

## Caso clínico-radiológico para diagnóstico

Alejandro Donoso F.<sup>1</sup>, Pablo Cruces R.<sup>2</sup>, Marcela Linares P.<sup>3</sup>

### HISTORIA CLÍNICA

Recién nacido de sexo masculino, con antecedentes de ser segundo hijo de madre de 21 años, sana. Embarazo cursó con SHE y RCIU, nace a las 41 semanas de gestación, con peso de nacimiento de 2 950 gramos (PEG) y Apgar 9-9.

Desde el primer día de vida presentó polipnea y requerimiento progresivo de oxígeno. En ese momento, se solicitó Radiografía (Rx) de tórax anteroposterior (figura 1). Se conectó a ventilación mecánica convencional al cuarto día de vida presentando una mala evolución. Se inició Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAFO) al noveno día por Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA), no se logró demostrar etiología infecciosa ya sea viral, bacteriana o fúngica. Tinción y cultivos de LBA fueron negativos, HIV negativo. Recibió tratamiento antibiótico de amplio espectro, terapia antiviral y esteroideal, sin lograrse respuesta, no se empleó surfactante exógeno.

Evolucionó grave, sin mejoría significati-

va, no logrando oxigenarse. Se solicitó una nueva Rx de tórax (figura 2) y al séptimo día de evolución y estando en VAFO, se controló además una TAC de tórax; se ilustra un corte a nivel del tercio inferior del tórax (figura 3).

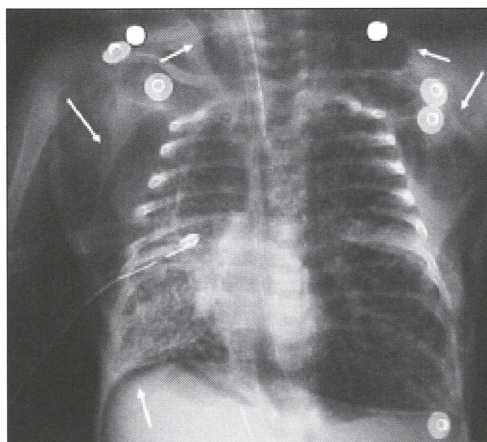


Figura 2.

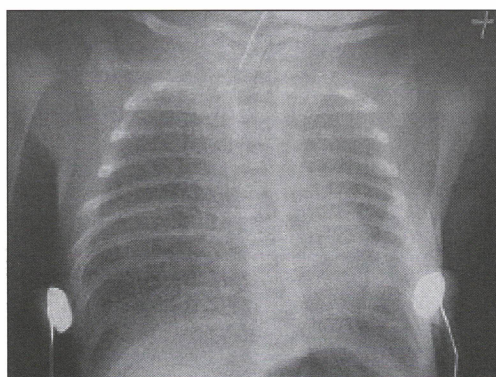


Figura 1.

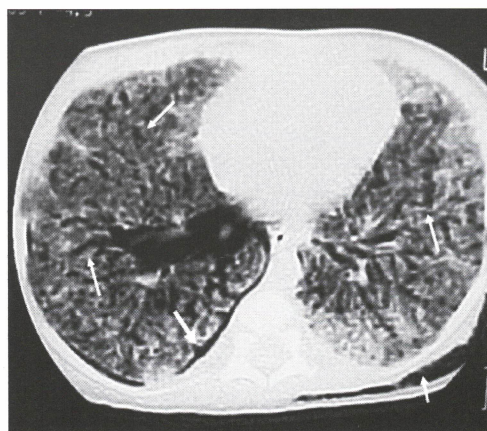


Figura 3.

**¿Cuál es su diagnóstico?, ¿Cuál podría ser la causa de su patología?  
¿Qué complicaciones cree ud. que ocurrieron en este paciente?**

1. Médico. Área de Cuidados Críticos. Unidad de Gestión Clínica del Niño. Hospital Padre Hurtado.
2. Becado Programa de Medicina Intensiva Infantil. Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana-Hospital Padre Hurtado.
3. Médico Broncopulmonar. Unidad de Gestión Clínica del Niño. Hospital Padre Hurtado.

## HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

La figura 1 muestra los pulmones hipoventilados y con sombras nodulares finas difusas en ambos pulmones, que en algunas zonas se acompañan de broncograma aéreo. Este patrón radiológico podría explicarse por una enfermedad de membrana hialina grave o por una bronconeumonía connatal.

La figura 2 muestra extensos signos de barotrauma, caracterizados por:

a) enfisema intersticial, en especial del pulmón izquierdo, el que está aumentado de tamaño en forma secundaria, b) enfisema de las partes blandas de la pared del tórax y del cuello (flechas), c) neumotórax, d) neumomediastino y e) neumoperitoneo (flecha inferior derecha).

La figura 3 muestra extenso enfisema intersticial difuso en ambos pulmones (flechas) con neumotórax a derecha e enfisema subcutáneo a izquierda (flechas cortas).

Considerando la mala evolución clínica y la falta de respuesta al tratamiento, se decide efectuar biopsia pulmonar al vigésimo tercer día de uso de VAFO. Esta se realiza a cielo abierto vía toracotomía derecha, en la cuna y el procedimiento fue efectuado sin complicaciones. El informe de la biopsia señala "extensa fibrosis pulmonar, sin reconocerse estructura pulmonar conservada". Luego de 28 días en VAFO y de acuerdo con los padres se pasa a ventilación mecánica convencional, falleciendo luego de 6 horas. No se efectuó necropsia.

Estudio posterior reveló déficit de proteína B del surfactante. Se ofreció consejo genético a los padres.

## DIAGNÓSTICO

Déficit de proteína B del surfactante.

Síndrome de dificultad respiratoria neonatal grave secundario.

Barotrauma.

## DISCUSIÓN

El surfactante pulmonar es una mezcla compleja de lípidos (90%, predominantemente fosfolípidos), proteínas (10%, proteínas del surfactante A, B, C, D) y menos de un 1% está constituido por carbohidratos<sup>1</sup>. La falta

del surfactante es conocida como la principal causa de Síndrome de distress respiratorio en niños prematuros<sup>2</sup>.

Su principal función es disminuir la tensión superficial de la interfase aire-líquido de la pared alveolar, evitando el colapso de éste y la transudación de fluido hacia el lumen alveolar<sup>3</sup>. Tanto los lípidos como las proteínas del surfactante son sintetizadas, almacenadas (cuerpos lamelares) y secretadas en los neumocitos tipo II. A su vez son catabolizadas y recicladas por el macrófago alveolar y en el neumocito tipo II<sup>4,5</sup>.

Las proteínas del surfactante tienen diversas funciones: estructurales, participan en el metabolismo del surfactante, opsonizan patógenos microbianos y estimulan al macrófago alveolar. Las proteínas específicas son esenciales para la función del surfactante y estas se pueden clasificar en hidrofílicas (proteínas A y D) e hidrofóbicas (proteína B y C), estas últimas aumentan la velocidad a la cual los fosfolípidos del surfactante son adsorbidos en la interfase aire-líquido<sup>6,7</sup>.

El déficit de la proteína B del surfactante (PS-B) es una anomalía genética, poco frecuente, usualmente de carácter autosómico recesivo (mutación única 121ins2 como causa predominante, pero no exclusiva) y de naturaleza letal. Se caracteriza por la inhabilidad para sintetizar cantidades adecuadas, normalmente funcionales de PS-B<sup>8</sup>.

Es 1993 Noguee describe el primer caso de proteinosis alveolar pulmonar congénita por ausencia de proteína B del surfactante, diferenciando así el primer caso de causa genética<sup>9</sup>.

La mayoría de los pacientes afectados son de término y se presentan con una falla respiratoria, sin causa aparente, dentro de las primeras 24 a 48 horas de vida. Los síntomas son los esperados para un niño con falta de surfactante incluyendo taquipnea, retracción e hipoxemia, la cual es grave y progresiva. La radiografía de tórax se asemeja a la de un niño prematuro con Síndrome de distress respiratorio. Puede observarse una mejoría transitoria con la administración de surfactante<sup>10</sup>, pero la respuesta al tratamiento médico convencional es nula. Generalmente, hay antecedente de hermanos afectado (muertes no aclaradas). La supervivencia de estos niños es de 3 meses, ocasionalmente prolongándose con soporte intensivo<sup>11</sup>.

El diagnóstico es mediante la determinación del contenido de proteínas de surfactante en el fluido obtenido a través de lavado bronquioalveolar, análisis genómico del DNA en búsqueda de la mutación, microscopía electrónica y tinción inmunohistoquímica para proteínas del surfactante en una muestra de tejido disponible. También puede ser diagnosticada prenatalmente<sup>11</sup>.

Los hallazgos histopatológicos primarios son los de un daño pulmonar inespecífico, incluyendo hiperplasia celular alveolar, engrosamiento del intersticio y fibrosis. A veces se puede presentar como una proteinosis alveolar, esto es la acumulación de un material lipoproteínico dentro de los espacios aéreos distales. Este acúmulo es de carácter eosinofílico con tinción de PAS positiva, con macrófagos espumosos y células alveolares descamadas. Es muy variable de un paciente a otro la cantidad de material proteináceo observado. Se debe también enfatizar que los hallazgos de proteinosis alveolar no son específicos para el déficit de PS-B, inclusive en neonatos<sup>11</sup>.

El diagnóstico diferencial clínico más habitual es con la displasia alveolo capilar y la linfangectasia pulmonar congénita.

Aunque, los pacientes con déficit de PS-B son habitualmente de término, no existen razones para que no se presente en niños prematuros, es así entonces posible que algunos pretérminos con Distress respiratorio no respondedores a la terapia con surfactante puedan ser deficitarios de PS-B<sup>11</sup>.

Existen mutaciones que ocasionan función parcial de la PS-B, lo que ha sido asociado con enfermedad pulmonar intersticial crónica en lactantes.

El tratamiento es básicamente de soporte, los ensayos terapéuticos con preparados de PS-B para uso aerolizado o administración intratraqueal no han sido del todo exitosos, múltiples dosis de surfactante exógeno no han alterado el pronóstico en niños con diagnóstico antenatal y tratamiento

al momento del nacimiento. La única opción terapéutica actualmente disponible es el trasplante de pulmón<sup>12</sup> y las esperanzas están puestas en la terapia génica<sup>6,8</sup>. Debe efectuarse consejo genético a los padres para el riesgo de recurrencia en futuros embarazos.

## REFERENCIAS

- 1.- *Griese M*: Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art. *Eur Respir J* 1999 ;13: 1455-76.
- 2.- *Farrel P, Avery M*: Hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 657-88.
- 3.- *Pattle RE*: Properties, function and origin of the alveolar lining layer. *Nature* 1955; 175: 1125-6.
- 4.- *Whitsett JA, Weaver TE*: Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 2141-8.
- 5.- *Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K*: Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2527-39.
- 6.- *Hallman M*: Lung surfactant, respiratory failure, and genes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1278-80.
- 7.- *Poynter SE, LeVine AM*: Surfactant biology and clinical application. *Crit Care Clin* 2003; 19: 459-72.
- 8.- *Williams GD, Christodoulou J, Stack J, et al*: Surfactant protein B deficiency: clinical, histological and molecular evaluation. *J Paediatr Child Health*. 1999; 35: 214-20.
- 9.- *Nogee LM, deMello DE, Dehner LP, Colten HR*: Deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 406-10.
- 10.- *Herting E, Schiffmann H, Roth C, Johansson J*: Surfactant lavage demonstrates protein fibrils in a neonate with congenital surfactant protein b deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1292-4.
- 11.- *Nogee LM*: Surfactant Protein-B Deficiency. *Chest* 1997; 111: 129S-135S.
- 12.- *Hamvas A, Nogee LM, Mallory GB Jr, et al*: Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *J Pediatr* 1997; 30: 231-9.