



Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia: un trastorno poco reconocido. Reporte de un caso

Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy: an underrecognized disorder. Case report

Aketzalli Piedragil-Segura,*† Juana Hernández-Ruiz†

*Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México;

†Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México, México.

RESUMEN. La hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia es una forma de enfermedad pulmonar intersticial y difusa infantil. Presentamos el caso clínico de un lactante masculino que inició sus síntomas a los tres meses de edad caracterizado por pobre ganancia ponderal, taquipnea y sibilancias con antecedente de una hospitalización con diagnóstico de bronquiolitis, sin presentar mejoría clínica a pesar de tratamiento con glucocorticoides sistémicos y broncodilatadores. Se inició abordaje de estudio con tomografía de tórax que evidenció vidrio deslustrado que afecta principalmente segmento 3 de pulmón derecho, así como lóbulo medio y región lingular, concluyendo diagnóstico de hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia con base a la clínica y los hallazgos tomográficos. La enfermedad pulmonar intersticial en lactantes es poco reconocida, ya que sus síntomas suelen confundirse fácilmente con otras patologías pulmonares agudas. Por lo tanto, es fundamental mantener un alto índice de sospecha para poder realizar diagnósticos oportunos.

Palabras clave: hiperplasia de células neuroendocrinas, enfermedad pulmonar intersticial infantil, taquipnea.

Abreviaturas:

- chILD = enfermedad pulmonar intersticial infantil (*childhood interstitial lung disease*)
chILDRN = Red de Investigación de Enfermedades Pulmonares Intersticiales y Difusas Infantiles (*Children's Interstitial and Diffuse Lung Disease Research Network*)
NEHI = hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia (*neuroendocrine cell hyperplasia of infancy*)

ABSTRACT. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy is a type of interstitial and diffuse lung disease in children. We present the clinical case of a male infant, who began showing symptoms at three months of age characterized by poor weight gain, tachypnea and wheezing; history of a hospitalization with diagnosis of bronchiolitis, but did not show clinical improvement despite treatment with systemic glucocorticoids and bronchodilators. A study approach was initiated with chest tomography, revealing ground-glass opacities primarily affecting segment 3 of the right lung, as well as the middle lobe and lingular region, concluding diagnosis of childhood neuroendocrine cell hyperplasia based on the clinical and tomographic findings. Interstitial lung disease in infants is often underrecognized, as its symptoms can easily be mistaken for other acute lung pathologies. Therefore, it is important to maintain a high index of suspicion to enable timely diagnosis.

Keywords: neuroendocrine cell hyperplasia, childhood interstitial lung disease, tachypnea.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia (NEHI), anteriormente conocida como taquipnea persistente de la infancia, es un tipo de enfermedad pulmonar intersticial infantil (chILD). Esta condición se caracteriza por presentar signos clínicos y hallazgos tomográficos

Correspondencia:

Dra. Juana Hernández-Ruiz

Neumóloga pediatra, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Ciudad de México.

Correo electrónico: draruiz08@gmail.com

Recibido: 25-VII-2024; aceptado: 23-X-2024.

Citar como: Piedragil-Segura A, Hernández-Ruiz J. Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia: un trastorno poco reconocido. Reporte de un caso. *Neumol Cir Torax.* 2024; 83 (2):166-170. <https://dx.doi.org/10.35366/119286>

Artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



específicos. La chILD se refiere a un trastorno que afecta el intersticio pulmonar y las vías aéreas distales, resultando en un intercambio de gases anormal. Estas patologías son difíciles de diagnosticar; y los niños que padecen chILD suelen manifestar taquipnea, hipoxia y crepitantes respiratorios.¹⁻³

El esquema de clasificación propuesto por la Red de Investigación de Enfermedades Pulmonares Intersticiales y Difusas Infantiles (chILD RN) se organiza en dos categorías: «Enfermedades pulmonares intersticiales específicas de los lactantes» y «Enfermedades pulmonares intersticiales no específicas de los lactantes» (Tabla 1).^{1,3,4}

Tabla 1: Clasificación de enfermedad pulmonar intersticial infantil.

Enfermedades pulmonares intersticiales, específicas de los lactantes	Enfermedades pulmonares intersticiales, no específicas de los lactantes
A. Trastornos difusos del desarrollo	A. Enfermedad del huésped normal
<ol style="list-style-type: none"> 1. Discinesia acinar 2. Displasia alveolar congénita 3. Displasia alveolocapilar con mala alineación de las venas pulmonares 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Procesos infecciosos y posinfecciosos 2. Trastornos relacionados con agentes ambientales: <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por hipersensibilidad • Inhalación de tóxicos 3. Síndromes de aspiración 4. Neumonía eosinofílica
B. Anomalías del crecimiento	B. Enfermedades sistémicas con participación pulmonar
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoplasia pulmonar 2. Enfermedad pulmonar crónica neonatal: <ul style="list-style-type: none"> • Displasia broncopulmonar • Enfermedad pulmonar crónica adquirida en recién nacido de término 3. Cambios estructurales pulmonares relacionados con anomalías cromosómicas: <ul style="list-style-type: none"> • Trisomía 2 • Otros 4. Asociados con cardiopatías congénitas en niños cromosómicamente normales 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico 2. Enfermedades de depósito 3. Sarcoidosis 4. Histiocitosis de células de Langerhans 5. Infiltrados neoplásicos
C. Condiciones específicas de etiología indefinida	C. Enfermedades del huésped inmunocomprometido
<ol style="list-style-type: none"> 1. Glucogenosis intersticial pulmonar 2. Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infecciones oportunistas 2. Relacionados con la intervención terapéutica 3. Relacionados con trasplante y rechazo 4. Daño alveolar difuso de etiología desconocida
D. Enfermedad por defectos de la función del surfactante	D. Enfermedades que simulan enfermedades intersticiales
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mutaciones de la proteína B del surfactante: patrón histológico dominante, proteinosis alveolar pulmonar y variantes 2. Mutaciones de la proteína C del surfactante: patrón histológico dominante, neumonitis crónica de la infancia; también neumonía intersticial descamativa e inespecífica 3. Mutaciones ABCA3: patrón histológico dominante, proteinosis alveolar pulmonar y variantes. También neumonitis crónica de la infancia, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial inespecífica 4. Histología compatible con defectos del surfactante, pero sin etiología genética reconocida: <ul style="list-style-type: none"> • Proteinosis pulmonar alveolar • Neumonitis crónica de la infancia • Neumonitis intersticial descamativa • Neumonía intersticial inespecífica 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vasculopatía hipertensiva arterial 2. Vasculopatía congestiva incluyendo la enfermedad venooclusiva 3. Cambios congestivos relacionados con disfunción cardíaca 4. Trastornos linfáticos

Los datos epidemiológicos de la hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia son limitados y se desconocen la incidencia y prevalencia exactas de esta enfermedad. Sin embargo, se considera una condición rara, probablemente debido al bajo reconocimiento de los pacientes con NEHI. La chILDRN estableció un registro prospectivo que incluyó la participación de 25 centros en los Estados Unidos, con un total de 683 pacientes diagnosticados con diversas enfermedades pulmonares infantiles. De éstos, 155 (23%) fueron diagnosticados con NEHI.⁵ En el Hospital Infantil Vanderbilt, se revisaron retrospectivamente 93 casos de chILD entre 1994 y 2011, identificando ocho casos de NEHI, incluidos cinco que no habían sido reconocidos previamente antes de esta revisión.⁶

Deterding y colaboradores llevaron a cabo una revisión retrospectiva de casos clínicos, que incluyó a 15 niños con signos y síntomas de chILD sin una etiología identificada. El análisis morfométrico sugirió que estos niños podrían constituir un grupo distinto de pacientes pediátricos, caracterizados por la ausencia de enfermedades pulmonares conocidas, junto con signos y síntomas clínicos de chILD e hiperplasia de células neuroendocrinas idiopáticas de la infancia. Clínicamente, la edad media de aparición de los síntomas fue de 3.8 meses (rango de 0 a 11 meses). Tras un seguimiento promedio de cinco años, no se reportaron muertes y los pacientes mostraron mejoría.²

La causa de la NEHI es desconocida; sin embargo, estudios clínicos han sugerido una posible influencia genética, ya que se han observado patrones familiares en algunos casos y la presencia de una mutación heterocigótica en el gen NKX2-1.⁷

Se describe un caso clínico de NEHI enfocándose en la presentación clínica, el proceso diagnóstico y la importancia de la sospecha temprana para un diagnóstico oportuno.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de paciente lactante masculino de un año ocho meses, nacido a término con un peso de 3,200 g y talla de 51 cm. En sus antecedentes heredofamiliares destaca una hermana con diagnóstico de asma. Entre sus antecedentes personales patológicos se encuentra una evaluación a los tres meses de edad por médico pediatra debido a pobre ganancia de peso, taquipnea y sibilancias, manejado con salbutamol aerosol 100 µg cada ocho horas, con mejoría parcial; a los cuatro meses de edad fue nuevamente valorado por un cuadro caracterizado por sibilancias y ausencia de ganancia ponderal, sin modificaciones en el tratamiento ni establecimiento de un diagnóstico definitivo. Hospitalizado a los cinco meses de edad con diagnóstico de bronquiolitis sin toma de panel respiratorio con radiografía de tórax normal, recibió tratamiento hospitalario con metilprednisolona 2 mg/kg/día, salbutamol inhalado

0.15 mg/kg/día cada ocho horas y oxígeno suplementario un litro por minuto, egresado con tratamiento a base de salbutamol con bromuro de ipratropio aerosol 200 µg/40 µg cada ocho horas y fluticasona aerosol 100 µg cada 12 horas con uso de aerocámara.

Ante la recurrencia de eventos respiratorios, el paciente fue valorado por el área de Neumología Pediátrica sin que se concluyera un diagnóstico definitivo, recibió tratamiento con fluticasona 100 µg cada 12 horas. A pesar de esto no mostró mejoría clínica, persistiendo con pobre ganancia ponderoestatural, hipoxemia y taquipnea; nuevamente fue valorado por Neumología Pediátrica, sospechando enfermedad pulmonar intersticial del lactante, por lo que se realizó una tomografía de tórax que evidenció vidrio despulido que afecta principalmente segmento 3 de pulmón derecho, así como lóbulo medio y región lingular, asociado a datos de atrapamiento aéreo. El paciente fue valorado por Cardiología Pediátrica, que diagnosticó hipertensión pulmonar y descartó defectos estructurales. Ante estos hallazgos se decidió iniciar manejo con oxígeno suplementario continuo a un litro por minuto, budesonida/formoterol aerosol 80 µg/4.5 µg dos disparos cada 12 horas, prednisolona 1 mg/kg/día, salbutamol y bromuro de ipratropio aerosol 200 µg/40 µg cada seis horas, sildenafil 1.5 mg/kg/día y azitromicina 8 mg/kg/dosis en días alternos. Sin embargo, pese al tratamiento, el paciente persistía con taquipnea, sibilancias e hipoxemia, por lo que fue referido a nuestro Centro Médico Nacional 20 de Noviembre para complementación diagnóstica. Fue valorado por el Servicio de Neumología Pediátrica al año dos meses de edad corroborándose la presencia de hipoxemia de hasta 79%, taquicardia y taquipnea al retiro de oxígeno suplementario, en la exploración física con presencia de *pectus excavatum* y estertores en velcro generalizados. Se inició el abordaje para descartar patologías más frecuentes como fibrosis quística mediante determinación de cloro en sudor, cuyos resultados fueron negativos (7 y 0 mmol/L), así como inmunodeficiencias con perfil de inmunoglobulinas dentro de la normalidad. Ante la alta sospecha de enfermedad pulmonar intersticial del lactante, se realizó tomografía de tórax (*Figura 1*), que mostró datos de atrapamiento aéreo y vidrio despulido en el lóbulo medio y la región lingular. El ecocardiograma evidenció hipoplasia leve de la aorta transversa, presión sistólica pulmonar 34 mmHg, presión media pulmonar 23 mmHg. Con base en los datos clínicos, cumpliendo nueve puntos de la *NEHI Clinical Score*,³ hallazgos tomográficos de alas de mariposa y la pobre respuesta a tratamiento con esteroides sistémicos, se concluye diagnóstico de hiperplasia de células neuroendocrinas.

Dentro de su manejo, se iniciaron esteroides inhalados a dosis medias y una reducción paulatina de los esteroides sistémicos hasta su suspensión completa, así como el uso continuo de oxígeno suplementario a dos litros por minuto.

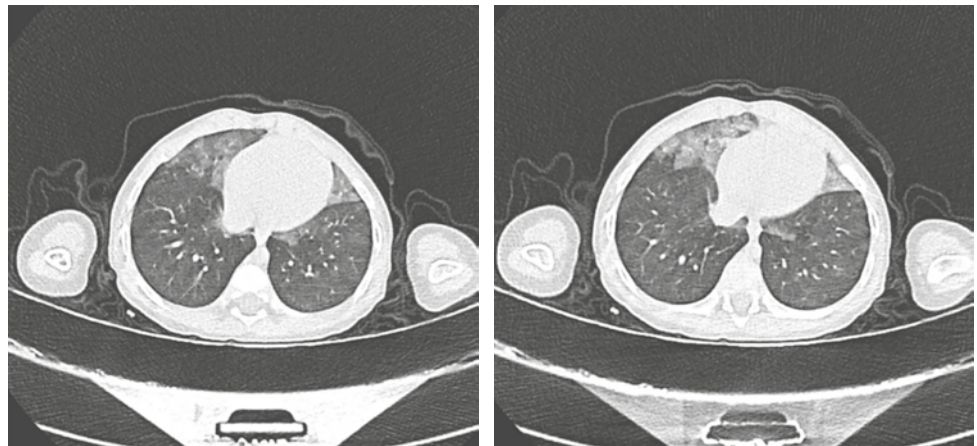


Figura 1:

Tomografía computarizada simple de tórax: vidrio despulido en lóbulo medio y región lingular.

En las consultas de seguimiento, se logró suspensión diurna de oxígeno suplementario, manteniendo saturaciones de 94-95%. Durante el sueño, se mantuvo el uso de oxígeno suplementario por puntas nasales a 0.25 litros por minuto con oximetrías de pulso de 94-96%. Se observó una disminución de eventos de disnea, y no se han presentado nuevos episodios de sibilancias que requieran ingreso hospitalario.

DISCUSIÓN

La chILD se manifiesta con síntomas como taquipnea, crepitantes, hipoxemia y/o infiltrados difusos, los cuales deben alertar la búsqueda de trastornos pulmonares intersticiales más específicos. La chILD es difícil de definir debido a la diversidad de enfermedades que engloba, formando un grupo amplio y heterogéneo, mayormente conformado por trastornos raros. Estos trastornos están asociados con una considerable morbilidad y mortalidad, presentando desafíos significativos tanto en su diagnóstico como en su tratamiento.⁸ La Sociedad Torácica Americana sugiere que, después de descartar enfermedades comunes que pueden causar enfermedad pulmonar difusa (fibrosis quística, reflujo gastroesofágico y la aspiración recurrente, anomalías estructurales de las vías respiratorias, infección pulmonar, enfermedad cardíaca congénita, inmunodeficiencia congénita o adquirida, discinesia ciliar primaria), se considere que un paciente tiene «síndrome de chILD» si presenta al menos tres de los cuatro criterios siguientes:¹

1. Síntomas respiratorios (tos, dificultad para respirar o intolerancia al ejercicio).¹
2. Signos respiratorios (taquipnea en reposo, estertores a la auscultación, tiraje, acropaquias, retraso en el crecimiento o insuficiencia respiratoria).¹
3. Hipoxemia.¹

4. Anomalías difusas en una radiografía de tórax o una tomografía computarizada de tórax.¹

Para los pacientes con síndrome de chILD se recomienda realizar una serie de pruebas diagnósticas para determinar con precisión el diagnóstico del niño. Respecto a la NEHI, un trastorno poco reconocido, es crucial considerar el *Clinical Score*, que ayuda a identificar pacientes con características clínicas compatibles con NEHI. Este score consta de 10 elementos: 1) inicio de los síntomas antes de los 12 meses de edad, 2) retraso del crecimiento, 3) ausencia de acropaquias, 4) ausencia de tos en estado de bienestar, 5) ausencia de sibilancias en estado de bienestar, 6) pared torácica anormal (tórax en tonel o *pectus excavatum*), 7) crepitantes, 8) hipoxemia, 9) taquipnea y 10) retracciones. Cada elemento presente suma 1 punto, y la puntuación total es la suma de estos valores, con un máximo de 10 puntos. Una puntuación de 7 o más se considera indicativa de NEHI.³

Las pruebas de función pulmonar en niños revelan diversos grados de obstrucción del flujo de aire. Los hallazgos típicos en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) incluyen opacidades en vidrio deslustrado, principalmente en el lóbulo medio, la língula y/o áreas parahiliares, junto con atrapamiento aéreo que muestra un patrón en mosaico. El diagnóstico de NEHI puede establecerse clínicamente mediante TACAR dentro de un contexto clínico apropiado. En ocasiones puede ser necesaria una biopsia pulmonar, donde los hallazgos histopatológicos de NEHI muestran un aumento en el porcentaje de células neuroendocrinas en las vías respiratorias, que se pueden identificar mejor mediante inmunotinción con bombesina.^{3,9}

Los niños con NEHI tratados con broncodilatadores y glucocorticoides no han experimentado mejoría de sus síntomas, a diferencia de aquellos que podrían tener asma. Dervaux y colaboradores, en un estudio con una cohorte de 54 pacientes para analizar su evolución a largo plazo,

reportaron que los corticosteroides fueron ampliamente prescritos al momento del diagnóstico, pero no se observó mejoría respiratoria o nutricional evidente durante el seguimiento. Sus resultados indican que NEHI muestra una mejora globalmente positiva, aunque desigual, con el tiempo.^{2,10}

En el caso particular de nuestro paciente, presentó los datos clínicos para sospechar de NEHI apoyado ante los hallazgos tomográficos principales encontrados y nula respuesta a esteroides sistémicos, cursando con mejoría clínica con el transcurso del tiempo y únicamente con tratamiento de soporte.

CONCLUSIONES

La NEHI es una enfermedad con incidencia y prevalencias aún desconocida, categorizada como una enfermedad rara; sin embargo, esto podría estar subestimado debido al bajo nivel de reconocimiento de la enfermedad. El diagnóstico de NEHI se fundamenta en los hallazgos clínicos y tomográficos, resaltando la importancia de definir características clínicas específicas que ayuden a los médicos en su identificación. Esto no sólo facilitaría un diagnóstico más preciso, sino que también abriría nuevas áreas para investigaciones futuras, buscando mejorar la comprensión y el manejo de esta condición poco reconocida y potencialmente subdiagnosticada.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, *et al.* An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):376-394. doi: 10.1164/rccm.201305-0923st.
2. Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(2):157-165. doi: 10.1002/ppul.20243.
3. Liptzin DR, Pickett K, Brinton JT, Agarwal A, Fishman MP, Casey A, *et al.* Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. Clinical score and comorbidities. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(6):724-728. doi: 10.1513/annalsats.201908-617oc.
4. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, *et al.* Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1120-1128. doi: 10.1164/rccm.200703-393oc.
5. Nevel RJ, Deutsch GH, Craven D, Deterding R, Fishman MP, Wambach JA, *et al.* The US national registry for childhood interstitial and diffuse lung disease: report of study design and initial enrollment cohort. *Pediatr Pulmonol.* 2024;59(9):2236-2246. doi: 10.1002/ppul.26568.
6. Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE, Fazili MF, Austin ED, Brown RF, *et al.* Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis. *Pediatrics.* 2013;132(4):684-691. doi: 10.1542/peds.2013-1780.
7. Nevel RJ, Garnett ET, Worrell JA, Morton RL, Noguee LM, Blackwell TS, *et al.* Persistent lung disease in adults with NKX2.1 Mutation and familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(8):1299-1304. doi: 10.1513/annalsats.201603-155bc.
8. Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(5):369-378. doi: 10.1002/ppul.20114.
9. Brody AS, Guillerman RP, Hay TC, Wagner BD, Young LR, Deutsch GH, *et al.* Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(1):238-244. doi: 10.2214/ajr.09.3385.
10. Dervaux M, Thumerelle C, Fabre C, Abou-Taam R, Bihouee T, Brouard J, *et al.* Long-term evolution of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: the FRENCHI findings. *Eur J Pediatr.* 2023;182(2):949-956. doi: 10.1007/s00431-022-04734-y.