unida a la dificultad y trabajo respiratorio propios de su enfermedad fueron causantes del retraso ponderal, por el que también fue valorado en los servicios de endocrinología y nutrición. Actualmente el paciente realiza una alimentación variada acorde a su edad, con buena ganancia ponderal.

El paciente ha sido vacunado correctamente según el calendario vigente de la Comunidad de Madrid, incluido vacunación antineumocócica (neumococo 13 V y 23 V) además de meningococo B, anti VRS (Palivizumab) hasta los 2 años, y vacunación antigripal anual desde los 17 meses de edad.

Desde la infancia, el paciente presentó epistaxis de repetición, causadas por una trombopatía por alteración del fibrinógeno con actividad plaquetaria normal, en principio sin relación con su patología pulmonar.

El punto de unión de todas las patologías que acompañan a nuestro paciente es su enfermedad pulmonar. Como se ha expuesto, los síntomas respiratorios comenzaron a la edad de 5 meses con el primer episodio de bronquiolitis de etiología no tipada. Desde ese momento era característico en él una auscultación pulmonar normal intercrisis, que no justificaba el importante trabajo respiratorio que le acompañaba (tiraje supraesternal y subcostal, con taquipnea). Con las reagudizaciones, en ocasiones infecciones respiratorias altas banales, presentaba en la auscultación crepitantes y roncus, en algún caso sibilantes, que eran tratados con beta2- agonistas de corta acción (salbutamol) con escasa respuesta. El tratamiento con budesonida inhalada (200 mcg cada 12 horas) como mantenimiento y el montelukast tampoco resultaron eficaces. A los 14 meses de edad, comenzó estudio en Neumología por broncoespasmo de repetición, tiraje y bamboleo abdominal persistente, a pesar de mantener buena ventilación pulmonar bilateral a la auscultación, manteniendo en períodos intercrisis buena saturación de oxígeno (< 95%) a costa del importante trabajo respiratorio. En la tomografía computarizada de tórax (TAC) se objetivó un patrón en vidrio deslustrado parcheado, de predominio en regiones anteriores de ambos pulmones, fundamentalmente lóbulo medio, llingula y segmentos anteriores de ambos lóbulos inferiores, así como algunas zonas parcheadas más tenues paramediastínicas en ambos lóbulos superiores. Estas imágenes eran sugestivas de enfermedad pulmonar intersticial, como primera posibilidad la EPCNE. La posterior biopsia pulmonar confirmó el diagnóstico. El tratamiento inicial consistió en beta 2 agonistas inhalados a demanda, budesonida inhalada 200 mcg cada 12 h y oxígeno crónico domiciliario como pilar de su tratamiento, en principio 24 horas al día a 1-1,5 lpm, aumentando en momentos de reagudización para mantener una buena saturación de oxígeno. Tras 5 meses de tratamiento, y en vista de la buena evolución se retiró el oxígeno nocturno. Así se mantuvo casi un año, hasta que los episodios de reagudización frecuentes impulsaron un cambio en el tratamiento, añadiendo un beta2 agonista de larga duración (salmeterol) asociado a fluticasona inhalada. La evolución desde los 2 años de edad ha sido buena consiguiendo suspender el oxígeno por largos períodos de tiempo, y retomarlo sólo en momentos de empeoramiento. Actualmente mantiene el mismo tratamiento más azitromicina diaria de forma profiláctica, con muy buenos resultados.

La EPCNE es una enfermedad intersticial pulmonar propia de la infancia, que aparece en los primeros meses de la vida y se caracteriza por presentar taquipnea, dificultad para la ingesta, retraso pondero-estatural e hipoxia diurna/ nocturna. No suelen presentar tos, y en la auscultación aparecen habitualmente estertores y crepitantes siendo más raras las sibilancias, sólo audibles en algunos momentos.^{1,2}

La radiografía de tórax permite observar hiperinsuflación y líneas intersticiales, y en la TAC es característico el patrón en vidrio deslustrado. La biopsia muestra cambios histopatológicos mínimos o es normal, sin embargo, con técnicas inmunohistoquímicas específicas (sinaptofisina, cromogranina A y bombesina) se pone de manifiesto la presencia de agregados de células neuroendocrinas, tanto en epitelio bronquiolar como en el parenquima alveolar.^{3,4}

El papel de las células neuroendocrinas en el pulmón no está claro. Tienen función como moduladoras del desarrollo y diferenciación pulmonar durante la vida fetal y como quimiorreceptores (sensores de O₂) durante la adaptación a la vida neonatal. Son más abundantes en el pulmón fetal y después van disminuyendo a lo largo del primer año de vida. Son responsables de la constricción bronquial, vasoactividad y diferenciación epitelial.^{5,6} Es criterio diagnóstico la presencia de al menos un 10% de células neuroendocrinas entre las células del epitelio bronquiolar. También se han visto incrementadas en varias enfermedades asociadas a hipoxemia y daño pulmonar como la displasia broncopulmonar, síndrome de muerte súbita, hipertensión pulmonar y fibrosis quística.⁵

Esta patología, es más frecuente en varones y recientemente se han descrito casos familiares lo que sugiere un origen genético. Su incidencia y prevalencia son desconocidas. Sí está clara su escasa respuesta a corticoides y broncodilatadores, y sin embargo forman parte del tratamiento con el fin de intentar disminuir los síntomas y las recaídas. Los pacientes suelen precisar oxigenoterapia de forma intermitente, debido a las oscilaciones en su clínica respiratoria. Aunque no existe un tratamiento específico, su pronóstico es bueno a medio y largo plazo, y la mayoría consiguen abandonar la oxigenoterapia de forma definitiva ente los 4 y los 7 años de edad. La evolución de las lesiones radiológicas no está clara, debido a la falta de un protocolo de seguimiento radiológico. En muchos casos, dada la buena evolución, y para evitar radiación, no se realiza seguimiento.

DISCUSIÓN

La descripción de la EPCNE, viene a redefinir el extenso panorama de los cuadros pulmonares de la infancia. Ha sido descrita a lo largo del tiempo con varios nombres, bronquiolitis crónica idiopática de la infancia, taquipnea persistente de la infancia, hasta llegar al actual (EPCNE). En los centros de referencia no es probablemente la enfermedad con mayor demanda, al contrario que otras mucho más frecuentes, como la displasia pulmonar, la fibrosis quística (incidencia aproximada de 1 caso entre 5000) o el asma, que afecta a aproximadamente el 10% de la población infantil en España.⁷ La frecuencia en la literatura habla de un caso al año⁸ según un estudio realizado en Brasil con datos de 2003-2011, sin precisar prevalencia.⁹ Un cuadro intersticial debe sospecharse, según la definición de la American Thoracic Society en presencia de 3 de los siguientes 4 criterios, en ausencia de otros síndromes conocidos: síntomas respiratorios (tos, disnea), signos respiratorios: taquipnea, crepitantes, tiraje, acropaquias, fallo de medro; hipoxemia y anomalías difusas de la radiografía de tórax y/o la TAC.

La EPCNE debe ser incorporada al diagnóstico diferencial de los cuadros intersticiales prolongados, valorando la realización de la biopsia pulmonar para la confirmación diagnóstica. Un buen seguimiento del paciente en combinación de los médicos especialistas y los médicos de atención primaria, podría contribuir a un diagnóstico precoz, lo que mejoraría el desarrollo de estos pacientes. Además, su buen pronóstico a largo plazo y el conocimiento de la falta de respuesta a los corticoides servirán para evitar tratamientos innecesarios.

TABLAS

| |
|---|
| Trastornos específicos de etiología no definida |
| Taquipnea persistente de la infancia/hiperplasia de células neuroendocrinas |
| Glucogenosis intersticial pulmonar |
| Enfermedades por defectos de la función del surfactante |
| 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"> • Proteinosis pulmonar alveolar • Neumonitis crónica de la infancia • Neumonitis intersticial descamativa • Neumonía intersticial inespecífica |
| Anomalías difusas del desarrollo pulmonar |
| Displasia acinar |
| Displasia alveolar congénita |
| Displasia alveolocapilar con mala alineación de las venas pulmonares |
| Anomalías de crecimiento pulmonar con alveolarización deficiente |
| Hipoplasia pulmonar |
| Enfermedad neonatal crónica pulmonar |
| Relacionadas con anomalías cromosómicas |
| Relacionadas con cardiopatías congénitas |

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

| | |
|---|--|
| Enfermedades sistémicas con participación pulmonar | Enfermedades de base inmune Histiocitosis Enfermedades de depósito Síndromes neurocutáneos Infiltrados neoplásicos Sarcoidosis |
| 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 inmunodeprimido | Infecciones oportunistas Efectos secundarios de tratamientos (fármacos, radiación) En relación con trasplante y rechazo Daño alveolar difuso de etiología desconocida Neumonitis intersticial linfoide |
| Enfermedades que simulan enfermedades intersticiales | Vasculopatía hipertensiva arterial Vasculopatía congestiva incluyendo la enfermedad venoclusiva Cambios congestivos relacionados con disfunción cardiaca Trastornos linfáticos |

Tabla 2. Moreno Galdó A, de Mir Messa I, Liñán Cortes S. Neumopatía intersticial. Sospecha clínica y abordaje. Protoc diagn ter pediatr. 2017;1:221-235.

BIBLIOGRAFIA

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

2. Antonio Moreno Galdó, Inés de Mir Messa Neumopatías intersticiales An *Pediatr Contin.* 2012;10:87-94 - Vol. 10 Núm.2
3. 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.
4. Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:157-65.
5. Cutz E, et al. *Pediatr Dev Pathol* 2007;10: 106-116.
6. Young LR, et al. *Chest*, 2011;139:1060-71.
7. www.separ.es
8. *J Bras Pneumol.* 2013 Sep-Oct;39(5):569-78. doi: 10.1590/S1806-37132013000500007. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series. Gomes VC, Silva MC, Maia Filho JH, Daltro P, Ramos SG, Brody AS, Marchiori E.
9. Taquipnea persistente en un lactante por hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonares Dres Eduardo R Lentini,1 Megan K Dishop,2 Alan S Brody,3 Julio Oliva,4 Lic Adriana López Millán1 *Revista de la Asociación Médica Argentina*, Vol. 128, Número 1 de 2015 / 11
10. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(4):358-63. doi: 10.5603/PiAP.2014.0045. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: case study. Lange J, Dishop M, Krenke K.
11. *Histopathology.* 2015 Oct;67(4):501-8. doi: 10.1111/his.12672. Epub 2015 Apr 13. Bombesin staining in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI) and other childhood interstitial lung diseases (chILD). Yancheva SG, Velani A, Rice A, Montero A, Hansell DM, Koo S, Thia L, Bush A, Nicholson AG.
12. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2014 Apr;52(4):317-8. A case of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI). Lyu L, Liu X, Jiang Z.
13. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Sep 25;14(10). pii: E1113. doi: 10.3390/ijerph14101113. Role of High-Resolution Chest Computed Tomography in a Child with Persistent Tachypnoea and Intercostal Retractions: A Case Report of Neuroendocrine CellHyperplasia. Lelii M, Patria MF, Pinzani R, Tenconi R, Mori A, Bonelli N, Principi N, Esposito S.
14. *Ital J Pediatr.* 2016 Sep 15;42(1):84. doi: 10.1186/s13052-016-0295-y. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: an unusual cause of hypoxemia in children. Caimmi S, Licari A, Caimmi D, Rispoli A, Baraldi E, Calabrese F, Marseglia GL.
15. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Mar;51(3):E9-12. doi: 10.1002/ppul.23347. Epub 2015 Dec 7. Exacerbations in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy are characterized by increased air trapping. Houin PR, Deterding RR, Young LR.
16. *Semin Diagn Pathol.* 2015 Nov;32(6):420-37. doi: 10.1053/j.semmp.2015.08.001. Epub 2015 Aug 29. Hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells in infancy and childhood. Cutz E.

17. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb 15;193(4):438-47. doi: 10.1164/rccm.201508-1655OC. Persistent Tachypnea of Infancy. Usual and Aberrant.

Rauch D, Wetzke M, Reu S, Wesselak W, Schams A, Hengst M, Kammer B, Ley-Zaporozhan J, Kappler M, Proesmans M, Lange J, Escibano A, Kerem E, Ahrens F, Brasch F, Schwerk N, Griese M; PTI (Persistent Tachypnea of Infancy) Study Group of the Kids Lung Register.

18. Pediatrics. 2013 Oct;132(4):684-91. doi: 10.1542/peds.2013-1780. Epub 2013 Sep 30. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis.

Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE, Fazili MF, Austin ED, Brown RF, Sokolow AG, Hilmes MA, Young LR.