



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

COMPORTAMIENTO CLÍNICO RADIOLÓGICO DE LOS PACIENTES  
CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL  
DIFUSA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA EN EL  
PERIODO DE ENERO 2004 A ENERO DEL 2014 EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

**DRA. GRICELDA MARYINE BALMACEDA GARCÍA**

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. LOURDES MARÍA DEL CARMEN JAMAICA BALDERAS

ASESOR DE TESIS:

DRA. ALMUDENA CERVANTES CASTILLO



Ciudad de México, Febrero 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco  
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Dra. Lourdes María del Carmen Jamaica Balderas  
Jefe del Servicio de Neumología Pediátrica  
Tutor de tesis  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. María Almudena Cervantes Castillo  
Tutor metodológico de tesis  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



## DEDICATORIA

A Dios, el cual me ha acompañado en cada paso que he dado en mi vida.

A mi familia, quienes han cuidado de mí, aun yo estando a kilómetros de distancia, los cuales siempre me han dicho que siga adelante que ellos siempre estarán para mí.

A mi preciosa y bella hija Andrea, que estos dos años ha tenido una y miles de formas de decirme Te Amo Mama.

A esta institución hospitalaria que permitió que mis habilidades se siguieran desarrollando, para brindar en mi país calidad de conocimientos al momento de mi práctica médica.

Y por último, no menos importante, a la Secretaria de Relaciones exteriores.

Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia otorgada por el Gobierno de México, a través de la Secretaria de Relaciones Exteriores.



## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	3
índice .....	1
resumen.....	3
ANTECEDENTES .....	5
MARCO TEÓRICO.....	7
definición.....	8
EPIDEMIOLOGÍA .....	9
EL NUEVO SISTEMA DE CLASIFICACIÓN PARA LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN LACTANTES.....	9
Ecocardiografía.....	13
Broncoscopia con BAL.....	13
pruebas genéticas.....	14
biopsia pulmonar.....	15
Espectro de la enfermedad pulmonar intersticial.....	16
Los trastornos difusos del desarrollo.....	16
Trastornos de disfunción tensioactivo y anomalías relacionadas.....	19
Condiciones específicas de etiologías desconocidas o poco conocidas.....	21
Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia (NEHI).....	21
Glucogenosis intersticial pulmonar (PIG).....	23
TRATAMIENTO .....	26
Terapia Farmacológica.....	26
Trasplante de pulmón.....	27
JUSTIFICACION.....	28
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	30
OBJETIVOS .....	31
GENERAL.....	31
ESPECÍFICOS.....	31
METODOLOGÍA.....	32
TIPO DE ESTUDIO.....	32
LUGAR DE REALIZACIÓN.....	32



POBLACIÓN.....	32
MUESTREO .....	32
MUESTRA.....	32
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	32
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	32
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	32
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO .....	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	33
Operacionalización de variables.....	34
RESULTADOS.....	40
DISCUSIÓN .....	42
CONCLUSIONES .....	45
LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	47
Cronograma de actividades.....	48
BIBLIOGRAFÍA .....	49
anexos .....	59
Tablas de resultados.....	61



## RESUMEN

La enfermedad pulmonar intersticial (ILD), es más común en lactantes que en los niños mayores. Se define como un grupo raro, heterogéneo de enfermedades pulmonares parenquimatosas [1-2]. Porque la mayoría de los trastornos están asociados con una amplia alteración alveolar y de la arquitectura de la vía aérea en adición a los cambios en el componente intersticial del pulmón, los términos " Enfermedad pulmonar difusa "y" Enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa " también a veces se utilizan. Se realizó un estudio Observacional, descriptivo, retrospectivo, de tipo transversal. En el servicio de Neumología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, Ciudad de México. Se revisaron 18 expedientes de pacientes menores de 18 años con el diagnóstico de Enfermedad pulmonar crónica, ya que en los archivos de estadística no existe diagnóstico de Enfermedad pulmonar intersticial Difusa. El muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos. Cumplieron los criterios de inclusión 12 pacientes y se registraron los datos en una base de datos diseñada para este estudio, A través del paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 16.0) se determinó la distribución de las variables. Al realizar el análisis de los datos se encontró un espectro de casos de ILD que era similar a otros informes publicados. El mayor porcentaje de nuestros pacientes tiene como antecedente el haber nacido a término, en el 33.3% de los pacientes se reporta la presencia de cardiopatía congénita no compleja no descompensada. Dentro de los patrones reportados se encontraron en los pacientes a los que se les realizó biopsia Imagen de vidrio despulido en parche con afectación difusa en 1 de los casos y con afectación en lóbulo medio y Lígula en los otros pacientes con diagnóstico de Bronquiolitis Folicular la localización de este tipo de patrón es el más reportado en las diferentes series de casos (105, 106), además se reporta la presencia de hiperinflación. En el paciente con diagnóstico de Enfermedad Intersticial de la Infancia se reportó un patrón con zonas de opacidad en vidrio despulido, en segmento posterosuperior, medial derecho, y en apicoposterior izquierda e inferior de la Lígula este tipo de patología las diferentes series de casos reportan



imágenes de vidrio despulido difusas asociados a engrosamiento septal e interlobular y cambios reticulares ( 20, 110, 111) la discordancia entre hallazgos en nuestro estudio y las series reportadas puede deberse al estadio de la enfermedad en que se realizó el estudio radiológico , el paciente con reporte patológico de Neumonía desquamativa presento un patrón de Imagen en vidrio despulido bilateral parahiliar el cual si se asocia con las descripciones realizadas por la Sociedad Respiratoria Europea más en este tipo de enfermedad el estudio radiológico no es diagnostico sino un estudio complementario. En los otros pacientes en los cuales no se realizó de forma general se puede enunciar que los patrones radiológicos encontrados en el 100% de los pacientes asociados a las manifestaciones clínicas si cumplían tres de los cuatros criterios enunciados por la Sociedad Americana de Tórax. La técnica quirúrgica más utilizada para la obtención de muestras fue la realización de Toracotomía Abierta en más del 80 % de los pacientes biopsiado, la Videotoracoscopia se realizó solo en el 25% de los pacientes con procedimiento quirúrgicos. Los métodos diagnósticos utilizados en nuestra serie de casos se distinguen los estudios radiológicos predominando la TAC de Tórax la cual determino en más del 50% de los casos. La realización de la biopsia pulmonar fue realizada en menos del 50% de los pacientes. Este estudio nos permite identificar la formas de diagnósticos utilizados en nuestro centro hospitalario, las manifestaciones clínicas reportadas son las incluidos en los criterios diagnósticos de la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Americana de Tórax, los patrones radiológicos encontrados en nuestra serie están incluidos dentro de los reportados en las diferentes series es más necesario realizar homogenización con respecto a las clasificaciones actuales de diagnósticos tanto como patológicos como radiológicos ya que con este último aunado a manifestaciones clínicos se puede tener un diagnóstico definitivo. Esta recomendado tanto por la Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Americana de Tórax la realización de pruebas genéticas las cuales evitarían la realización de procedimientos invasivos.





## ANTECEDENTES

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas crónicas (EPIDC/ILD) en pediatría constituyen un grupo heterogéneo de numerosas entidades, muchas de ellas de causa reconocible en la última década y que se manifiestan clínicamente con presencia de tos, polipnea, hipoxemia, a la auscultación ruidos agregados como velcros al menos durante 2 meses asociados a infiltrados intersticiales difusos persistentes en la Rx tórax y en la tomografía axial computarizada de tórax y que no responde de forma adecuada al manejo médico que se realizan (1-4) . Los antecedentes clínicos asociados a procedimientos de laboratorio específicos como pruebas genéticas y estudios radiológicos en los últimos estudios reportados permiten llegar al diagnóstico en la mayor parte de los casos. Existe sin embargo, un pequeño grupo de desórdenes en los cuales se hace necesario considerar la biopsia pulmonar (BP), para obtener el diagnóstico (7-8). En este año se reportó una revisión sistémica de estudios retrospectivos realizada en diferentes centros de Australia (37) en total, la cual tuvo como objetivo describir el nuevo sistema de clasificación de enfermedad pulmonar intersticial difusa, epidemiología y afectación a las familias de niños con este diagnóstico. La recolección de datos se realizó mediante los buscadores Medline (1946–2013), Embase (1966–2013), Evidence-Based Medicine (EBM) Reviews—Cochrane Database of Systematic Reviews (2005–2013), EBM Reviews—Cochrane Central Register of Controlled Trials (1991–2013), Informit—Australasian Medical Index (1968–2009), Informit—Health Collection (1977–2013), and clinical trials.gov (2000–2013). Todos los estudios cumplieron criterios de inclusión y exclusión. Otro estudio importante fue una revisión retrospectiva por el departamento de medicina pediátrica de Vanderbilt, en el cual se realizó una revisión retrospectiva en todos aquellos pacientes en los 18 años anteriores que tenían diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial o sospecha de esta, lo llamativo de este estudio es que se incluyeron las nuevas pruebas genéticas además de una revisión por servicio de patología utilizando la nueva clasificación, encontrando nuevos casos que no fueron diagnosticados, este grupo de estudio concluye que hay un grupo de



enfermedades donde no es necesario la realización de biopsia pulmonar que es suficiente con cumplir criterios clínicos imágenes radiológicas de preferencia una tomografía de tórax computarizada de alta resolución y la aplicación de pruebas genéticas en pacientes con alta sospecha de alteración o deleción en las proteínas del surfactante o del factor de transcripción de Tiroides entre tras alteraciones genéticas.



## MARCO TEÓRICO

La enfermedad pulmonar intersticial (ILD), es más común en lactantes que en los niños mayores. Se define como un grupo raro, heterogéneo de enfermedades pulmonares parenquimatosas [1-2]. Porque la mayoría de los trastornos están asociados con una amplia alteración alveolar y de la arquitectura de la vía aérea en adición a los cambios en el componente intersticial del pulmón. Los términos " enfermedad pulmonar difusa "y" enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa " en ocasiones se utilizan como sinónimos.

En los lactantes la ILD se desarrolla principalmente por los alteraciones durante el desarrollo pulmonar ya sea aisladas o por alteraciones genéticas subyacentes [1-3]. Los niños afectados suelen presentar síndromes clínicos caracterizados por disnea, taquipnea, estertores e hipoxemia [1-2, 4-3].

En pacientes mayores de dos años se encuentra más relacionada con enfermedades sistémicas, infecciones virales o presencia de inmufeficiencias primarias, no se descarta la presencia de factores ambientales.

Hasta hace poco, la comprensión de ILD en los lactantes ha sido limitada, en gran parte por la falta de información acerca de la, patogénesis, historia natural, hallazgos de imagen y las características histopatológicas [1]. Hoy en día, se ha logrado una mejor comprensión debido a (1) Los avances en los métodos de imagen que resultan en una detección rápida y precisa, (2) La mejora de las técnicas de biopsia pulmonar por Toracosopia, (3) El establecimiento de un consenso sobre los criterios patológicos para ésta afección pulmonar (4) Un nuevo sistema de clasificación basado en la etiología subyacente [1-5]. De hecho, varias formas de ILD en los lactantes presentan distintos patrones clínicos, radiológicos y patológicos y actualmente están siendo reconocidos [1-4].

En todos los recién nacidos y lactantes ( menores de 2 años de edad) con enfermedad pulmonar difusa (ILD) se deben excluir diagnósticos primarios de enfermedades comunes que pueden causar ILD como Fibrosis quística, Inmunodeficiencia congénita o adquirida, Cardiopatía congénita, Displasia



broncopulmonar , Discinesia ciliar primaria e Infección pulmonar que se presenta con dificultad respiratoria del recién nacido y/o aspiración recurrente.

## DEFINICIÓN

Existe una considerable superposición en los trastornos de ILD (6-7). En los niños con ILD, la taquipnea es el signo consistentemente más frecuente, se presenta en el 75-93% de los pacientes (8, 9,10). La hipoxemia es también común, al igual que las crepitaciones y la tos (8, 9, 11). Algunos niños presentan sibilancias o sonidos pulmonares normales (11). Retraso en el desarrollo también es común en los niños pequeños con trastornos de ILD. (8, 9, 11).

Existe el síndrome de ILD cuando un lactante (menor de 2 años de edad), excluyendo las causas comunes como diagnostico primario tiene al menos tres de los siguientes cuatro criterios: (1) Síntomas respiratorios (por ejemplo, tos, y / o dificultad para respirar, o intolerancia al ejercicio); (2) signos respiratorios (por ejemplo, taquipnea en reposo, ruidos pulmonares adventicios, retracciones intercostales, hipocratismo digital, retraso del crecimiento pondoestatural, o insuficiencia respiratoria); (3) hipoxemia; y (4) infiltrados o imágenes difusas en la radiografía de tórax o en una tomografía computarizada de tórax. Las anomalías en la función pulmonar no se incluyen, porque las pruebas de función pulmonar pueden no están disponibles, sobre todo en los niños más pequeños.

Esta definición es sensible para detectar la presencia de ILD, pero su especificidad no ha sido determinada. La definición tampoco se ha estudiado de forma prospectiva (12). El síndrome del ILD requiere que se excluyan las causas más comunes (fibrosis quística, inmunodeficiencia congénita o adquirida, enfermedad cardíaca congénita, displasia broncopulmonar, infección pulmonar que se presenta con dificultad respiratoria del recién nacido, discinesia ciliar primaria y aspiración recurrente).



## EPIDEMIOLOGÍA

Hay pocos datos sobre la prevalencia de síndrome de ILD (11). La incidencia de ILD en la infancia ha sido reportada como 3.6 casos por millón en Irlanda y en el Reino Unido en el 2002. (10) y 1.32 casos por millón en Alemania en 2009. (8).

## EL NUEVO SISTEMA DE CLASIFICACIÓN PARA LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN LACTANTES.

El nuevo sistema de clasificación de la ILD en los lactantes se desarrolló con el conocimiento de que: (1) Hay diferencias sustanciales entre niños y adultos con ILD, (2) el contexto clínico debe ser considerado en el diagnóstico de ILD y (3) la clínica precisa y la información de imágenes radiológicas, cuando se combinan bien se logra una definición diagnóstica [1,15, 7,3, 17, 5]. Por otra parte, el manejo de ILD en niños difiere de la de los adultos.

A diferencia de los adultos, en la mayoría de los casos de ILD en niños se encuentra una causa subyacente, que requiere una búsqueda amplia y un diagnóstico precoz y preciso [3,15, 19, 3, 17,20].

A diferencia de los sistemas de clasificación anteriores para ILD en la población pediátrica, el nuevo sistema de clasificación captura la naturaleza única de ILD en los lactantes [1,3, 17,20].

El sistema fue desarrollado por la colaboración de un grupo multidisciplinario de médicos, patólogos, radiólogos y neumólogos expertos en enfermedad pulmonar intersticial infantil.

Dicho sistema de clasificación se basa en una revisión retrospectiva de 186 biopsias pulmonares realizadas entre 1999 y 2004 asociados con la información clínica e imágenes radiológicas en niños menores de 2 años, proporcionados por 11 instituciones pediátricas. Este sistema de clasificación de ILD para lactantes ahora los clasifica en grupos principales: (1) trastornos difusos del desarrollo, (2) anomalías del crecimiento pulmonar, (3) Trastornos de disfunción y anomalías del surfactante y (4) Las condiciones con etiologías desconocidas o poco conocidas [1,2, 18]. Tabla 1



La mayoría de los lactantes con ILD muestran anomalías en la radiológicas siendo el hallazgo más la hiperinsuflación. En algunos casos sobre todo en las formas leves de ILD, la radiografía se puede encontrar normal encontrando solamente alteraciones en la tomografía axial computarizada de tórax [20]. En comparación con las radiografías de tórax, la tomografía axial computarizada (TAC) es más sensible en la detección de ILD, más precisa para evaluar la extensión de la enfermedad, así como para la caracterización de las diversas formas de ILD. Además es útil para descartar diagnósticos diferenciales y es efectiva en la localización de la región con anomalías para la toma de la biopsia.

A pesar de su gran utilidad, la tomografía axial computarizada no está libre de inconvenientes. Estos incluyen riesgos asociados con la sedación y anestesia, así como los efectos potencialmente cancerígenos que puedan surgir de la exposición a la radiación ionizante, que es de particular y creciente preocupación en la población pediátrica, especialmente en los niños en los cuales se requiere de imágenes en serie.

Para disminuir estos riesgos, CT debe realizarse sólo cuando hay una alta sospecha clínica de ILD. Por otra parte, el protocolo de imágenes debe ser cuidadosamente adaptado a cada paciente, con esfuerzos para reducir al mínimo la exposición a radiación, sin comprometer la calidad de imagen y la capacidad de diagnóstico.

## ESTUDIOS DE IMÁGENES

### RX DE TÓRAX

Las radiografías en proyección Anteroposterior pueden obtenerse digitalmente con los equipos usando 60-65 kVp, con tiempos de exposición de 0,8-1,0 mAs a una distancia del receptor para los niños de 40 pulgadas. La dosis efectiva de radiación estimada de una radiografía de tórax es de 0,04-0,07 mSv.



## TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

La TAC de alta resolución (TCAR) ha sido la técnica estándar de imágenes para evaluar ILD tanto en pacientes pediátricos como en adultos desde su introducción clínica en la década de 1980. [17-20]. La TCAR utiliza colimación fina, por lo general 1-2 mm, combinado con un algoritmo de reconstrucción de alta frecuencia espacial lo que nos permite valorar a gran escala espacio intersticial e imágenes pequeñas que no son observables en la TAC simple.

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad pulmonar intersticial en lactantes.

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Diffuse developmental disorders<ol style="list-style-type: none"><li>a. Acinar dysplasia</li><li>b. Congenital alveolar dysplasia</li><li>c. Alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins</li></ol></li><li>2. Alveolar growth abnormalities<ol style="list-style-type: none"><li>a. Prenatal conditions—secondary pulmonary hypoplasia of varying degree</li><li>b. Postnatal conditions—chronic neonatal lung disease<ol style="list-style-type: none"><li>i. Prematurity-related chronic lung disease (also known as bronchopulmonary dysplasia [BPD])</li><li>ii. Term infants with chronic lung disease</li></ol></li><li>c. Associated chromosomal abnormalities<ol style="list-style-type: none"><li>i. Trisomy 21</li><li>ii. Others</li></ol></li><li>d. Associated with congenital heart disease in chromosomally normal infants</li></ol></li><li>3. Surfactant dysfunction disorders and related abnormalities<ol style="list-style-type: none"><li>a. Surfactant dysfunction disorders<ol style="list-style-type: none"><li>i. SpB genetic mutations (pulmonary alveolar proteinosis and variant histologies)</li><li>ii. SpC genetic mutations (chronic pneumonitis of infancy is the dominant histological pattern; others include PAP, DIP, NSIP)</li><li>iii. ABCA3 genetic mutations (PA is dominant histological pattern; others include CPI, DIP, NSIP)</li><li>iv. Congenital GMCSF receptor deficiency (PAP histological pattern)</li><li>v. TTF1 genetic mutations</li><li>vi. Others with histology consistent with surfactant dysfunction disorder without a recognized genetic disorder</li></ol></li><li>b. Lysinuric protein intolerance (PAP histological pattern)</li></ol></li><li>4. Specific conditions of unknown or poorly understood etiology<ol style="list-style-type: none"><li>a. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI)</li><li>b. Pulmonary interstitial glycogenesis<ol style="list-style-type: none"><li>i. Primary</li><li>ii. Associated with other pulmonary conditions</li></ol></li></ol></li></ol>
---

Modified from Deutsch et al. [9] (Reprinted with permission of the American Thoracic Society) Interstitial lung disease in infants: new classification system, imaging technique, clinical presentation and imaging findings Edward Y. Lee



Esta técnica TC puede mejorar la resolución espacial lo que es óptimo para la evaluación de detalle de pulmón. TCAR es un examen muestra de pulmón, en el que una sección delgada TC imágenes se obtienen a intervalos escalonados en lugar de contiguamente. Aunque hay una variación sustancial en términos del número de imágenes de TCAR obtenido, sección delgada 8.12 Imágenes de la TC en todo el pulmón en 5 a intervalos de 7 mm son en general obtenidos.

En los últimos años, el TC multidetector CT (TCMD), que ofrece una exploración volumétrica de todo el tórax y en segundos una TACAR con una reconstrucción de imágenes retrospectiva, se ha convertido en una técnica de imagen alternativa para evaluar ILD en los lactantes y niños [21-23 Hay reportes que informan que la calidad de imagen TC obtenida de forma convencional y la técnica TACAR (no contigua y secciones de imágenes delgadas de ~ 1-2 mm) es comparable a la TC con imágenes reconstruidas de la técnica de adquisición de la imagen volumétrica TC [22]. Sin embargo, la dosis de radiación total es mayor para la técnica de adquisición de la imagen volumétrica TC (~ 1 mSv) que la técnica TACAR no contigua convencional (~ 0,2 mSv) y el diagnóstico por lo general se puede hacer con un número limitado de imágenes de TC utilizando la técnica TACAR [21]. Por lo tanto, la técnica convencional TACAR no contiguo se sigue utilizando, sobre todo en lactantes con sospecha clínica de ILD, aunque hay una posibilidad de no observar alteraciones pulmonares que se presentan dentro de los espacios entre los cortes axiales, que puede conducir a la desvalorización de la extensión de la enfermedad o exámenes falsos negativos [16, 20].

Aunque los parámetros técnicos de la TC se basan del tipo de escáner TC, para los niños con peso <10 kg, pueden ser utilizados en mAs de 40 - 80 kVp al final de la inspiración; sin embargo, una técnica de dosis de radiación reducida (mAs 20 - 80 kVp) es suficiente para el final de la espiración en el escaneo TC [29]. Después de obtener el conjunto de datos de la TC axial computarizada, las imágenes deben ser reconstruidas con algoritmos de alta resolución espacial para representar el parénquima pulmonar en los detalles más finos. Tales imágenes se





revisan de manera óptima con PACS (Archivo de imágenes y Sistema de comunicación) en un pulmón estándar ajuste de la ventana (nivel, -450 a -550 HU; ancho, de 1.600 1800 HU).

#### ECOCARDIOGRAFÍA.

La enfermedad vascular pulmonar y estructural cardíaca puede enmascararse como DLD pediátrica (15). Además, la hipertensión pulmonar en pacientes con DLD pediátrica se asocia con un peor pronóstico (25). Por lo tanto, un estudio ecocardiográfico para estimar la presión del ventrículo derecho y visualizar las venas pulmonares es una prueba de diagnóstico seguro, no invasivo para todos los pacientes pediátricos con sospecha de síndrome de ILD.

#### Broncoscopia con BAL.

La Broncoscopia con BAL se utiliza para evaluar y acceder a las vías respiratorias y los alvéolos (23, 44). La Broncoscopia con BAL es la técnica invasiva más utilizada en pacientes con DLD, debido a que es relativamente segura, disponible y de fácil realización (25). Un grupo de trabajo de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) destacó en su informe los aspectos técnicos, los valores normales, y las indicaciones para BAL en niños (26)

Sin embargo, los constituyentes celulares de BAL no reflejan exactamente la composición celular del espacio intersticial (67). Como resultado, tiene un valor limitado en la identificación del ILD específica, en la evaluación de la progresión de la enfermedad, o guiar en la terapia en adultos con ILD (67, 68), así como en niños con síndrome de ILD (69)

En las mutaciones de la proteína surfactante (SP) la proteína C se incrementa en BAL por lo que es donde se sugiere este estudio (70).

Sin embargo, el uso de BAL como una herramienta de diagnóstico sensible y específico en estos pacientes requiere mayor investigación.

Informes recientes de análisis de citoquinas individuales (71) o más amplios como la proteómica (72) en el BAL de los pacientes con síndrome del ILD indican que algunas de estas entidades, particularmente en la NEHI, puede tener "firmas



biométricas", aunque son necesarias nuevas investigaciones más específicas para corroborar estos hallazgos.

El principal beneficio de la Broncoscopia con BAL en el síndrome de DLD es la obtención de muestras para estudios microbiológicos para excluir infección (73, 74). La posibilidad de realizar biopsia de la mucosa carinal para evaluar la histología epitelial y la estructura ciliar es un beneficio adicional, aunque sólo hay informes limitados de este procedimiento en niños mayores (75, 76).

#### GENÉTICAS. PRUEBAS

Varios trastornos de un solo gen han sido identificados como causa de ILD (37-39). Los pacientes son generalmente seleccionados para las pruebas genéticas si el clínico reconoce que el paciente tiene las manifestaciones clínicas, radiológicas y / o histopatológicas de un trastorno genético. Las manifestaciones fenotípicas de los trastornos de un solo gen se superponen considerablemente; por lo tanto, más de un gen a menudo se analiza en un paciente. La priorización de los genes a analizar depende de características tales como la edad de presentación, modo de herencia, o la presencia de manifestaciones extrapulmonares. En los recién nacidos, el fenotipo clínico de hipoxemia severa puede dar lugar a una insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar característico de la displasia alveolocapilar con desalineación de las venas pulmonares (ACD-MPV) y mutaciones en SFTPB, ABCA3, y posiblemente SFTPC. Los recién nacidos con ACD-MPV también pueden presentar malformaciones cardíacas, gastrointestinales o genitourinarias (40).

Otro fenotipo clínico que pueden presentar ya sea enfermedad neonatal difusa o síntomas respiratorios crónicos inespecíficos más tarde en la vida se manifiesta con hipotiroidismo y / o hallazgos neurológicos-específicamente, la corea (41). Las manifestaciones neurológicas pueden no ser evidentes en el período neonatal (42). Este fenotipo puede ser debido a la pérdida de función, mutación o supresiones de uno de los Alelos del gen Nkx2.1 (43 - 48). En los lactantes y niños pequeños, la constelación de DLD, insuficiencia retraso ponderal, y los hallazgos patológicos de Proteinosis alveolar pueden ser debido a mutaciones o deleciones



o pérdida de la función de alelos en los genes (CSF2RA y CSF2RB) que codifican una de las subunidades b del receptor de GM-CSF (49, 50).

Aunque las pruebas genéticas pueden ser relativamente caras, rara vez es perjudicial, y puede proporcionar un diagnóstico definitivo, y se pueden obviar los procedimientos e intervenciones innecesarias y potencialmente proporcionar información pronóstica importante para familias y médicos. Sin embargo, debemos tener en cuenta que la sensibilidad y especificidad de las pruebas genéticas para trastornos de DLD no ha sido evaluado formalmente y por lo tanto, la frecuencia de resultados falsos positivos y falsos negativos no puede estimarse. Durante nuestras deliberaciones sobre pruebas genéticas, se asumió que la frecuencia de resultados falsos positivos y falsos negativos es baja.

#### BIOPSIA PULMONAR.

Pocos estudios se han ocupado de las indicaciones o de la utilidad diagnóstica de la biopsia pulmonar en el síndrome de ILD. Sin embargo, es ampliamente aceptado que los beneficios potenciales de la biopsia de pulmón son mayores que los riesgos en la mayoría de los niños con deterioro respiratorio agudo, enfermedad pulmonar persistente o sin resolver (51,52), en particular lactantes y niños pequeños con oxigenación por membrana extracorpórea (53,54).

Los abordajes quirúrgicos para realizar biopsia pulmonar incluyen Biopsia por Toracotomía Abierta (OLB) (55), (56), biopsia con aguja percutánea y transbronquial y Biopsia por Videotoracoscopia VATS (57 - 59). OLB ha sido el enfoque quirúrgico primario en los niños pequeños (60 - 63). Sin embargo, VATS visualiza un mayor porcentaje del pulmón y permite la toma de muestras de diferentes lóbulos con los mismos sitios de incisión (una declaración de consenso recomienda múltiples sitios de biopsia [64], a pesar de que son datos limitados para apoyar este enfoque [64]).

Los estudios que tienen biopsia pulmonar pediátrica han evaluado utilización de VATS encontrando menos morbilidad postoperatoria largo plazo en comparación con OLB (66, 67, 68). VATS también parece estar asociado con menos dolor postoperatorio, menor tiempo de recuperación y menos lesiones cosméticas por



éstas razones, VATS está reemplazando a la OLB como técnica primaria para la realización de biopsia en pacientes pediátricos. Biopsias con aguja Transbronquial y percutánea están limitadas por la pequeña cantidad de tejido obtenido.

Las pruebas genéticas han obviado la necesidad de una biopsia en algunos pacientes (69), pero muchos pacientes todavía requieren muestreo de tejido. Debido a que muchas de las condiciones que se manifiestan de esta manera tienen una alta mortalidad temprana (por ejemplo, ACD-MPV o la presuntiva Enfermedad pulmonar relacionada con la mutación ABCA3), el diagnóstico e información oportuna podría alterar significativamente las opciones de tratamiento (por ejemplo, Trasplante de pulmón y cuidados paliativos ) (70).

#### ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

##### LOS TRASTORNOS DIFUSOS DEL DESARROLLO

Los niños con ILD pueden presentar trastornos difusos del desarrollo que incluyen (1) Displasia acinar, (2) Displasia alveolar congénita (CAD) y (3) displasia capilar alveolar (ACD) con la desalineación de venas pulmonares (ACD / MPV) [1, 3,16]. Estos trastornos se cree se originan en el útero durante las primeras etapas del desarrollo pulmonar [1, 71, 72]. La displasia acinar resulta de la detención del crecimiento del pulmón durante la etapa pseudoglandular del desarrollo pulmonar, en las semanas de gestación 6 -16 [1, 71, 73]. Displasia Alveolar Congénita (CAD) también se produce debido a la detención del crecimiento del pulmón pero durante la etapa de desarrollo canalicular en las 16- 26 semanas de gestación [1, 74, 75]. En los bebés con Displasia capilar alveolar/ con la desalineación de venas pulmonares (ACD / MPV), ambos cambios producen lóbulos anormales (es decir, el subdesarrollo variable a veces con marcada ampliación alveolar y reducción de la densidad capilar) y cambios vasculares prominente hiperplasia medial de las pequeñas arterias pulmonares, mala posición de las venas pulmonares adyacentes a las arterias y vías respiratorias pequeñas y prominentes linfangiectasias regionales o difusas) están presentes [1, 78, 79].



Aunque las anomalías genéticas subyacente no se han mostrado en los lactantes con displasia acinar o CAD, una mutación del gen FOXF1 y microdeleciones 16q24.1 se han reportado en algunos lactantes con ACD / MPV, lo que plantea la posibilidad de las pruebas genéticas en estos casos [80, 81]. Más del 80% de lactantes con ACD / MPV se han encontrado otras anomalías congénitas extrapulmonares incluidos los de los sistemas cardiovascular (por ejemplo, coartación aórtica y defecto septal), gastrointestinal (por ejemplo, mala rotación y la ausencia de la vesícula biliar) y genitourinario [1, 16, 20, 82-84]. Los niños con ILD en esta categoría son normalmente nacidos a término que casi siempre se presentan deterioro, dificultad respiratoria progresiva y cianosis causada por un deterioro importante subyacente, del intercambio gaseoso alveolar lo cual ocurre inmediatamente después del nacimiento o dentro de las primeras 48 horas de vida extrauterina [71, 77]. Además, estos niños a menudo desarrollan hipertensión pulmonar grave en un par de días después del nacimiento, pero sin las habituales condiciones predisponentes subyacente como aspiración de meconio, asfixia perinatal, enfermedades cardíacas congénitas y sepsis [73,85, 86].

Actualmente, el manejo de apoyo incluidos estrategias avanzadas de apoyo ventilatorio como la oxigenación por membrana extracorpórea y las intervenciones terapéuticas para controlar la hipertensión pulmonar subyacente están disponibles como puente al trasplante pulmonar, que es el único tratamiento. Sin embargo, incluso con este manejo de t soporte, la tasa de mortalidad está cerca del 100% en el 1 mes de la presentación [87,88, 75].

La información relativa a los hallazgos de imagen de los infantes con trastornos difusos del desarrollo se limita principalmente por causa de su rareza y la progresión rápida a enfermedad pulmonar grave. Las radiografías de tórax de los lactantes afectados con trastornos difusos del desarrollo suelen mostrar opacidades difusas brumosas relacionadas con hipoinflacion parecido síndrome de deficiencia de surfactante del prematuro en el entorno de lo normal a la disminución de los volúmenes pulmonares [1, 16, 20, 74]. Si existe hipertensión pulmonar concomitante, las radiografías de tórax podrían mostrar también un



aumento del flujo sanguíneo pulmonar y la ampliación de la arteria pulmonar principal [85, 86]. Esto se ha informado que se presenta en el 50% de los lactantes con trastornos difusos del desarrollo eventualmente presentan neumotórax o neumomediastino probablemente relacionado con una mayor vulnerabilidad a barotrauma [73-87,89].

A causa de una alteración causada por alguna condición o evento superpuesto. Esta categoría de ILD incluye: (1) hipoplasia pulmonar asociado con condiciones prenatales (por ejemplo, oligohidramnios, lesiones ocupantes de espacio o enfermedad neuromuscular) [1-3], (2) Condiciones postnatales tales como la enfermedad pulmonar crónica relacionada con prematuridad (por ejemplo, displasia broncopulmonar) y recién nacidos a término con enfermedad pulmonar crónica, (3) cambios estructurales pulmonares relacionados con anomalías cromosómicas (por ejemplo, la trisomía 21) y (4) cambios pulmonares estructurales observados en algunos niños cromosómicamente normales con cardiopatía congénita[1,15, 19]

Las presentaciones clínicas de los bebés afectados con anomalías de crecimiento alveolar varían ampliamente debido a las diversas condiciones causales subyacentes y las anomalías asociadas. En general, sin embargo, los lactantes afectados se presentan con diferentes grados de dificultad respiratoria durante el período. La mejoría o progresión respecto a los síntomas respiratorios dependen principalmente del grado subyacente de anomalía alveolar y de la capacidad del niño para desarrollar nuevos alvéolos. En patología, alveolización defectuosa con simplificación lobular, tabicación alveolar deficiente, y ampliación del espacio aéreo característicamente están presentes [5, 20]. La tasa de mortalidad de los recién nacidos con anomalías del crecimiento alveolar es sustancial del 34%, [1-3].

Aunque los hallazgos de imagen son variables en lactantes con anomalías en el crecimiento alveolar en ambos radiografías de tórax y TC los hallazgos radiológicos característicos se ven en algunas condiciones específicas. Por ejemplo, en la displasia broncopulmonar (BPD) o enfermedad pulmonar neonatal crónica del prematuro se caracteriza por imágenes de opacidades reticulares



gruesas a nivel del parénquima pulmonar además de radiolucencias quísticas y aireación pulmonar desordenada causada por fibrosis septal alveolar subyacente y parénquima pulmonar hiperinflado [90,91]. Los trastornos genéticos tales como la trisomía 21 típicamente presentan quistes subpleurales a lo largo de la periferia del pulmón, engrosamiento broncovascular y de fisuras pulmonares en hasta un 36% de los niños afectados [92]

Se cree que los quistes subpleurales son causados por una disminución del número de alveolos y de la ampliación alveolar. Las mutaciones del filamina Un gen ligado al cromosoma X (FLNA) se caracteriza por la hiperinflación pulmonar severa con parénquima hiperluciente y la atenuación vascular pulmonar que afecta todos los lóbulos [1, 3]. Esta condición se asemeja a un enfisema multilobar o lobar congénito en niños y enfisema severo en adultos [1, 3]. Otras anomalías asociadas en niños con mutaciones del filamina A (FLNA) ligadas al gen X son heterotopia gris nodular periventricular en el cerebro, displasia esquelética, variantes de Ehlers - Danlos y las anomalías cardiovasculares [50-52]. La evaluación histopatológico de anomalías en el crecimiento alveolar muestra alveolización defectuosa con la simplificación lobular, tabicación alveolar deficiente y ampliación del espacio aéreo [16, 3,5].

#### TRASTORNOS DE DISFUNCIÓN TENSIOACTIVO Y ANOMALÍAS RELACIONADAS

Los trastornos de disfunción del surfactante, son la tercera categoría de ILD en los infantes , son causados por anormalidades genéticas incluyendo alteraciones autosómica recesivos - alteración en la proteína B del surfactante (SPB), autosómicos dominantes como alteración en la proteína C del surfactante (SPC) y autosómica recesiva ATP vinculante con la cadena de proteína transportadora A3 (ABCA3) [3, 93-94]. Además, otros trastornos genéticos raros también impactan sobre la función de surfactante, por ejemplo, anomalías de TTF1 (factor de transcripción de tiroides 1) y la intolerancia a la proteína lisinúrica son incluidos en esta categoría [95 - 97] Trastornos de disfunción de surfactante, una de las causas frecuentes de síndrome de dificultad respiratoria fetal inexplicada en recién



nacidos a término, se reconoce cada vez más en el nacimiento o poco después debido a una mayor conciencia de esta condición compleja y de la disponibilidad de pruebas genéticas [98 ,99].

Aunque es poco común, los trastornos de disfunción del surfactante están asociados con una considerable morbilidad pulmonar y mortalidad. Los niños con trastornos de disfunción surfactante generalmente presentan poco después del nacimiento insuficiencia respiratoria (SPB y ABCA3) o con taquipnea persistente e hipoxemia después del nacimiento (SPC y ABCA3) [93, 99]. Los hallazgos clínicos que van desde un síntoma similar al asma leve a síntomas de dificultad respiratoria grave se observan en los bebés con la mutación TTF1 [1, 16, 95]. En los lactantes con intolerancia a la proteína lisinúrica empeoran progresivamente, la PAP pulmonar subyacente se relaciona con insuficiencia respiratoria. La hemorragia es un signo clínico que a menudo es potencialmente mortal. En los lactantes con SPB, en los hallazgos de imagen de la radiografía de tórax se describen opacidades granulares nebulosas difusas se asemeja a síndrome de dificultad respiratoria del prematuro [94]. Los bebés afectados con mutaciones SPC o ABCA3 típicamente presentan imágenes parchadas con opacidades granulares difusas u opacidades en vidrio esmerilado o consolidación y engrosamiento septal en la TC [1, 16, 20].

Tales opacidades difusas de vidrio esmerilado con engrosamiento interlobular septal produce una patrón geométrico "empedrado" patrón en TC que también se puede ver en los lactantes con la PAP e Infección de Neumónica por *Pneumocystis carinii* [100, 101]. También se ha informado de que las anomalías esqueléticas tales como pectus excavatum se desarrollaran en los niños que sobreviven más allá de la infancia [99]. Se presume que esto es el resultado de los efectos a nivel de la caja torácica de la enfermedad pulmonar restrictiva crónica, [99]. En los bebés con TTF1, se observan en la TC opacidades en vidrio esmerilado difusas (a veces con pequeños quistes) [95]. La presencia concomitante de otras anomalías (por ejemplo, trastornos del desarrollo de los ganglios basales y la tiroides) también apoya el diagnóstico de TTF1 [20, 80, 95]. Mientras que las opacidades generalizadas del espacio aéreo se ven





típicamente en los lactantes con una etapa avanzada de intolerancia a la proteína lisinúrica, anomalías sutiles, tales como engrosamiento septal, nódulos subpleurales y los quistes se detectan a menudo en la TC en las primeras etapas de la enfermedad [96,97]. Los trastornos de disfunción de surfactante se diagnostican generalmente mediante pruebas genéticas que se pueden donde se establecen las mutaciones del gen del surfactante basado en el análisis de ADN preparado a partir de sangre periférica u otras muestras (por ejemplo, saliva) [80]. Sin embargo, en los bebés cuyos resultados de las pruebas genéticas no son diagnósticos o no concluyentes, todavía podría ser necesaria la biopsia pulmonar para llegar a un diagnóstico definitivo.

#### CONDICIONES ESPECÍFICAS DE ETIOLOGÍAS DESCONOCIDAS O POCO CONOCIDAS.

La cuarta y última categoría de LD, las condiciones de etiologías específicas desconocidas o poco conocidas, incluyen dos trastornos pulmonares intersticiales relativamente comunes que son únicos para bebés: hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia (NEHI) y Glucogénesis intersticial pulmonar (PIG) [3, 70-7] (Tabla 1). PIG se subdivide en dos formas: difusa y la forma irregular más común [9, 102-111]. La forma irregular forma de PIG se asocia con una variedad de condiciones que afectan el crecimiento pulmonar. En el pasado, NEHI fue referido como taquipnea persistente de la infancia, la bronquiolitis crónica idiopática de la infancia o la bronquitis folicular, mientras PIG se ha conocido previamente como neumonitis infantil intersticial celular o neumonía histiocitoide [102, 104].

#### HIPERPLASIA DE CÉLULAS NEUROENDOCRINAS DE LA INFANCIA (NEHI)

Los infantes afectados con NEHI suelen ser recién nacidos a término [102, 104]. Después de un período inicial de bienestar y a veces después de una infección respiratoria viral sin complicaciones, generalmente se presentan con síntomas clínicos caracterizados por taquipnea persistente, retracciones, hipoxemia y crepitantes sin tos sustancial o sibilancias a los 3 meses de edad [1, 16, 20, 102-104]. Estos niños generalmente no tienen otra enfermedad subyacente para



explicar sus síntomas las pruebas de función pulmonar por lo general muestra atrapamiento aéreo caracterizado por aumento del volumen residual (RV) / capacidad pulmonar total (TLC) y la restricción característica del volumen espiratorio forzado (FEV) en el 0,5 s y la relación FEV /FVC normal en 0,5 s.

El curso clínico, el tratamiento y la respuesta al tratamiento de NEHI no están bien estudiados. Sin embargo, aunque afectados los bebés pueden tener síntomas persistentes que exija extendidos la terapia de oxígeno, por lo general tienen un pronóstico favorable sin muerte relacionada directamente con NEHI o la progresión a etapa terminal de la enfermedad pulmonar [14, 16, 20, 103]. Debido a que este trastorno no es atribuible a la inflamación subyacente, corticosteroides. La terapia no es útil en el manejo de los síntomas de los niños con NEHI [1, 14, 16]. El tratamiento actual de elección es de apoyo cuidado que se ocupa de la hipoxemia subyacente y gestiona potencial de infección superpuesta [1-4]. Desafortunadamente, se ha informado de que la mayoría de los niños con NEHI en las imágenes radiológicas presentan hiperinflación persistente, y podrían requerir oxígeno suplementario continuo aunque la mayoría en la edad escolar ya no lo utilizan [14, 104]. En la radiografía de tórax y la TC, los hallazgos de imagen se caracterizan por la hiperinflación con aumento de la opacidad parahiliar variable y con opacidad en vidrio esmerilado que se ve en la región para-mediastinal, sobre todo en el lóbulo medio derecho y llingula [105, 106] (Fig. 11). Un estudio reciente realizado por radiólogos de tórax experimentados informaron que la sensibilidad y especificidad de la TACAR para diagnosticar con precisión NEHI en los lactantes es del 78% y 100%, respectivamente [105]. Con un especificidad del 100%, una biopsia de pulmón con la confirmación histopatológica podría no ser necesaria en los niños que se presentan con síntomas clínicos clásicos junto con imágenes características de NEHI en la TACAR. A la inversa, con una sensibilidad del 78%, la TACAR no puede excluir por completo NEHI como un posible diagnóstico. El diagnóstico definitivo de NEHI se basa en la identificación de aumento del número de células neuroendocrinas de bombesina inmuno positivos en bronquiolos y cuerpos neuroepiteliales prominentes en el parénquima lobular en ausencia de otro cambio histopatológico significativo [1, 5].



## GLUCOGENOSIS INTERSTICIAL PULMONAR (PIG)

Los infantes afectados con PIG son a término o Pretermino [107, 108]. Generalmente dentro de pocas horas de vida extrauterina y no más tardar a los 6 meses después del nacimiento, los infantes con PIG presentan taquipnea e hipoxemia. Aunque la mayoría de los lactantes con síntomas leves no requieren tratamiento, los bebés con síntomas graves según los informes suelen beneficiarse de la terapia con esteroides [1, 16, 20, 107, 108]. La respuesta favorable al tratamiento con esteroides está muy probablemente relacionada con acelerar la maduración pulmonar en lugar de la supresión de cualquier proceso inflamatorio subyacente [4, 107-109].

Los hallazgos de imagen varían considerablemente, dependiendo de si hay alguna anomalía del crecimiento subyacente asociada. Los bebés con la forma difusa de PIG (es decir, no asociada con una anomalía de crecimiento subyacente) típicamente se presentan con la hiperinflación y marcas intersticiales difusas en las radiografías de tórax y con opacidad en vidrio esmerilado, engrosamiento septal interlobular, y cambios reticulares (especialmente en una distribución subpleural) en la TC [20, 110, 111]. Por el contrario, la forma irregular de PIG, especialmente aquellos asociados con anomalías en el crecimiento subyacente, podrían presentarse con múltiples cambios quísticos pequeños dispersos de tamaño variable combinados con opacidades difusas en vidrio esmerilado engrosamiento septal interlobular y cambios reticulares en la TC [1, 16, 110, 111]. El diagnóstico definitivo de PIG se basa en una expansión del intersticio lobular por células mesenquimales indiferenciadas redondeadas cargadas de glucógeno que mancha positiva para vimentina pero sin evidencia de fibrosis, enfermedades de las vías respiratorias o inflamación en la evaluación subalterna en histopatología [3, 5, 109].

## TRASTORNOS DEL HUESPED NORMAL



Bronquiolitis obliterante (OB), también llamada bronquiolitis constrictiva, es el proceso patológico subyacente síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO), una constelación de hallazgos clínicos, incluyendo un patrón obstructivo en las pruebas de función pulmonar y atrapamiento aéreo en la TAC de tórax en espiración y patrón en mosaico.<sup>35</sup>

SOB es relativamente común en los niños, y el diagnóstico diferencial incluye la infección viral previa, lesión por aspiración crónica, Síndrome de Stevens-Johnson, rechazo de trasplante de medula ósea, enfermedad de injerto contra huésped crónica a nivel de las vías respiratorias. Histológicamente, la BO se caracteriza según los grados de fibrosis de las vías respiratorias, que van desde la fibrosis subepitelial leve con constricción luminal para completar la fibrosis con obliteración del lumen de las vías respiratorias. La presencia de "ramas de la arteria pulmonar 'impar' y hallazgos secundarios, como la estasis de moco, distensión del espacio aéreo hendiduras de colesterol, el aumento de macrófagos espumosos, son pistas útiles para el diagnóstico.

La neumonitis por hipersensibilidad

Al igual que en los adultos, la neumonitis por hipersensibilidad (HP) es a menudo diagnosticado clínicamente por la historia de la exposición a un factor del medio ambiente y por estudio de imágenes y serológicos .<sup>36</sup> Las exposiciones ambientales en niños están típicamente relacionados con antígenos aviar o de hongos, en lugar de exposiciones ocupacionales como se ve en los adultos. Las características histológicas de HP en la biopsia de pulmón son los mismos en los niños y adultos: bronquiolitis linfocítica, infiltrados intersticiales linfocíticos pocos y pequeños (patrón NINE), y granulomas formado por células gigantes la vía aérea periférica distribución. Neumonitis por hipersensibilidad crónica puede producir la fibrosis intersticial y también remodelación quística del pulmón.

Trastornos asociados con enfermedad sistémica Autoinmune / enfermedad reumatológica Autoinmunes.

Enfermedades reumatológicas representan un reto en el diagnóstico y tal como un campo dinámico dentro de la patología pulmonar. Hay una amplia distribución de la enfermedad autoinmune basada en hallazgos clínicos y serológicos, de manera



similar a los hallazgos patológicos mostrados en un amplio espectro de enfermedades. La participación de múltiples compartimentos anatómicos del pulmón (alvéolos, intersticio, vías aéreas, vasculatura, y / o la pleura) es típico. Patrones histológicos comunes en los trastornos reumatológicos incluir FB y otras formas de hiperplasia linfoide 37,38, patrón de NINE, LIP patrón, fibrosis intersticial, enfermedad vascular pulmonar crónica, pleuritis, y la fibrosis pleural. Células plasmáticas intersticiales son compatibles con una etiología autoinmune. En, artritis idiopática juvenil en general en los niños a menudo se asocia con hiperplasia linfoide y la enfermedad de las vías respiratorias crónicas.

La dermatomiositis también puede mostrar prominente hiperplasia linfoide y fibrosis intersticial. Lupus eritematoso Sistémico muestra ya sea enfermedad pulmonar crónica o una enfermedad aguda con patrón de neumonitis, Pleuritis y fibrosis pleural también tienden a ser características prominentes de lupus. Enfermedad pulmonar relacionada con esclerodermia es causa de fibrosis intersticial a menudo grave y de la enfermedad arterial grave con fibrosis de la íntima. Síndrome de Sjögren puede estar asociada con un patrón irregular o difuso LIP, bronquiolitis linfocítica o FB.

La enfermedad pulmonar crónica es en ocasiones la primera manifestación de enfermedad autoinmune sistémica y estos parones histológicos asociados son importantes para reconocer al final la enfermedad a reumatológica subyacente.

#### TRASTORNOS DEL HUÉSPED INMUNOCOMPROMETIDO

Los pacientes inmunocomprometidos y inmunodeprimidos son susceptibles a un amplio espectro de infecciones de las vías respiratorias inferiores, incluyendo infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias, etiologías y estos pacientes pueden someterse a una biopsia pulmonar para la evaluación de la insuficiencia respiratoria aguda o enfermedad nodular. Además de estos patrones infecciosos agudos, algunos pacientes con inmunodeficiencia primaria o adquirida presentan enfermedad crónica de las vías respiratorias o enfermedad pulmonar intersticial. Específicamente, hiperplasia linfoide pulmonar es una manifestación común de los trastornos de inmunodeficiencia. La infección por el virus de



inmunodeficiencia Humano puede resultar en hiperplasia folicular linfoide y / o patrón LIP en adultos y niños.

Proliferación linfoide inducida por el virus de Epstein-Barr también debe ser considerada con un patrón de FB. Inmunodeficiencia variable común clásicamente produce un patrón de FB. Algunas inmunodeficiencias de células también pueden producir bronquiolitis linfocítica e infiltrados de linfocitos perivasculares. Otras enfermedades raras que debe ser considerado en presencia de FB, LIP, u otros infiltrados linfoides en los niños incluyen síndrome linfoproliferativa autoinmune, el síndrome de poliendocrinopatía autoinmune (IPEX (desregulación inmune, poliendocrinopatía) y Síndrome de enteropatía ligado al X.

## TRATAMIENTO

No se han realizado ensayos controlados de las diferentes intervenciones terapéuticas en el síndrome de DLD. Por lo tanto, el manejo se basa en estudios no controlados, series de casos, informes de casos, y no observaciones no sistemáticas (es decir, la experiencia clínica), así como evidencia indirecta a partir de otras poblaciones de pacientes (112). Cuidado longitudinal interdisciplinario dirigido por especialistas en centros con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de ILD óptima. Estos centros deben tener servicios multidisciplinarios, incluidos los de neumología pediátrica, radiología, cirugía y patología. El personal del centro debe incluir a otros profesionales de la salud, tales como trabajadores sociales, nutricionistas, consejeros genéticos y terapeutas respiratorios.

## TERAPIA FARMACOLÓGICA

Farmacoterapia inmunosupresora (por ejemplo, corticosteroides sistémicos, hidroxiclороquina) han sido reportados por ser útiles en casos aislados de ILD en los niños. Si un médico decide iniciar un ensayo de terapia inmunosupresora, el paciente debe ser estrechamente monitorizado por los efectos secundarios. Esto puede incluir el escaneado de la densidad ósea, mediciones seriales de



crecimiento y evaluaciones oftalmológicas en niños que reciben corticosteroides crónicos (113, 114), o por periodos completos. En niños que reciben hidroxicloroquina se deben realizar recuentos sanguíneos y evaluaciones oftalmológicas (115, 116).

#### TRASPLANTE DE PULMÓN

El trasplante de pulmón es una opción para los bebés y los niños con enfermedad pulmonar en etapa terminal (117-121). Hay varios informes de éxito del trasplante en niños con síndrome DLD (123, 124, 122), aunque el número de pacientes reportados es pequeño. Los bebés con síndrome de DLD, con diagnóstico específico de Deficiencia de SP-B, ACD-MPV, o los que están severamente afectados los con mutaciones en ABCA3), tienen pobre pronóstico y deben ser remitidos a un centro con experiencia en el trasplante de pulmón (125, 126).



## JUSTIFICACION

Las EPID son un grupo de afecciones pulmonares relativamente frecuentes en la práctica clínica de la Neumología pediátrica. Avances en el conocimiento de la patogénesis de la enfermedad, además de la estandarización de la terminología y la clasificación de la EPID en la infancia han facilitado una mayor determinación del diagnóstico.

Estas enfermedades en su formas subaguda o crónica suelen tener una evolución progresiva asociada alta morbilidad y mortalidad; su adecuado manejo requiere de una mayor precisión en el diagnóstico. Las nuevas recomendaciones para realizar diagnóstico de enfermedades esta cumplir los criterios clínicos, realizar estudios radiológicos el más indicado es la Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución de Tórax (TACAR) donde se logran los diferentes patrones radiológicos que ya están descritos para diferentes enfermedades intersticiales difusas en pacientes pediátricos, y una de las herramientas más importante con la que no contamos en nuestro centro y piedra angular para el diagnóstico son pruebas genéticas para descartar las mutaciones en los genes SFTPB, SFTPC, y ABCA3, mutaciones o deleciones para Nkx2.1y FOFX1.

La evolución clínica, de estos pacientes es caracterizada por un compromiso de la arquitectura pulmonar y función pulmonar en la difusión de gases, este tipo de alteración se demuestra con la utilización de estudios radiológicos como la TACAR de tórax y Pruebas de Función Pulmonar en pacientes que pueden realizar por edad PFR son las principales para evaluar la evaluación funcional y la medición de los cambios relacionados a la progresión de la enfermedad o su respuesta al tratamiento.

La realización de Biopsia pulmonar en la sospecha de este tipo de paciente es algo que se ha estado rescatando en los últimos años según las recomendaciones de la Asociación Americana de Tórax esta debe realizarse mediante videotoroscopia. La importancia del tema es por diferentes razones: una de ellas





es la inexistencia de información en el HIMFG, otra razón es que el término de Neumopatía Crónica y Enfermedad Pulmonar Intersticial se utilizan de forma indistinta provocando confusiones al momento de su manejo y diagnóstico, En nuestra unidad hospitalaria no se realizan las pruebas genéticas recomendación fuerte tanto de sociedad respiratoria Europea y la Asociación Americana de Tórax. Estas diferentes razones me forzaron a realizar esta revisión retrospectiva de pacientes en nuestro centro con el objeto de dar el primer paso para el adecuado diagnóstico, manejo y seguimiento en nuestros pacientes ya que somos unos de los centros hospitalarios de México vanguardia en investigaciones.



## PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el comportamiento clínico radiológico de los pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa atendidos en el servicio de neumología en el periodo de enero 2004 a enero del 2014. en el Hospital Infantil de México Federico Gómez



## OBJETIVOS

### GENERAL

- Describir el comportamiento clínico radiológico de los pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa atendidos en el servicio de neumología en el periodo de enero 2004 a enero del 2014. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez

### ESPECÍFICOS

- Caracterizar la presentación clínica de los pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa atendidos en el servicio de neumología en el periodo de enero 2004 a enero del 2014. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Identificar o describir los patrones tomograficos en los pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa atendidos en el servicio de neumología en el periodo de enero 2004 a enero del 2014. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Describir técnica quirúrgica realizada para obtener piezas de tejido pulmonar en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa atendidos en el servicio de neumología en el periodo de enero 2004 a enero del 2014. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Identificar métodos diagnósticos utilizados para realizar diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa en los pacientes atendidos en el servicio de neumología en el periodo de enero 2004 a enero del 2014. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez



## METODOLOGÍA

### TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

### LUGAR DE REALIZACIÓN

Servicio de Neumología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, Ciudad de México.

### POBLACIÓN

Pacientes menores de 18 años con el diagnóstico de Enfermedad pulmonar crónica.

### MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos.

### MUESTRA

Se incluyeron en esta revisión 12 pacientes los cuales tenían el diagnóstico de enfermedad pulmonar crónica, ya que en los archivos de estadística no existe diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa

### DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y se registró la información obtenida en una base de datos diseñada para este estudio.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad menor de 18 años.
- Paciente con sospecha o diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial
- Paciente con cardiopatía congénita no compleja no compensada

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Malformación cardíaca compleja descompensada



- Deformidad de caja torácica.
- Enfermedad neuromuscular
- Displasia Broncopulmonar
- Fibrosis Quística
- Neumonía recurrente asociada a microaspiracion pulmonar
- Falta de Información en el expediente clínico

#### ASPECTOS ÉTICOS

Por ser éste un estudio retrospectivo con base a la revisión de expedientes clínicos, se considera que no tiene riesgo, motivo por el cual no fue necesario el consentimiento informado de los pacientes y/o sus padres.

#### LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Debido a que la muestra es pequeña, este estudio solo puede considerarse éste estudio tiene valor descriptivo sin posibilidades de generalizar los resultados a la población infantil con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa .

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A través del paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 16.0) se determinó la distribución de las variables. Así mismo se realizó una estadística descriptiva (medidas de tendencia central y de dispersión) de cada una de las variables.



## OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Categorías
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta su diagnóstico.	Misma.	Cuantitativa continua	Meses.
Sexo	Característica fenotípica reportada en expediente clínico	Misma	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Pretermino	Todo recién nacido cuya edad gestacional calculada a partir del primer día del último periodo menstrual es menor de 37 semanas completas.	Antecedente reportado en los diagnósticos del paciente en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Si No
Oxígeno en etapa neonatal	Administración de oxígeno medicinal suplementario durante el periodo neonatal. Reportado en expediente clínico	Misma	Cualitativa nominal	Si No
Ventilación mecánica durante periodo neonatal	Procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato para suplir o	Antecedente reportado en expediente clínico	Cualitativa nominal	Si No



COMPORTAMIENTO CLINICO RADIOLOGICO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA EN EL PERIODO DE ENERO 2004 A ENERO DEL 2014

	colaborar con la función respiratoria de una persona, que no puede o no se desea que lo haga por sí misma, de forma que mejore la oxigenación e influya en la mecánica pulmonar.			
Malformación congénita	Alteraciones anatómicas que ocurren en la etapa intrauterina y que pueden ser alteraciones de órganos, extremidades o sistemas	Dato reportado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Si No
Tiempo de síntomas	Tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la sospecha diagnóstica	Misma	Cuantitativa continua	Meses
Tos	Espiración súbita, brusca y ruidosa, tanto voluntaria como refleja, de aire de los pulmones.	Signo referido por familiar o paciente, reportado en expediente clínico	Cualitativa nominal	Si No



COMPORTAMIENTO CLINICO RADIOLOGICO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA EN EL PERIODO DE ENERO 2004 A ENERO DEL 2014

Disnea	Sensación de dificultad para respirar	Dato referido por el familiar o el paciente, reportado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Si No
Crepitos	Sonido anormal, fino y burbujeante, que se encuentra cuando se auscultan los ruidos pulmonares a través del tórax	Signo auscultado en el paciente, al realizar un examen físico, del tórax reportado en expediente clínico	Cualitativa nominal	Si No
Sibilantes	Sonido agudo de características musicales producido por el paso del aire a través de las vías aéreas traqueobronquiales estrechas	Signo auscultado en el paciente, al realizar un examen físico, del tórax reportado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Si No
Hipoxemia	Es una disminución anormal de la presión parcial de oxígeno en sangre arteria	Dato reportado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Si No
Hipocratismo digital	Agrandamiento indoloro e insensible de las falanges terminales de los dedos de las manos y de los pies que normalmente son bilaterales	Signo reportado en expediente clínico	Cualitativa nominal	Si No





COMPORTAMIENTO CLINICO RADIOLOGICO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA EN EL PERIODO DE ENERO 2004 A ENERO DEL 2014

Retraso en crecimiento	Reducción o detención en la velocidad de crecimiento ponderal	Dato reportado en expediente clínico	Cualitativa nominal	Si No
Hipertensión Pulmonar	Aumento de la presión en las arterias pulmonares. Se clasifica en leve moderada y severa	Dato reportado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Leve Moderada Severa
Tomografía axial de computarizada	Técnica de obtención de imágenes a través de un haz de Rayos x colimado que atraviesa al paciente mientras todo el sistema realiza un movimiento circular,	Estudio radiológico reportado en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Si No
Tomografía axial de computarizada de alta resolución de tórax	Técnica de obtención de imágenes a través de un haz de rayos X colimado que atraviesa al paciente mientras todo el sistema realiza un movimiento circular la cual se realiza en cortes finos de 1 mm	Estudio radiológico reportado en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Si No



COMPORTAMIENTO CLINICO RADIOLOGICO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA EN EL PERIODO DE ENERO 2004 A ENERO DEL 2014

Patrón tomograficos	Imágenes radiológicas asociadas a patologías pulmonares	Misma	Cualitativa nominal	Vidrio deslustrado Reticular fino Reticular grueso “en panal” Reticulonodular Nodular Crazy paving ( Fibrosis pulmonar
Broncoscopia	Técnica de visualización de las vías aéreas bajas usando un broncoscopio flexible o rígido	Misma	Cualitativa nominal	Si No
Lavado Broncoalveolar	Procedimiento que permite obtener información acerca de los constituyentes celulares y bioquímicos de la superficie epitelial del tracto respiratorio inferior, a través de la instilación y posterior aspiración de líquido en uno o varios segmentos o subsegmentos pulmonares.	Misma	Cualitativa nominal	Si No



COMPORTAMIENTO CLINICO RADIOLOGICO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA EN EL PERIODO DE ENERO 2004 A ENERO DEL 2014

Biopsia pulmonar	Método para extraer un fragmento de tejido pulmonar para su análisis	Misma	Cualitativa nominal	Videotoracoscopia Toracotomía
Dolor posquirúrgico	Respuesta a un estímulo que puede ser sensorial y emocional (subjetiva), desagradable	Misma	Cualitativa nominal	Si No
Complicaciones posquirúrgicos	Es toda desviación del proceso de recuperación que se espera, después de una intervención quirúrgica	Misma	Cualitativa nominal	Infección Fuga aérea Hemorragias Muerte
Tratamiento	Fármacos utilizados e indicados para evitar la progresión de la enfermedad y mejorar las manifestaciones clínicas	Misma	Cualitativa nominal	Corticosteroides Antifibrótico
Dependencia de Oxígeno	Necesidad recibir aporte de oxígeno medicinal suplementario para mantener oxemias adecuadas	Misma	Cuantitativa nominal	Menor de 1 litro De 1 – 3 litros Mayor de 3 litros



## RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de 2004 a 2014 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se realizó la revisión de 17 expedientes clínicos reportados con el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Crónica, de los cuales 5 fueron excluidos por las siguientes razones:

- 1 expediente incompleto
- 2 pacientes con diagnóstico de Cardiopatías Complejas (Tetralogía de Fallot),
- 1 paciente con diagnóstico de síndrome Mieloproliferativo mas quimioterapia,
- 1 paciente con diagnóstico de Neumonía Recurrente por microaspiracion pulmonar

Se obtuvieron un total de 12 pacientes para la inclusión del estudio. Encontramos que los paciente fueron del sexo femenino representó el 50%(6) y masculino 50%(6), con una edad media de 71.08 meses ( $\pm 5.9$  meses). En la historia perinatal encontramos que el 16.7%(2/12) pacientes tenían antecedentes de nacimiento pre-termino, no así 83.3% (10/12) de los paciente. (Ver Tabla 1) El 8.3%(1/12) requirió el empleo de oxígeno al nacimiento, el 91% (Ver Tabla 2) (11/12).

En el 16.7%(2/10) de los pacientes necesitó de ventilación mecánica invasiva en el nacimiento. Se identificaron alteraciones cardiacas al nacimiento en el 33.3% (4/12) de los casos (Ver Tabla 3).

El tiempo medio de los síntomas fueron 3.15 meses para los pacientes menores de 2 año (2.5) y para los pacientes mayores de 2 año la media de tiempo de síntomas fue de 6.62 meses (5.5) (Ver Tabla 5).

Las manifestaciones clínicas más característicos en nuestra población fue la tos el cual se presentó en el 91.7%(11/12) de los casos (Ver Tabla 6) La disnea se presentó en el 83.3%(10/12) de los pacientes (Ver Tabla 7). Los Crepitos se presentaron en el 83.3%(10/12) (Ver Tabla 8), Los pacientes que presentaron sibilantes fueron el 58.3%(7/12)(Ver tabla9).



El 91.7% (11/12) pacientes presentaron hipoxemia del 90%(Ver Tabla 10). El hipocratismo digital se presentó en el 8.3% de los casos (Ver Tabla 11). En el 41.7%(5/12) de los paciente presentó retraso en el crecimiento. La hipertensión de la arteria pulmonar se identificó en el 66.6%(8/12) de los pacientes (Ver Tabla 13). En los estudios de diagnóstico, la tomografía de tórax se realizó en el 66.7%(8/12) de los pacientes(Ver Tabla 14) , los patrones radiológicos reportados en los pacientes a los cuales se les realizo biopsia fue de: Imagen de vidrio despulido en parche con afectación difusa en 1 de los casos y con afectación en lóbulo medio y llingula en los otros pacientes con diagnóstico de Bronquiolitis Folicular, En el paciente con diagnóstico de Enfermedad Intersticial de la Infancia reporto un patrón con zonas de opacidad en vidrio despulido, en segmento posterosuperior y medial derecho, apicoposterior izquierda e inferior de la llingula, el paciente con reporte patológico presento un patrón de Imagen en vidrio despulido bilateral parahiliar.

Se llevó acabo la fibrobroncoscopia en el 33.3%(4/12) de los cuales se realizó lavado bronco alveolar en el 50%(2/4) de estos (Ver Tabla 15).

Se reportó la programación de biopsia pulmonar en el 33.3%(4/12) de los casos, en un caso se le realizó Biopsia Pulmonar en el momento de la autopsia (Ver Tabla 17). De dichas biopsias el 75%(3/4) fueron toracotomía, y el 25%(1/4) fue toracoscópica. En el 75%(3/4) las biopsias fueron de la llingula y en el 25% (1/4) fueron del lóbulo medio.



## DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue caracterizar la evolución clínica y radiológica de los pacientes que tenían diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Intersticial en nuestra unidad hospitalaria.

Este estudio representa un enfoque a la investigación ILD que previamente no se había llevado a cabo en nuestra unidad hospitalaria.

Al realizarlo encontramos diferentes datos de importancia que tienen diferentes tipos de implicaciones para el adecuado manejo y diagnóstico de los pacientes con ILD.

En primer lugar, encontramos un espectro de casos de ILD que era similar a otros informes publicados. El mayor porcentaje de nuestros pacientes tiene como antecedente el haber nacido a término, en el 33.3% de los pacientes se reporta la presencia de cardiopatía congénita no compleja no descompensada, la cual en las diferentes series internacionales reportan se puede asociar mayor mortalidad por lo que es necesario la realización de una valoración cardiológica (ecocardiograma) como parte de los estudios diagnósticos en este tipo de pacientes (15, 25). El tiempo de síntomas para la realización del diagnóstico no sea determinado en las diferentes series por lo que se desconoce su asociación real con la mortalidad o la presencia de mayores complicaciones en este tipo de patología, más la guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Tórax que al tener alta sospecha clínica se complementen en los diferentes estudios en el menor tiempo posible (25). Con respecto a las manifestaciones clínicas se presentaron las reportadas en las diferentes series (8, 9, 10). Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Tórax al valorar pacientes se deben excluir las causas comunes como diagnóstico primario y se tiene alta sospecha si se cumplen tres de los cuatro criterios clínicos que incluyen síntomas respiratorios, signos respiratorios, imágenes difusa o infiltrados en estudios radiológicos e hipoxemia. En nuestra serie de casos estas manifestaciones se



presentaron en más del 60% de los pacientes estudiados siendo los más significativos (más del 80%) la presencia de disnea, tos, crepitos e hipoxemia.

En segundo lugar, se lograron identificar diferentes patrones radiológicos ya descritos en las diferentes series tanto para infantes como para pacientes adultos (21, 23, 29). La TAC de Tórax se realizó en más del 50% de nuestra serie de casos, según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Tórax está recomendado su utilización siempre y cuando esta sea utilizando la menor cantidad de radiación posible sin comprometer la calidad de la imagen se recomienda sea de Alta Resolución con el objeto de realizar una mala valoración que produzca resultados falsos negativos. Dentro de los patrones reportados se encontraron en los pacientes a los que se les realizó biopsia Imagen de vidrio despulido en parche con afectación difusa en 1 de los casos y con afectación en lóbulo medio y Lígula en los otros pacientes con diagnóstico de Bronquiolitis Folicular la localización de este tipo de patrón es el más reportado en las diferentes series de casos (105, 106), además se reporta la presencia de hiperinflación. Un estudio reciente realizado en pacientes con diagnóstico Hiperplasia de Células Endocrinas de la Infancia (NEHI) (antiguamente Bronquiolitis Folicular) por radiólogos experimentados reportan una sensibilidad de la Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución de Tórax (TACAR) de 78% y una especificidad del 100% por lo cual en este tipo de pacientes no sería necesaria la realización de una biopsia pulmonar [1, 16, 20, 102-104]. En el paciente con diagnóstico de Enfermedad Intersticial de la Infancia se reportó un patrón con zonas de opacidad en vidrio despulido, en segmento posterosuperior, medial derecho, y en apicoposterior izquierda e inferior de la Lígula este tipo de patología las diferentes series de casos reportan imágenes de vidrio despulido difusas asociados a engrosamiento septal e interlobular y cambios reticulares (20, 110, 111) la discordancia entre hallazgos en nuestro estudio y las series reportadas puede deberse al estadio de la enfermedad en que se realizó el estudio radiológico, el paciente con reporte patológico de Neumonía descamativa presento un patrón de Imagen en vidrio despulido bilateral parahiliar el cual si se



asocia con las descripciones realizadas por la Sociedad Respiratoria Europea más en este tipo de enfermedad el estudio radiológico no es diagnóstico sino un estudio complementario. En los otros pacientes en los cuales no se realizó de forma general se puede enunciar que los patrones radiológicos encontrados en el 100% de los pacientes asociados a las manifestaciones clínicas si cumplían tres de los cuatro criterios enunciados por la Sociedad Americana de Tórax.

En tercer lugar es importante mencionar que la técnica quirúrgica más utilizada para la obtención de muestras fue la realización de Toracotomía Abierta en más del 80 % de los pacientes biopsiado, la Videotoroscopia se realizó solo en el 25% de los pacientes con procedimiento quirúrgicos. Sin embargo, mediante Videotoroscopia se visualiza un mayor porcentaje del pulmón y permite la toma de muestras de diferentes lóbulos con los mismos sitios de incisión (una declaración de consenso recomienda biopsia de sitios múltiples [134], a pesar de que son datos limitados para apoyar este enfoque [58]). Los estudios que tienen biopsia pulmonar pediátrica han evaluado utilización de Videotoroscopia encontrando menos morbilidad postoperatoria largo plazo, menos dolor postoperatorio, menor tiempo de recuperación y menos lesiones cosméticas en comparación con Toracotomía Abierta (16, 135, 136). Por estas razones, la Videotoroscopia está reemplazando a la Toracotomía Abierta como técnica primaria para la realización de biopsia en pacientes pediátricos.

En cuarto lugar con respecto a los métodos diagnósticos utilizados en nuestra serie de casos se distinguen los estudios radiológicos predominando la TAC de Tórax la cual determino en más del 50% de los casos asociado a la manifestaciones clínicas un diagnóstico sin la realización de biopsia pulmonar, otro estudio realizado en todos los pacientes más inespecífico en este tipo de patología fue la radiografía de tórax. La realización de la biopsia pulmonar fue realizada en menos del 50% de los pacientes. Con respecto a las pruebas genéticas recomendadas por la Sociedad Americana de Tórax no se realizó en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio.





## CONCLUSIONES

La ILD en la infancia son individualmente enfermedades heterogéneas, que han demostrado es probable estén presentes en la mayoría de los hospitales pediátricos y que la revisión retrospectiva dirigida por un diagnóstico previo, especialmente en bebés, es útil.

La evolución clínica reportada en los pacientes de nuestra serie de casos es la encontrada en la literatura universal encontrando en nuestros pacientes los criterios clínicos que la Sociedad Americana de Tórax sugiere se valoren en pacientes en los cuales se tiene alta sospecha.

Los patrones radiológicos reportados en los estudios de Tomografía Axial Computarizada de Tórax, son los ya identificados en las diferentes series de casos en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa lo que se recomienda es se realicen estudios que produzcan la menor radiación posible y se sugiere la realización de TACAR para caracterizar de manera óptima la naturaleza y distribución de la enfermedad pulmonar ya que proporciona una mayor resolución espacial (débil recomendación). Las observaciones descritas aquí se derivan de dos estudios observacionales que encontraron que la TAC es más útil que la Rx de Tórax para identificar con precisión ILD en los niños (17, 35), numerosas series de casos reportaron una fuerte correlación entre las conclusiones histológico y las imágenes observadas en la TACAR en niños con mutación de la proteína C del surfactante (42), Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia (NEHI) (20) y otros ILDs (17, 19, 35).

Los reportes de histología coinciden con los patrones radiológicos según la enfermedad reportada, los diagnósticos patológicos reportados son heterogéneos y corresponden a diferentes clasificaciones incluyendo la de adultos del 2008 utilizada en los reportes de patología es la de años anteriores no la actual.

El procedimiento más utilizado para la obtención de muestras es la toracotomía abierta la Sociedad Americana de Tórax recomienda la realización de



Videotoracosopia, la cual está indicada en los recién nacidos y los infantes con síndrome de ILD en los que otras investigaciones diagnósticas no hayan identificado la enfermedad específica, o en los que haya una urgencia clínica para identificar la enfermedad, recomendamos realizar la biopsia pulmonar quirúrgica (recomendación fuerte) (12, 16, 118, 120-124, 126, 133, 135, 139, 140). Por otra parte, numerosos estudios retrospectivos encontraron que los resultados de la biopsia pulmonar con frecuencia cambian las decisiones de tratamiento.

Existen diferentes tipos de trastornos con fenotipos ya caracterizados en recién nacidos y lactantes que podrían lograr identificar con la realización de pruebas genéticas evitando en ciertos casos la realización de procedimientos invasivos. Aunque las pruebas genéticas pueden ser relativamente caras, rara vez es perjudicial y potencialmente pueden proporcionar información pronóstica importante para familias y médicos (104, 106, 107, 108, 109). Sin embargo, debemos tener en cuenta que la sensibilidad y especificidad de las pruebas genéticas para trastornos de ILD no ha sido evaluado formalmente y por lo tanto, la frecuencia de resultados falsos positivos y falsos negativos no puede estimarse. Las pruebas genéticas disponibles en la actualidad son necesarias para realizar diagnósticos no abordados en gran cantidad de pacientes con sospecha clínica la mayoría menor de 2 años de edad que no presentan una respuesta satisfactoria a manejo terapéutico realizado.

La disponibilidad de pruebas genéticas, en la actualidad aumenta la probabilidad de realizar un diagnóstico y manejo adecuado, además nos ayuda a determinar pronóstica y evita en ciertos casos la realización de estudios invasivos como la biopsia pulmonar.

Se necesita mejorar o modificar la clasificación actual de ILD en la infancia para mejor acomodar el creciente número de los casos diagnosticados sin biopsia pulmonar.



## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Reconocemos las limitaciones inherentes a este tipo de estudio retrospectivo. Primero, es probable que la ocurrencia de ILD en la infancia en nuestra institución haya sido mayor que el número de casos que hemos identificado por consultas, procedimientos quirúrgicos. Anticipamos que la nueva Clasificación Internacional de código de Enfermedades -9 puede ayudar a identificar los casos en estudios futuros.

Además, nuestro tamaño de la cohorte, duración del seguimiento es muy variable no permite el análisis de la eficacia terapéutica resultados y factores de riesgo asociados con la morbilidad y la mortalidad. Creemos que se requieren de estudios multicéntricos prospectivos.



## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha	Búsqueda de información	Elaboración de protocolo	Presentación de protocolo	Recopilación de la información	Procesamiento y análisis de la información	Elaboración del informe final	Presentación de la tesis
05-06/2014	X						
07-08/2014		X					
09-10/2014			X				
01-12/2014				X			
01-02/2015				X			
03-04/2015					X		
05/2015						X	
06/2015							X



## BIBLIOGRAFÍA

1. Lee EY, Cleveland RH, Langston C (2012) Interstitial lung disease in infants and children: new classification system with emphasis on clinical, imaging, and pathological correlation. In: Cleveland RH (ed) *Imaging in pediatric pulmonology*. Springer Science Business Media, Dordrecht, The Netherlands, pp 156–183.
2. Das S, Langston C, Fan LL (2011) Interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr* 23:325–331.
3. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR et al (2007) Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med* 176:1120–1128
4. Prestridge A, Deterding RR (2010) Diffuse lung disease in children. *Pediatr Ann* 39:777–783
5. Langston C, Dishop MK (2004) Infant lung biopsy: clarifying the pathologic spectrum. *Pathol Int* 54:S419–S421
6. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, Brody AS, Nogee LM, Trapnell BC, Langston C, et al.; Pathology Cooperative Group; ChILD Research Cooperative. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1120–1128.
7. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 2004;350:1296–1303.
8. Deutsch GH, Albright E, Chou PM, Cool CD, Coventry S, Davis MM, Dishop MK, Galambos C, Patterson K, Wert SE, et al. Defining the spectrum of diffuse lung disease in infancy: a working classification of the pediatric interstitial lung disease cooperative [abstract]. *Mod Pathol* 2005;18:304.
9. Clement A; ERS Task Force. Task Force on Chronic Interstitial Lung Disease in Immunocompetent Children. *Eur Respir J* 2004;24:686–697.
10. Fan LL, Kozinetz CA, Deterding RR, Brugman SM. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics* 1998;101:82–85.
11. Fan LL, Mullen AL, Brugman SM, Inscore SC, Parks DP, White CW. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children. *J Pediatr* 1992;121:867–872.
12. VanHook KN, Brody AS, Deterding RR, Fan LL, Young LR. Evaluation of a definition children's interstitial lung disease (chILD) syndrome [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3 :A244.



13. Griese M, Haug M, Brasch F, et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:26
14. Deterding RR (2010) Infants and young children with children's interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 23:25–31
15. Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:22.
16. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J.* 2004;24(4):686–697
17. Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. [published online ahead of print February 23, 2013] *Chest.* doi:10.1378/chest.12-2502
18. Deterding R. Evaluating infants and children with interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(3):333–341
19. Griese M, Haug M, Brasch F, et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:26
20. Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1993;328(6): 406–410
21. VanHook KN, Brody AS, Deterding RR, Fan LL, Young LR. Evaluation of a definition of children's interstitial lung disease (chILD) syndrome [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:A244.
22. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:939–942.
23. Wood RE. Pediatric bronchoscopy. *Chest Surg Clin N Am* 1996;6:237–251.
24. Riedler J, Grigg J, Robertson CF. Role of bronchoalveolar lavage in children with lung disease. *Eur Respir J* 1995;8:1725–1730.
25. Barbato A, Panizzolo C, Cracco A, de Blic J, Dinwiddie R, Zach M. Interstitial lung disease in children: a multicentre survey on diagnostic approach. *Eur Respir J* 2000;16:509–513.
26. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, Green C, Grigg J, Kotecha S, Kurland G, et al.; European Respiratory Society. Bronchoalveolar lavage in children: ERS Task Force on Bronchoalveolar Lavage in Children. *Eur Respir J* 2000;15:217–231.
27. Reynolds HY. Use of bronchoalveolar lavage in humans—past necessity and future imperative. *Lung* 2000;178:271–293.



28. King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:268–279.
29. Deterding RR, Laguna T, Emmett R, Sontag M, Accurso F. Cytokine profiles in bronchoalveolar lavage fluid from children with interstitial lung diseases. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:A164.
30. Thouvenin G, Abou Taam R, Flamein F, Guillot L, Le Bourgeois M, Reix P, Fayon M, Council F, Depontbriand U, Feldmann D, et al. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. *Arch Dis Child* 2010;95:449–454.
31. Popler J, Wagner BD, Accurso FJ, Deterding RR. Airway cytokine profiles in children's interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A3316.
32. Deterding RR, Wagner BD, Harris JK, Popler J, Smith BC, Katilius E, Stewart A, Nikard MP, Fan LL. Novel disease pathway and SOMAmer proteomic signatures in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy and surfactant protein C bronchoalveolar lavage fluid [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A3806.
33. Rock MJ. The diagnostic utility of bronchoalveolar lavage in immunocompetent children with unexplained infiltrates on chest radiograph. *Pediatrics* 1995;95: 373–377.
34. Baker AM, Bowton DL, Haponik EF. Decision making in nosocomial pneumonia: an analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. *Chest* 1995;107:85–95.
35. Molina-Teran A, Hilliard TN, Saglani S, Haxby E, Scallan M, Bush A, Davies JC. Safety of endobronchial biopsy in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:1021–1024.
36. Hilliard TN, Regamey N, Shute JK, Nicholson AG, Alton EFWF, Bush A, Davies JC. Airway remodelling in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2007;62:1074–1080.
37. Noguee LM. Genetic mechanisms of surfactant deficiency. *Biol Neonate* 2004;85:314–318.
38. Whitsett JA, Wert SE, Xu Y. Genetic disorders of surfactant homeostasis *Biol Neonate* 2005;87:283–287.
39. Wert SE, Whitsett JA, Noguee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol* 2009;12:253–274.
40. Stankiewicz P, Sen P, Bhatt SS, Storer M, Xia Z, Bejjani BA, Ou Z, Wiszniewska J, Driscoll DJ, Maisenbacher MK, et al. Genomic and genic deletions of the FOX gene cluster on 16q24.1 and inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillary dysplasia and other



- malformations. *Am J Hum Genet* 2009;84:780–791. [Published erratum appears in *Am J Hum Genet* 85:537. (Multiple author names added)].
41. Breedveld GJ, van Dongen JWF, Danesino C, Guala A, Percy AK, Dure LS, Harper P, Lazarou LP, van der Linde H, Joosse M, et al. Mutations in TITF-1 are associated with benign hereditary chorea. *Hum Mol Genet* 2002;11:971–979.
42. Breedveld GJ, Percy AK, MacDonald ME, de Vries BBA, Yapijakis C, Dure LS, Ippel EF, Sandkuijl LA, Heutink P, Arts WFM. Clinical and genetic heterogeneity in benign hereditary chorea. *Neurology* 2002;59:579–584.
43. Carré A, Szinnai G, Castanet M, Sura-Trueba S, Tron E, Broutin- L’Hermite I, Barat P, Goizet C, Lacombe D, Moutard M-L, et al. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain–lung–thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case. *Hum Mol Genet* 2009;18:2266–2276.
44. Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, de Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;338:1317–1318.
45. Iwatani N, Mabe H, Devriendt K, Kodama M, Miike T. Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two sibling with hypothyroidism and respiratory failure. *J Pediatr* 2000;137:272–276.
46. 113. Krude H, Schütz B, Biebermann H, vonMoers A, Schnabel D, Neitzel H, Tönnies H, Weise D, Lafferty A, Schwarz S, et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J Clin Invest* 2002;109:475–480.
47. Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, Martiné U, Schönberger W, Koo E, Weiss RE, Cohen RN, Kimura S, Refetoff S. Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *J Clin Invest* 2002;109:46–473.
48. Willemsen MAAP, Breedveld GJ, Wouda S, Otten BJ, Yntema JL, Lammens M, de Vries BBA. Brain–thyroid–lung syndrome: a patient with a severe multi-system disorder due to a de novo mutation in the thyroid transcription factor 1 gene. *Eur J Pediatr* 2005;164:28–30.
49. Martinez-Moczygamba M, Doan ML, Elidemir O, Fan LL, Cheung SW, Lei JT, Moore JP, Tavana G, Lewis LR, Zhu Y, et al. Pulmonary alveolar proteinosis caused by deletion of the GM-CSFR $\alpha$  gene in the X chromosome pseudoautosomal region 1. *J Exp Med* 2008;205:2711–2716.





50. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, Noguee LM, Wood RE, Zimmerman SL, Smolarek T, Dishop MK, Wert SE, Whitsett JA, et al. Familial American Thoracic Society Documents 391 pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med* 2008;205:2703–2710
51. 116. Kramer MR, Berkman N, Mintz B, Godfrey S, Saute M, Amir G. The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients with diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg* 1998;65:198–202.
52. Gururangan S, Lawson RA, Jones PH, Stevens RF, Campbell RH. Evaluation of the usefulness of open lung biopsies. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:107–113.
53. Sebire NJ, Ramsay AD, Malone M. Histopathological features of open lung biopsies in children treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Early Hum Dev* 2005;81:455–460.
54. Bond SJ, Lee DJ, Stewart DL, Buchino JJ. Open lung biopsy in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1376–1378. (see comment).
55. Stillwell PC, Cooney DR, Telander RL, Weiland LH, O'Connell EJ. Limited thoracotomy in the pediatric patient. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:673–677.
56. Rothenberg SS. Thoracoscopy in infants and children. *Semin Pediatr Surg* 1998;7:194–201.
57. Visner GA, Faro A, Zander DS. Role of transbronchial biopsies in pediatric lung diseases. *Chest* 2004;126:273–280.
58. Fontalvo LF, Amaral JG, Temple M, Chait PG, John P, Krishnamuthy G, Smith C, Connolly B. Percutaneous US-guided biopsies of peripheral pulmonary lesions in children. *Pediatr Radiol* 2006;36:491–497.
59. Cahill AM, Baskin KM, Kaye RD, Fitz CR, Towbin RB. CT-guided percutaneous lung biopsy in children. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:955–960.
60. Coren ME, Nicholson AG, Goldstraw P, Rosenthal M, Bush A. Open lung biopsy for diffuse interstitial lung disease in children. *Eur Respir J* 1999;14:817–821.
61. Stefanutti D, Morais L, Fournet JC, Jan D, Casanova JL, Scheinmann P, de Blic J. Value of open lung biopsy in immunocompromised children. *J Pediatr* 2000;137:165–171. (see comment).
62. Davies L, Dolgin S, Kattan M. Morbidity and mortality of open lung biopsy in children. *Pediatrics* 1997;99:660–664.



63. Kornecki A, Shemie SD. Open lung biopsy in children with respiratory failure. *Crit Care Med* 2001;29:1247–1250.
64. Langston C, Patterson K, Dishop MK, Askin F, Baker P, Chou P, Cool C, Coventry S, Cutz E, Davis M, et al.; chILD Pathology Co-operative Group. A protocol for the handling of tissue obtained by operative lung biopsy: recommendations of the chILD pathology co-operative group. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:173–180
65. Young LR, Brody AS, Inge TH, Acton JD, Bokulic RE, Langston C, Deutsch GH. Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders. *Chest* 2011;139:1060–1071.
66. Fan LL, Kozinetz CA, Wojtczak HA, Chatfield BA, Cohen AH, Rothenberg SS. Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic, and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease. *J Pediatr* 1997;131:565–569.
67. Rothenberg SS, Wagner JS, Chang JH, Fan LL. The safety and efficacy of thoracoscopic lung biopsy for diagnosis and treatment in infants and children. *J Pediatr Surg* 1996;31:100–103, discussion 103–104.
68. Takamori S, Hayashi A, Matsuo T, Mitsuoka M, Tanigawa H, Fukunaga M, Miwa K, Sueyasu Y, Hotta M, Shirouzu K. Thoracoscopic lung biopsy for diffuse infiltrative lung disease. *Kurume Med J* 2000;47:263–265.
69. Nogee LM. Genetic basis of children's interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010;23:15–24.
70. Langston C. Pediatric lung biopsy. In: Cagle P, editor. *Diagnostic pulmonary pathology*. New York: Marcel Dekker; 2000. pp. 19–47.
71. Rutledge JC, Jensen P (1986) Acinar dysplasia: a new form of pulmonary maldevelopment. *Hum Pathol* 17:1290–1293
72. Sihoe AD, Lee AT, To KF et al (2005) Alveolar capillary dysplasia with congenital misalignment of pulmonary vessels. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 13:82–84
73. Gillespie LM, Fenton AC, Wright C (2004) Acinar dysplasia: a rare cause of neonatal respiratory failure. *Acta Paediatr* 93:712–713
74. Hugosson CO, Salama HM, Al-Dayel F et al (2005) Primary alveolar capillary dysplasia (acinar dysplasia) and surfactant protein B deficiency: a clinical, radiological and pathological study. *Pediatr Radiol* 35:311–316
75. Bishop NB, Stankiewicz P, Steinhorn RH (2011) Alveolar capillary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 184:172–179



76. Hung SP, Hung SH, Wu CH et al (2011) Misalignment of lung vessels and alveolar capillary dysplasia: a case report with autopsy. *Pediatr Neonatal* 52:232–236
77. Sihoe AD, Lee AT, To KF et al (2005) Alveolar capillary dysplasia with congenital misalignment of pulmonary vessels. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 13:82–84
78. Smets K, Dhaene K, Schelstraete P et al (2004) Neonatal pulmonary interstitial glycogen accumulation disorder. *Eur J Pediatr* 163:408–409
79. Deutsch GH, Young LR (2009) Histologic resolution of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Dev Pathol* 12:475–480
80. Nogee LM (2010) Genetic basis of children's interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 23:15–24
81. Stankiewicz P, Sen P, Bhatt SS et al (2009) Genomic and genic deletions of the FOX gene cluster on 16q24.1 and inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillary dysplasia and other malformations. *Am J Hum Genet* 84:780–791
82. Gamillscheg A, Zobel G, Spuller E et al (2008) Aortic coarctation associated with alveolar capillary dysplasia and misalignment of the pulmonary veins. *Pediatr Cardiol* 29:191–194
83. Taborosi B, Todt-Pingel I, Kayser G et al (2007) A rare case of aortic coarctation and ventricular septal defect combined with alveolar capillary dysplasia. *Pediatr Cardiol* 28:319–323
84. Roth W, Bucsenz D, Blaker H et al (2006) Misalignment of pulmonary vessels with alveolar capillary dysplasia: association with atrioventricular septal defect and quadricuspid pulmonary valve. *Virchows Arch* 448:375–378
85. Haraida S, Lochbuhler H, Heger A et al (1997) Congenital alveolar capillary dysplasia: rare cause of persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Pathol Lab Med* 17:959–975
86. Ahmed S, Ackerman V, Faught P et al (2008) Profound hypoxemia and pulmonary hypertension in a 7-month-old infant: late presentation of alveolar capillary dysplasia. *Pediatr Crit Care Med* 9:e43– e46
87. Michalsky MP, Arca MJ, Groenman F et al (2005) Alveolar capillary dysplasia: a logical approach to a fatal disease. *J Pediatr Surg* 40:1100–1105
88. Eulmesekian P, Cutz E, Parvez B et al (2005) Alveolar capillary dysplasia: a six-year single center experience. *J Perinat Med* 33:347–352
89. Roy PG, Patel P, Vayalakkad A et al (2007) Alveolar capillary dysplasia presenting as pneumothorax: a case report and review of literature. *Pediatr Surg Int* 23:915–917



90. Mahut B, De Blic J, Emond S et al (2007) Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 92: F459–F464
91. Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR et al (2006) High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR* 187:1012–1018
92. Biko DM, Schwartz M, Anupindi SA et al (2008) Subpleural lung cysts in Down syndrome: prevalence and association with coexisting diagnoses. *Pediatr Radiol* 38:280–284
93. Epaud R, Jonard L, Ducou-le-Pointe H et al (2012) Genetic disorders of surfactant. *Arch Pediatr* 19:212–219
94. Newman B, Kuhn JP, Kramer SS et al (2001) Congenital surfactant protein B deficiency—emphasis on imaging. *Pediatr Radiol* 31:327–331
95. Galambos C, Levy H, Cannon CL et al (2010) Pulmonary pathology in thyroid transcription factor-1 deficiency syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 182:549–554
96. Parto K, Svedstrom E, Majurin ML et al (1993) Pulmonary manifestations in lysinuric protein intolerance. *Chest* 104:1176–1182
97. Santamaria F, Parenti G, Guidi G et al (1996) Early detection of lung involvement in lysinuric protein intolerance: role of highresolution computed tomography and radioisotopic methods. *Am J Respir Crit Care Med* 153:731–735
98. Epaud R, Jonard L, Ducou-le-Pointe H et al (2012) Genetic disorders of surfactant. *Arch* 19:212–219
99. Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK et al (2008) Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax* 63:366–373
100. Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M et al (2003) ‘Crazy-paving’ pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics* 23:1509–1519
101. Cetin E, Lee EY (2007) Pneumocystis carinii pneumonia in an infant with hypogammaglobulinemia. *Pediatr Radiol* 37:329
102. Deterding RR, Pye C, Fan LL et al (2005) Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol* 40:157–165
103. Cutz E, Yeger H, Pan J (2007) Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease—recent advances. *Pediatr Dev Pathol* 10:419–435
104. Popler J, Gower WA, Mogayzel PJ Jr et al (2010) Familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr Pulmonol* 45:749–755



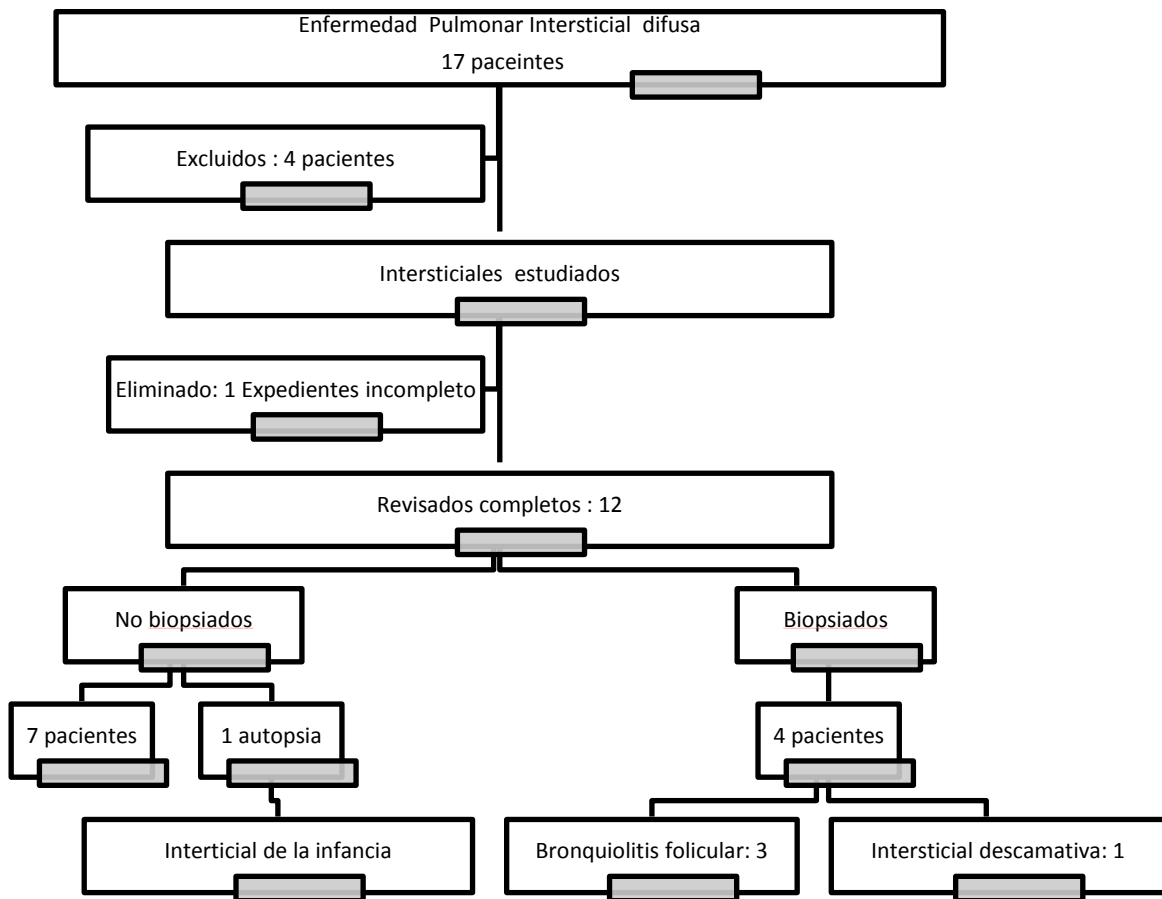
105. Brody AS, Guillerman RP, Hay TC et al (2010) Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT. *AJR* 194:238–244
106. Young LR, Brody AS, Inge TH et al (2011) Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders. *Chest* 139:1060–1071
107. Canakis AM, Cutz E, Monson D et al (2002) Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1557–1565
108. Smets K, Dhaene K, Schelstraete P et al (2004) Neonatal pulmonary interstitial glycogen accumulation disorder. *Eur J Pediatr* 163:408–409
109. Deutsch GH, Young LR (2009) Histologic resolution of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Dev Pathol* 12:475–480
110. Lanfranchi M, Allbery SM, Wheelock L et al (2010) Pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Radiol* 40:361–365
111. Castillo M, Vade A, Lim-Dunham JE et al (2010) Pulmonary interstitial glycogenosis in the setting of lung growth abnormality: radiographic and pathologic correlation. *Pediatr Radiol* 40:1562–1565
112. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:475–482.
113. Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics* 2007;119:S166–S174.
114. Ward LM. Osteoporosis due to glucocorticoid use in children with chronic illness. *Horm Res* 2005;64:209–221.
115. Easterbrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin* 1999;39:49–57.
116. Chang WH, Katz BJ, Warner JEA, Vitale AT, Creel D, Digre KB. A novel method for screening the multifocal electroretinogram in patients using hydroxychloroquine. *Retina* 2008;28:1478–1486.
117. Radley-Smith R, Aurora P. Transplantation as a treatment for endstage pulmonary hypertension in childhood. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:117–122.
118. Webber SA, McCurry K, Zeevi A. Heart and lung transplantation in children. *Lancet* 2006;368:53–69.
119. Mallory GB, Spray TL. Paediatric lung transplantation. *Eur Respir J* 2004;24:839–845.
120. Woo MS. An overview of paediatric lung transplantation. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:249–254.
121. Khan MS, Heinle JS, Samayoa AX, Adachi I, Schechter MG, Mallory GB Jr, Morales DLS. Is lung transplantation survival better in infants? Analysis of over 80 infants. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32:44–49.



122. Moreno A, Maestre J, Balcells J, Marhuenda C, Cobos N, Roman A, Soler J, Montferrer N, Lin˜an S, Gartner S, et al. Lung transplantation in young infants with interstitial pneumonia. *Transplant Proc* 2003;35:1951–1953.
123. Faro A, Hamvas A. Lung transplantation for inherited disorders of surfactant metabolism. *NeoReviews* 2008;9:e468–e476. Wegner DJ, Hertzberg T, Heins HB, Elmberger G, MacCoss MJ, Carlson CS, Nogee LM, Cole FS, Hamvas A. A major deletion in the surfactant protein-B gene causing lethal respiratory distress. *Acta Paediatr* 2007;96:516–520.
124. Hamvas A, Nogee LM, Mallory GB Jr, Spray TL, Huddleston CB, August A, Dehner LP, deMello DE, Moxley M, Nelson R, et al. Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *J Pediatr* 1997; 130:231–239.
125. Palomar LM, Nogee LM, Sweet SC, Huddleston CB, Cole FS, Hamvas A. Long-term outcomes after infant lung transplantation for surfactant protein B deficiency related to other causes of respiratory failure. *J Pediatr* 2006;149:548–553.



# ANEXOS







## TABLAS DE RESULTADOS

**Tabla 1**

### Pretermino

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	2	16,7	16,7	16,7
Válidos 2	10	83,3	83,3	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico

**Tabla 2**

### Oxígeno al Nacimiento

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	1	8,3	8,3	8,3
Válidos 2	11	91,7	91,7	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico

**Tabla 3**

### Intubación al Nacimiento

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	2	16,7	16,7	16,7
Válidos 2	10	83,3	83,3	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico



**Tabla 4**

**Malformación cardiaca no compleja compensada**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	4	33,3	33,3	33,3
2	7	58,3	58,3	91,7
Válidos 22	1	8,3	8,3	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico

**Tabla 5**

**Tiempo de síntomas**

Menor de 2 año	Media	N	Des. típ.	Mínimo	Máximo
1	3,75	4	2,500	1	7
2	6,62	8	5,528	1	15
Total	5,67	12	4,812	1	15

Fuente: Expediente Clínico

**Tabla 6**

**Tos**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	11	91,7	91,7	91,7
Válidos 2	1	8,3	8,3	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico



**Tabla 7**

**Disnea**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	10	83,3	83,3	83,3
Válidos 2	2	16,7	16,7	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico

**Tabla 8**

**Crépitos**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	10	83,3	83,3	83,3
Válidos 2	2	16,7	16,7	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico

**Tabla 9**

**Sibilantes**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	7	58,3	58,3	58,3
Válidos 2	5	41,7	41,7	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico



**Tabla 10**

**Hipoxemia**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	11	91,7	91,7	91,7
Válidos 2	1	8,3	8,3	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico

**Tabla 11**

**Hipocratismo Digital**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	1	8,3	8,3	8,3
Válidos 2	11	91,7	91,7	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico

**Tabla 12**

**Retraso del crecimiento**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	5	41,7	41,7	41,7
Válidos 2	7	58,3	58,3	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico



**Tabla 13**

**Hipertensión de la Arteria Pulmonar**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	8	66,7	66,7	66,7
Válidos 2	4	33,3	33,3	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico

**Tabla 14**

**Tomografía Axial Computarizada de Tórax**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	8	66,7	66,7	66,7
Válidos 2	4	33,3	33,3	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico

**Tabla 15**

**Fibrobroncospía**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	4	33,3	33,3	33,3
Válidos 2	8	66,7	66,7	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico



**Tabla 16**

**Lavado broncoalveolar Fibrobroncoscopia**

	FBC		Total
	1	2	
Lavado broncoalveolar 1	2	0	2
Lavado broncoalveolar 2	2	8	10
Total	4	8	12

Fuente: Expediente Clínico

**Tabla 17**

**Biopsia pulmonar**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 1	4	33,3	33,3	33,3
Válidos 2	8	66,7	66,7	100,0
Total	12	100,0	100,0	

Fuente: Expediente Clínico