

## Neumonitis intersticial crónica del lactante

C. Vázquez Cordero

Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 2]: 54-58)

### INTRODUCCIÓN

La neumonitis intersticial crónica del lactante es una entidad reciente, descrita por Katzenstein et al<sup>1</sup> en 1995, como una variedad de neumonía intersticial crónica idiopática que se produce exclusivamente en lactantes o niños pequeños, cuyas biopsias pulmonares muestran cambios característicos, que permiten la realización del diagnóstico diferencial con otras enfermedades pulmonares intersticiales, tanto idiopáticas como secundarias.

### NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

Las enfermedades pulmonares intersticiales crónicas se caracterizan por la desestructuración de las paredes alveo-

lares, con pérdida de las unidades funcionales alveolo-capilares. Con frecuencia las vías aéreas distales también están afectadas. Se han descrito más de 100 entidades diferentes<sup>2</sup>. Mientras que en el adulto representan una parte importante, aunque no excesivamente frecuente de la patología respiratoria, la prevalencia en niños es mucho menor, y la mayoría de las publicaciones corresponden a observaciones anecdóticas o pequeñas series de pacientes. Por tanto, su conocimiento en muchos casos es fragmentario, y aunque existan entidades análogas en adultos, no siempre está claro si los conocimientos sobre una determinada entidad en adultos son siempre aplicables a su presentación en niños. Una clasificación en niños se expone en la tabla 1. Obviamente, la discusión de estas entidades excede el objetivo de esta presentación.

La neumonitis crónica del lactante pertenece al grupo de neumonías intersticiales idiopáticas, a veces agrupadas bajo la denominación de "fibrosis pulmonares idiopáticas". Fueron clasificadas por primera vez en 1975 por Liebow<sup>3</sup> en función de los hallazgos anatomopatológicos y se divide en 5 tipos: neumonía intersticial usual que en Europa frecuentemente se denomina "alveolitis fibrosante criptogenética", neumonía intersticial descamativa, bronquiolititis obliterante con neumonía intersticial, neumonía intersticial linfoide y neumonía de células gigantes (GCP). A lo largo de los años, de esta clasificación se han desgajado la neumonía intersticial linfoide, antiguamente rara, y hoy a menudo una manifestación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y la GIP, que se ha demostrado que frecuentemente se asocia a las neumoconiosis por inhalación de polvos minerales<sup>4,5</sup>. La bronquiolititis obliterante con neumonía intersticial, se conoce hoy como "bronquiolititis obliterante con neumonía organizante" y se trata de un diagnóstico no infrecuente en adultos, caracterizado por el buen pronóstico, con respuesta al tratamiento con corticoides. Por otra parte, la mayoría de los autores no incluyen hoy la bronquiolititis obliterante con neumonía organizante, dentro de las neumonías intersticiales, al ser en ella predominante la afectación de los espacios alveolares.

TABLA 1. Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales en la infancia

Lipoidosis (Gaucher, Niemann-Pick)
Infección crónica en niños inmunodeprimidos o no (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, virus de la inmunodeficiencia humana), bacterias ( <i>Mycoplasma</i> sp., <i>Chlamydia</i> sp.), micobacterias ( <i>Pneumocystis</i> )
Displasia broncopulmonar
Agentes ambientales/ocupacionales/físicos: humos, polvos minerales, neumonitis de hipersensibilidad (criador de pájaros, granjero, etc.), medicaciones (amiodarona), citostáticos, radioterapia, oxigenoterapia
Hemosiderosis pulmonar idiopática
Histiocitosis de células de Langerhans
Sarcoidosis
Colagenosis
Infiltrados pulmonares con eosinofilia
Hemangiomas, enfermedad venooclusiva
Linfangiomas, linfangiectasia
Bronquiolititis obliterante, bronquiolititis obliterante-neumonía organizante
Asociada a neoplasias
Proteinosis alveolar
Neumonías intersticiales idiopáticas

Recientemente se han reclasificado las neumonías intersticiales idiopáticas<sup>4-7</sup> añadiéndose 3 nuevas entidades: la neumonía intersticial aguda con fibrosis intersticial difusa, la enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria y la neumonía intersticial no específica.

La neumonía intersticial usual es la causa más frecuente de neumonía intersticial idiopática en el adulto. Se caracteriza por un pronóstico uniformemente fatal en pocos años, con falta de respuesta a los tratamientos disponibles, y es la entidad para la que, en opinión de un reciente Consenso Internacional, se debería propiamente reservar en exclusiva el término de fibrosis pulmonar idiopática<sup>6</sup>. Continúa el debate sobre si la neumonía intersticial descamativa es una entidad independiente del tipo usual, o representa una fase inicial de ésta, pero la mayoría de los autores<sup>5-7</sup> opinan que es una variedad separada.

Aunque las diferentes neumonías intersticiales se definen por los cambios anatomopatológicos, tienen también rasgos epidemiológicos y clínicos diferentes<sup>4</sup>. De las variedades reconocidas en el adulto, el reciente Consenso afirma que la neumonía intersticial usual y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria no se manifiestan en niños, la neumonía intersticial descamativa y la neumonía intersticial aguda con fibrosis intersticial difusa sí lo pueden hacer, aunque son muy raras, y la neumonía intersticial no específica se observa ocasionalmente en niños. Deja fuera de la clasificación la neumonitis intersticial crónica del lactante al tratarse de una entidad exclusivamente pediátrica. El pronóstico en adultos es malo para los casos de neumonía intersticial usual y la neumonía intersticial aguda con fibrosis intersticial difusa, y generalmente favorable con buena respuesta al tratamiento con corticoides en los restantes tipos de neumonía intersticial idiopática.

Tanto la neumonía intersticial usual como la neumonía intersticial descamativa pueden manifestarse en varios miembros de una familia<sup>8-11</sup>, y ambas han sido en años anteriores ocasionalmente diagnosticadas en niños<sup>9-11</sup>. Sin embargo, desde la descripción de la neumonitis intersticial crónica del lactante, se piensa que en muchas ocasiones las observaciones en niños de casos catalogados de neumonía intersticial usual o neumonía intersticial descamativa, en realidad probablemente correspondieran a esta última entidad. Dada la rareza de las neumonías intersticiales en niños; sin embargo, es prudente mantener una mente abierta. Nosotros hemos observado recientemente el caso de una niña de 10 años asintomática, cuyo padre estaba diagnosticado de neumonía intersticial usual (biopsia característica revisada), y a la que de manera casual por ser evaluada por presentar *pectus excavatum* leve se le detectó una alteración funcional restrictiva leve con capacidad vital forzada (FVC) de 60% y capacidad pulmonar total (TLC) de 70%, y en la que la tomografía computarizada (TC) detectó alteraciones muy típicas de neumonía intersticial usual consistentes en lesiones microquísticas sub-

pleurales bilaterales irregulares parcheadas y zonas multifocales con cambios "en vidrio esmerilado" (observación no publicada).

## NEUMONITIS INTERSTICIAL CRÓNICA DEL LACTANTE. HISTOLOGÍA

La neumonitis intersticial crónica del lactante fue caracterizada a partir de la revisión de las muestras histológicas pulmonares de 17 pacientes de entre 1 mes y 2 años de vida con enfermedad pulmonar intersticial, identificados en la Universidad del estado de Nueva York entre 1981 y 1992<sup>1</sup>. De las 17 muestras, en ocho se establecieron diagnósticos específicos: 2, displasia broncopulmonar; 2, neumonía intersticial aguda con fibrosis intersticial difusa, y 4, NIP. Sin embargo, las 9 restantes no pudieron ser encuadradas en ninguna entidad descrita, y se pensó que correspondían a la nueva entidad propuesta caracterizada por:

1. Marcado engrosamiento de los septos alveolares de manera difusa y en un grado uniforme en todas las zonas del pulmón.

2. El ensanchamiento se produce a expensas de su infiltración por células voluminosas, ovals o fusiformes, con un patrón de tinción peculiar con distintas técnicas inmunohistoquímicas, correspondiendo a células mesenquimales, probablemente miofibroblastos. Por el contrario, la infiltración inflamatoria por linfocitos y células plasmáticas era muy escasa y no existe depósito de colágeno significativo.

3. Llamativa hiperplasia de los neumocitos tipo 2 en las superficies alveolares.

4. Incremento focal o difuso de los macrófagos intraalveolares con citoplasma espumoso, y frecuentemente depósitos focales intraalveolares de material eosinofílico parecido al de la proteinosis pulmonar primaria y pequeñas colecciones de células de inflamación aguda.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica se había producido entre los 15 días y los 11 meses de vida, y la edad a la biopsia osciló entre los 2,5 y los 18 meses. En 2 casos existían antecedentes de enfermedad pulmonar en familiares de primer grado. La presentación clínica consistió en tos, taquipnea, distrés respiratorio, falta de desarrollo ponderostatural y, eventualmente, cianosis e insuficiencia respiratoria. Disponían datos de la evolución clínica de seis de los pacientes. Dos habían fallecido en 2-3 meses sin constar que hubieran sido tratados con corticoides. Uno recibió un trasplante unipulmonar 18 meses después, y tres respondieron, aunque no de forma espectacular, al tratamiento con corticoides e hidroxicloroquina, y vivían entre 19 meses y 3 años después, aunque continuaban sintomáticos, y uno había tenido una recidiva al interrumpir el tratamiento con corticoides. No existían antecedentes neonatales o perinatales especiales. Los hallazgos radiológicos eran inespecíficos, y mostraban infiltrados alveolares difusos, a veces

con broncograma aéreo. En los supervivientes, las radiografías mejoraron de manera progresiva y en algunos aparecieron cambios intersticiales. Los autores señalan la gravedad de la entidad, y llaman la atención sobre la mala evolución observada frecuentemente en casos pediátricos comunicados anteriormente catalogados de neumonía intersticial descamativa, al contrario de lo que es habitual en adultos, lo que les hace reforzar su convencimiento de que en realidad probablemente correspondieran a casos de neumonitis intersticial crónica del lactante. Posiblemente, los 5 pacientes comunicados en 1992 por Schroeder et al<sup>12</sup> en recién nacidos (dos de ellos prematuros) como una "neumonitis intersticial celular", correspondieran también a casos de neumonitis intersticial crónica del lactante aunque en algunos de ellos pudieran tener una etiología mixta (sus biopsias en algunos, mostraban también rasgos de displasia broncopulmonar y aspiración).

La etiología de la neumonitis intersticial crónica del lactante es desconocida, pero para los autores que la describieron, posiblemente represente una respuesta alterada a la infección en pulmones previamente anómalos por un trastorno en su desarrollo y/o inmaduros. Lo apoyaría el hallazgo de espacios alveolares pequeños y disminuidos relativamente en su número, así como la llamativa hiperplasia de los neumocitos tipo 2, y la infiltración por células mesenquimatosas. Los exudados alveolares eosinofílicos representarían cambios residuales de una bronconeumonía previa.

### CASUÍSTICA PERSONAL

Nosotros hemos observado en los últimos años 3 pacientes cuya revisión de biopsias pulmonares nos llevó a reclasificarlos como casos de neumonitis crónica del lactante.

El primer caso se trataba de una niña de 3 años y 2 meses con historia anterior de dermatitis atópica, retraso ponderostatural (posteriormente diagnosticada de déficit de hormona del crecimiento), intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, diabetes mellitus desde los 2 años, y 4 hospitalizaciones anteriores por bronconeumonía bilateral. Ambos padres padecían asma atópica. Las pruebas cutáneas a alérgenos ambientales comunes habían sido negativas, y había recibido tratamiento con budesonida inhalada, sin mejoría. Ingresó en la unidad de cuidados intensivos pediátricos con insuficiencia respiratoria aguda, en el transcurso de un nuevo episodio de rinorrea, tos, fiebre y dificultad respiratoria progresiva, catalogado inicialmente de bronconeumonía bilateral, desarrollando en las radiografías de tórax un infiltrado alveolointersticial difuso bilateral, que se pensó era manifestación de un síndrome de distrés respiratorio del adulto. Preciso ventilación mecánica, con necesidad de parámetros agresivos de respirador, pese a lo cual su oxigenación era muy dificultosa, recibiendo tratamiento también con surfactante endotraqueal y óxido nítrico, precisando soporte ventilatorio durante

1 mes. Los estudios complementarios practicados, incluyendo test del sudor, perfil inmunológico y estudio de reflujo gastroesofágico fueron negativos. Las hematemías iniciales mostraron eosinofilia de 800/ $\mu$ l. Se apreció hipotonía y discreta elevación de transaminasas, creatinfosfocinasa (CPK) y lacticodehidrogenasa (LDH), realizándose un electromiograma que fue normal. El lavado broncoalveolar y el cepillado bronquial protegido no revelaron la presencia de ningún microorganismo. Los estudios de virus respiratorios fueron negativos. Se realizó una biopsia pulmonar, cuyo estudio se juzgó correspondía a "Secuelas de distrés respiratorio del adulto/neumonitis intersticial aguda".

La niña recibió tratamiento con prednisona, en dosis inicial de 2 mg/kg/día, con disminución progresiva a lo largo de 6 meses, en que se pautó a día alternos. A los 9 meses seguía una evolución favorable y presentaba una presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) arterial de 79 mmHg en aire ambiente. A los 9 meses se suspendió el tratamiento con prednisona. Un mes más tarde presentó recidiva, por la que fue de nuevo hospitalizada, con hipoxemia e infiltrado radiológico alveolointersticial bilateral. Se revisó de nuevo la biopsia pulmonar y los hallazgos se consideraron típicos de neumonitis crónica del lactante. Recibió de nuevo prednisona oral en dosis de 2 mg/kg/día, inicialmente asociada a hidroxiclороquina, con rápida mejoría clínica, que permitió reducir la dosis de prednisona y posteriormente comenzar de nuevo con pauta a días alternos. En la actualidad, 2 años después del último brote, la paciente tiene 6 años, no necesita oxígeno y realiza una vida "normal" aunque tiene un defecto ventilatorio restrictivo moderado con volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) de 60% prednisona.

El segundo caso correspondía a un paciente con síndrome de Down, que nació tras una gestación de 33 semanas, con un peso natal de 1.370 g, que a partir de los 4 días de vida comenzó con taquipnea, y distrés respiratorio con hipoxemia progresiva, y desarrolló insuficiencia respiratoria refractaria con infiltrado radiológico alveolointersticial difuso. La biopsia pulmonar era típica de neumonitis intersticial crónica del lactante. No respondió al tratamiento con corticoides, y falleció al mes y medio de vida.

El tercer caso corresponde a una lactante de 2 meses que fue derivada para estudio desde otro hospital por presentar desde los 15 días de vida, en que tiene una aparente intercurencia viral, un cuadro de taquipnea, tos, estancamiento ponderostatural acusado e hipoxemia progresiva. El paciente presentaba también un infiltrado alveolointersticial difuso y los estudios complementarios practicados fueron negativos, practicándose una biopsia pulmonar cuyo examen permite el diagnóstico de neumonitis intersticial crónica del lactante. Pese a todos los tratamientos intentados: corticoides orales, incluyendo pulsos de metilprednisolona por vía intravenosa, azatioprina, cloroquina, ciclosporina y colchicina, desarrolló insuficiencia respiratoria con hipoxemia refractaria, y falleció a los 8 meses y medio de vida.

## CONCLUSIÓN

La neumonitis intersticial crónica del lactante es una nueva entidad exclusiva del niño pequeño. Es probable que numerosos casos pediátricos comunicados anteriormente de neumonía intersticial idiopática, que fueron catalogados de neumonía intersticial de tipos usual, descamativo o aguda con fibrosis intersticial difusa se correspondieran con esta entidad. Se debe sospechar en un niño de corta edad, típicamente lactante e incluso recién nacido, que sin historia de displasia broncopulmonar, desarrolla con frecuencia a partir de un aparente proceso intercurrente infeccioso de vías respiratorias bajas, tos, taquipnea, hipoxemia, retraso pondostatural e infiltrados difusos en la radiografía de tórax, y en los que estudios complementarios permiten razonablemente excluir otras causas de enfermedad respiratoria (fibrosis quística, inmunodeficiencia, infección viral grave, aspiración, etc.). Los hallazgos radiológicos de infiltrados difusos en la radiografía de tórax no son lo suficientemente característicos y no se ha definido tampoco un patrón definido de hallazgos en la TC, al contrario de lo que ocurre en adultos con algunas de las enfermedades intersticiales pulmonares, sobre todo con la neumonía intersticial usual<sup>13</sup>. En niños de mayor edad con enfermedad intersticial pulmonar crónica es posible apreciar alteraciones en las pruebas de función pulmonar en forma de enfermedad restrictiva con descenso de la TLC, y descenso proporcional de la FVC y FEV<sub>1</sub>, así como descenso de la capacidad de transferencia pulmonar de dióxido de carbono (DLCO). El diagnóstico definitivo exige la realización de una biopsia pulmonar.

La patogenia de la enfermedad pulmonar intersticial idiopática en la infancia es muy incompletamente comprendida. Es probable que exista una predisposición genética, quizá ligada a los genes del complejo mayor de histocompatibilidad. En individuos predispuestos, una agresión epitelial alveolar o endotelial, presumiblemente de origen viral en la mayoría de los casos, llevaría a un proceso reparativo anómalo, con un remodelamiento del pulmón. Los mecanismos inflamatorios podrían ser prominentes<sup>14</sup>, en algunos casos a través de la expresión de citocinas proinflamatorias como el factor de crecimiento epidérmico (IGF) BP-2 y el factor beta de transformación del crecimiento (TGF- $\beta$ ). Las moléculas de adhesión intracelular (ICAM) desempeñarían en estos casos una función importante mediante la inducción de la mitogénesis y de la migración de células inflamatorias. En otros<sup>15</sup> el papel de la inflamación sería poco relevante y, en ellos, especialmente en la neumonía intersticial usual, la fibrogénesis se pondría en marcha directamente como un mecanismo reparativo anómalo a partir del daño alveolar.

El tratamiento en niños<sup>14,16,17</sup>, con el que en bastantes ocasiones parece conseguirse una remisión clínica al menos parcial, son los corticoides orales diarios en una dosis inicial de prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día, que es posible sea necesaria durante 8-12 semanas, con reduc-

TABLA 2. **Puntuación clínica de gravedad en la enfermedad intersticial pulmonar**

1. Asintomático
2. Sintomático. Saturación de oxígeno normal en aire ambiente en todo momento
3. Sintomático. Saturación de oxígeno normal en reposo, pero inferior al 90 % durante el sueño o el ejercicio físico
4. Sintomático. Saturación de oxígeno inferior al 90 % en reposo
5. Sintomático con hipertensión pulmonar

ción paulatina posterior una vez se ha producido la mejoría clínica, con paso a pauta a días alternos a los 6-12 meses. Se ha intentado cuando lo anterior fracasa tratamiento con "pulsos" de metilprednisolona por vía intravenosa en dosis de 30 mg/kg/día durante 3 días a intervalos mensuales. Obviamente, dada la rareza de los casos de neumonías intersticiales idiopáticas en niños, no existen estudios controlados sobre la eficacia del tratamiento. Se han publicado experiencias anecdóticas sobre el posible papel de fármacos "ahorradores" de corticoides, sobre todo la cloroquina o hidroxicloquina, pero también la colchicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina o ciclosporina. El trasplante pulmonar, cuando es posible, es la última opción para pacientes con enfermedad pulmonar terminal que no responden al tratamiento médico.

El pronóstico de las neumonitis intersticiales idiopáticas en la infancia es incierto, y aunque se ha comunicado que muchos pacientes responden al tratamiento, y sobreviven a corto o medio plazo, la mayoría parecen continuar sintomáticos, y con limitación funcional, durante períodos prolongados de tiempo. Fan y Kozinetz<sup>18</sup> han descrito una puntuación clínica sencilla (tabla 2) para la monitorización de los niños con enfermedad pulmonar intersticial crónica. La puntuación obtenida utilizando esta escala se correlacionó con la supervivencia en una serie de 99 niños, con un abigarrada variedad de diagnósticos de enfermedad pulmonar intersticial. Estos mismos autores han propuesto también un algoritmo metodológico para el diagnóstico diferencial de los niños con enfermedad pulmonar intersticial crónica<sup>19</sup>.

### Agradecimiento

Al Dr. Javier Elorz Lambarri por su ayuda en la elaboración de esta presentación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Katzenstein ALA, 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: 439-447.
2. Raghu G. Interstitial lung disease. A diagnostic approach. Are CT scans and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 909-914.

3. Liebow AA. Definition and classification of interstitial pneumonia in human pathology. *Prog Respir Res* 1975; 8: 1-31.
4. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
5. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Filadelfia: WB Saunders, 1997.
6. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). Idiopathic pulmonary fibrosis. Diagnosis and treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
7. Katzenstein ALA, Myers JL. Non-specific interstitial pneumonia and the other interstitial pneumonias: Classification and diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1-3.
8. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WOC, Laurent GJ. Adult familial cryptogenetic fibrosis in the United Kingdom. *Thorax* 2000; 155: 143-146.
9. Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, Wewers MD, Adelberg S, Crystal RG. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N Engl J Med* 1986; 314: 1343-1347.
10. Tal A, Maor E, Bar-Ziv J, Gorodische R. Fatal desquamative interstitial pneumonia in three infant siblings. *J Pediatr* 1984; 104: 873-876.
11. Sharief N, Crawford OF, Dinwiddie R. Fibrosing alveolitis and desquamative interstitial pneumonitis. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 359-365.
12. Schroeder SA, Shannon DC, Mark MD. Cellular interstitial pneumonitis in infants. A clinicopathologic study. *Chest* 1992; 101: 1065-1069.
13. Hansell DM. High-resolution computed tomography in the evaluation of fibrosing alveolitis. *Clin Chest Med* 1999; 20: 739-760.
14. Howenstine MS, Eigen H. Current concepts on interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 200-204.
15. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis, and implications for therapy. *Ann Int Med* 2001; 134: 136-151.
16. Fan LL, Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 184-196.
17. Hacking D, Smyht R, Shaw N, Kokia G, Carty H, Heaf D. Idiopathic pulmonary fibrosis in infants: Good prognosis with conservative management. *Arch Dis Child* 2000; 83: 152-157.
18. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 939-942.
19. Fan LL, Kozinetz CA, Deterding RR, Brugman SM. Evaluation of a diagnostic approach to Pediatric Interstitial Lung Disease. *Pediatrics* 1998; 101: 82-85.