



Cuando sospechamos Enfermedad Intersticial?

Dr. Alberto F. Maffey

**Centro Respiratorio
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Buenos Aires. Argentina**

Agenda

En niños con Enfermedad Intersticial < 2 años describir...

- Los signos y síntomas más comunes de presentación
- La utilidad de los diferentes métodos de diagnóstico
- Los avances en el diagnóstico genético
- Una aproximación diagnóstica sistemática
- Dos entidades frecuentes:
 - Desórdenes del surfactante
 - Hiperplasia de Células NE

Enfermedades Intersticiales

Definición

Grupo heterogéneo de desórdenes difusos del pulmón que se caracterizan por:

Síntomas respiratorios:

- tos, dificultad respiratoria, disnea con la alimentación/deambulación

Signos respiratorios :

- taquipnea, tiraje, rales velcro, mal progreso de peso, hipocratismo digital

Laboratorio:

- hipoxemia

Imágenes:

- afectación difusa (Rx y TAC de tórax)

- Cumplir al menos 3 criterios
- Descartadas causas mas comunes

Clasificación en niños < 2 años

Desórdenes No específicos de la Infancia

Desórdenes mas frecuentes en la Infancia

Sin clasificar

Alteraciones del Desarrollo Pulmonar

Simuladoras

- Hipert. Pulmonar
- Anorm. Linfáticas
- Enf veno-oclusiva

- Displasia acinar
- Displasia alveolar congénita
- Displasia alveolo-capilar

Alteraciones del Crecimiento Pulmonar

Inmunocompromiso

- Infecciones oportunistas
- Transplante y rechazo de órganos

- Displasia bronco pulmonar
- Alt. cromosómicas
- Cardiopatías congénitas
- Deficiencia de Filamina A

Huésped Normal

- Sind. aspirativos
- Infecciones

Desórdenes del Surfactante

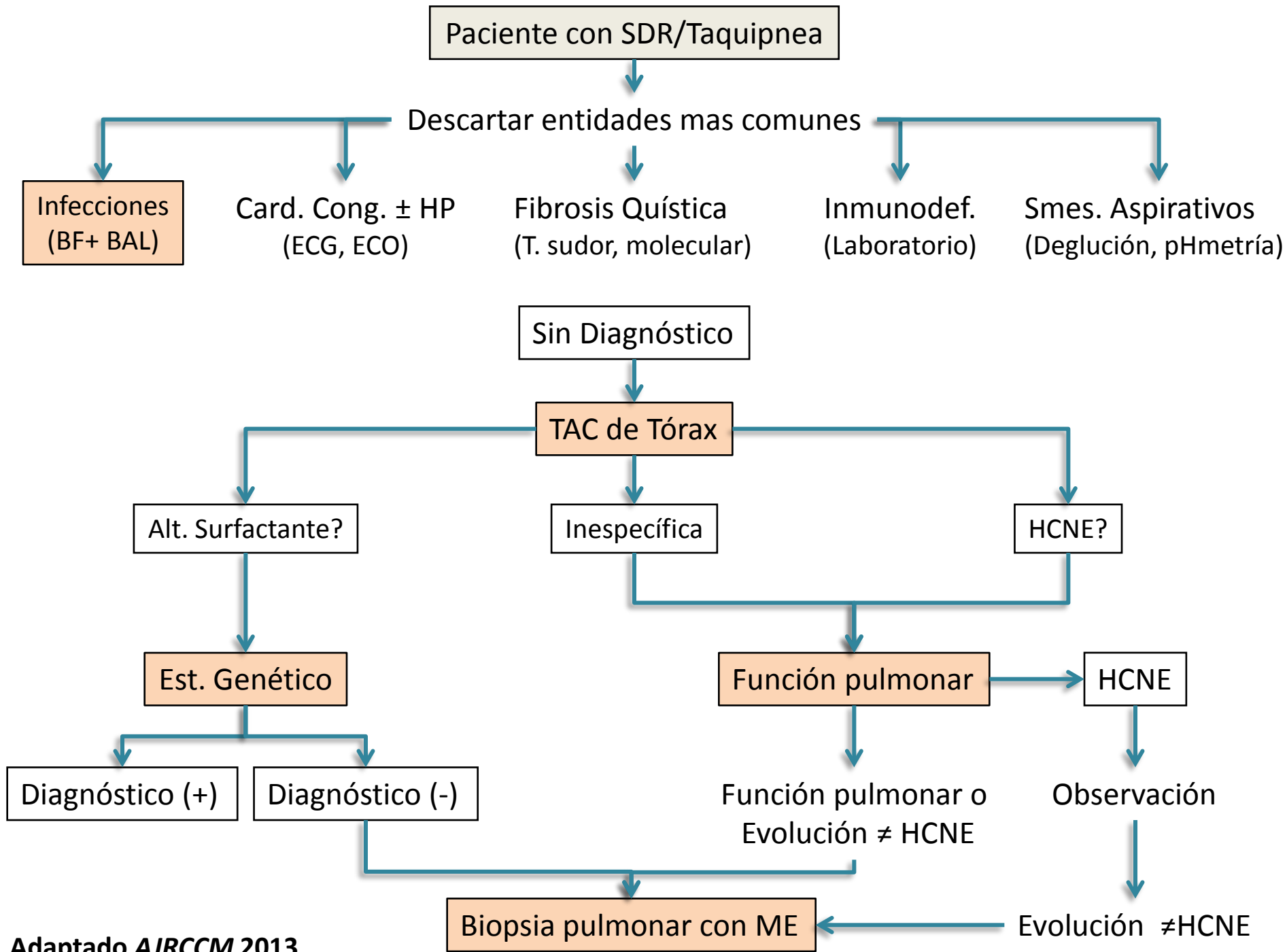
- SP-B, SP-C
- ABCA3, NKX2.1
- CSF2RA, CSF2RB
- GATA2, MARS

Enf. Sistémicas

- Histiocitosis
- De depósito

Hiperpasia Cel. NE

Glucogenosis Pulmonar

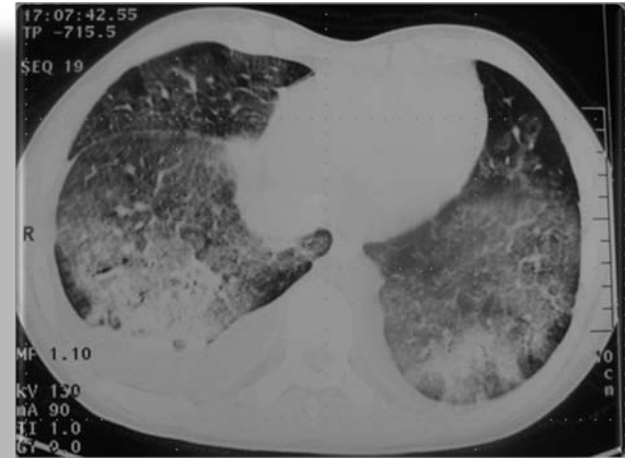


Diagnóstico de Enfermedades Intersticiales

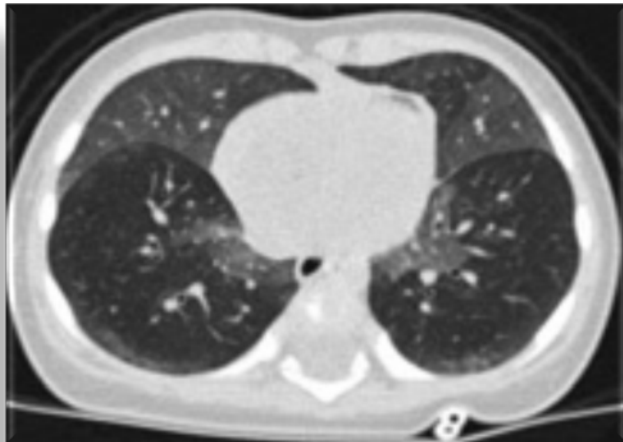
TAC de Tórax

Recomendaciones

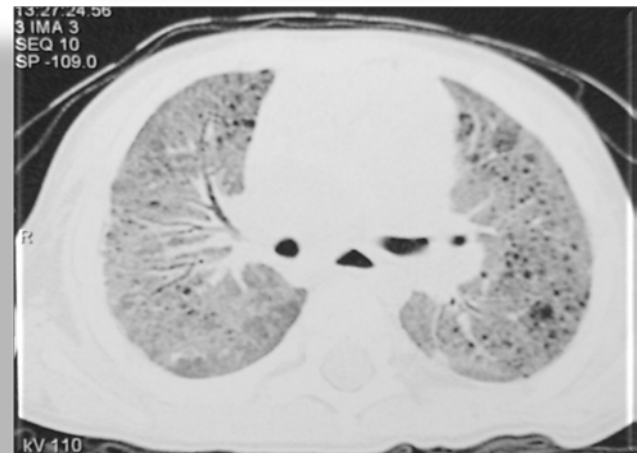
- ✓ Sedación/anestesia
- ✓ Alta Resolución
- ✓ Baja radiación
- ✓ Ventilación controlada
- ✓ Inspiración/expiración
- ✓ Centros con experiencia



Hemorragia alveolar



Hiperplasia CNE

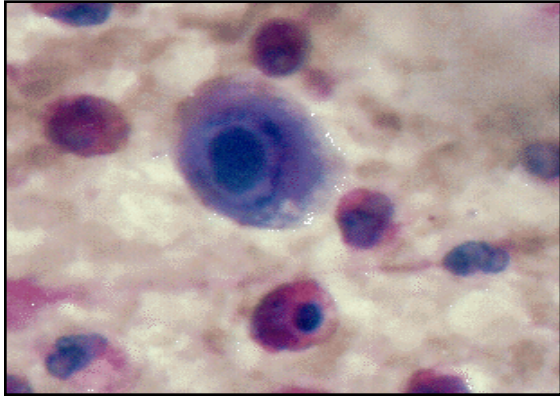


Déficit de Surfactante

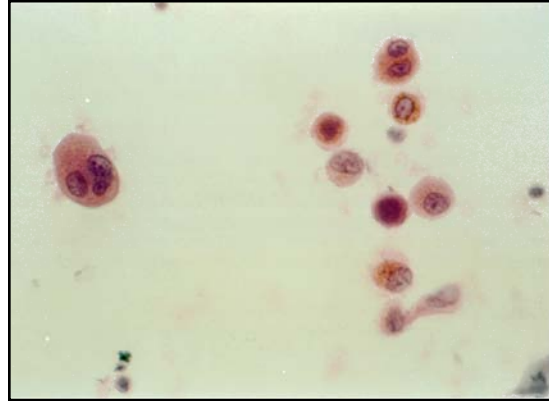
Diagnóstico de Enfermedades Intersticiales

Lavado Bronco-alveolar

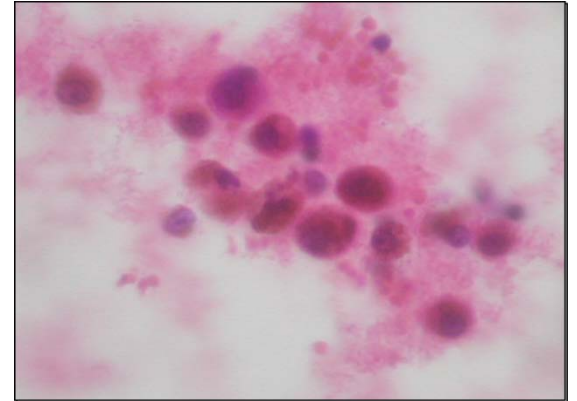
Infecciones



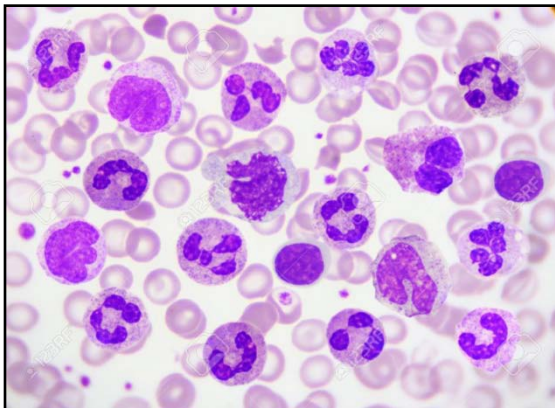
Histiocitosis



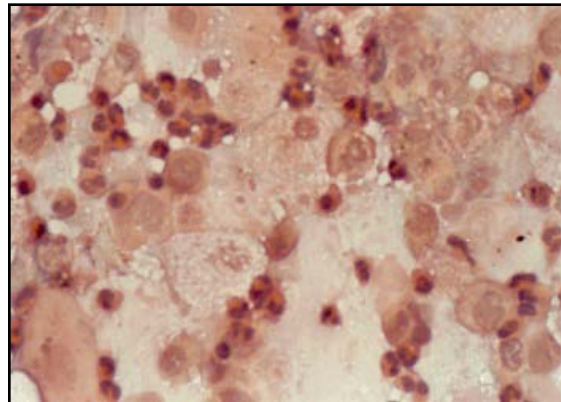
Sind Hemorragia alveolar



Sind. Eosinofílicos



Smes Aspirativos



Desórdenes Surfactante



Diagnóstico de Enfermedades Intersticiales

Biopsia de pulmón

Por qué?

- Permite adoptar decisiones terapéuticas
- Valor pronóstico, consejo genético

Dónde?

- Zona de transición (pulmón sano y enfermo)
- Guiarse TAC de tórax actualizada

Cómo?

- Toracoscópica
- A cielo abierto

Cuándo?

- Previo al tratamiento

Cuánto

- Cuña 1x1x1 cm
- De 2 lóbulos

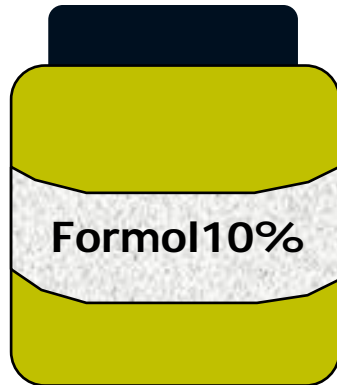
Diagnóstico de Enfermedades Intersticiales

Biopsia de pulmón

¿Cómo debe remitirse el material?



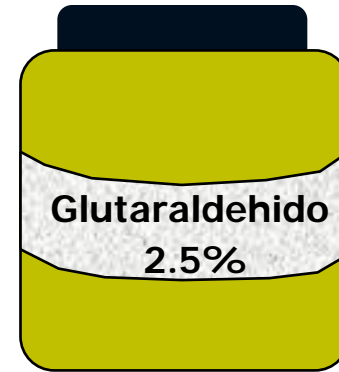
Cultivos
(35%)



Microscopía
Optica
(40%)



Inmuno-
fluorescencia
(10%)



Microscopía
Electrónica
(5%)



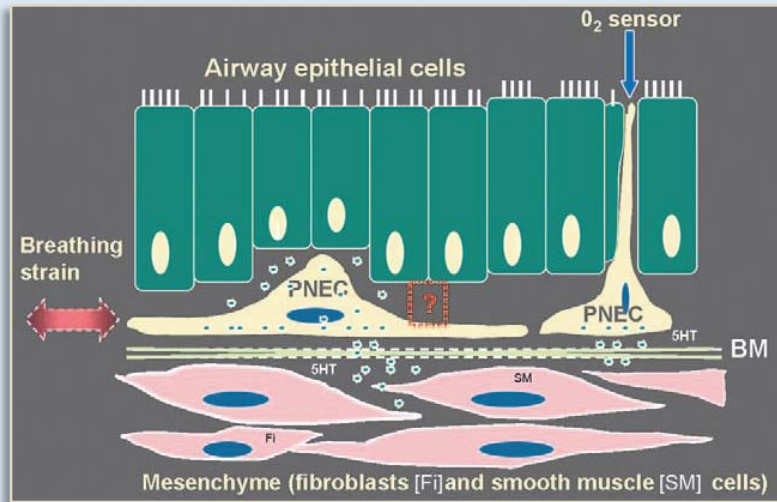
PCR
(10%)

Desórdenes mas frecuentes en la infancia

✓ **Hiperplasia de Células Neuro-endócrinas**

✓ Alteraciones del metabolismo del surfactante

Sistema de Células Neuro-Endócrinas (CNE)



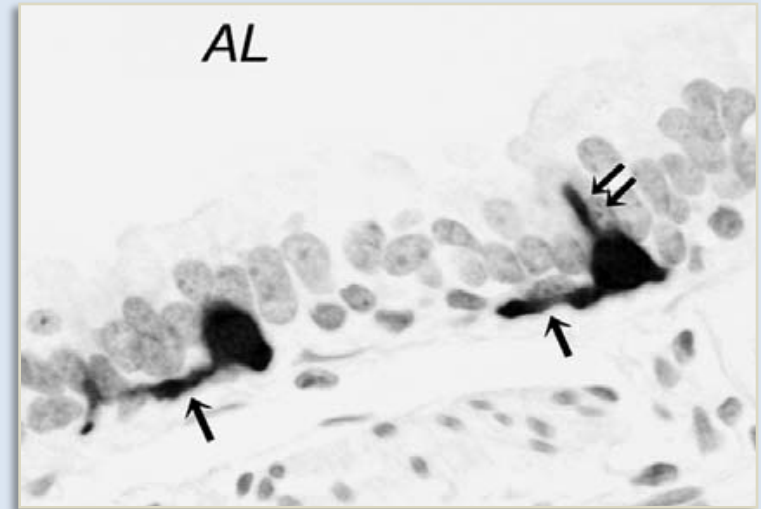
CNE en epitelio alveolar

En el Feto..

- Desarrollo pulmonar
- Ramificación vía aérea

En el Neonato ...

- Adaptación neonatal
- Reabsorción liq. amniótico



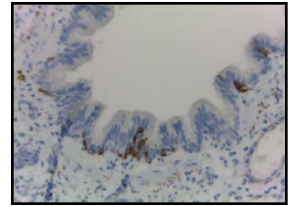
CNE en epitelio alveolar (Inmunoperoxidasa, 400 x)

Entidades con ↑ CNE:

- ✓ Displasia Broncopulmonar
- ✓ CCHS/SIDS
- ✓ Fibrosis Quística
- ✓ Asma Bronquial
- ✓ Hiperplasia CNE

Hiperplasia de Células Neuro-endócrinas

Características



- ✓ Los síntomas aparecen el primer año de vida
- ✓ Retraso del crecimiento y madurativo ocasional
- ✓ Se conoce:
 - TAC de tórax: patrón característico
 - Examen Funcional: ↓ flujos y atrapamiento aéreo
 - Anatomía patológica: ↑CNE (Bombesina)
- ✓ Síndrome HCNE (Biopsia)
- ✓ Sin tratamiento específico
- ✓ Susceptibilidad genética? (casos familiares)
- ✓ Buen pronóstico? (no fallecidos)

Hiperplasia de Células Neuro-endócrinas (HCNE)

Imágenes

Brody A y col, AJR 2010

- 23 pacientes (HCNE Biopsia +),
- 6 pacientes control (ILD no HCNE)
- 2 Radiólogos (Kappa 0.93)

Resultados

- 1^{ro} Vidrio esmerilado (central)
- 2^{do} Atrapamiento aéreo
- 3^{ro} No engrosamiento septal

TACAR

Sensibilidad: 78%
Especificidad: 100%



Niño 6 meses



Niño 8 meses

Hiperplasia de Células Neuro-endócrinas (HCNE)

Función pulmonar

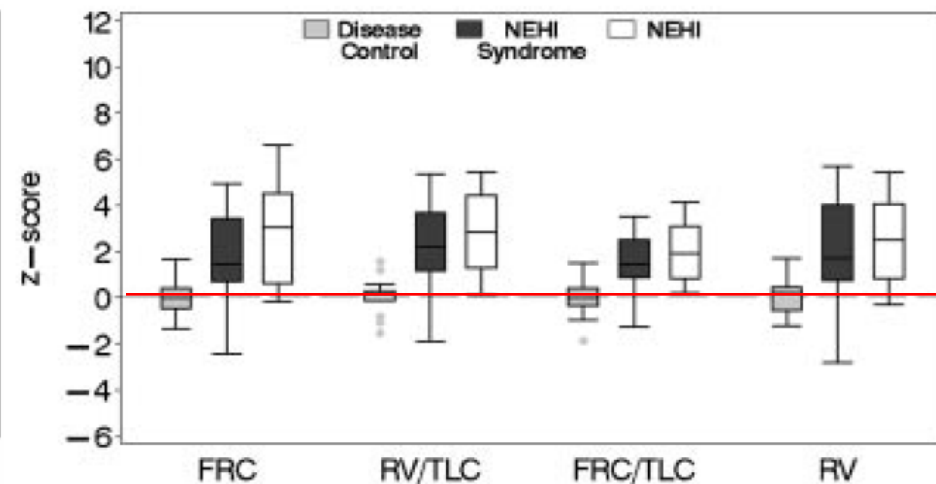
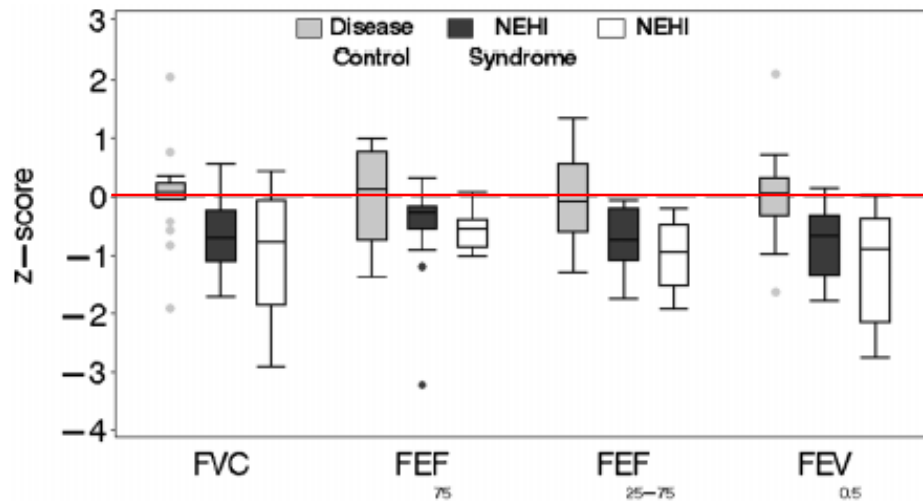
Kerby G, Ped Pulm 2013

Estudio retrospectivo

- HCNE (Biopsia), n: 15
- Síndrome HCNE, n: 22
- Control n: 20

Técnica:

- Rápida compresión T-A (volúmenes elevados)
- Pletismografía



Los pacientes HCNE y Sme HCNE:

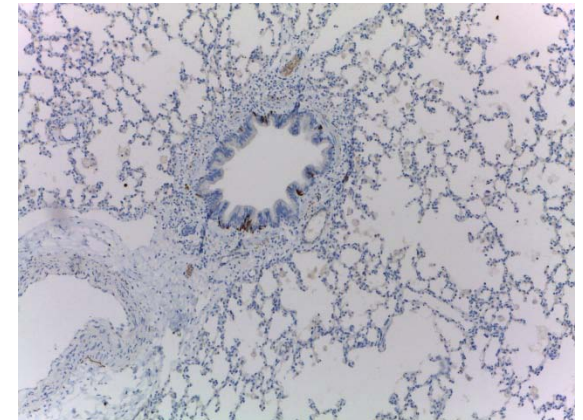
- ✓ Limitación al flujo aéreo ($FEV_{0.5} \leq 0.01$ vs Control)
- ✓ Atrapamiento aéreo ($FRC \leq 0.01$ vs Control)

Hiperplasia de Células Neuro-endócrinas (HCNE)

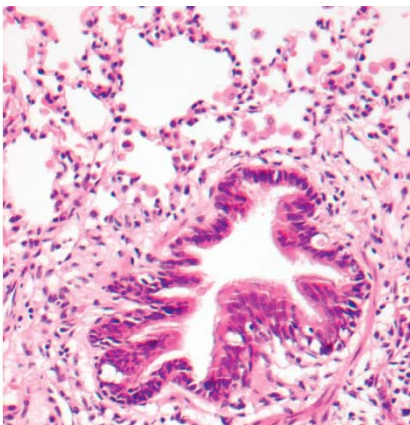
Diagnóstico histológico

Criterios diagnósticos (*Young L, Chest 2011*)

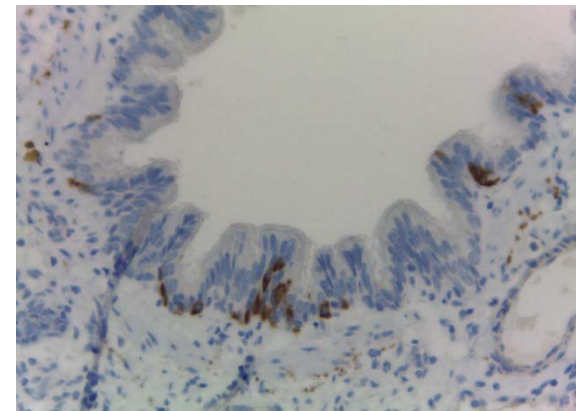
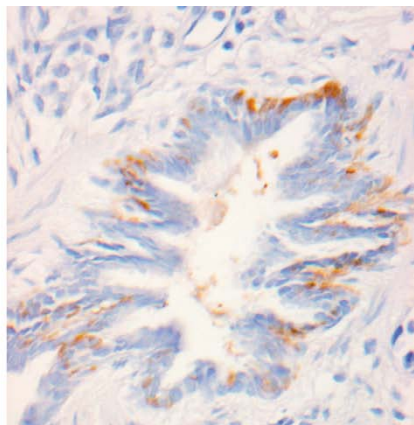
1. Cél NE: $\geq 75\%$ bronquiolo.
2. Cél NE: $\geq 10\%$ de las cel epiteliales (1bronquiolo)
3. Númerosos cuerpos neuroepiteliales.
4. Ausencia de otra enfermedad intersticial.



Cambios mínimos (H y E)

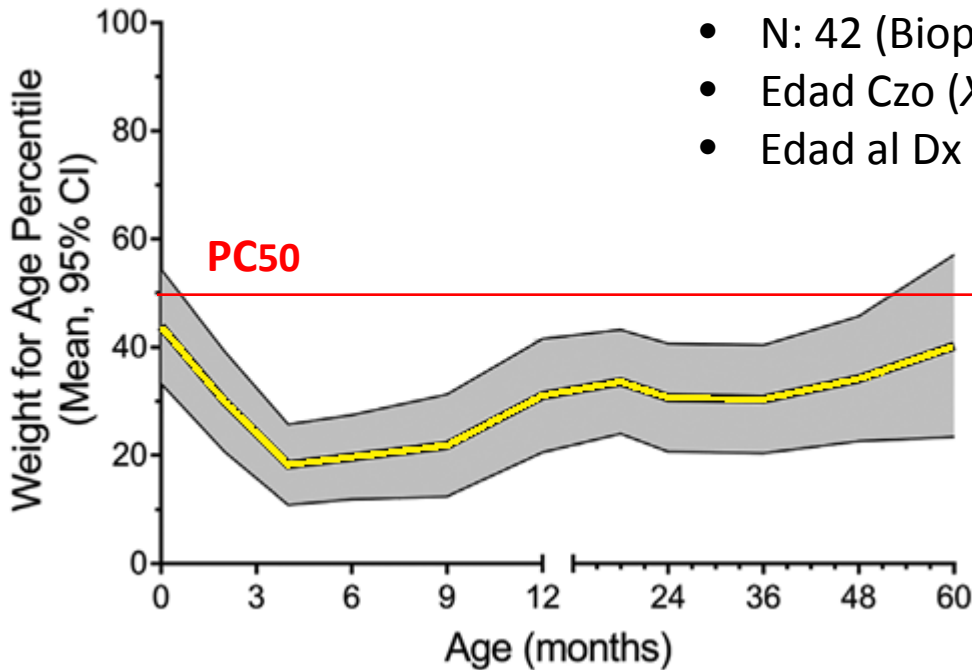


Bombesina (IHQ)



Técnica Sinaptofisina
(Gentileza Dr Medin M)

Crecimiento en niños con Hiperplasia de Células Neuro-Endocrinas (HCNE)



- Cohorte retrospectiva
- N: 42 (Biopsia: 40%)
- Edad Czo (X): 3 meses
- Edad al Dx (X) : 8.5 meses

- Retraso del crecimiento: 74%
- Gastrostomía (X 9 meses): 31%
- Retraso del desarrollo: 38%
 - Lenguaje
 - Motor, fino y grueso

HCNE: elevada morbilidad respiratoria y no respiratoria.

Características Clínicas y Funcionales en pacientes con Hiperplasia de Células Neuro-Endócrinas (HCNE)

Cohorte retrospectiva

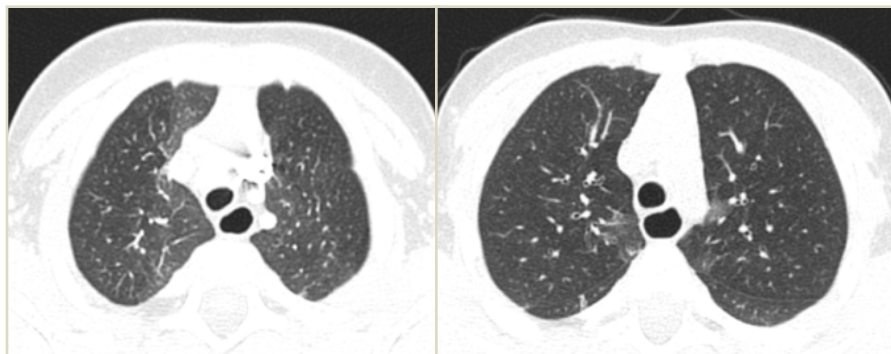
- 13 pacientes, 77% varones
- RNTPAEG: 100%
- Edad Czo (X) 2 meses
- Edad Dco (X) 6 meses

Clínica

- 100% taquipnea
- 85%: tiraje intercostal
- 62% Hipoxemia
- 23% Trastornos alimentación

TACAR

(85% vidrio esmerilado (Lob ½, Lígula))



6 meses

13 meses

EFR (1ª evaluación)

- 92% pac (12) (X 6 meses)
- Z score VmaxFRC: -2.31 DS

EFR 2ª evaluación

- 40% pac (X 16 meses)
- Z score VmaxFRC: -2.65 DS

Taquipnea Persistente de la Infancia

¿Cuándo indicar biopsia de pulmón?

Cuadro Clínico Clásico HCNE

- Edad < 1 año
- Taquipnea
- Retracciones
- Rales crepitantes
- Hipoxemia
- Tórax en tonel
- Sin hipocratismo digital
- Sin Tos
- Sin sibilancias
- Crecimiento No ↓

- TAC de Tórax** • Vidrio esmerilado
(lob 1/2 y Lígula)
- Funcional** • Obstrucción bronquial
Respiratorio • Atrapamiento aéreo

Puede no ser necesaria la
Biopsia de pulmón

Cuadro Clínico Atípico

- Historia familiar
- Edad < 4 semanas
- Retraso Crecimiento (aun con O₂ suplementario)
- Curso clínico desfavorable
- TAC:
septos, engrosamiento, nódulos
- Compromiso de otros órganos

Biopsia de pulmón
(Tec. Bombesina)

Desórdenes mas frecuentes en la infancia

- ✓ Alteraciones del metabolismo del surfactante
- ✓ Hiperplasia de Células Neuro-endócrinas

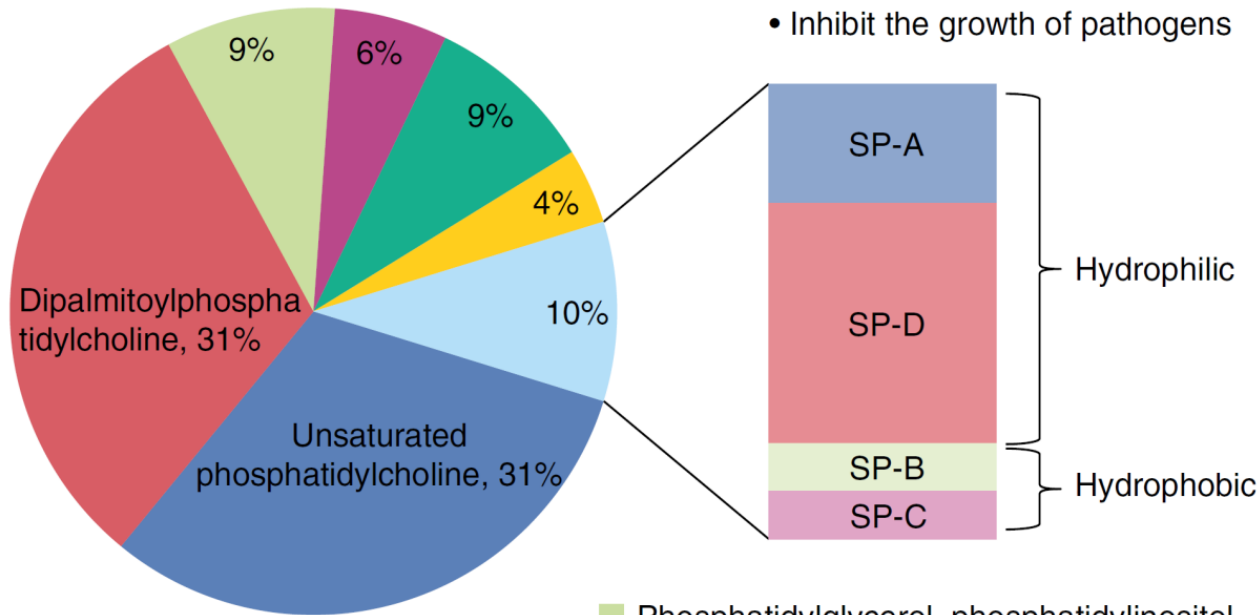
Composición y Función del Surfactante

Surfactant lipids (90%)

- Lower surface tension
- Change proliferation and cytotoxicity of lymphocytes

Surfactant proteins (10%)

- Enhance chemotaxis and phagocytosis
- Aggregation and opsonization of micro-organisms
- Inhibit the growth of pathogens



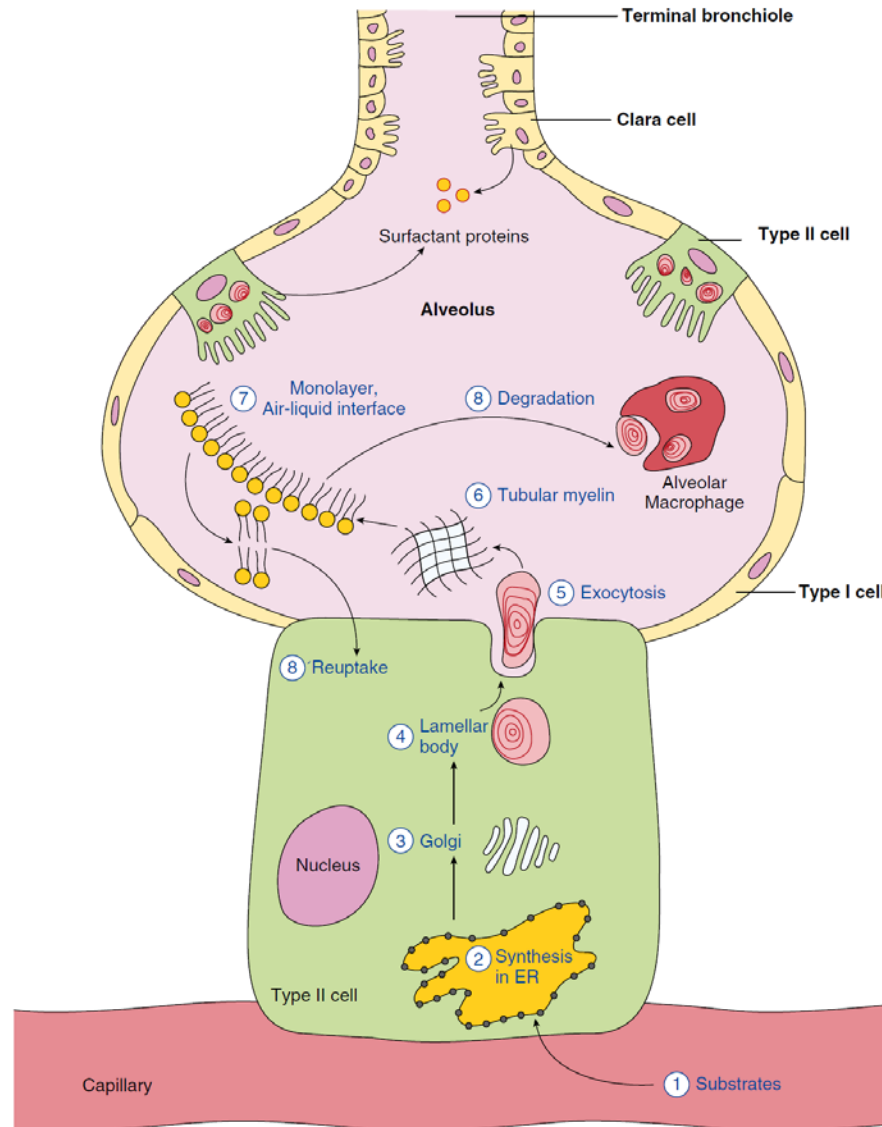
■ Phosphatidylglycerol, phosphatidylinositol

■ Phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine, and sphingomyelin

■ Neutral lipids

■ Other lipids

Surfactante: síntesis, excreción y reciclaje



Desórdenes del metabolismo del Surfactante

- ✓ Afectan la síntesis de las proteínas o la degradación del surfactante
- ✓ Primer año de vida: más comunes
- ✓ Dos fenotipos frecuentes:
 - Enfermedad neonatal severa
 - Enfermedad pulmonar subaguda o crónica
- ✓ Mutaciones en gen:
 - Proteína B surfactante
 - Proteína C surfactante
 - ABCA3
 - NKX2.1
 - No identificado: 20-30% casos

Desórdenes Genéticos de las Proteínas del Surfactante

Proteína B
SP-B

- Recién Nacido:
- Sind. de Distress Respiratorio, Hipertensión pulmonar
- Curso Progresivo
- Pronóstico : Fatal (Transplante)

Proteína C
SP-C

- Edad de presentación: variable
- Pronóstico: diverso

ABCA-3
(transportador)

- Edad: variable
- Pronóstico: fatal (RN) o variable

Gen NKX2-1

- Edad: variable
- Distress Respiratorio, infecciones recurrentes
- En lactantes: Hipotonía, hipotiroidismo; retraso madurativo

Evaluación genética

Edad de comienzo	Presentación clínica	Mecanismo genético
Recién nacido	<ul style="list-style-type: none">▪ Término: SDR▪ Prétermino: SDR prolongado, inusual▪ Hipertensión pulmonar	<i>ABCA3</i> <i>SFTPB</i> <i>FOXF1</i>
Lactante Y Niño mayor	<ul style="list-style-type: none">▪ Síndrome Distress Respiratorio▪ Hipotiroidismo congénito▪ Hipotonía, retraso madurativo, ataxia▪ Síndrome intersticial▪ Proteinosis alveolar	<i>NKX2.1</i> <i>ABCA3</i> <i>SFTPC</i> <i>CSFR2A</i> <i>CSFR2B</i>

Desórdenes del metabolismo del Surfactante

Diagnóstico

Clínica

Dos fenotipos :

- Enfermedad neonatal severa
- Enfermedad pulmonar crónica

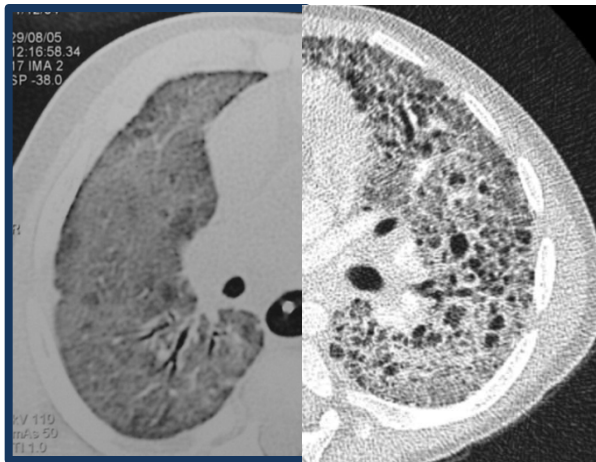
Estudios genéticos

- Proteína B y C surfactante
- ABCA3; NKX2.1
- No identificado: 20-30%

TAC de tórax

Lactantes

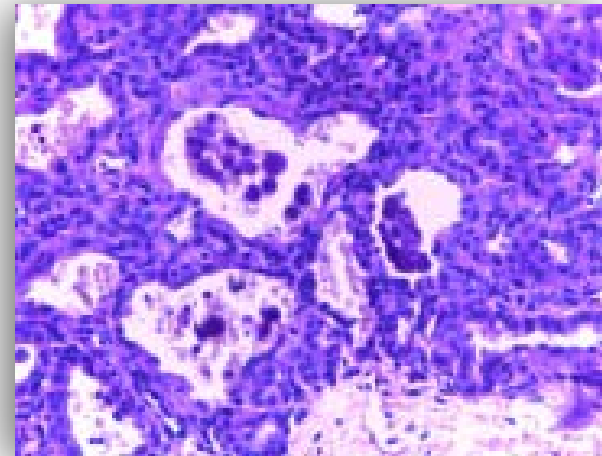
Niños mayores



Vidrio
esmerilado

Engros. septal
Fibrosis

Biopsia pulmonar



- Genético negativo
- Casos severos

Nuevos Desórdenes Genéticos

GEN	Herencia	Fenotipo predominante
MARS	AR	<ul style="list-style-type: none">▪Proteinosis alveolar pulmonar▪Compromiso Hepato-biliar
GATA2	AR	<ul style="list-style-type: none">▪Proteinosis alveolar pulmonar▪Inmunodeficiencia
COPA	AD	<ul style="list-style-type: none">▪Enfermedad Intersticial▪Desórdenes autoinmunes y autoinflamatorios
STING	AD	<ul style="list-style-type: none">▪Enfermedad Intersticial▪Desórdenes autoinmunes y autoinflamatorios

AD: autosómica dominante

AR: autosómica recesiva

Desórdenes del metabolismo del surfactante

Estudio genético



Ventajas

- Diagnóstico positivo:
 - Evita biopsia
 - Tratamientos innecesarios
- No invasivo
- Pronóstico
- Asesoramiento genético

Desventajas

- Se desconoce:
 - Especificidad y sensibilidad
 - Falsos positivos y negativos
- Demora 10/30 días
- Disponibilidad, costo
- Mutaciones en genes desconocidos

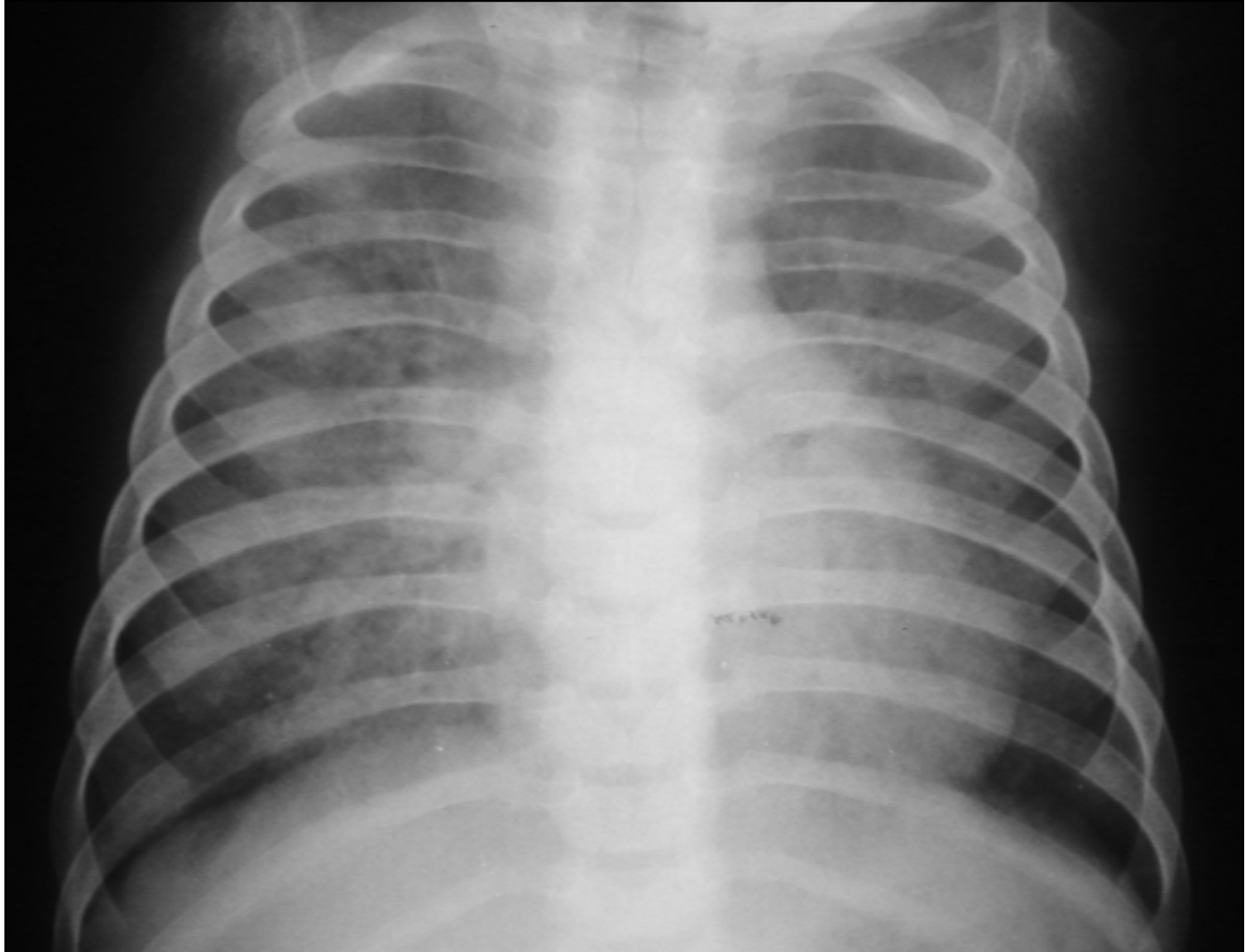
www.genelists.org

Caso Clínico (JL)

- Masculino, 7 meses, RNTPAEG
- Antecedentes perinatales y familiares s/p
- Examen físico:
 - Taquipnea 75 x', sin obstrucción bronquial
 - Rales velcro bibasales
 - Retraso del crecimiento (desde el 3^{er} mes)
- Hipoxemia:
 - SaO₂ 90% (FiO₂ 0.21) que corrige con O₂ 1 l/m
- Imágenes: vidrio esmerilado difuso

Caso Clínico (JL)

7 meses

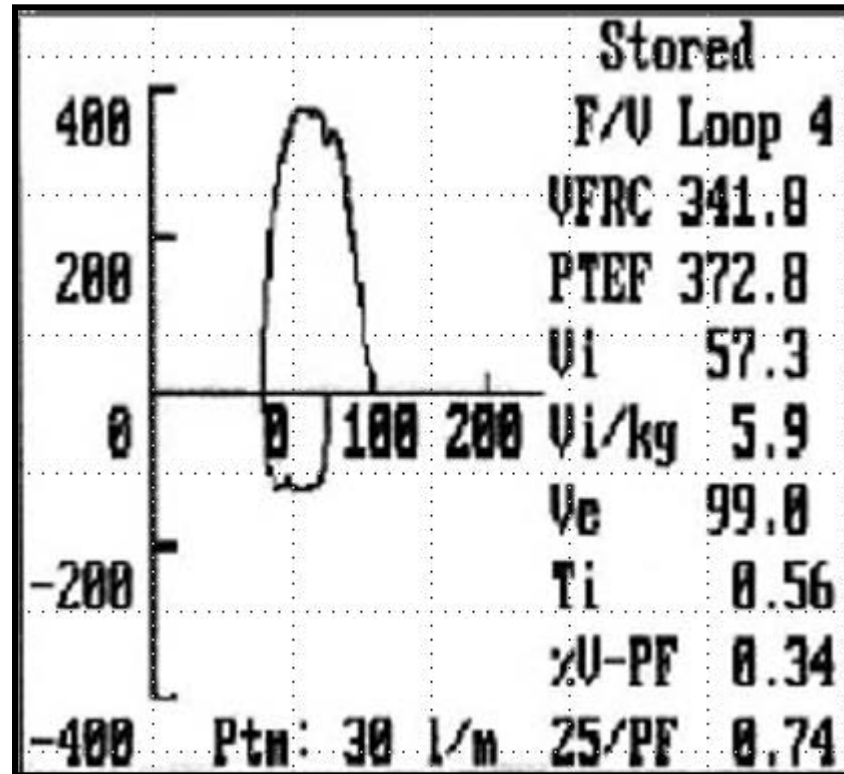


Caso Clínico (JL)

7 meses



Caso Clínico (JL)



Examen Funcional Respiratorio

Técnica: RCTA

V_{max}FRC: 342 ml/sec **Z score: + 2,48**

Caso Clínico (JL)

Luego de descartar: FQ, Inmunodeficiencias, síndrome aspirativo, BO, DCP

Tratamiento:

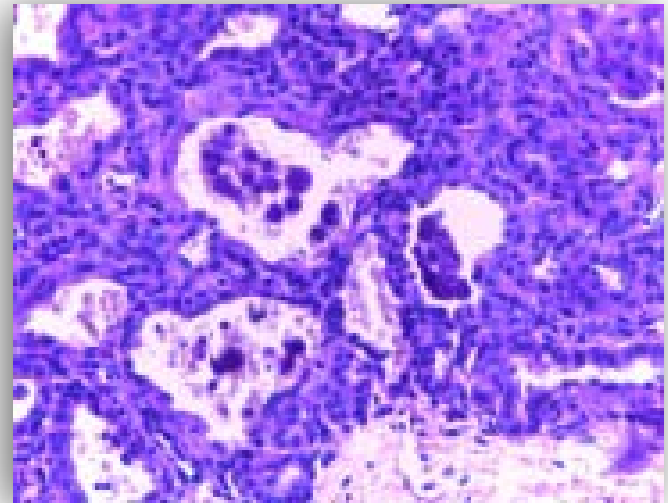
- O₂ suplementario
- Pulsos de MetilPrednisolona
- Hidroxicloroquina

Falta de respuesta al tratamiento

Biopsia de pulmón

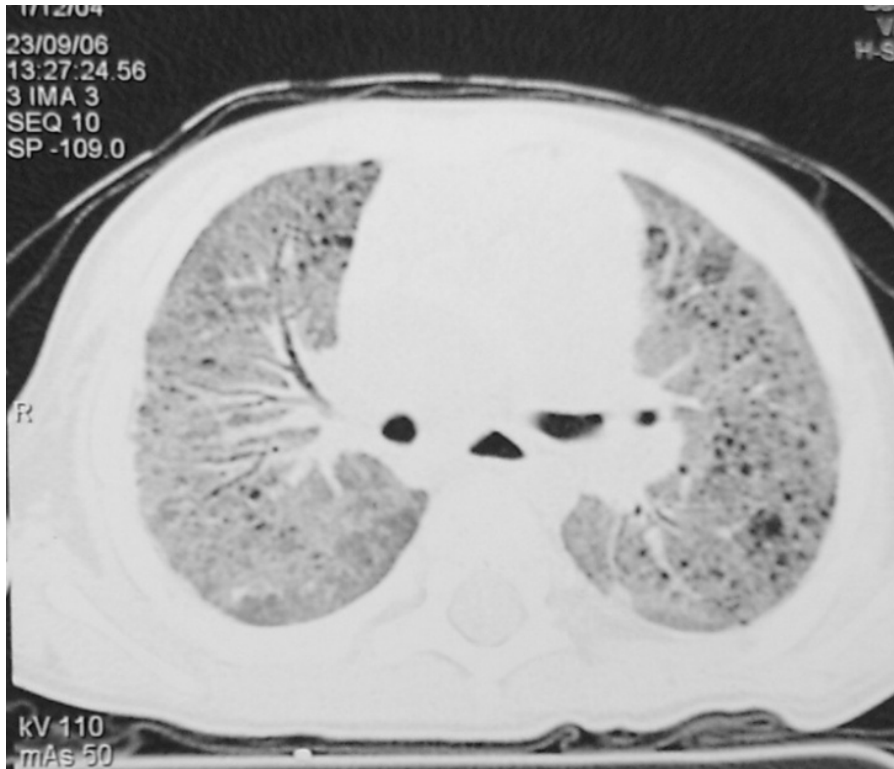
Estudio genético

**Déficit de Proteína SP-C
(Mutación I737)**

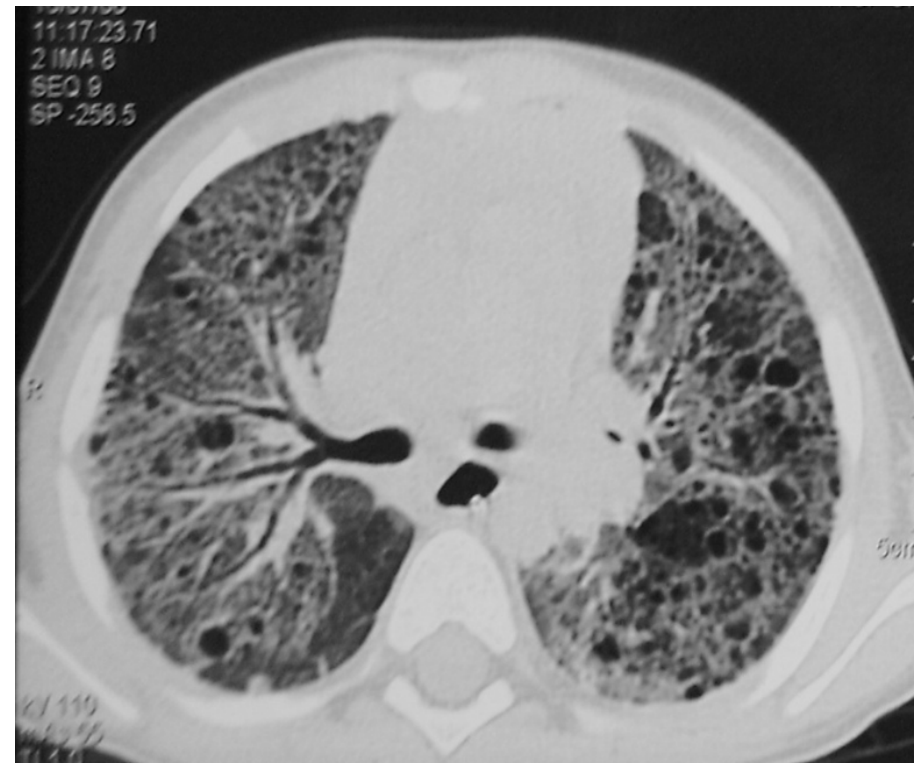


Caso Clínico (JL)

4 años más tarde...



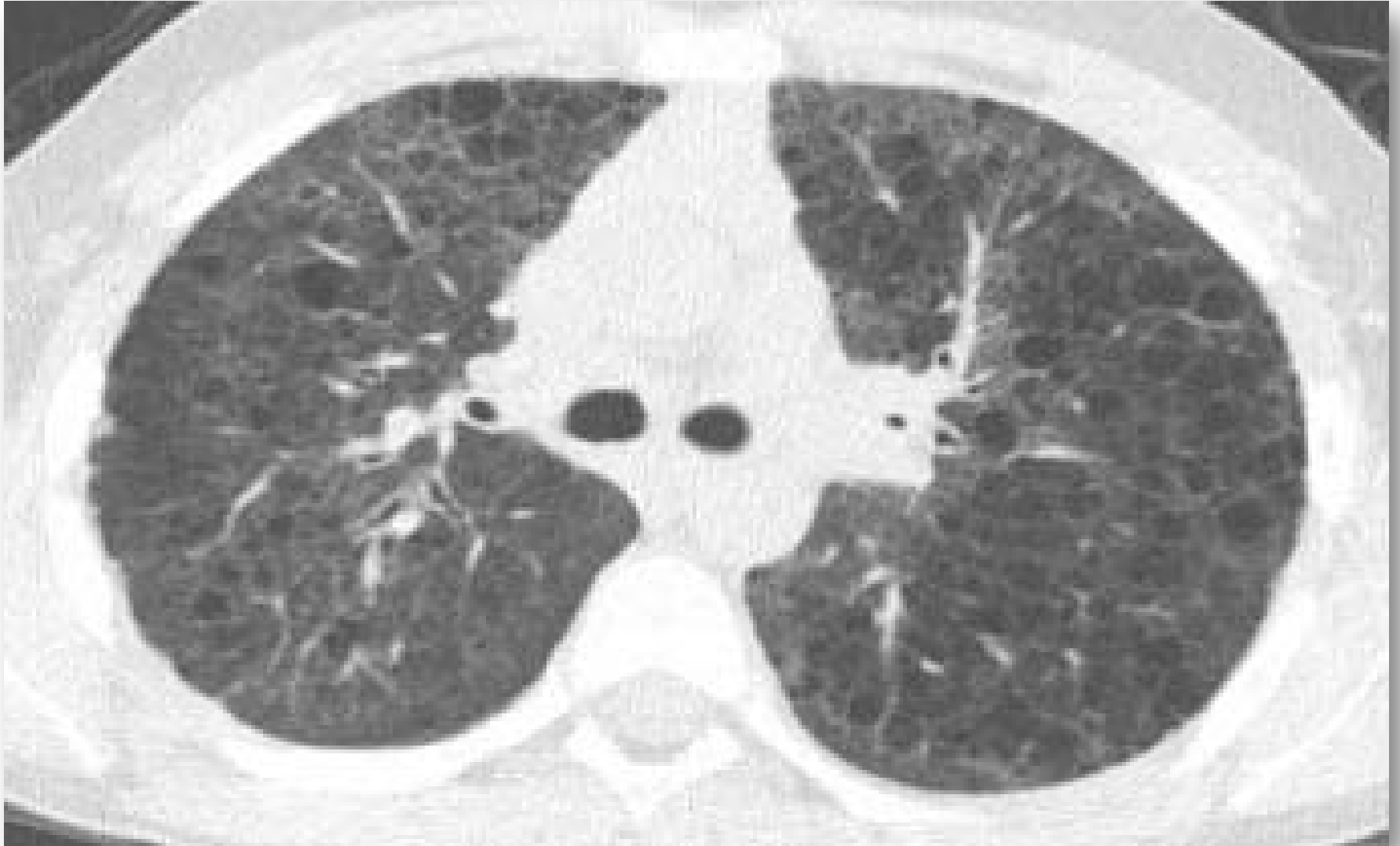
21 MESES



4 AÑOS

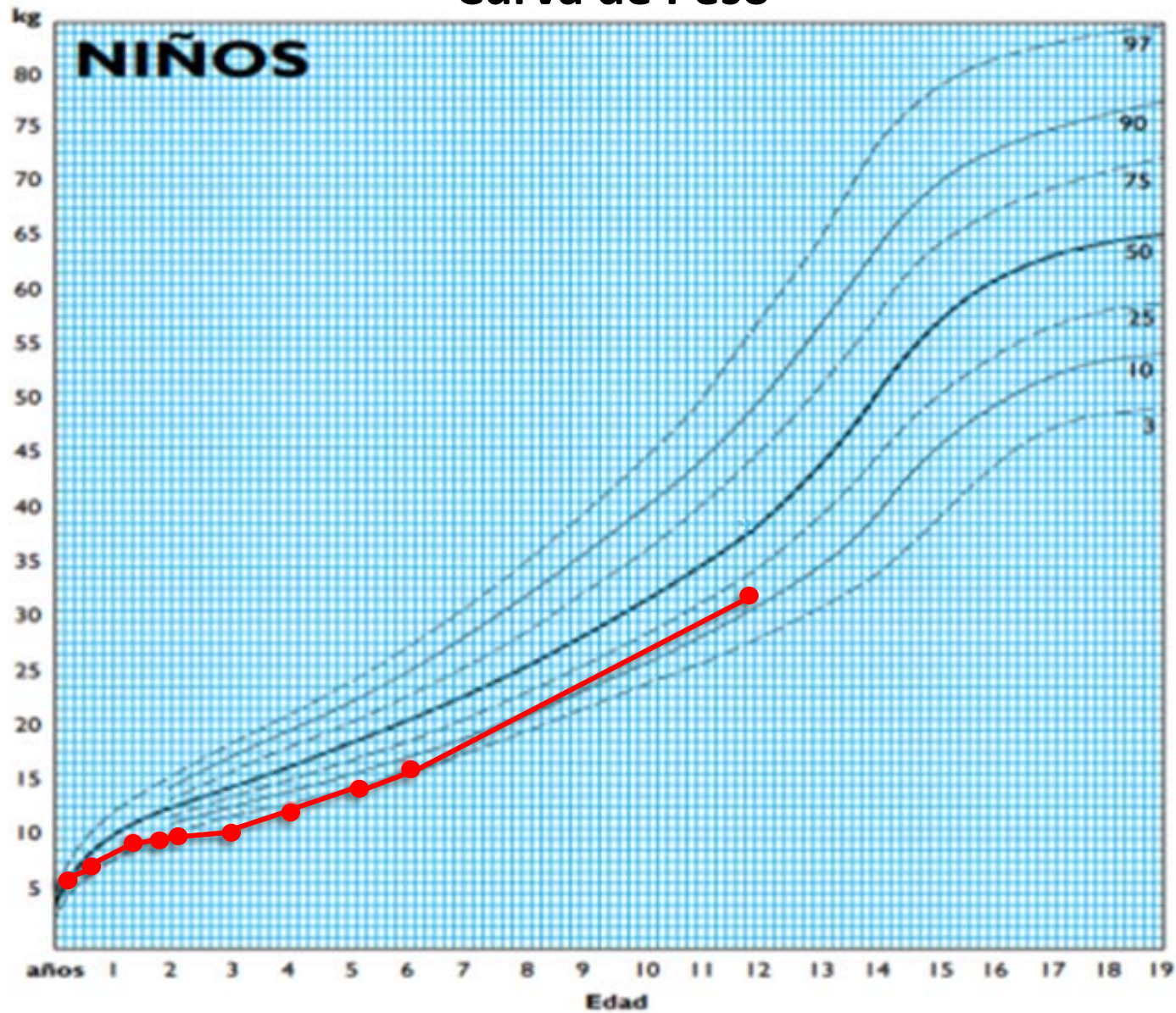
Caso Clínico (JL)

13 años más tarde...



Caso Clínico (JL)

Curva de Peso



Caso Clínico (JL)

13 años más tarde...

Función Pulmonar

- C_{VF}: 64%
- VEF₁: 59%
- IT: 80
- CPT: 104%
- VR/ CPT : 40
- LCI: 9,03

Membrana Alv/cap

- SaO₂ (reposo): 99% (AA)
- SaO₂ esfuerzo: 78%
- DL_{co}: 41%

Sueño

- Oxicapnografía: normal

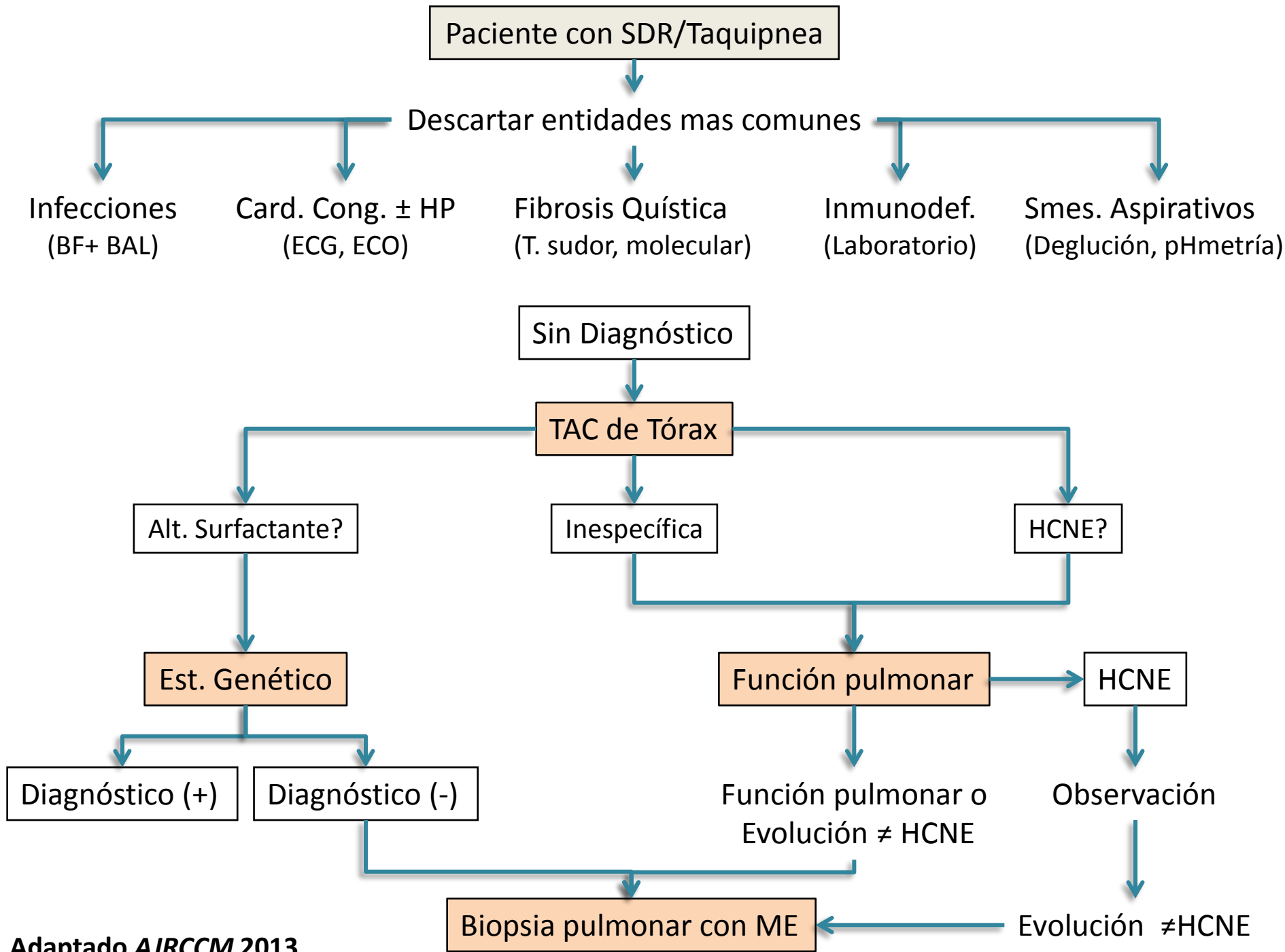
Ejercicio

- VO₂ max: 20 ml/kg/min (35% teor.)

Inflamación

FeNO: 7ppb (dln)

En pacientes con síntomas respiratorios crónicos sin diagnóstico considerar ***Desórdenes de las Proteínas del Surfactante***



Cuando sospechamos una Enfermedad Intersticial? Resumen



- ✓ Presentación y pronóstico: variable
- ✓ Edad de comienzo: orienta el diagnóstico
- ✓ TAC de Tórax y estudios genéticos: muy útiles
- ✓ Biopsia pulmonar: no siempre es necesaria
- ✓ Diagnóstico: realizar una evaluación sistemática



Muchas gracias
por su atención

H

N

R

G

Quando sospechamos una Enfermedad Intersticial?

Síntesis

- ✓ Presentación y pronóstico: diverso
- ✓ Edad de comienzo: orienta el diagnóstico
- ✓ TAC de Tórax y estudios genéticos: muy útiles
- ✓ Biopsia pulmonar: no siempre necesaria
- ✓ Diagnóstico: realizar una evaluación sistemática

Hiperplasia de Células Neuro-endócrinas (HCNE)

Diagnóstico histológico

HCNE: dificultades diagnósticas

- Vías aéreas (90%) tienen histología normal
- Variabilidad intra e intersujeto en el n° CNE
- Otras entidades presentan \uparrow en el n° CNE
- Clínica/hipoxemia/TA C \neq hallazgos histológicos

Criterios diagnósticos (*Young L, Chest 2011*)

1. Cél NE: \geq 75% bronquiolos.
2. Cél NE: \geq 10% de las cel epiteliales (1bronquiolo)
3. Númerosos cuerpos neuroepiteliales.
4. Ausencia de otra enfermedad intersticial.

Hiperplasia de Células Neuro-endócrinas (HCNE)

Diagnóstico histológico

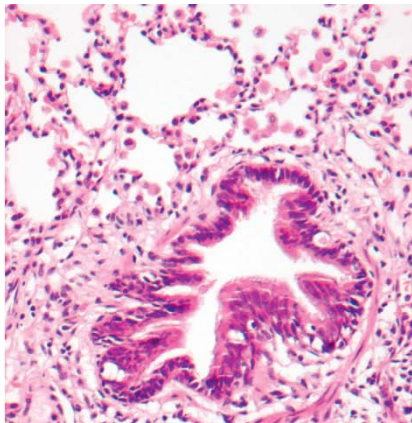
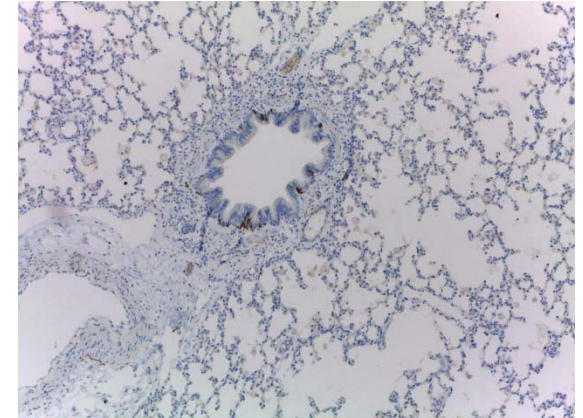
HCNE: dificultades diagnósticas

- Vías aéreas (90%) tienen histología normal
- Otras entidades presentan \uparrow en el n° CNE
- Clínica/hipoxemia/TA C \neq hallazgos histológicos

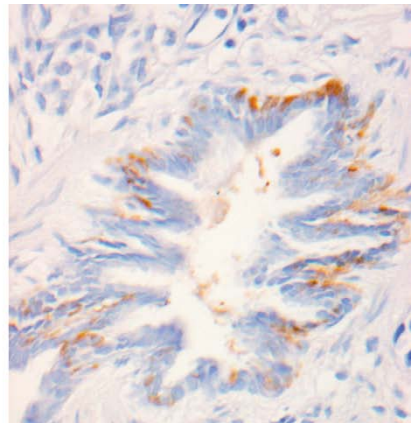
Corrin B. Pathology of the lungs

Criterios diagnósticos (*Young L, Chest 2011*)

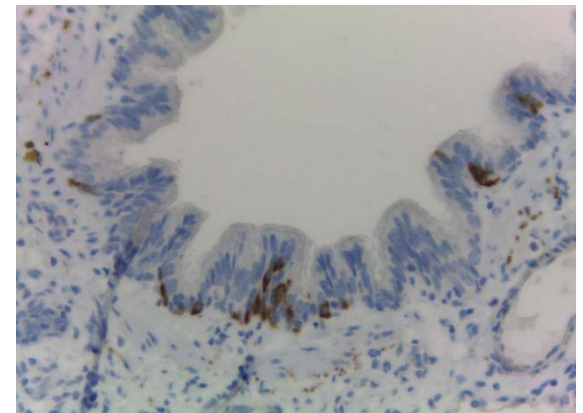
1. Cél NE: \geq 75% bronquiolo.
2. Cél NE: \geq 10% de las cel epiteliales (1 bronquiolo)
3. Numerosos cuerpos neuroepiteliales.
4. Ausencia de otra enfermedad intersticial.



Cambios mínimos (H y E)



Bombesina (IHQ)



Técnica Sinaptofisina
(Gentileza Dr Medin M)

Quando sospechamos Enfermedad Intersticial?



Dr Alberto F. Maffey

**Centro Respiratorio
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Buenos Aires. Argentina**

Quando sospechamos Enfermedad Intersticial?



Dr Alberto F. Maffey

**Centro Respiratorio
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Buenos Aires. Argentina**

chILD historia

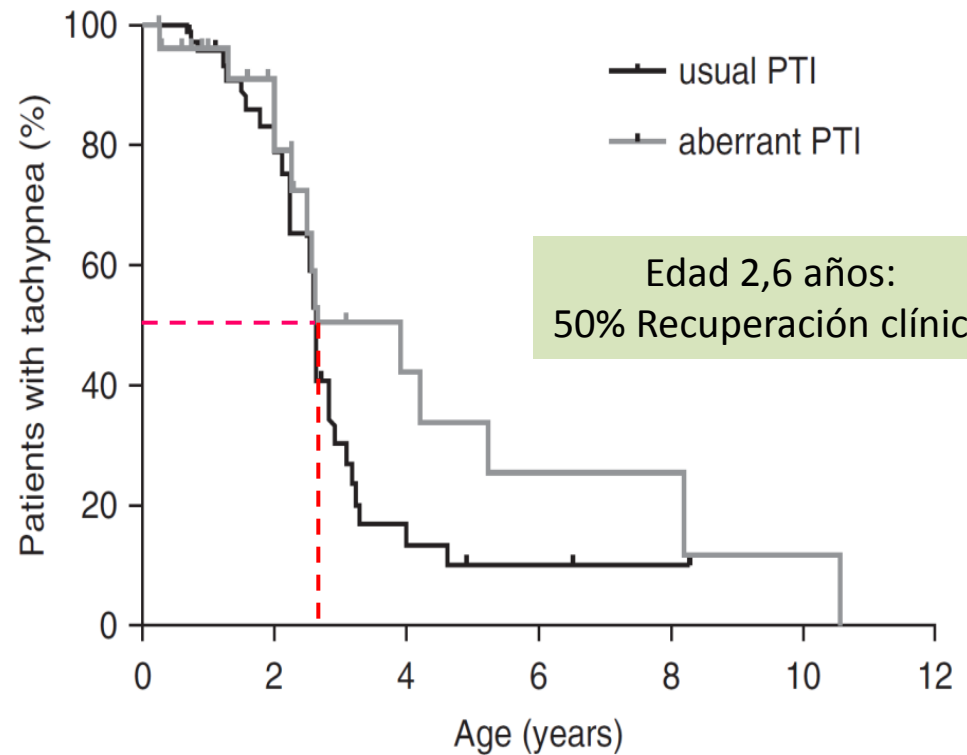
- Las definiciones iniciales se basaban en la clasificación clínica e histológica de adultos:
- 1969: Liebow y carrington
- 1977: Katzestein
- Identificación de entidades propias de pacientes pediátricos
- Reconocimiento de la importancia crítica de la edad
 - Menores de 2 años
 - Mayores de 2 años
- Nueva clasificación
- Publicada en 2007
- 187 Biopsias de 11 centros (1999-2004)

Taquipnea Persistente de la Infancia (TPI) Usual y Aberrante

Cohorte retrospectiva N: 89

Taquipnea persistente:

- **Usual:** TAC vidrio esmerilado central
 - **Aberrante:** TAC otros hallazgos menores
- Seguimiento 12 años (X 3.8 años)



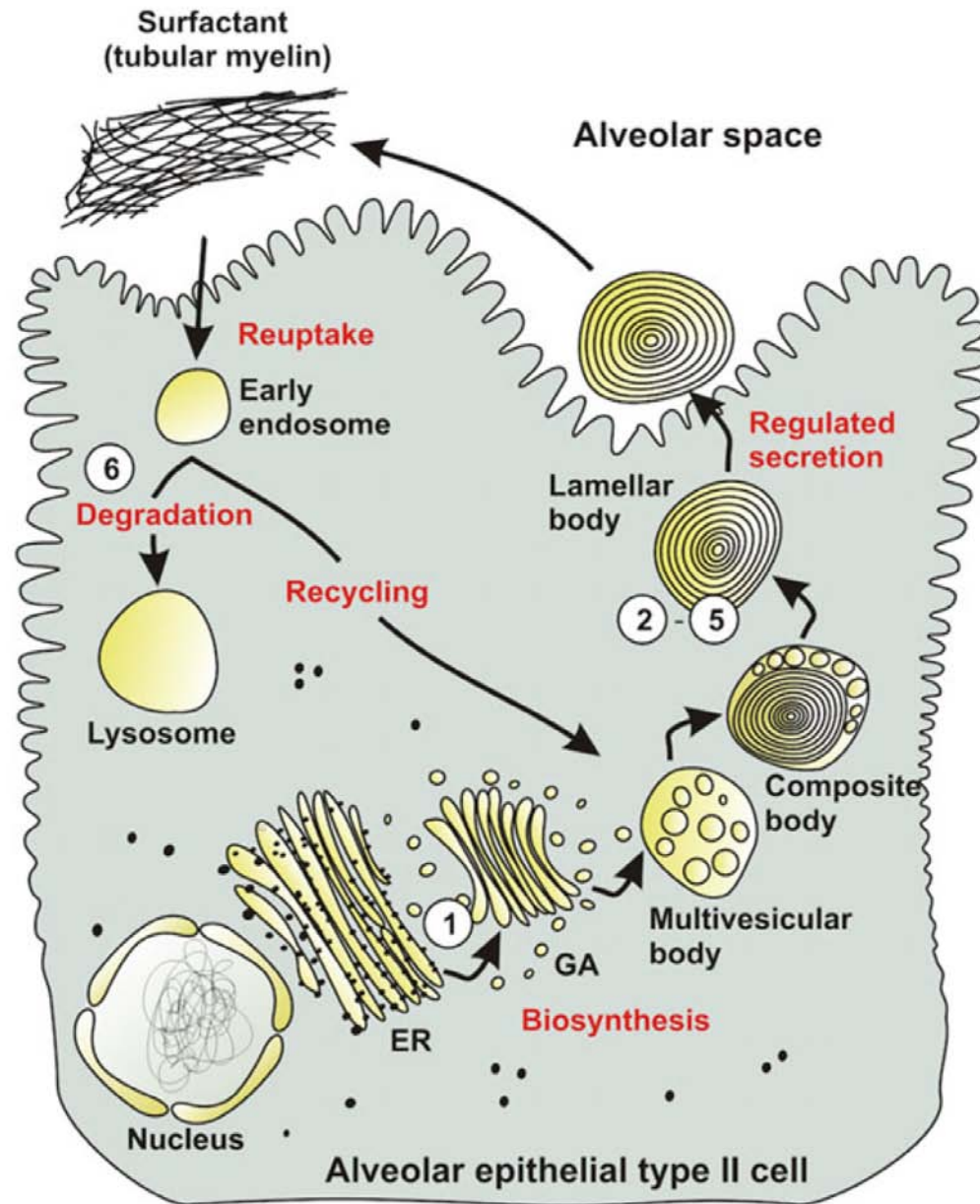
TPI Usual y Aberrante tienen igual pronóstico favorable

Hiperplasia de Células Neuro-endócrinas (HCNE)

Comparación de tres métodos de tinción

	NEC Hiperplasia	No NEC Hiperplasia
Bombesin, n	18	3
Usual	11	2
Aberrant	7 (3 with PIG)	1
Chromogranin, n	8	11*
Usual	5	6
Aberrant	3	5 (3 with PIG)
Synaptophysin, n	7	14*
Usual	3	10
Aberrant	4 (1 with PIG)	4 (2 with PIG)

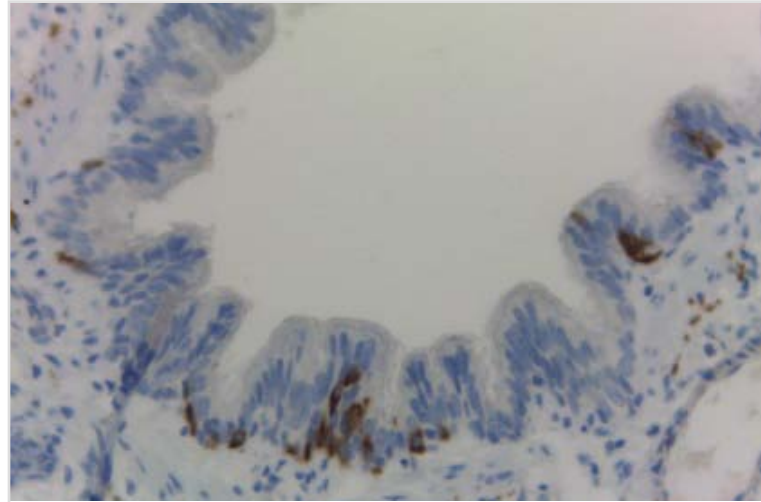
ABCA3: síntesis, excreción y reciclaje



Características Clínicas y Funcionales pacientes con Hiperplasia de Células Neuro-Endócrinas (HCNE)

Diagnóstico

Biopsia Pulmonar n: 3
Síndrome HCNE n: 10

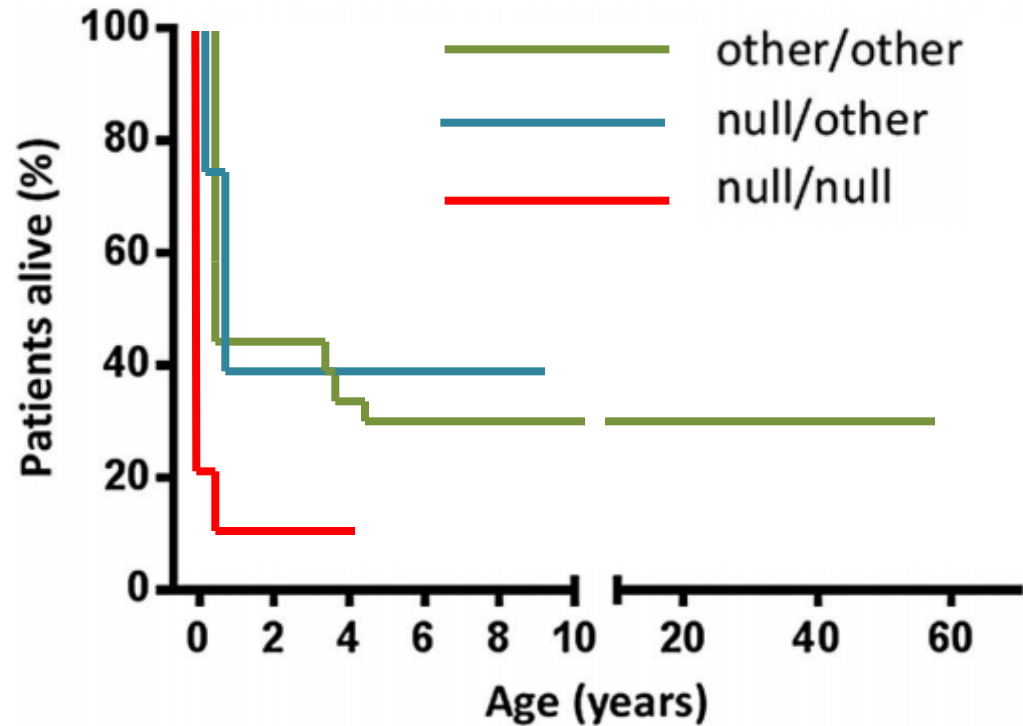


Evolución

- 10 pac sin oxígeno
- 1 pac oxígeno 24 hs
- 1 pac oxígeno nocturno
- 1 pac taquipnea (SaO2 96%, AA)

Enfermedad pulmonar ocasionada por mutaciones en el gen ABCA3

- Estudio retrospectivo
- Mutaciones ABCA3 , 40 pacientes
 - 22 homocigotas
 - 18 heterocigotas
- Al seguimiento, 2 fenotipos:
 - F1 mutaciones letales tempranas**
 - 1a: antes de 6 meses (**null/null**)
 - 1b: antes de los 5 años de vida (**null/other**), (**other/other**)
 - F2: enfermedad pulmonar crónica**
 - Niñez a adultez



“Los pacientes con ausencia total de proteína (null/null)
Fallecen dentro de los primeros 6 meses de vida”

Evaluación genética

Edad de comienzo	Presentación clínica	Mecanismo genético
Recién nacido	<ul style="list-style-type: none">▪ Término: SDR▪ Prétermino: SDR prolongado, inusual▪ Hipertensión pulmonar	<i>ABCA3</i> <i>SFTPB</i> <i>FOXF1</i>
Lactante Y Niño mayor	<ul style="list-style-type: none">▪ Hipotiroidismo congénito▪ Síndrome Distress Respiratorio▪ Hipotonía, ret madurativo, ataxia▪ Síndrome intersticial▪ Proteinosis alveolar	<i>NKX2.1</i> <i>ABCA3</i> <i>SFTPC</i> <i>CSFR2A</i> <i>CSFR2B</i>

Taquipnea Persistente de la Infancia

¿Cuándo indicar biopsia de pulmón?

Cuadro Clínico Clásico HCNE

- Edad < 1 año
- Taquipnea
- Retracciones
- Rales crepitantes
- Hipoxemia
- Tórax en tonel
- Sin hipocratismo digital
- Sin Tos
- Sin sibilancias
- Crecimiento No ↓

TAC de Tórax • Vidrio esmerilado
(lob 1/2 y Lígula)

Funcional Respiratorio • Obstrucción bronquial
• Atrapamiento aéreo

No es necesaria la
Biopsia de pulmón

Cuadro Clínico Atípico

- Historia familiar
- Edad < 4 semanas
- Retraso Crecimiento (aun con O₂ suplementario)
- Curso clínico desfavorable
- TAC:
septos, engrosamiento, nódulos
- Compromiso de otros órganos

Biopsia de pulmón
(Tec. Bombesina)



Cuando sospechamos Enfermedad Intersticial?

Dr. Alberto F. Maffey

**Centro Respiratorio
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Buenos Aires. Argentina**



H

N

R

G