

El intersticio pulmonar y sus enfermedades en la infancia. Confusión diagnóstica en el recién nacido

Enfermedades genéticas del surfactante pulmonar. A propósito de un caso clínico: clínica, radiología, estudios y diagnóstico diferencial.

Dr Eduardo R Lentini,¹ Lic Adriana López Millán²

¹ Neumólogo Pediatra. Ex jefe de Servicio de Neumonología.

² Lic. en Administración Pública. Excoordinadora del Programa Provincial de Fibrosis Quística. Hospital H. J. Notti. Mendoza, Argentina.

Resumen

Se presenta el caso clínico de un lactante fallecido a los siete meses de edad con cuadro intersticial persistente.

Objetivos: describir detalladamente el camino diagnóstico; alertar sobre posibles confusiones en recién nacidos con diagnósticos más frecuentes; detallar los hallazgos clínicos, radiológicos y de anatomía patológica (consultas en el exterior). **Metodología:** sumatoria de estudios complejos para descartar causas más frecuentes de patología intersticial en el lactante; consultas radiológicas, de anatomía patológica y genética en el exterior del país.

Resultado: con diagnóstico de PAP (proteinosis alveolar pulmonar) se encontró una duplicación de material genético a nivel de cromosoma X, correspondiente al gen CSF2RA (colony stimulating factor 2-subunidad α). Este gen codifica al receptor CSF2 cuya citoquina controla la producción, diferenciación y función de granulocitos/macrófagos.

Palabras claves. Patología intersticial pulmonar, genética, recién nacido, lactante.

The pulmonary interstitium and its diseases in childhood. Diagnostic confusion in the new born.

Genetic diseases of pulmonary surfactant. About a clinical case: clinical, radiology, studies and differential diagnosis

Summary

A clinical case of a deceased seven month old infant presenting persistent interstitial lung compromise is presented. **Objectives.** Detailed description of the diagnostic pathway used; to alert about possible confusion with other – more frequent – pathologies in the new born-infant age; to present clinical, radiological, genetic and pathology findings (consultations abroad). **Methodology.** A complete description of complex studies to rule out other more frequent pathologies is presented together with radiological, pathological and genetic results from consultations abroad. **Results.** A diagnosis of PAP (pulmonary alveolar proteinosis) was confirmed with duplication of genetic material at CSF2RA gene (colony stimulating factor 2-subunit α). This gene codifies the CSF2 receptor whose cytokine controls production, differentiation and function of granulocytes/macrophages.

Key words. Interstitial Lung Pathology, genetics, newborn, infant.

Correspondencia. Dr Eduardo R Lentini
Correo electrónico: doclentini@gmail.com

Abreviaturas

CPI: Chronic Pneumonitis of Infancy (neumonitis crónica de la infancia).

DAC: Displasia Alveolo Capilar.

DIP: Descamative Interstitial Pneumonia (neumonía intersticial descamativa).

EPDI: enfermedad pulmonar difusa infrecuente.

GMCSF: granulocyte macrophage colony stimulating factor (factor estimulador de macrófagos y granulocitos).

HPTP: hipertensión pulmonar.

NSIP: Non Specific Interstitial Pneumonia (neumonía intersticial inespecífica).

PAP: proteinosis alveolar pulmonar.

RN: recién nacido.

SINI: Síndrome intersticial pulmonar de la infancia.

SPTD-B: Surfactant Protein Deficiency B (deficiencia de la proteína del surfactante B).

SPTD-C: Surfactant Protein Deficiency C (deficiencia de la proteína del surfactante C).

UIP: Usual Interstitial Pneumonia (neumonía intersticial habitual).

Introducción

Hasta la fecha la patología pulmonar intersticial en la niñez ha sido considerada como muy infrecuente, pero hay razones para pensar que es más común que lo descrito.

En un informe del Reino Unido e Irlanda se encontró una frecuencia de 3,6 casos por millón.¹ En el año 2004 un informe de la European Respiratory Society informó de 185 casos en niños inmunocompetentes.² Seguramente se describirá una mayor frecuencia con los nuevos estudios genéticos³ (todavía no disponibles universalmente), junto con las nuevas clasificaciones que las sistematizan,⁴ así como con el mayor conocimiento de la imagenología de tomografías computadas.⁵

Objetivo

Presentamos un caso clínico de un lactante seguido desde el nacimiento hasta su fallecimiento al séptimo mes de vida, cuya difícil patología pulmonar pudo estudiarse en profundidad. Se encontró una mutación en cromosomas sexuales - duplicación de material genético - que posiblemente explique su cuadro pulmonar.

La colaboración internacional: radiología - anatomía patológica - genética avanzada fue fundamental a la hora del diagnóstico, aunque no logró modificar el desenlace. Siendo este un caso estudiado con el máximo nivel de complejidad, confiamos en que su presentación servirá para despertar interés en el tema de patologías pulmonares intersticiales del recién nacido y niño menor de dos años, que frecuentemente son diagnosticadas como neumonía de evolución prolongada, septicemia con compromiso pulmonar, insuficiencia respiratoria, displasia broncopulmonar de evolución y radiología atípicas, etc.

Se presenta en discusión un pormenorizado cuadro de los diagnósticos diferenciales de patología pulmonar intersticial en lactantes y niños menores de dos años, grupo a los que pertenece este enfermo.

Lo que no se conoce no se diagnostica y cae en la "bolsa" de neumonías, sepsis, distress respiratorio de evolución atípica, displasia broncopulmonar con complicaciones, con las trágicas consecuencias que esta confusión puede traer.

Presentación del caso clínico

Lactante varón, fecha de nacimiento 6 de julio de 2015. Peso: 1,2 kg. Edad gestacional: 34 semanas.

Aparentemente hubo un intervalo "libre de síntomas" con saturación de O₂ normal cuando fue dado de alta de la UTI neonatal (día 50 de vida posnatal).

Hay algunas dudas a este respecto: ¿leve taquipnea? No fue visto por el autor en ese momento. Fecha del fallecimiento: 05-02-2016 (7° mes de vida).

Estado clínico al 4° mes (fue más o menos el mismo durante los primeros meses, con alternativas de leves variaciones de gravedad-mejoría: siempre taquipneico (60 a 70 x'); tiraje generalizado; saturaciones O₂: 94-96% en CPAP con presiones de 9 cm H₂O, flujo 8 litros por minuto; FiO₂: 40%. Buen tono muscular. Llanto vigoroso. pH: 7,37, CO₂: 51 mmHg, BE: 3,5, sat O₂: 98% (sus saturaciones y PaO₂ fueron generalmente más bajas que esto).

Antes de ser ingresado a la UTI neonatal su O₂ se conservaba en 94-96% con 1 ltr/minuto.

Al 4° mes de vida se presenta empeorado: en CPAP 9 cm H₂O de presión, FiO₂ 40%, sat O₂ 94-95% (descendiendo a 89 al llorar o moverse).

Fecha de biopsia: 12-01-2016 (7° mes de vida). Después de realizarse la biopsia pulmonar y siendo un lactante ya mayor, debe ser ingresado a la

UTI infantil. Sus síntomas durante esta estadía fueron empeorando con creciente dificultad para oxigenarlo, por lo que debió ser conectado a ventilación “jet” de alta frecuencia.

No se recupera y fallece el 05-02-2016 a los 7 meses de vida.

Metodología

Este es un estudio de seguimiento clínico, de laboratorio, tomográfico y de biopsia pulmonar de un lactante prematuro que fue controlado y estudiado por el autor, a partir del primer mes de vida. Reingresó a Servicio de Neonatología de un hospital privado tras un episodio de casi muerte súbita tras su alta con escasa sintomatología y con oximetría normal.

Resultados de estudios realizados

TAC: mostró cuadro intersticial pulmonar bilateral tipo “vidrio esmerilado”. Imágenes de esta fueron enviadas al Centro de Radiología Pediátrica del Cincinnati’s Children’s Hospital, donde colaboró con su interpretación su jefe, el Dr. Alan Brody (ver fotografía TAC en esta publicación).

Biopsia: se realizó a cielo abierto evitando los bordes del lóbulo medio. La muestra se insufló apropiadamente previo a su fijación.⁶

Después de su observación en laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital de niños H. J. Notti de Mendoza, se realizaron las correspondientes tramitaciones ante Sanidad de Fronteras del Ministerio de Salud de la Nación y se reenvió el taco a EE.UU., donde la Dra. Megan Dishop, Jefa de Patología en Laboratory – Pathology, Minneapolis MN 55404. U.S.A., realizó los correspondientes estudios e informe (ver foto en HISTOLOGÍA e informe).

Estudios genéticos: fueron evaluados por el Centro de Genética del Hospital J. Hopkins (EE.UU.) e interpretados por ellos y el Dr. Lawrence Nogee, Neonatal Pulmonary Division - Research laboratories del mismo hospital. Los estudios de laboratorio fueron realizados en un hospital privado de Mendoza, donde el niño estaba internado.

Lavaje bronco-alveolar (LBA): broncofibroscopia y tinción por inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales con técnica de segundos anticuerpos biotinilados y polímero con estreptavidina-biotina-peroxidasa.

A continuación se presenta un resumen de otros estudios realizados durante su internación y los estudios genéticos durante esta así como post-mortem (muestra de sangre conservada).

Cuadro I. Resumen de estudios solicitados y resultados.

Resumen de estudios solicitados

Mapeo neonatal: TIR normal; TSH normal.

36 mutaciones para fibrosis quística (técnica: Innolipa): negativas (no se detectaron).

Test sudor: no se hizo (imposibilidad de trasladar al niño).

Elastasa pancreática: normal (descarta malabsorción).

Peachimetría esófago-gástrico: normal. No hay reflujo con esta técnica.

Lavaje bronco-alveolar: aumento de índice de macrófagos cargados de lípidos.

Inmunología: inmunoglobulinas normales. CH50, C3, C4: normales.

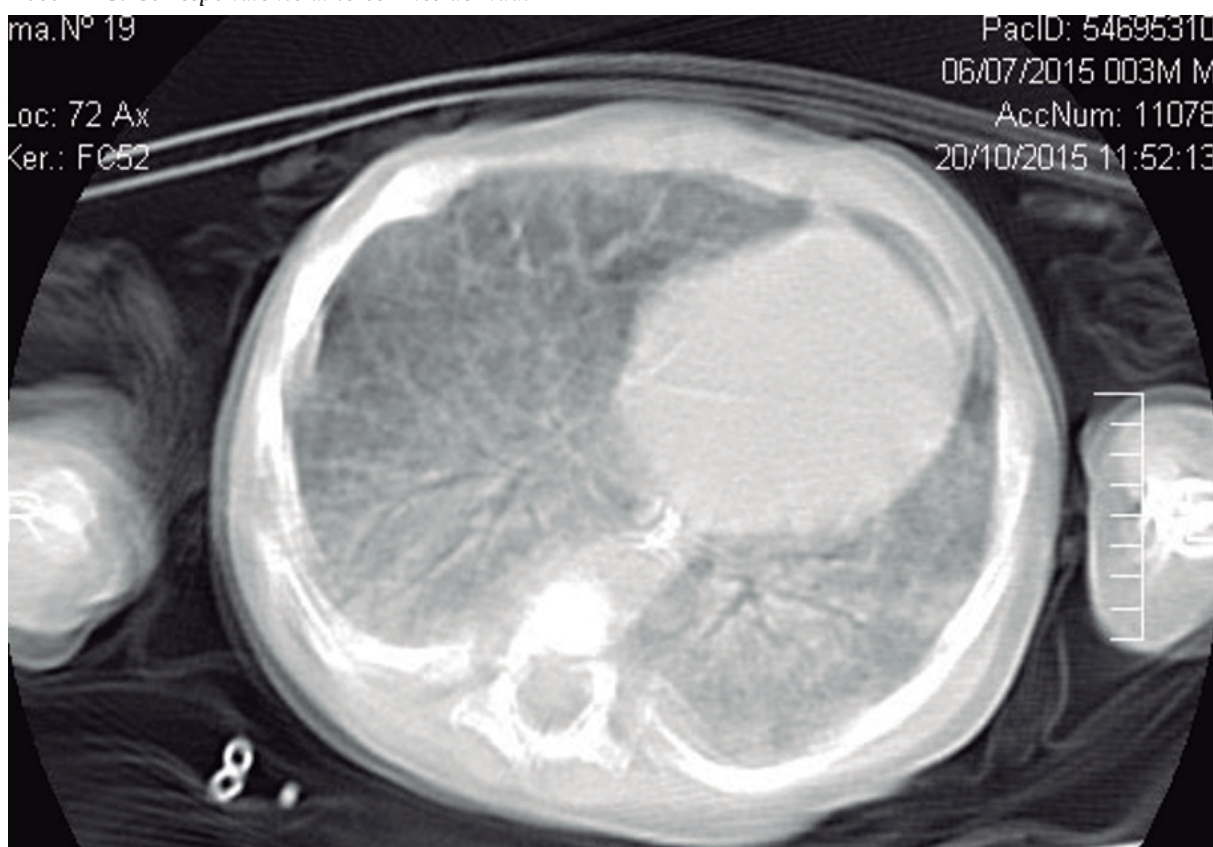
Test de dehidrorodamina normal (descarta enf. granulomatosa).

Eco-doppler color cardíaco (2 estudios): no hay cardiopatía congénita.

TAC (tomografía axial computada, dos): imágenes intersticiales difusas tipo “nublado” difuso.

Genética: ver cuadro.

Foto TAC. Correspondiente al tercer mes de vida.



Tomografía axial computada

La imagen presentada aquí corresponde al tercer mes de vida. Esencialmente se muestran imágenes en vidrio esmerilado difusas.

Estas imágenes se mantuvieron durante toda su internación con muy pocas alternativas de empeoramiento/mejoría.

Opinión del Dr. Alan Brody (radiólogo de Cincinnati, EE.UU.):

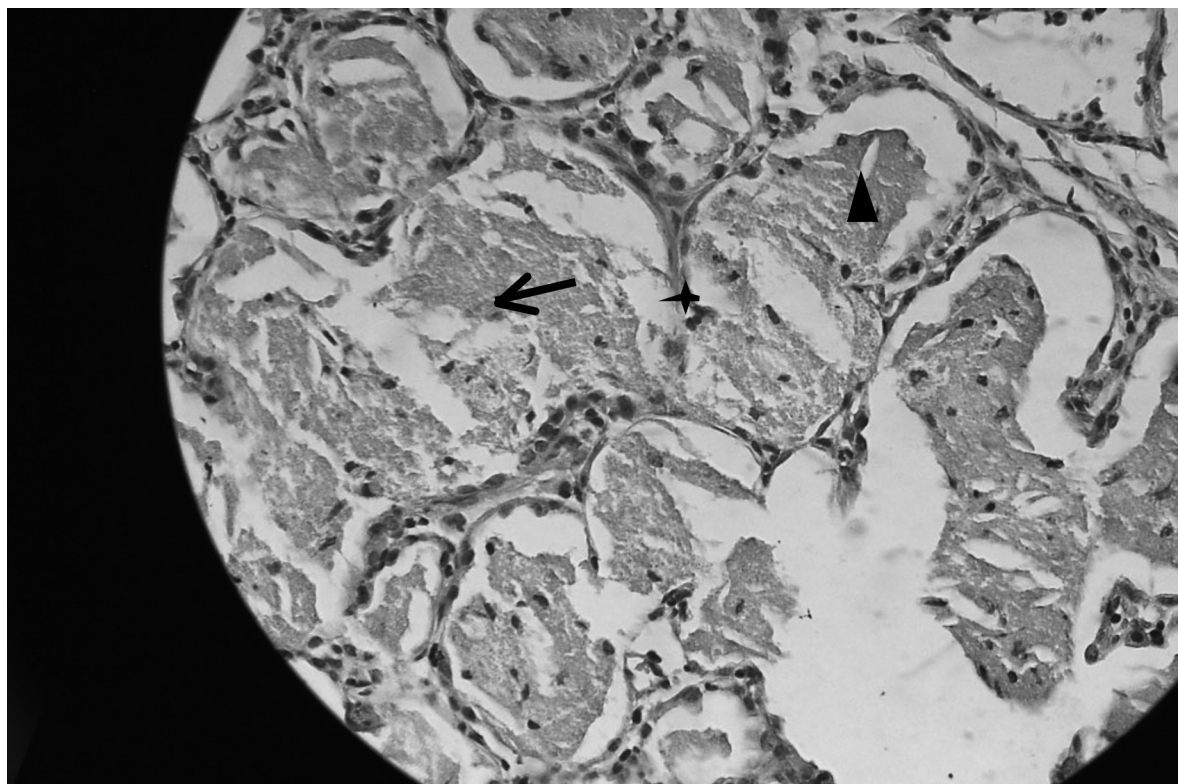
“Pienso que la proteinosis alveolar debido a defectos del surfactante es lo más probable en estas imágenes de TAC. La imagen más característica es la de vidrio esmerilado difuso y engrosamiento de tabiques interseptales. No veo otras anomalías definidas. Enfermedad cardíaca es poco probable en alguien sin anomalías cardíacas ya estudiadas. Pienso que el BAL no excluye este diagnóstico de proteinosis alveolar ya que se necesita un BAL importante y agresivo para obtener muestras suficientes”.

Informe de anatomía patológica

Opinión de la Dra. Megan Dishop M.D., Children's Hospital and Clinics (Laboratory – Pathology, Minneapolis MN 55404. EE.UU.).

Diagnóstico: Proteinosis Alveolar Pulmonar: se observa un importante “llenado alveolar” por material de proteinosis alveolar con ocasionales “clefts de colesterol”. Hay moderada hiperplasia de neumonocitos tipo II, pero no existe inflamación intersticial importante o fibrosis crónica. El diagnóstico diferencial incluye los trastornos genéticos del surfactante (ABCA3, SPTC y NKX2-1) así como trastornos inmunológicos que producen defectos de función de macrófagos (anticuerpos GM-CSF, deficiencias inmunes primarias, leucemia y procesos mielodisplásicos, linfohistiocitosis hemocitofágica, enfermedades del colágeno autoinmunes). “Entiendo que la deficiencia de ABCA3 y SPTC se descartaron pero sería interesante considerar NKX2-1, CSF2RA y CSF2RB”. Nota del autor: luego fueron estudiadas (ver cuadro II. Estudios genéticos).

Foto HISTOLOGÍA. Corresponde a biopsia pulmonar.



← material PAP. ✱ S . septum normal ▲ "cleft" de colesterol

Cuadro II. Estudios genéticos. Se encontraron resultados anómalos en el **CSF2RA**.

Estudios genéticos solicitados y realizados (Ambrygen: durante internación - Johns Hopkins post-mortem (se había conservado muestra de sangre))

ABCA3: ATP binding cassette subfamilia, miembro 3.

Este gen da instrucciones para sintetizar una proteína relacionada con la producción de surfactante.

CSF2RA: Colony stimulating factor 2, subunidad α del receptor α . Codifica el receptor CSF2 que es citoquina que controla producción, diferenciación, función de granulocitos/macrófagos

CSF2RB: Colony stimulating factor, subunidad común β . La proteína codificada es la cadena β del receptor para IL-3, IL-5 y CSF

FOXF1: Forkhead box P1. Da instrucciones para proteína transcritora que controla funciones de mesénquima pulmonar y tracto gastrointestinal.

NKX2-1: proteína homeobox que dirigen formación de estructuras embrónicas en SNC, pulmones y tiroides. En pulmón interviene en producción de surfactante.

SFTPB (surfactant protein B): gen que controla la producción de sustancia B del surfactante.

SFTPC (surfactant protein C): gen que controla la producción de la sustancia C del surfactante.

SLC7A7: (solute carrier family 7 member 7). Da instrucciones para producir la proteína L-aminoacid transporter que transporta los aminoácidos lisina, arginina y ornitina.

También estudiadas: deleciones y duplicaciones de todos los genes excepto SFTPC.

Informe genético (The Johns Hopkins DNA Diagnostic Laboratory):

“Se realizó secuenciación para las regiones codificantes de: ABCA3, CSF2RA, CSF2RB, FOXF1, NKX2-1, SFTPB, SFTPC, SLC7A7; estudio de deleciones/duplicaciones de estos genes excepto SFTPC.

Interpretación: se encontró una duplicación del gen CSF2RA.” “Creemos que este resultado es producto de una aneuploidía más importante.

Fenotipo: deficiencia del surfactante pulmonar tipo 4 (pseudo-autosómica recesiva).

Duplicación del gen CSF2RA: significado clínico incierto: el dosaje reveló la presencia de cuando menos una copia adicional del gen CSF2RA.

La mayor parte de las variantes patogénicas del gen CSF2RA producen una pérdida de la función del receptor para el GM-CSF; la consecuencia clínica del hallazgo en este enfermo de aumento de copias del CSF2RA no se conocen”.

Discusión

Presentamos un detallado razonamiento sobre el seguimiento realizado al enfermo para poder llegar a la conclusión diagnóstica a través de la clínica, radiología, anatomía patológica y la genética para mostrar finalmente cuál es la patología genética causal más probable.

Más detalles sobre términos: ver “ANEXO”.

Diagnósticos diferenciales en este enfermo

Estudios para descartar patologías intersticiales: Según la American Thoracic Society(7) en su documento sobre Childhood Interstitial Lung Disease y los requisitos para ser considerados como tales se solicitaron estudios para descartar varias patologías antes de calificarlos como SINI (síndrome intersticial de la infancia).

Aspiración de alimento: peachimetría gástrica normal. El LBA mostró aumento del índice de macrófagos cargados de lípidos. Se inició tratamiento farmacológico/posicional del mismo.

Contrastada gastroesofágica: normal. Índice de macrófagos cargados de lípidos en lavaje broncoalveolar (broncoscopia): anormal. El LBA no es muy fidedigno de aspiración de alimento cuando existen probables neumonías concomitantes.

La aparente discrepancia depende probablemente de que la contrastada g.e. no es tampoco un buen test para descartar reflujo g.e. Se trató como si tuviera reflujo asociado.

FQ: TIR normal: (tripsinógeno inmunoreactivo: mapeo neonatal). Normal. En principio no orienta hacia fibrosis quística.⁸ De todos modos se pidieron los siguientes tests para descartar fibrosis quística:

36 mutaciones para FQ: (técnica Innolipa): ninguna mutación encontrada (9).

Elastasa pancreática normal (solicitada debido a pobre aumento de peso). El test del sudor no se hizo por la imposibilidad de movilizar al niño a otro hospital.

De todos modos la TAC no “parece” FQ y la absoluta falta de respuesta a antibióticos de sus pulmones con “nublado bilateral” estarían en contra de este diagnóstico, descartado también por la negatividad a 36 mutaciones para FQ y el resultado genético final.

Estudios inmunes: inmunoglobulinas normales. Es capaz de responder a presuntas infecciones con leucocitosis importante (dos “neumonías”).

DHR normal (dehidrorodamina). Resultado del test: normal. Descarta enfermedad granulomatosa.

Cardiopatía congénita: no se encontró patología (dos ecodoppler color cardíacos normales).

DBP: (displasia broncopulmonar): no llena los requisitos para esta definición: no hubo distress al nacer, estaba “normal cuando se dio de alta” (cuando menos no había tiraje importante y sus saturaciones estaban en el 98% sin O2).

La TAC no corresponde a las imágenes descryptas para DBP.

DGP: (disquinesia ciliar primaria): no fue investigada ya que no tuvo distress respiratorio al nacer que semejara taquipnea transitoria del lactante “wet-lungs”.

La posterior persistencia del cuadro y su agravamiento a pesar de antibióticos no sugieren este diagnóstico.

¿En qué patología intersticial podemos ubicar a este enfermo?

Diagnóstico diferencial de las patologías SINI en la infancia.

El término “intersticial” es algo limitado ya que actualmente se reconoce que la afectación pulmonar puede abarcar no solo el intersticio sino también las vías aéreas, alvéolos, vasos sanguíneos pulmonares, linfáticos y la pleura; es por eso que algunos prefieren llamarla enfermedad pulmonar difusa infrecuente (EPDI) (rare diffuse lung disease).⁷

Nos concentraremos en las clasificaciones que abarcan a menores de dos años ya que el caso a presentar se encuentra en ese rango etario.¹⁰

La definición de enfermedad pulmonar difusa infrecuente (EPDI) como término global en la infancia debe ser redefinida como síndrome intersticial de la infancia (SINI) una vez que se han eliminado las casusas más comunes de EPDI tales como fibrosis quística, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, enfermedad cardíaca congénita, displasia broncopulmonar, infección pulmonar, discinesia ciliar primaria presentándose como distress respiratorio del recién nacido y la

aspiración recurrente. Los enfermos son incluidos como SINI cuando reúnen tres de cuatro criterios que se detallan a continuación en Tabla I.

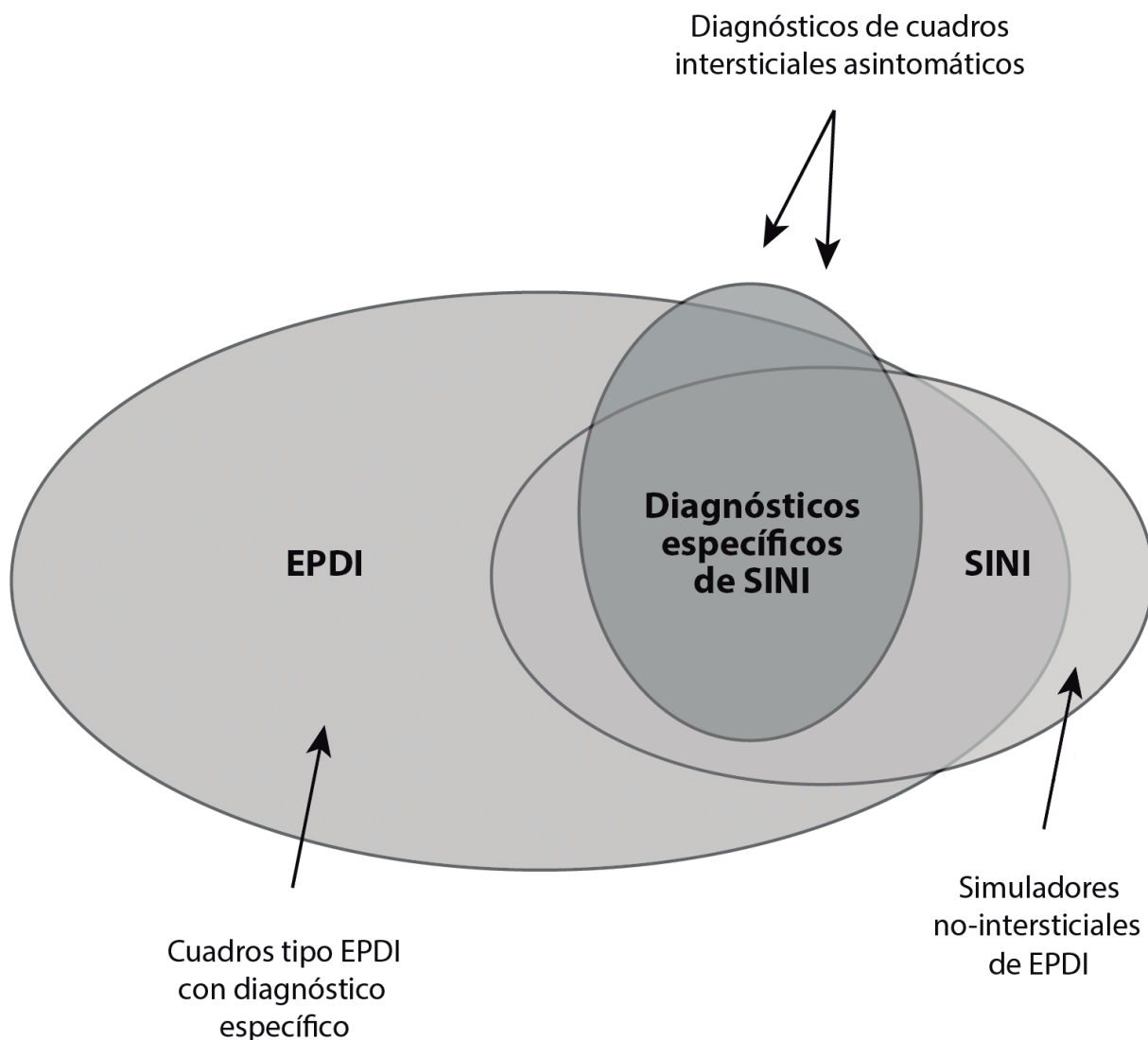
Criterios de inclusión para SINI (Tabla I): presencia de al menos tres de los siguientes cuatro criterios en ausencia de otros síndromes conocidos:

- 1) síntomas respiratorios (tos, taquipnea, o disnea de ejercicio);
- 2) signos respiratorios (taquipnea, rales, tiraje, hipocratismo digital, dificultad en la progresión del peso);
- 3) hipoxemia;
- 4) anomalías difusas en radiografía de tórax o tomografía computada de pulmón).⁷

Figura. Esquema de la patología intersticial pulmonar en la infancia con sus correspondientes áreas diagnósticas (ver “ESQUEMA EPDI”).

Tabla I. Criterios para definición de SINI (síndrome intersticial en la infancia).

SINI (síntomas y signos diagnósticos). Persistencia de al menos tres de cuatro criterios.	
Síntomas Respiratorios	(Tos, Taquipnea, Disnea Ejercicio)
Signos Respiratorios	Taquipnea, Rales, Tiraje, Hipocratismo Digital, Dificultad Progresión Peso
Hipoxemia	
Alteraciones Difusas en Rx/Tac	Variables (ver texto y anexo)

Figura. ESQUEMA EPDI.

Diagnóstico diferencial de los cuadros intersticiales pulmonares - con base genética - del neonato/lactante

Los cuadros intersticiales con base genética del recién nacido - base principal de esta presentación - están descritos con detalle en las explicaciones de la Tabla II.³

Intentamos aquí resumir la globalidad de la Tabla II lo cual seguramente nos hace caer en la sobresimplificación de un tema que está en estudio y que no se manifiesta igual en los diferentes

individuos, en las diferentes etapas de la vida, y tampoco son iguales sus momentos evolutivos (véase anatomía patológica de los cuadros por defecto de genes que controlan el metabolismo del surfactante). Ubicaremos a nuestro paciente en ese esquema.

Todos los cuadros incluidos en la Tabla II tienen base genética conocida y se presentan a edades tempranas (neonato-lactante) con muy pocas excepciones: SPTD-C (11) e intolerancia lisinúrica a las proteínas.¹²

Tabla II. Abreviaturas: AD (autosómico dominante). AR (autosómico recesivo), DAC (displasia alvéolo capilar), SPTPB: b (inglés “surfactant protein B deficiency”), SPTD-C (surfactante protein C deficiency), DBP (displasia bronco-pulmonar), ABCA3 deficiency (deficiencia del “ATP binding cassette”), GMCSF (deficiencia de Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), RN: recién nacido, PAP (proteinosis alveolar pulmonar), HPTP (hipertensión pulmonar), DIP (esquamative interstitial pneumonitis), CPI (chronic pneumonitis of infancy), NSIP (non specific interstitial pneumonia), UIP (neumonía intersticial usual), Hiper N4 (hiper-amoniemia), Rx: rayos x. **Nota:** para mayores aclaraciones véase “Anexo”.

ALTERACIÓN GENÉTICA	DAC	SPTD-B defecto	ABCA3-defecto	SPTD-C defecto	SINDROME HEPAT. PULM. CEREBRO TIROIDEO	GMCSF defecto ⇕ Este paciente	INTOLE-RANCIA LISINÚRICA A PROTEINAS	MARS: metioni-na-tRNA-sintetasa	Deficiencia de filamina
LOCUS	FoxF1-crom 6	SFTB Cromos: 2	ABCA3 Crom 16	STPC Crom 8	TTF1 Crom 14	CSF2R A Crom X	S1C7A7 Crom 14	Crom 12	Ligado género X
HERENCIA	AD	AR	AR	AD	AD	AR	AR	AR	X
COMIENZO SINTOMAS	R.N.	R.N.	R.N., LACT. 2ª INF	RN, LACT ADULTEZ	R.N. LACT	2a INF?	LACT. 2a INFANC.	LACT. Y 2ª. INF	R.N.
HISTOLOGIA	Vasos en posición Anómala.	Disfunción metab. del surfact.	Disfunción metab. del surfact.	Disf. metab. surf: CPI- NSIP	Disf. metab. surfact.	P.A. P.	P.A.P. (instalación lenta)	P.A.P. (lactante) Isla Reunión: Llegó a fibrosis pulmonar	Semeja DBP atípica y enfisema pulmonar
OTROS HALLAZGOS	Malf. cardíacas, HPTP, G.intest., urinarias	NO hay M. hialina			HIPO – TIROIDISMO NEUROLÓG.		HIPER N4 –VOMITOS, CERE-BRAL-HE-PAT-DES-NUTR.OS-TEOPOROS (Después del destete) hepato-es-plenomeg.	HIPOTONIA VOMITOS HIPOTI-ROID-AMI-NOACIDU-RIA-FALLA HEPÁTICA	HETE-ROTOPIA PERIVEN-TRIC. CEREBRAL.
RX	Semeja m.hialina: “nublado” difuso (hazy).	Semeja a m. hialina (White out). Mosaico y “crazy pavement”	DIP, CPI, NSIP (según momento de biopsia)	PAP, CPI, NSIP. UIP (¿adultos?)			Cambios reticulares nodulares-PAP		Parece DBP atípica. Infiltrad-reticulares, parches, insuflac., quistes.
COMENTARIOS	Intervalo libre. Al mes HPTP	PAP + HIPERPLASIA NEUMON II. LUEGO CPI		A. Patológ. según momento Biopsia.			PAP + granulomas colesterol		

Genética: como se puede observar son todas enfermedades autosómicas en su mayor parte recesivas (AR). Solo una de ellas está ligada al género (cromosoma X en la deficiencia de filamina).^{13, 14}

Anatomía patológica: salvo la DAC (displasia alvéolo-capilar)^{15, 16} que tiene una anatomía patológica definida (las venas pulmonares en vez de cursar por los septos alveolares se encuentran, en cambio, acompañando a las arteriolas en las cercanías del alvéolo), las patologías definidas como defectos metabólicos del surfactante tienen una acumulación alveolar variable de material eosinofílico (PAS positivo) a la que llamamos proteinosis alveolar pulmonar (PAP).^{11, 17, 18, 19}

Esta acumulación se supone parcialmente causada por una dificultad para metabolizar el surfactante alveolar derivada de una deficiencia genética.

La tinción con PAS muestra que no existe la típica membrana hialina del distress respiratorio clásico del recién nacido. Se acompañan de una marcada hiperplasia de las células alveolares (lo que las diferencia de la PAP del adulto).

Posteriormente, dependiendo de la evolución y momento de la biopsia pulmonar, se pueden observar alteraciones anatómo-patológicas denominadas DIP (descamative interstitial pneumonia), CIP (chronic interstitial pneumonitis of infancy) y NSIP (non specific interstitial pneumonia).²⁰⁻²²

Son de destacar las características clínicas sindromáticas de algunas de estas enfermedades que ayudan al diagnóstico diferencial.

a) Síndrome hepato-pulmonar - tiroideo²³ con afectación de estos órganos aunque no necesariamente en forma simultánea.

El hipotiroidismo puede no estar al comienzo y se desconoce si el cuadro pulmonar puede presentarse solo, durante un tiempo.

Los síntomas neurológicos que se han descrito como coreo-atetósicos pueden ser inespecíficos al principio (hipotonía, detención del desarrollo neurológico).

b) El defecto del llamado gen MARS (metionil RNA – sintetasa)²³ puede dar PAP de aparición tardía en la segunda infancia. Se acompaña de hipotonía, hipotiroidismo, aminoaciduria, colestasis y esteatosis hepática. (concentración de ca-sos en la isla Reunion).

c) Finalmente, la deficiencia de filamina^{13, 14} tiene una anatomía patológica y radiología cercana al enfisema pulmonar; presentándose a veces como displasia broncopulmonar atípica.

Evidentemente la imprecisión y variabilidad clínico-radiológica, las diferencias evolutivas complejas y radiología, así como la variabilidad anatómo-patológica en el tiempo constituyen siempre un síndrome impreciso que necesita la clarificación genética imprescindible.

DAC (displasia alvéolo-capilar):^{15, 16} es descrita como distress respiratorio grave con hipertensión pulmonar persistente dentro del primer mes de vida.

Queda descartada por el intervalo libre del primer mes y la anatomía patológica posterior. Generalmente es fatal.

La moderada hipertensión pulmonar en nuestro paciente se vio a los cinco meses de edad (40 mmHg) por ecocardiaco, método de TR: regurgitación tricuspídea.

Consideramos que esta es resultado del cuadro intersticial aún sin aclarar en ese momento.

Fortalezas de este trabajo

- Presenta una descripción acabada - inédita en nuestro medio - de la patología genética intersticial pulmonar en menores de dos años.

- La existencia de contactos internacionales en distintas áreas (radiología- anatomía patológica- genética) ha permitido hacer el diagnóstico.

- La lectura de la metodología diagnóstica permitirá difundir el conocimiento de estas enfermedades y circunscribir diagnósticos imprecisos a partir de este momento.

- Permitirá introducir nuevas categorías diagnósticas en pediatría.

Debilidades

La inexistencia de centros de evaluación genética sofisticada para estas mutaciones tan poco frecuentes en Argentina.

La falta de experiencia en anatomía patológica y radiología que existe en Argentina en estos cuadros.

La necesidad de contar con contactos en el exterior que ayuden en el diagnóstico.

Nuestra relación con estos centros data de muchos años.

La gran complejidad para el envío de muestras biológicas al exterior y las dificultades encontradas con las obras sociales para la cobertura de patologías de enfermedades poco frecuentes (raras).

Conclusiones

A partir de un caso clínico y radiológico de afectación pulmonar intersticial en un prematuro que fallece, se describe la metodología diagnóstica de las patologías pulmonares intersticiales - con base genética - en los menores de dos años.

Después de extensos estudios se detectó una duplicación de material genético en cromosomas sexuales para la mutación **CSF2RA: colony stimulating factor 2, subunidad del receptor α** que seguramente es la explicación de su cuadro anatómo - patológico llamado PAP (proteinosis alveolar pulmonar).

De manera que habiéndose descartado todas las enfermedades más conocidas que producen cuadros "tipo intersticial" en la infancia (EPDI) y teniendo este enfermo por lo menos tres de los criterios para SINI (taquipnea - tiraje y dificultad progresión de peso - alteraciones difusas en TAC) queda incluido en el grupo SINI. Dentro de estos se encontró una mutación en el gen **CSF2RA**¹¹ en cromosomas sexuales manifestándose como una duplicación de material genético siendo este seguramente la causa de su cuadro pulmonar.

No se ha encontrado otro enfermo semejante en la literatura. **Lo que no se conoce no se diagnostica.**

Nota de los autores: para una mejor comprensión de estas patologías hemos dispuesto un anexo con mayores precisiones sobre la genética y síntomas de estos cuadros, así como la terminología radiológica de los cuadros intersticiales en general.

ANEXO (para el lector que desee clarificar términos y definiciones).

Aclaraciones adicionales sobre la Tabla II y diagnósticos diferenciales de los cuadros intersticiales del recién nacido y niños pequeños. Se detallan:

1) Breve descripción general de los términos usados: radiológicos y de anatomía patológica.

2) Descripción sucinta de hallazgos radiológicos y anatomía patológica en los cuadros clínicos considerados en esta tabla.

1) Radiología:

Es necesaria en primer lugar una descripción de la terminología radiológica en los cuadros intersticiales. Se describen a continuación haciendo constar que una descripción escrita no sustituye la experiencia indispensable de haberlos visto.

Se describirán los términos en castellano e inglés por su preponderancia en la literatura anglosajona donde se encuentra la mayor parte de la bibliografía.

En algunos casos hemos adoptado directamente los términos anglosajones dada su difusión en publicaciones. Describiremos: "vidrio esmeri-

lado" (ground-glass), "árbol de invierno" (tree in bud), "pavimento desordenado" (crazy pavement) y "Proteinosis Alveolar Pulmonar (PAP), "atenuación en mosaico" (mosaic attenuation), "engrosamiento de tabiques" y "condensación o consolidación".

Estos diagnósticos radiológicos están resumidos en la Tabla II con abreviaturas. Pasaremos a continuación a describir la radiología y anatomía patológica cuando corresponda.

Vidrio esmerilado (ground glass): procesos que ocupan el intersticio con alguna ocupación del espacio alveolar disminuyendo el volumen de aire alveolar. A través de estos procesos de ocupación parcial se pueden ver los vasos pulmonares.

"Pavimento desordenado" (crazy pavement): engrosamiento irregular de septos pulmonares sobre un fondo de "vidrio esmerilado".

PAP (proteinosis alveolar pulmonar): acumulación de material lipoproteico intraalveolar.

Formas del recién nacido y lactante diferentes de las del niño mayor y adulto.

Congénita: corresponde a defectos genéticos del surfactante que no coinciden con el conocido distress del prematuro.

Las PAP del niño mayor y adulto son producidas por anticuerpos neutralizantes del GMCSF y alteran el "clearance". (Limpieza) del surfactante alveolar.

Anatomía patológica de las PAP. Produce opacificación de alveolos difusa o perihiliar, engrosamiento de septos, consolidación y "pavimento loco".

Las formas del adulto y niño mayor no engruesan los septos ni tienen proliferación de neumonocitos II.

Los cuadros genéticos al prolongarse en el tiempo - si el niño sobrevive - producen distintas imágenes radiológicas: CPI (chronic pneumonitis of infancy) - DIP (desquamative interstitial pneumonia) - NSIP (non specific interstitial pneumonia) - UIP (usual interstitial pneumonia: no existe en la niñez).

"Árbol de invierno" (tree in bud): múltiples nodulillos en centro lobulares (lobulillo) que se ramifican como un árbol en brote.

Atenuación en mosaico (mosaic attenuation): imágenes que indican atrapamiento aéreo a nivel vía aérea menor, de distinta intensidad configurando zonas más densas (colapso normal) alternando con otras menos radiodensas (zonas de atrapamiento aéreo variable).

Este atrapamiento aéreo asimétrico se llama ventilación en "parches" (zonas con mayor y menor densidad radiológica distribuidas en forma difusa en uno o ambos pulmones).

"Engrosamiento de tabiques (septos):" ocupación de estas áreas interlobares o interlobulillares por procesos de edema, infiltrados celulares o fibrosis.

Condensación o consolidación: ocupación del espacio aéreo por distintas patologías que no dejan ver los vasos pulmonares a su través.

Las alteraciones radiológicas pulmonares en los cuadros intersticiales pulmonares consisten en una suma variada de las imágenes aquí descritas combinando hiperinsuflación irregular, atenuación en "parches", vidrio esmerilado, consolidación, opacidades lineares-reticulares (septos), micrónódulos y pequeños quistes.

2) Casos clínicos de la tabla en particular:

DAC (displasia alvéolo capilar): malformaciones pulmonares en septos del lobulillo pulmonar.

El recién nacido pasa un período de "luna de miel" asintomático, pero rápidamente presenta insuficiencia respiratoria con hipertensión pulmonar.

Radiología: puede ser normal muy precozmente pero rápidamente da opacificación pulmonar bilateral "nublada" (hazy) semejante a membrana hialina u otros defectos del surfactante. Es un recién nacido a término con distress respiratorio con HPTP que no responde al tratamiento.

Sin causas obvias desencadenantes (aspiración-asfisia-prematurez-sepsis). El 80% presenta otras malformaciones: cardíacas, gastrointestinales (mal rotación) y génito - urinarias.

Defecto de surfactante B (SPTD-B): Rx semeja membrana hialina.

TAC: "pavimento desordenado" o vidrio esmerilado en parches.

Histopatología: PAP importante, hiperplasia de neumonocitos alveolares tipo II. La anatomía patológica varía con el tiempo agrandándose y desordenándose la estructura alveolar y septal con engrosamiento de intersticio por músculo liso e inflamación.

Defecto de surfactante C (SPTPD-C): cuadro clínico más crónico (lactantes y hasta adultos). Remodelación alveolar, fibrosis intersticial e inflamación. Luego neumonía lipoide.

Cuadro de anatomía patológica variable llamados: CPI; NSIP; UIP (no existe en niños).

Agradecimientos.

Debemos un especial reconocimiento a los siguientes colegas que colaboraron desinteresadamente (por orden alfabético): Brody Alan. M.D. Jefe de radiología del Hospital de niños de Cincinnati. U.S.A., Dishop Megan

M.D. Jefa de Anatomía Patológica en Hospital de niños de Minneapolis. U.S.A., Nogee Larry M.D. Professor of Pediatrics, Johns Hopkins, School of medicine, Profesor Dr. Oliva Otero Julio: Jefe de Anatomía Patológica, Hospital de niños H.J. Notti, Mendoza, Argentina.

Bibliografía

- Dinwiddie R, Slavief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34 (1): 23-29.
- Clement A, and committee members. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 2004; 24 (4): 686-699.
- Nogee LN. Genetic basis of children's interstitial lung disease. *Pediatr Allergy, Immunol, Pulmonol* 2010; 23 (1): 15-24.
- Deutsch GH, Young LR, Deterding LL et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (11): 1120-1128.
- Lynch DA, Newells JD, Digvi VD, et al. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. *Am J Roentgenol* 1999; 173 (3): 713-718.
- Dishop M. Diagnostic pathology of diffuse lung disease in children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010; 23: 69-85.
- American Thoracic Society Documents. Classification, Evolution and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in infancy. Kurland G, Deterding RR, Haggood JS et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 376-394.
- Lentini E, López Millán A. La fibrosis quística en el mundo en eterno desarrollo. Creación y organización de un centro de fibrosis quística desde la nada. Ed. Gráfica Bautista 2018; 176-183.
- Lentini E, López Millán A. La fibrosis quística en el mundo en eterno desarrollo. Creación y organización de un centro de fibrosis quística desde la nada. Ed. Gráfica Bautista 2018; 216-238.
- Deterding RR. Infants and Young Children's Interstitial Lung Disease. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology* 2010; 25-31.
- Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata V. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Mechanisms of Disease. N Engl J Med* 2003; 349: 2527-2539.
- Duval M, Fenneteau O, Doireau V et al. Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis is a regular feature of lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 1999; 134: 236-239.
- Lord A, Shapiro J, Saint-Martin C et al. Filamin Mutation may be associated with Diffuse Lung Disease Mimicking Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Newborns. *Respir Care* 2014; 59 (11): 1-7.
- Burrage L, Guillerman P, Dass S et al. Lung Transplantations for FLNA- Associated Lung Disease. *J Pediatr* 2017; 186: 118-123.
- Eulnsekian P, Cutz E, Parves B et al. Alveolar Capillary Dysplasia: a six year single center experience. *J Perinat Med* 2005; 33: 347-352.
- Dishop MV. Diagnostic Pathology of Diffuse Lung Disease in Children. *Pediatr Allergy, Immunol, Pulmonol* 2010; 23 (1): 69-85.
- De Mello D, Zhenwu L. Pulmonary Alveolar Proteinosis: a review. *Pediatric and Molecular Medicine* 2001; 20: 413-432.
- Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndromes. 2016; 37: 434-440.
- Hellman M. Lung Surfactant. Respiratory failure and genes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1278-1280.
- Dishop MV. Pediatric Interstitial Lung Disease: classification and definitions. *Pediatric Respiratory Reviews* 2011; 12: 230-237.
- Deterding RR, Dishop M, Uchida DA et al. Thyroid Transcription Factor 1 Gene Abnormalities. An under Recognized Cause of Children's Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: AG 725.
- Salerno T, Peco D, Menchini L et al. Respiratory Insufficiency in a Newborn with Congenital Hypothyroidism due to a New Mutation at TTF 1/NKX2-1 Gene. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: E42-E44.
- Hadchouel A, Wieland T, Griesse M et al. Biallelic Mutations of Methionyl- tRNA Synthetase Cause a Specific Type of Pulmonary Alveolar Proteinosis Prevalent on Réunion Island. *The American Society of Human Genetics* 2015; 96: 826-831.