

Insuficiencia respiratoria progresiva secundaria a fibrosis pulmonar en una escolar. Caso clínico

Ignacio Sánchez D¹, Paula Pérez-Canto M^a,
Gonzalo Urcelay M¹, Cristián García B^{1,2},
Luis E Vega-Briceño⁴, Sergio González B³.

Pulmonary fibrosis in childhood. Report of one case

*Interstitial lung diseases are uncommon in children, and can be idiopathic or secondary to known causes, sharing common pathological findings. We report a girl with progressive respiratory insufficiency secondary to interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis, with risk factors such as bronchopulmonary dysplasia and respiratory infections (respiratory syncytial virus and suspected *Mycoplasma pneumoniae*), that may have had an additive effect. Nasal bi-level Positive Airway Pressure was used in the last period of her disease. She died due to global respiratory failure at the age of 14 years (Rev Méd Chile 2005; 133; 82-88).*

(Key-words: Nasal continuous positive airway pressure; Pulmonary fibrosis; Respiratory insufficiency)

Recibido el 25 de junio, 2004. Aceptado el 8 de octubre, 2004.

Departamentos de Pediatría¹, Radiología² y Anatomía Patológica³, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ⁴Becario, Programa Enfermedades Respiratorias del Niño, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^aInterna de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Las enfermedades pulmonares intersticiales corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades con características histológicas, clínicas y radiológicas comunes¹. La mayoría de ellas no tiene causa conocida. En el adulto, se han descrito 4 tipos histológicos: neumonía intersticial usual (UIP), neumonía intersticial descamativa (DIP), neumonía intersticial aguda (AIP) y neumonía inespecífica (NSIP)². Si bien es difícil de precisar, la frecuencia de estas enfermedades es significati-

vamente menor en niños. Las formas idiopáticas clásicas incluyen UIP, DIP, neumonía intersticial linfocítica (LIP) y NSIP³. Otro grupo está constituido por entidades no definidas, y que son los más frecuentes de encontrar en pediatría, y se les conoce como neumonitis intersticial crónica de la infancia (NICI)¹⁵. De las causas conocidas, las más frecuentes son los síndromes aspirativos, infecciones, displasia broncopulmonar (DBP) y daño pulmonar por inhalantes ambientales^{3,4}.

Es conocido que la infección por *Mycoplasma Pneumoniae*, en escolares y adultos, puede producir neumonía y en la mayoría de los casos ésta es leve o subclínica y autolimitada⁵. Sin embargo, se han descrito casos, en adultos, que han desarrolla-

Correspondencia a: Dr. Ignacio Sánchez Díaz. Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85 5° piso, Santiago. Casilla 114-D. Santiago, Chile. Fono: 354-3887. FAX: 241-9635. E-mail: igsan@med.puc.cl

do fibrosis pulmonar, luego de una infección por este microorganismo^{6,7}.

Se presenta el caso de una escolar con antecedentes de prematurez y DBP que, a los 11 años, comenzó con dificultad respiratoria en relación a un cuadro infeccioso y que desarrolló insuficiencia respiratoria crónica, dependiente de oxígeno, llegando a presentar hipertensión pulmonar. La paciente falleció 3 años después y la necropsia demostró neumonía intersticial inespecífica con elementos de fibrosis pulmonar.

CASO CLINICO

Paciente de 11 años, sexo femenino, con antecedentes de haber sido recién nacida pretérmino de 26 semanas, peso de nacimiento: 980 g. Producto de embarazo gemelar, GII, Apgar 8-9, presentó displasia broncopulmonar (DBP) grave, requirió oxigenoterapia por 3 meses. Desarrolló hemiparesia braquiocrural derecha e hipoplasia del hemi-cuerpo derecho leve y *pectus excavatum*. Evolucionó de manera favorable sin síntomas respiratorios. A los 10 años 10 meses, se realizó una espirometría por un cuadro de disnea de inicio gradual, que demostró limitación restrictiva leve (Tabla 1). La radiografía (Rx) de tórax (Figura

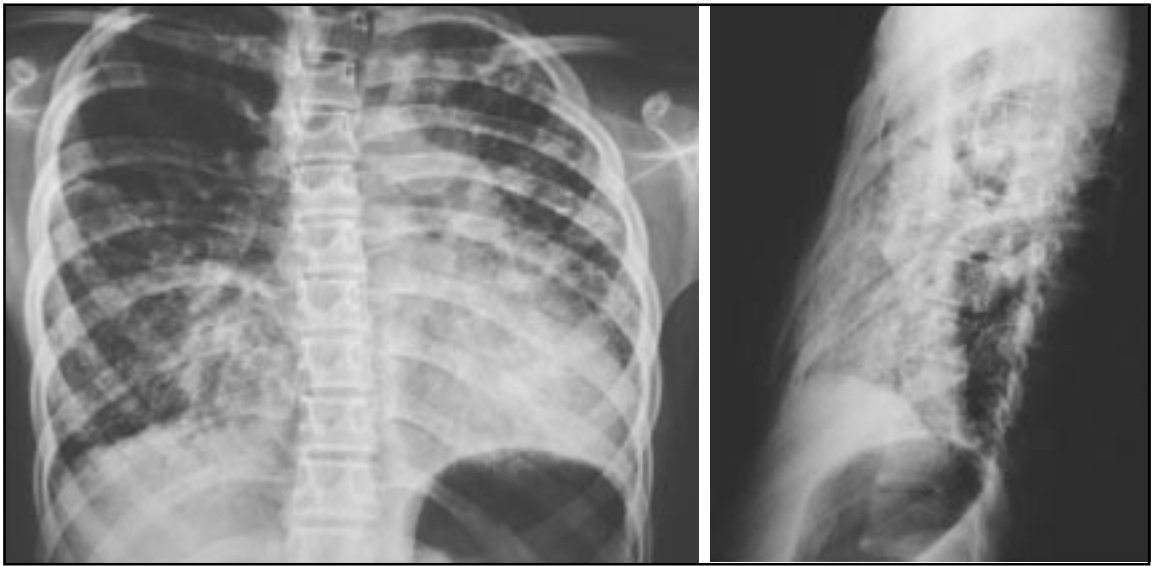
1) mostró abundantes sombras pulmonares bilaterales, con compromiso alveolar e intersticial, en mayor grado en las bases. Demostró, además, acentuada disminución en el diámetro anteroposterior del tórax, con desplazamiento secundario del corazón hacia la izquierda. Siete meses después, se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax (Figura 2), que mostró hallazgos compatibles con una neumopatía intersticial, con engrosamiento septal interlobulillar y del intersticio peribroncovascular bilateral, nódulos subpleurales, algunas áreas con aspecto de vidrio esmerilado y engrosamiento pleural, probablemente por compromiso linfático subpleural.

Se confirmó, además, el acentuado estrechamiento del diámetro anteroposterior del tórax y desplazamiento del corazón hacia la izquierda. Se decidió iniciar tratamiento con fluticasona y salmeterol.

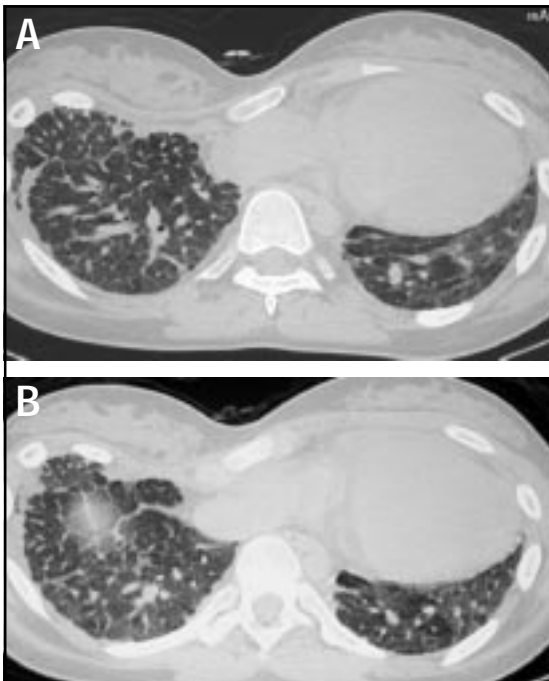
Permaneció con disnea, que se acentuaba con ejercicios. A los 12 años, se hospitalizó por cuadro de tos seca, fiebre hasta 39°C y cianosis; al examen, destacaban dificultad respiratoria, cianosis y crepitaciones en base y ápice derecho (Tabla 2). La Rx de tórax reveló aumento en las sombras pulmonares bilaterales, con mayor compromiso del espacio alveolar, compatible con una sobreinfección. Se comenzó tratamiento con cefuroximo y oxigenoterapia.

Tabla 1. Evolución de las pruebas de función pulmonar y ecocardiograma

| | Espirometría | Ecocardiograma |
|----------------------------|---------------------|--|
| 7 años (Julio 1994) | CVF 58% VEF1 63% | |
| 10 a 10 meses (Marzo 1998) | CVF 32% VEF1 38% | Normal |
| 12 años (Mayo 1999) | CVF 16% VEF1 18% | Hipertrofia VD y AP sugerente de HTP |
| 12 a 6 m (Diciembre 1999) | CVF 16% VEF1 19% | Dilatación cavidades derechas leve |
| 13 a 6 m (Diciembre 2000) | CVF 18% VEF1 18% | |
| 14 años (Mayo 2001) | | P° AP 40 mmHg. Buena función ventricular. Insuficiencia tricuspídea mínima |
| 14 a 9 m (Febrero 2002) | | Función ventricular izquierda disminuida. Signos de HTP |
| 14 a 10 m (Marzo 2002) | | Dilatación cavidades derechas significativa. HTP severa (P° AP= 75 mmHg) |



Figuras 1a y b. Radiografía de tórax (Abril 1999) muestra abundantes sombras pulmonares bilaterales, con compromiso alveolar e intersticial, en mayor grado en las bases. Hay además acentuada disminución en el diámetro anteroposterior del tórax, con desplazamiento secundario del corazón hacia la izquierda.



Figuras 2a y b. TAC de tórax (Enero 2000) a nivel de las bases pulmonares, muestra engrosamiento septal interlobulillar y del intersticio peribroncovascular bilateral, nódulos subleurales, algunas áreas en aspecto de vidrio esmerilado y engrosamiento pleural, probablemente por compromiso linfático subpleural. Acentuado estrechamiento del diámetro anteroposterior del tórax y desplazamiento del corazón hacia la izquierda.

pia. Respondió en forma favorable y fue dada de alta al tercer día; sin embargo, no se obtuvo una buena saturación de oxígeno, por lo que se instaló oxígeno domiciliario (1 lt/min). Al mes siguiente, se realizó espirometría que reveló limitación restrictiva severa, sin componente obstructivo (Tabla 1); además, la cintigrafía pulmonar demostró alteración difusa de la ventilación/perfusión de 56%. Se mantuvo en tratamiento con fluticasona y salmeterol.

A los 12 años 6 meses, fue evaluada por aumento de los requerimientos de oxígeno. Al examen, estaba enflaquecida con disnea y crepitaciones bilaterales, (Tabla 2). Una nueva TAC de tórax mostró hallazgos compatibles con neumonía intersticial bilateral inespecífica y signos de hipertensión pulmonar. En el ecocardiograma no fue posible cuantificar signos indirectos de hipertensión pulmonar ni insuficiencia cardíaca derecha secundaria (Tabla 1). Se indicó prednisona (60 mg/día), oxígeno, broncodilatadores y kinesiterapia

respiratoria. No se realizó biopsia pulmonar, debido al delicado estado de la paciente y a la alteración restrictiva grave (CVF 16%). La espirometría basal y medición de volúmenes pulmonares por pletismografía fueron compatibles con una limitación restrictiva severa. Se realizó estudio de pHmetría y cintigrafía, que descartaron reflujo gastroesofágico y aspiración pulmonar.

A los 14 años de edad, aumentó el requerimiento de oxígeno sin presentar un cuadro respiratorio concomitante y fue hospitalizada para descartar un proceso infeccioso. Se discutió con la familia la posibilidad de trasplante pulmonar, descartándose esta alternativa (exámenes en Tabla 1 y 2). Dos meses más tarde (julio 2001), presentó descompensación aguda con aumento de la tos, secreciones mucopurulentas, subfebril y gran dificultad respiratoria. Al ingreso, presentaba frecuencia respiratoria (FR) de 40 por minuto, frecuencia cardíaca de 124 por minuto y temperatura de

Tabla 2 Exámenes de laboratorio durante la evolución de la enfermedad

| | Abril 1999 11 a 11 m | Dic. 1999 12 a 6 m | Dic. 2000 13 a 6 m | Mayo 2001 14 años | Julio 2001 14 a 2 m | Febrero 2002 14 a 9 m | Marzo 2002 14 a 10 m |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Hemograma | | | | | | | |
| Leucocitos /mm ³ | 13800 | 5600 | 5700 | 11000 | 10400 | 10900 | 16100 |
| Baciliformes (%) | 11 | | 12 | 5 | 21 | | 2 |
| VHS mm/h | 7 | 3 | 12 | 10 | 21 | 26 | 26 |
| PCR mg/dl | 0.18 | | 0.0 | 1.9 | 10.3 | 3 | |
| Gases | | | | | | | |
| PH | 7.39 | 7.43 | | | | 7.37 | 7.34 |
| PCO ₂ mmHg | 43.2 | 42 | | | 112 | 91.2 | 128.8 |
| PO ₂ mmHg | 70.8 | | | | 95 | | |
| SatO ₂ % | 95.1 | | | | | | |
| Panel viral | (-) | | (-) | (-) | VRS (+) | | |
| IgG CMV | | (-) | | | | | |
| IgG VHS 1-2 | | (+) | | | | | |
| Ag aspergillus | | (-) | | | | | |
| IgE E. Barr | | (-) | | | | | |
| Ag cándida | | (-) | | | | | |
| Toxoplasma | | (-) | | | | | |
| VIH | | (-) | | | | | |
| PCR tripanosoma | | (-) | | | | | |
| AC anti-linfocitotóxico | | 0% | | | | | |
| Hemocultivos | | | | | | | |
| IgM mycoplasma | | | (-) | (-) | | | |
| Test de sudor (mmol/L) | | 21 | | | | | |

37°C. (ver exámenes de laboratorio en Tabla 2). Comenzó terapia con cefuroximo, con evolución tórpida, requiriendo oxígeno a 10-15 lt/min con mascarilla de recirculación para lograr saturaciones de 92-94%, con crépitos difusos en ambos pulmones y signología bronquial obstructiva (Tabla 2). La Rx de tórax (Figura 3) mostró hallazgos compatibles con una neumopatía crónica bilateral basal izquierda. Se cambió esquema antibiótico a cloxacilina, cefotaximo y claritromicina y se inició metilprednisolona. Debido a su gravedad, ingresó a cuidados intensivos (UCI) para uso de BiPAP con parámetros de 10/4. Respondió con buena tolerancia y disminución de requerimientos de oxígeno. Se dio el alta con BiPAP nocturno (10/4), oxígeno diurno por cánula nasal e inhalador de fluticasona-salmeterol.

En febrero 2002, con 14 años 9 meses de edad, fue rehospitalizada por aumento en los requerimientos de oxígeno. Al ingreso presentaba gran dificultad respiratoria y crepitaciones basales bilaterales (Tablas 1 y 2). Se indicó metilprednisolona, cefuroximo, dobutamina y furosemida, con buena respuesta. Se dio de alta con BiPAP 10/4 diurno y 12/4 nocturno, con O₂ a 4-5 lt/min. Dos semanas después (marzo 2002) reingresó por dificultad respiratoria y deterioro general. Una nueva Rx de tórax (Figura 4) mostró aumento en el compromiso alveolar bilateral, mayor a izquierda, compatible con sobreinfección.



Figura 3. Radiografía de tórax (Julio 2001) muestra aumento en las sombras pulmonares bilaterales, con mayor compromiso del espacio alveolar, compatible con sobreinfección.

da, compatible con una sobreinfección. Un estudio de gases venosos reveló retención marcada de CO₂ (Tabla 2). Se indicó BiPAP 12/4 con oxígeno a 10-20 lt/min, dobutamina, furosemida, metilprednisolona y kinesioterapia. Evolucionó estable y al 7° día de hospitalización, el ecocardiograma demostró hipertensión pulmonar y signos de insuficiencia cardíaca compensada. Al 10° día de hospitalización presentó progresivo deterioro, mayor requerimiento de apoyo ventilatorio, falleciendo a las dos semanas del ingreso.

Se realizó examen *post-mortem* del pulmón izquierdo, que demostró acentuada disminución de tamaño (Figura 5), y distorsión marcada de la arquitectura alveolar con engrosamiento fibroso de tabiques alveolares e infiltrado inflamatorio crónico, de predominio linfocitario. Además, numerosos espacios aéreos dilatados, rodeados por fibrosis densa y extensa, revestidos por epitelio bronquiolar hiperplástico; en áreas subpleurales, focos de hiperplasia de músculo liso y numerosos macrófagos (Figura 6).

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una escolar con insuficiencia respiratoria progresiva y terminal, secundaria a fibrosis pulmonar de causa idiopática, con factores de riesgo, tales como displasia broncopulmonar y



Figura 4. Radiografía de tórax (Marzo 2002) muestra aumento en el compromiso alveolar bilateral, mayor a izquierda, compatible con sobreinfección.

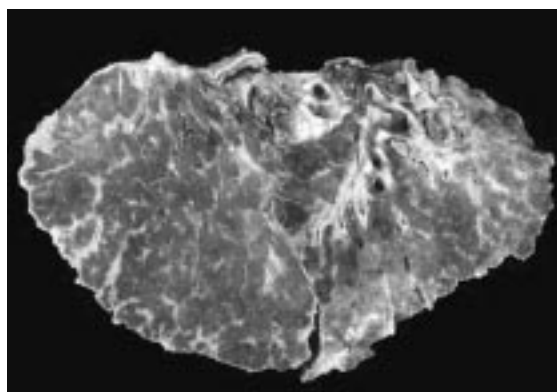


Figura 5. Aspecto macroscópico del pulmón con reducción marcada del tamaño, manifiesto engrosamiento de tabiques y focos subpleurales de «pulmón en panal».

cuadros infecciosos por virus respiratorio sincicial (VRS) y otro episodio sugerente de infección por *Mycoplasma pneumoniae*, que pueden haber agravado su condición basal. En la etapa final de su enfermedad, el uso de BiPAP nasal permitió un alivio transitorio de la disnea de base.

La fibrosis pulmonar se caracteriza histológicamente por inflamación y fibrosis, que afecta predominantemente a las paredes alveolares y estructuras perialveolares con remodelación del tejido pulmonar. La inflamación es el resultado de un daño a la unidad alvéolo-capilar, la que puede recuperarse completa o parcialmente o progresar a la fibrosis. Esta puede variar en extensión y velocidad de progresión^{8,9}. En niños, puede tener causas conocidas o ser idiopática. Se ha intentado clasificar los casos pediátricos en las categorías confeccionadas para pacientes adultos, pero no se ha validado, ya que factores predisponentes del huésped y la edad pueden influir en la patogénesis y el pronóstico^{1,10}. En niños, la fibrosis pulmonar idiopática es menos frecuente que en adultos y no existe predisposición por sexo¹. Las de causa desconocida pueden corresponder a patrones histológicos de NICI, UIP, DIP, NSIP, hem siderosis pulmonar primaria, bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (BOOP) y otras. Dentro de las causas conocidas existen las secundarias a infecciones o después de infecciones virales (VRS, citomegalovirus, neumonitis intersticial linfóide por el virus de la inmunodeficiencia humana), bacterianas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*), inhalantes ambientales, drogas o déficit de proteína B del surfactante.

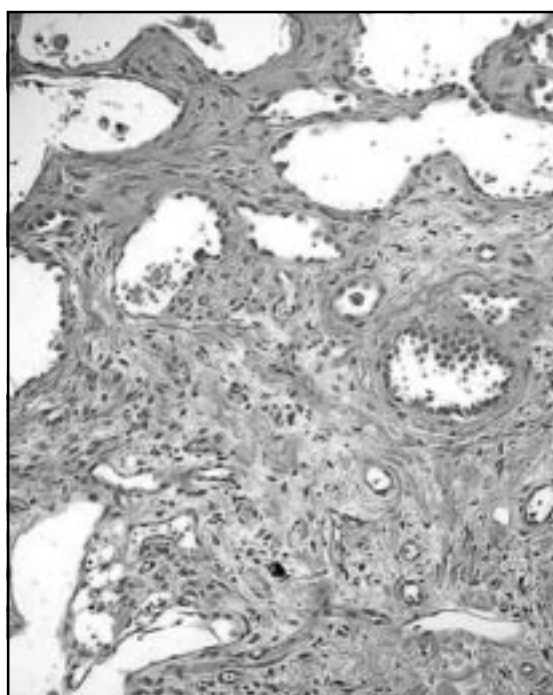


Figura 6. Microfotografía que muestra engrosamiento difuso de tabiques alveolares con fibrosis, escasos linfocitos intersticiales e hiperplasia de neumocitos II. H.E. x 100.

También puede ser secundaria a enfermedades sistémicas, enfermedad vascular pulmonar, síndromes aspirativos y otros^{1,3}.

En nuestra paciente, existían factores de base desde el nacimiento, que pudieron influir en el desarrollo de un cuadro de neumonía intersticial crónica, como la presencia de DBP, según ha sido descrito en la literatura, y que se detectó en la espirometría realizada a los 7 años, durante el período asintomático de su enfermedad. Cabe destacar que los pacientes portadores de DBP presentan en su gran mayoría una alteración obstructiva en los flujos espiratorios, con hiperinsuflación, sin presencia de alteración restrictiva¹⁶. Por otra parte, en los pacientes con DBP el test de marcha es normal, a diferencia de lo encontrado en nuestra paciente. Hubo un notorio cambio en la evolución después de un episodio infeccioso respiratorio a los 11 años de edad, en el que no se identificó la causa, pero que fue compatible con una infección por *Mycoplasma Pneumoniae*. Después de esto, la paciente presentó un progresivo deterioro, siendo dependiente de oxígeno en forma

continúa y con mayores requerimientos de apoyo respiratorio, hasta necesitar BiPAP nocturno en los últimos 8 meses de vida.

Se han descrito casos aislados en adultos, que después de una infección confirmada por *Mycoplasma pneumoniae* presentaban una evolución compatible con bronquiolitis obliterante y fibrosis pulmonar¹³. Durante los últimos tres años de la evolución de la enfermedad, en nuestra paciente no fue posible obtener una biopsia pulmonar, debido a su situación general y al riesgo de que hubiera requerido ventilación mecánica posterior al procedimiento. El estudio *post-mortem* del pulmón demostró neumonía intersticial inespecífica de la infancia, con cambios compatibles con los cuadros que se presentan después de la infección por *M. pneumoniae*¹⁵.

La literatura pediátrica nacional es muy escasa en este tema, limitándose a la presentación de un caso clínico de un lactante⁴, y a una interesante serie de 12 niños -la mayoría de ellos lactantes-recientemente publicada¹⁴. Esta presentación clí-

nica en un adolescente es muy excepcional, y en relación a su tratamiento, se ha descrito terapia con hidroxiclороquina, corticoides sistémicos, apoyo con oxígeno, y tratamiento de la insuficiencia respiratoria⁸⁻¹⁰. Todas estas terapias se realizaron en nuestra paciente, sin presentar una respuesta satisfactoria. El último recurso, como era la realización de un trasplante pulmonar fue evaluado y descartado por la familia.

En resumen, el presente reporte describe una paciente con una neumonitis intersticial crónica de larga evolución, con factores predisponentes desde su nacimiento, agravada por la presencia de cuadros infecciosos, dentro de los cuales una probable infección por *Mycoplasma pneumoniae* que pudiera haber sido la responsable del cuadro insidioso y terminal. Además de haber tenido antecedentes de prematuridad y DBP, la secuela pulmonar y la evolución a largo plazo, fue compatible con una fibrosis pulmonar idiopática con variados factores involucrados.

REFERENCIAS

1. HILMAN BC. Evaluation of interstitial lung disease in children. *Clin Pulm Med* 2001; 8: 70-7.
2. KATZENSTEIN ALA, MYERS JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-15.
3. FAN LL, LANGSTON C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 184-96.
4. CAUSSADE S, NAVARRO H, GONZÁLEZ S, GARCÍA C, MOYA G, ALVAREZ C, SÁNCHEZ I. Enfermedad Pulmonar intersticial crónica en un lactante. Caso clínico. *Rev Chil Enf Respir* 1999; 15: 191-8.
5. OERMANN C, SOCKRIDER MM, LANGSTON C. Severe necrotizing pneumonitis in a child with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 61-5.
6. KAUFMAN JM, CUVELIERE CA, VAN DER STRAETEN M. Mycoplasma pneumonia with fulminant evolution into diffuse interstitial fibrosis. *Thorax* 1980; 35: 140-44.
7. TABLAN OC, REYES MP. Chronic interstitial pulmonary fibrosis following *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Am J Med* 1985; 79: 268-70.
8. BOKULIC RE, HILMAN BC. Interstitial lung disease in children. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 543-67.
9. HACKING D, SMYTH R, SHAW N, KOKIA G, CARTY H, HEAF D. Idiopathic pulmonary fibrosis in infants: good prognosis with conservative management. *Arch Dis Child* 2000; 83: 152-7.
10. FAN LL, LANGSTON C. Pediatric interstitial lung disease children are not small adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1466-7.
11. DINWIDDIE R, SHARIEF N, CRAWFORD O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: A national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 23-9.
12. FAN L, KOZINETZ C. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 939-42.
13. CHAN ED, KALAYANAMIT T, LYNCH DA, TUDER R, AMDT P, WINN R, SCHWARZ MI. *Mycoplasma pneumoniae*-Associated Bronchiolitis causing severe restrictive lung disease in adults. *Chest* 1999; 115: 1188-94.
14. MAGGIOLO J, RUBILAR L, GIRARDI G, GONZÁLEZ R, ABARA S, PARIETTI M ET AL. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas idiopáticas: diagnóstico y tratamiento. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75: 225-32.
15. CORRIN B. *Pathology of the lungs*. Churchill-Livingstone, London, 2000.
16. ROBIN B, KIM YJ, HUTH J, KLOCKSIEBEN J, TORRES M, TEPPER RS ET AL. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 236-42.