

ADOLESCENTE CON CUADROS RESPIRATORIOS RECURRENTES

Dres. J. Rosa*, M. Dicembrino, C. Barrías***, B. Lucero**, N. Veliz*, M. Lisdero*, M. Ferrari*, C. Castaños**. Editor: Dr. Gustavo Pereira**

CASO CLINICO

Adolescente de 14 años de edad, de sexo femenino, oriunda de la provincia de Misiones, derivada a nuestra institución para revaloración diagnóstica y terapéutica de su enfermedad pulmonar crónica (EPC) difusa.

Antecedentes de enfermedad actual

En seguimiento por neumonólogo de cabecera en su ciudad de origen, quien le realizó tomografías de tórax a los 12 y 13 años de edad con infiltrados pulmonares bilaterales con patrón miliar y bronquiectasias aisladas. Refiere broncorrea matinal habitual, pero no dolor abdominal ni diarrea.

Antecedentes personales

Es la segunda hija de una pareja no consanguínea que nació a las 41 semanas de EG con 4150 g. Estuvo internada en Neonatología por síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial (SALAM) y neumonía intrahospitalaria (NIH), permaneciendo 13 días en ARM. Presentó múltiples intercurencias respiratorias, generalmente de manejo ambulatorio con broncodilatadores y corticoides; a los 4 meses

de edad fue internada en Cuidados Intensivos por neumonía bilateral, necesitando 7 días de ARM.

Antecedentes familiares

Su padre tiene 60 años, con cardiomegalia de etiología incierta, es fumador e hipertenso. Su madre tiene 37 años, es sana, refiere 2 abortos espontáneos. Tiene una hermana de 17 años sana y un hermano de 11 con bronquiectasias. Viven en casa de material con agua potable, electricidad y calefacción a gas. Desde el año 2007 hasta el 2009 vivieron en una zona fabril (papeleras) porque el padre trabajó como operario de maquinarias.

Examen físico

Ingresa a la sala de Cuidados Intermedio y Moderados en buen estado general, febril, hemodinámicamente compensada, eutrófica con hábito longilíneo constitucional. Se constatan abundantes secreciones respiratorias amarillento-verdosas.

Peso: 49 kg (p 25-50), talla 1.60 m (p 50-75), IMC 19.

FC 96 x minuto, TA 110 /65 mm Hg, FR 18 x minuto, saturometría con aire ambiental 99%, temperatura axilar 38.2°C.

Facies compuesta, sin exantema y cicatriz de BCG deltoidea izquierda. Fauces sin particularidades, otoscopia normal, cuello sin adenomegalias. Sin dificultad respiratoria, ni requerimiento de oxígeno,

* Clínica Pediátrica CIM 73.

** Servicio de Neumonología.

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

*** Neumonología.

Hospital Pediátrico F. Barreyro. Posadas, Misiones.

como así tampoco estigmas de insuficiencia respiratoria crónica. Regular entrada de aire a la auscultación, roncus y rales crepitantes y subcrepitantes bilaterales, a predominio de las bases pulmonares. Abdomen sin visceromegalias.

■ **¿Cuál es su diagnóstico presuntivo y qué estudios realizaría en este momento?**

Hasta aquí se trata de una adolescente de buen desarrollo pondo-estatural, de hábito longilíneo, derivada para diagnóstico de una EPC, sin estigmas de cronicidad ni requerimiento de oxígeno suplementario. Al momento de la consulta se presentó con fiebre y abundantes secreciones bronquiales amarillentas-verdosas en buen estado general. Entre sus antecedentes personales podemos mencionar un SALAM y una NIH durante el período neonatal, con requerimiento de ARM, y frecuentes cuadros respiratorios tratados con broncodilatadores y corticoides, necesitando en uno de ellos ingresar nuevamente a ARM. Presenta broncorrea matinal habitual. Entre los antecedentes familiares cabe destacar que su hermano menor tiene bronquiectasias.

Entre los exámenes complementarios al ingreso: Hemoglobina 13.8 g/dl, hematocrito 41.4%, VCM 79 fl, leucocitos 16000 por mm³ (NS 64, E 1, L 29, M 6), plaquetas 210000 por mm³, ESD 16 mm/h. También se obtuvo una radiografía de tórax con infiltrado intersticial y patrón micronodulillar difuso en campos medios y ambas bases (ver Figura 1).



Figura 1: Radiografía de tórax frente al ingreso.

En conclusión, estamos frente a un evento agudo infeccioso en una paciente con una enfermedad crónica.

Desde el aspecto infectológico, la primera pre-

gunta que surge es si estamos frente a un huésped normal o presenta algún tipo de inmunocompromiso. El hemograma muestra una discreta leucocitosis con neutrofilia y 4600 linfocitos aproximadamente, solicitando entonces serología para HIV, que fue negativa.

Al día siguiente de ingreso, se obtuvieron un aspirado nasofaríngeo de secreciones para estudio virológico y muestras de esputo para búsqueda de gérmenes comunes. Luego de estos exámenes, la paciente comenzó a recibir medicación antibiótica endovenosa en forma empírica para tratar el cuadro agudo, e intensa kinesioterapia para el drenaje de las secreciones bronquiales.

■ **¿Cómo continúa el plan de estudios?**

El plan de estudios tiene dos aspectos. El primero es objetivar el compromiso de todo el aparato respiratorio desde las imágenes y lo funcional; el segundo está relacionado con el hallazgo de la causa del mismo.

Desde el primer aspecto, las tomografías computadas de alta resolución de senos paranasales y pulmones mostraron engrosamiento del intersticio peribronquial, opacidades lobulillares subpleurales y múltiples nodulillos en ambos campos pulmonares, predominando en los lóbulos inferiores, adoptando el aspecto de "árbol en brote" (ver Figuras 2, 3 y 4).



Figura 2: TAC de tórax (corte axial).

Inicialmente, el examen funcional respiratorio de la paciente mostraba una incapacidad ventilatoria obstructiva leve, que se normalizó después del tratamiento antibiótico y una intensa kinesioterapia (VEF1 84%).

Completando la evaluación del impacto del compromiso respiratorio, el ECG y un ecocardiograma no evidenciaron signos de cor pulmonare.



Figura 3: TAC de tórax (corte sagital).

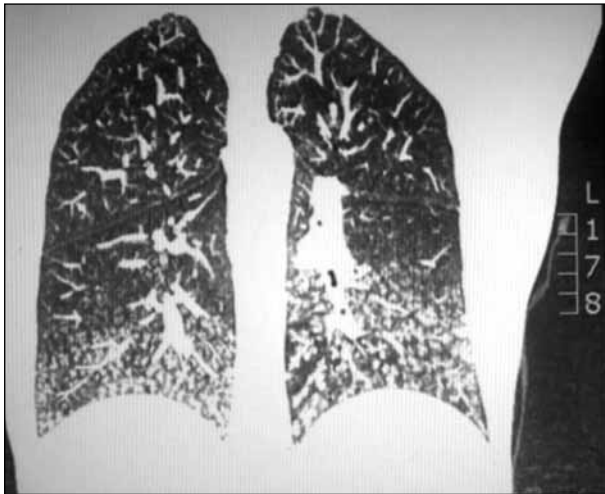


Figura 4: TAC de tórax (corte coronal).

Desde el aspecto etiológico y pensando en TBC, se realizó una exhaustiva anamnesis sobre la paciente y los convivientes. La PPD 2 UT midió 0 mm y no se hallaron BAAR en el examen directo ni en los cultivos de 3 muestras de esputo. La radiografía de tórax del familiar acompañante fue normal.

También se hizo un lavado broncoalveolar (BAL), enviando muestras para gérmenes comunes, micobacterias y micosis profundas, orientados según la epidemiología del lugar de residencia (histoplasmosis y paracoccidioidomicosis), que resultaron negativos. La búsqueda del origen micótico se completó con el dosaje sérico de galactomanano, que también resultó negativo. El estudio citológico del material no mostró células atípicas, como así tampoco acción citopática viral.

Considerando el diagnóstico de fibrosis quística, se hicieron dos test del sudor y el estudio ampliado de las mutaciones, permitiendo descartarla.

Considerando a la EPC como marcadora de una inmunodeficiencia primaria, la valoración inmunológica inicial fue completada con poblaciones linfocitarias normales e hipergammaglobulinemia policlonal, interpretada en el contexto de la exacerbación respiratoria.

Finalmente, se logra el diagnóstico de la paciente a partir del cepillado nasal de una muestra del epitelio, donde se estudia la frecuencia de batido ciliar por video digital de alta velocidad al microscopio óptico y posterior estudio de la ultra-estructura ciliar al microscopio electrónico.

DISQUINESIA CILIAR PRIMARIA

La disquinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad infrecuente autosómica recesiva, caracterizada por enfermedad rinosinusal, ótica y respiratoria crónica, infertilidad masculina y situs inversus en la mitad de los casos. Desde el aspecto respiratorio, la disfunción del clearance mucociliar se da bien porque los cilios respiratorios son inmóviles (síndrome de inmotilidad ciliar), el movimiento de ellos es disquinético e ineficaz (DCP) o directamente no hay cilios (aplasia ciliar). Su comienzo es temprano pero tiene escaso compromiso funcional y estructural en la niñez. En los últimos años, grandes avances científicos evidenciaron más de 30 mutaciones genéticas en esta patología, siendo la más conocida de ellas la que altera los brazos de la dineína, sin correlación demostrada entre las mutaciones genéticas y los fenotipos clínicos¹.

Debemos recordar que en el epitelio pseudoestratificado respiratorio encontramos células ciliadas, calciformes y, en la submucosa, glándulas mucosas. Cada célula ciliada madura tiene entre 100 y 200 cilios anclados en la superficie superior de su citoesqueleto que baten en la misma dirección. Los cilios normales están compuestos por unas 250 proteínas organizadas en torno a un axonema formado por un conjunto de microtúbulos longitudinales que se extienden desde el citoplasma hasta el extremo final del cilio. La tubulina alfa y beta es su proteína principal y se organiza en forma de dobletes a lo largo de la estructura ciliar. La anatomía de la ultraestructura normal del cilio está compuesta por un par central de microtúbulos rodeados por una vaina y nueve dobletes de microtúbulos externos formando la estructura "9 + 2" característica. Asociados a los microtúbulos se encuentran los complejos de dineína, visualizados como brazos externos e internos de los dobletes periféricos. Otras proteínas de la estructura ciliar son los puentes de nexina que sostienen los dobletes periféricos entre sí y los brazos radiales que unen el par central con los pares periféricos. Los microtúbulos y sus proteínas asociadas están anclados en el citoplasma apical de la célula por un complejo macroestructural compuesto por nueve tripletes de microtúbulos. Cada una de estas estructuras tiene una función en la generación de la ola de batido ciliar. Así los brazos externos de dineína generan la fuerza para deslizar el microtúbulo periférico, los internos ayudan a que el axonema se doble, los puentes de nexina y brazos radiales mantienen la estructura del cilio durante el batido y el par central permite que el movimiento del batido sea en un mismo plano².

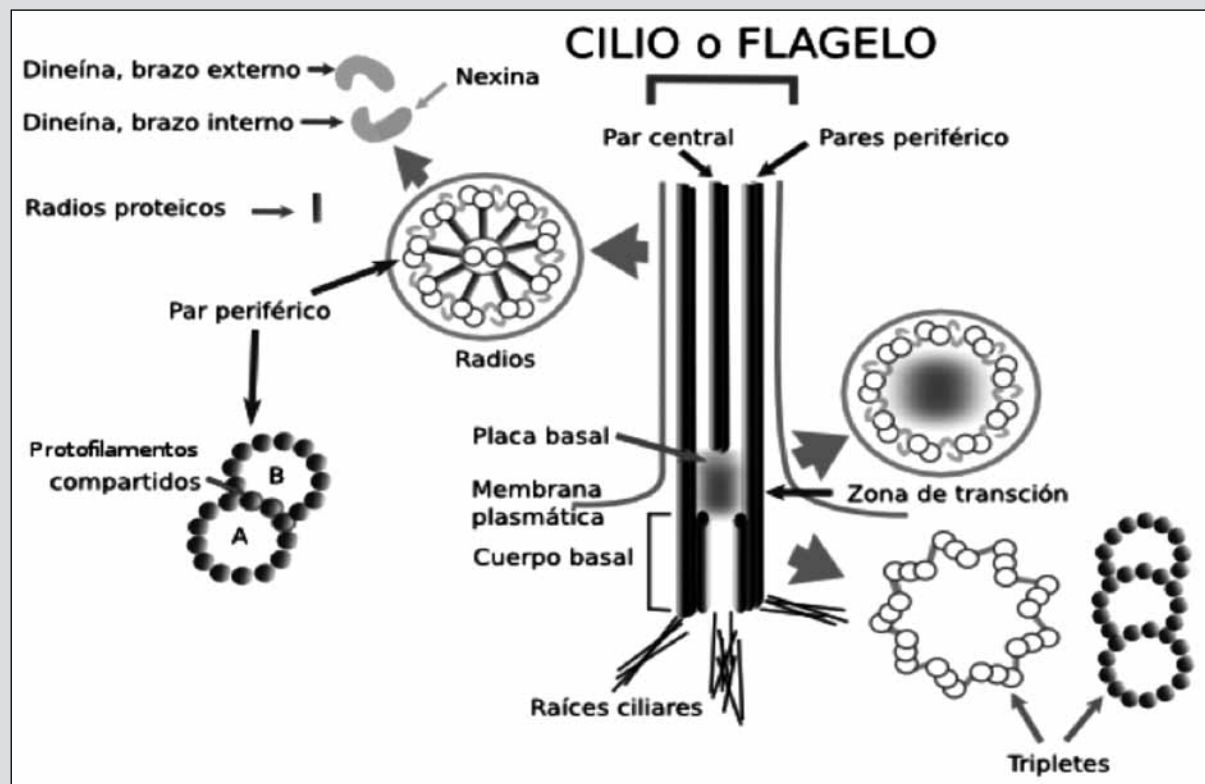


Figura 5: Estructura de los cilios de la célula ciliada de la mucosa respiratoria.

En Europa, la prevalencia estimada de DCP es de 1:12 000 habitantes (rango entre 1:4000 - 1:40000), estimándose en Argentina la presencia de unos 3000 casos. En niños con infecciones respiratorias recurrentes se estima una prevalencia del 10% y en aquellos con bronquiectasias del 13%, pero asciende hasta el 30% cuando fueron descartadas fibrosis quística, inmunodeficiencias y síndrome aspirativo crónico. La edad media de los pacientes al diagnóstico es 5,3 años³.



Figura 6: Fotografía electrónica de un cilio normal.

Las manifestaciones clínicas varían según la edad de presentación. La clínica en los neonatos va desde rinitis persistente y taquipnea leve, que suele pasar desapercibida para los padres y los médicos, hasta un síndrome de distrés respiratorio que requiere de ARM durante mucho tiempo. En los niños el síntoma cardinal es la tos crónica productiva, que no tiene relación con los cambios climáticos ni mejora sustancialmente con los tratamientos habituales. También se puede manifestar como otitis media recurrente y sinusitis crónica.

Alrededor de la mitad de los pacientes tiene situs inversus, condición que sumada a sinusitis crónica y bronquiectasias es conocida como síndrome de Kartagener, quien la describió en 1933. Los adultos suman a estos hallazgos la infertilidad, sobre todo la masculina, donde el recuento de espermatozoides es normal pero son inmóviles^{1,4}.

Es fundamental sospechar este diagnóstico en forma temprana antes que se instalen daños irreversibles y para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. El primer paso es excluir otros diagnósticos de enfermedad pulmonar crónica, tales como displasia broncopulmonar, fibrosis quística, EPC post-viral, bronquiectasias idiopáticas o post-infecciosas y síndromes aspirativos crónicos. Luego se debe investigar la estructura y la función ciliar, y por último cuantificar los órganos afectados. Los exámenes complementarios iniciales incluyen radiografía y TAC de alta resolución de tórax, que mostraran engrosamiento de la pared bronquial, bronquiectasias bilaterales, atelectasias, bronquioloectasias, atrapamiento aéreo e imagen en vidrio esmerilado. Los lóbulos medio e inferior izquierdo y la llingula suelen evidenciar el mayor compromiso segmentario. Las bronquiectasias están presentes en el 18% de los pacientes entre 3 a 6 años y llegan al 100% de los mayores de 12 años de edad. Las imágenes de los senos paranasales pueden mostrar desde una sinusitis radiológica hasta la agenesia de los senos frontales. También serán necesarias pruebas de la función pulmonar, porque aproximadamente la mitad de estos pacientes presentan valores disminuidos del VEF1, que va decayendo a lo largo de las décadas. Entre los estudios de tamizaje para DCP, podemos mencionar los estudios de clearance mucociliar in vivo, que está enlentecido en los pacientes con esta enfermedad, la medición del óxido nítrico exhalado nasal, que está disminuido en la DCP, y el espermograma para visualizar la motilidad de los espermatozoides si es un varón adolescente o adulto, con niveles disminuidos en estos pacientes. Son estudios de tamizaje, porque presenta falsos negativos relacionados con la obstrucción de la luz nasal (pólipos, fibrosis quística, sinusitis). El estudio confirmatorio es el examen de la motilidad ciliar, que mide la frecuencia y el patrón del batido ciliar, asociado al análisis de la ultraestructura. Las muestras se obtienen de biopsia del epitelio nasal o bronquial mediante cepillado, siendo la primera el lugar más sencillo, económico y conveniente. Para objetivar la disquinesia de los cilios, la microscopia electrónica es el método que permite la confirmación del diagnóstico, permite la visualización del axonema ciliar y objetiva las alteraciones estructurales que provocaran el cambio en el eje ciliar, determinando la dirección del movimiento ciliar y los ángulos entre los cilios vecinos. La alteración más frecuente está ubicada en

El primer paso es excluir otros diagnósticos de enfermedad pulmonar crónica, tales como displasia broncopulmonar, fibrosis quística, EPC post-viral, bronquiectasias idiopáticas o post-infecciosas y síndromes aspirativos crónicos. Luego se debe investigar la estructura y la función ciliar, y por último cuantificar los órganos afectados. Los exámenes complementarios iniciales incluyen radiografía y TAC de alta resolución de tórax, que mostraran engrosamiento de la pared bronquial, bronquiectasias bilaterales, atelectasias, bronquioloectasias, atrapamiento aéreo e imagen en vidrio esmerilado. Los lóbulos medio e inferior izquierdo y la llingula suelen evidenciar el mayor compromiso segmentario. Las bronquiectasias están presentes en el 18% de los pacientes entre 3 a 6 años y llegan al 100% de los mayores de 12 años de edad. Las imágenes de los senos paranasales pueden mostrar desde una sinusitis radiológica hasta la agenesia de los senos frontales. También serán necesarias pruebas de la función pulmonar, porque aproximadamente la mitad de estos pacientes presentan valores disminuidos del VEF1, que va decayendo a lo largo de las décadas. Entre los estudios de tamizaje para DCP, podemos mencionar los estudios de clearance mucociliar in vivo, que está enlentecido en los pacientes con esta enfermedad, la medición del óxido nítrico exhalado nasal, que está disminuido en la DCP, y el espermograma para visualizar la motilidad de los espermatozoides si es un varón adolescente o adulto, con niveles disminuidos en estos pacientes. Son estudios de tamizaje, porque presenta falsos negativos relacionados con la obstrucción de la luz nasal (pólipos, fibrosis quística, sinusitis). El estudio confirmatorio es el examen de la motilidad ciliar, que mide la frecuencia y el patrón del batido ciliar, asociado al análisis de la ultraestructura. Las muestras se obtienen de biopsia del epitelio nasal o bronquial mediante cepillado, siendo la primera el lugar más sencillo, económico y conveniente. Para objetivar la disquinesia de los cilios, la microscopia electrónica es el método que permite la confirmación del diagnóstico, permite la visualización del axonema ciliar y objetiva las alteraciones estructurales que provocaran el cambio en el eje ciliar, determinando la dirección del movimiento ciliar y los ángulos entre los cilios vecinos. La alteración más frecuente está ubicada en

los brazos de dineína. Así, en esta patología el movimiento ciliar es incompleto, cruzado, descoordinado y hasta opuesto, generando el característico trastorno en el barrido del moco⁵.

No se disponen de recursos curativos a la fecha, pero entre los objetivos terapéuticos están la prevención de las infecciones respiratorias bajas para reducir la prevalencia de bronquiectasias, evitar procedimientos otorrinolaringológicos perjudiciales, conocer una probable esterilidad masculina y brindar un asesoramiento genético adecuado a las familias. Si bien no hay evidencia suficiente, la estrategia de tratamiento es similar a otras enfermedades pulmonares crónicas como la fibrosis quística. Se aconseja tener el esquema de vacunación completo, incluyendo la vacunación antigripal anual, la kinesioterapia respiratoria, y tratar precoz y agresivamente las exacerbaciones con antibióticos. Si bien el uso de beta bloqueantes, corticoides inhalados, antibióticos inhalados, ADNasa inhalada y N-Acetilcisteína son de uso generalizado, no está comprobado que sean beneficiosos⁶.

REFERENCIAS

1. Wilmott, Boat, Bush, Chernick, Deterding, Ratjen. *Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Track in Children*. 8va Ed. Elsevier. 2012.
2. Stillwell P, Wartchow E, Sagel S. Primary Ciliary Dyskinesia in Children: A Review for Pediatricians, Allergists, and Pediatric Pulmonologists. *Pediatric allergy, Immunology, and Pulmonology* 2011; 24: ,
3. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J* 2010;36:1248–58.
4. Lucas JS, et al. *Arch Dis Child* 2014;99:850–856. doi:10.1136/archdischild-2013-304831.
5. Macri C, Teper A: *Enfermedades Respiratorias Pediátricas*. ED Mc Graw Hill. 2003.
6. Strippoli M, Frischer T, for the ERS Task Force on primary ciliary dyskinesia in children. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J* 2012; 39: 1482–1491.