

# La genética de los cuadros pulmonares prolongados del recién nacido y niño mayor. Un caso clínico inusitado e infrecuente. Estudios de última generación para su diagnóstico

Dres Eduardo R Lentini,<sup>1</sup> Oliva Julio,<sup>3</sup> Lic Adriana López Millán<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ex jefe de Servicio de Neumonología y Centro de Fibrosis Quística. Hospital H. J. Notti.

<sup>2</sup> Ex coordinadora y organizadora de Neumonología y Centro de Fibrosis Quística. Hospital H. J. Notti. A cargo de trabajos de investigación.

<sup>3</sup> Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Patología Hospital H. J. Notti. Prof. titular efectivo de A Patológica FCM Universidad Nacional de Cuyo.

Mendoza, Argentina.

Autores estadounidenses: Alan Brody,<sup>4</sup> Megan K Dischop,<sup>5</sup> Lawrence M Nogee<sup>6</sup>

<sup>4</sup> Head Radiology Department. Cincinnati Children's Hospital and Medical Center, USA.

<sup>5</sup> Chief Pathologist. The children's Hospital and University, Colorado, USA.

<sup>6</sup> Department of Pediatrics. Johns Hopkins Hospital, USA.

## Resumen

La ausencia del gen CSF2-RA produce una patología pulmonar llamada PAP (anexo). El rarísimo caso que se presenta es una aneuploidía XX-YY de la zona pseudoautosómica de los cromosomas sexuales. Su exceso ha producido una PAP gravísima, fatal, sin parangón en la literatura mundial. Se presentan los detalles de estudios genéticos, histopatológicos y radiológicos en consulta a través del envío de muestras biológicas y radiografías con los centros más importantes del mundo. Una descripción completa de la patología intersticial de origen genético se encuentra en la referencia nro. 1.

**Palabras claves.** Intersticio, genética.

## The genetics of prolonged pulmonary conditions in the new-born and older child. An unusual and rare clinical case. Latest generation studies for its diagnosis

### Summary

The absence of the CSF2-RA gene produces a pulmonary pathology called PAP (annex). The very rare case that occurs is an XX-YY aneuploidy of the pseudoautosomal area of the sex chromosomes. Its excess has produced a very serious, fatal PAP, unparalleled in world literature. The details of genetic, histopathological and radiological studies are presented in consultation through the shipment of biological samples and radiographs with the most important centres in the world. A complete description of interstitial pathology of genetic origin can be found in reference no. 1.

**Key words.** Interstitial lung disease, genetics.

*El que no sabe no conoce, no diagnostica.*

### Introducción

La PAP<sup>7,10</sup> tiene orígenes distintos según la edad de los pacientes. En el recién nacido y niño menor los

---

**Correspondencia.** Dr Eduardo R Lentini  
Correo electrónico: doclentini@gmail.com

defectos genéticos son su causa. En el niño mayor y adulto un proceso de autoinmunidad contra el GM-CSF afecta la función macrofágica de “limpieza” del surfactante y produce su acumulación. En el recién nacido y niño menor se produce una afectación de la estructura pulmonar con hiperplasia de neumocitos y alteración de los septos con engrosamiento celular, que puede terminar en fibrosis. En el adulto solo se acumula el material eosinofílico sin alteración de la estructura pulmonar circundante.<sup>2</sup>

El paciente presentado pudo ser diagnosticado gracias al esfuerzo mancomunado de los autores locales en su estudio clínico y de laboratorio usando la estructura compleja del Hospital de Niños de Mendoza H. J. Notti, en la que fue la creación “desde la nada”<sup>4</sup> de un Centro Neumonológico de avanzada.

Por el lado de la inestimable ayuda internacional, el apoyo al estudio de materiales enviados y radiografías a los centros más importantes de los Estados Unidos consiguió finalmente el diagnóstico definitivo.

**Presentación del caso clínico**

Fecha de nacimiento: 7-6-15, prematuro, peso 1240 g. Varón de 34 semanas de gestación. Ingres a hospital privado (HP), en el que permanece cincuenta días en unidad de terapia intensiva (UTI). Se da de alta asintomático (no hay certeza ) y con saturación normal. Después de un mes en domicilio reingresa a UTI del HP por episodio de casi muerte súbita. Ingres a con imagen radiológica *white-out* (anexo) y se recupera con CPAP.

Un mes después de ingresado a HP es consultado el autor (9 octubre de 2015), al cuarto mes de vida, cuando lo encuentra taquipneico y desnutrido. Necesita altas concentraciones de oxígeno. Al revisar su TAC (ya que no estaba claro su falta de progresión de peso salvo por aumento del trabajo respiratorio) se observa la imagen radiológica llamada *crazy pavement* (anexo).

Después de un mes en su domicilio, vuelve al HP, donde fallece.

**Estudios**

**Radiología:** el día 9-10-2015 se pide TAC y se observa *crazy pavement* (anexo).

Se consulta al Dr. Alan Brody,<sup>3</sup> jefe de Radiología del Cincinnatti’s Children’s Hospital el día 19-11-2015, quien informa:<sup>3</sup>

“Pienso que el diagnóstico de PAP (proteínosis alveolar pulmonar (anexo) debido a deficiencia del surfactante es el diagnóstico más probable. Las características más notables son: imagen de vidrio esmerilado difusa y engrosamiento septal (*crazy pavement*). No veo otras anomalías a destacar. Otras posibilidades son: a) malformación linfática y defecto cardíaco congénito. El último queda descartado ante eco cardíaco normal b) la malformación linfática pulmonar es poco probable ante la ausencia de derrame pleural. No tengo las ventanas de baja densidad del mediastino donde debería verse un borramiento del borde cardíaco en el caso de linfangiectasia.

Estoy de acuerdo en que el estudio de defectos genéticos que originen defectos del surfactante es el próximo paso inevitable”.

**Cardiología:** hecha al quinto mes de vida; se encuentra HPT (hipertensión pulmonar leve) por ecocardiografía. No hay malformaciones cardíacas

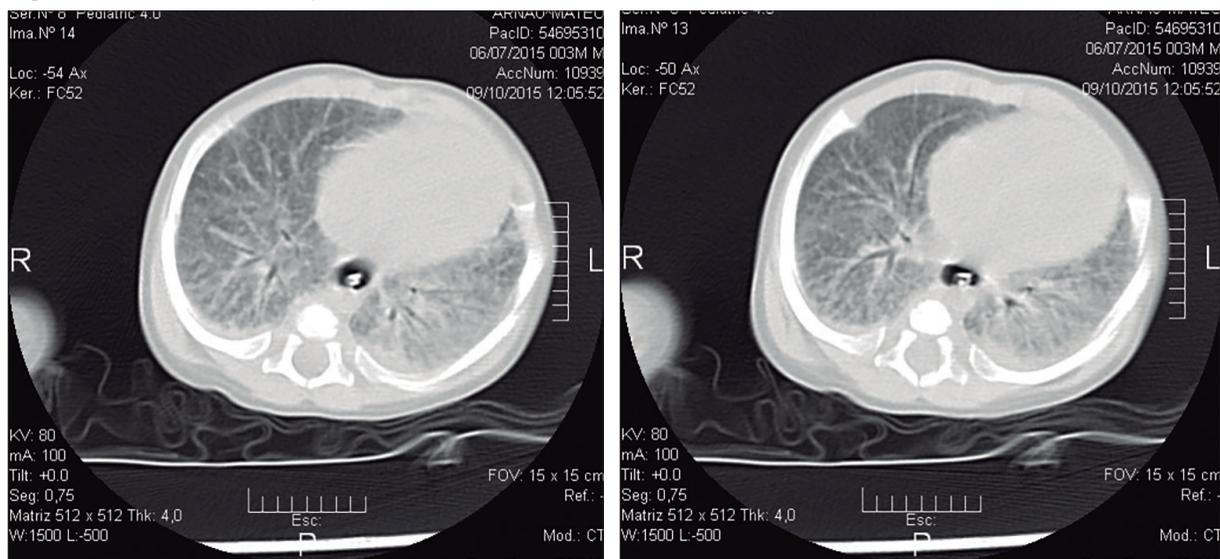
**Pulmón:** se realiza lavaje broncoalveolar que muestra aumento de índice de Sudán (indica aspiración), luego peachimetría normal.<sup>5</sup> Estos resultados son contradictorios. Resultados del BAL (lavaje broncoalveolar) *Mycoplasma pneumoniae* (se trata).

**Sangre:** se detectan anticuerpos contra citomegalovirus (se trata con gangciclovir).

**Eco hepático:** razón del procedimiento, hepatomegalia y alteraciones enzimáticas. Gran aumento de FAL (otras enzimas hepáticas normales) y leve aumento de bilirrubina. Resultado normal.

**Figura 1.** Se presentan imágenes correspondientes a ecografía hepática y vías biliares.



**Figura 2.** Resultado del lavado bronco alveolar.<sup>11</sup>

Estudios para fibrosis quística por falta de progresión de peso a pesar de suministro de 200 Kcal/kg de peso. 36 mutaciones para fibrosis quística estudiadas son normales. Elastasa fecal normal.

### Genética

Estudios genéticos. Realizados en Ambrygen y en Centro de Genética del Hospital Johns Hopkins. Con muestra DNA conservada, pensando completar estudios, el 12 diciembre 2016 se secuenciaron las regiones codificadoras de los siguientes genes: ABCA3, CSF2RA, CSF2RB, FOXF1, NKX2-1, SFTP-B, SFTP-C, SLC7A7. Se hizo análisis de deleciones-duplicaciones de todos ellos salvo SFTP-C.

**Objetivo del test:** identificación de mutaciones asociadas con PAP (anexo).

#### El doctor Lawrence Nogee<sup>2</sup> informa:

“Sumario de resultados: se detectó una duplicación del gen CSF2RA. Sin embargo, creemos que esto es el resultado de una malformación con aneuploidía (anexo). No encontramos evidencia de otra enfermedad asociada con la variante CSF2RA.

**Gen estudiado:** CSF2RA. Variante: duplicación del gen. Estudio cromosómico no disponible. Clasificación: significado clínico incierto. Fenotipo: disfunción del metabolismo del surfactante tipo 4 (pseudautosómica recesiva).

**Interpretación:** la duplicación encontrada es de significado clínico incierto. El análisis de dosaje reveló cuanto menos una copia adicional del gen para CSF2RA. Esta copia adicional debe interpretarse en el contexto clínico y de todos los otros estudios realizados.

**Otros hallazgos:** los estudios de análisis y dosaje en los cromosomas X-Y sugieren que este paciente

puede tener una aneuploidía de sus cromosomas sexuales resultando en 4 copias en la zona pseudo-autosómica que contiene al gen CSF2RA. Los estudios con SNP(anexo) sugieren un genotipo 48, XX-YY”.

### Resultados de la biopsia pulmonar

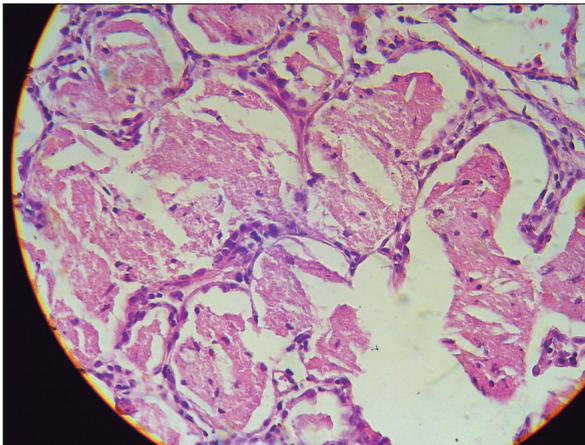
El procedimiento se realizó el 12 de enero de 2016. Se recibió el resultado el primero de abril de 2016. Edad 7 meses.

#### Diagnóstico: PAP (anexo).

**La Dra. Megan K. Dischop<sup>6</sup> informa:** “La biopsia muestra una extensa ocupación alveolar por material de proteinosis alveolar<sup>7, 10</sup> con *clefts* de colesterol. Hay una moderada hiperplasia de neumocitos, sin inflamación intersticial o fibrosis crónica. El diagnóstico diferencial incluye las alteraciones genéticas que producen una disfunción del metabolismo del surfactante pulmonar (ABCA3, SFTP-C, NKX2-1), así como trastornos inmunológicos que producen disfunción de los macrófagos: anticuerpos contra GM-CSF, deficiencias inmunes primarias, leucemia y trastornos mielodisplásicos, linfocitosis y enfermedades colágeno-vasculares autoinmunes.

Entiendo que han sido descartadas las anomalías del ABCA3 y SFTP-C, pero sería importante considerar los siguientes genes: NKX2-1, CSF2RA Y CSF2RB, que también producen PAP para consejo genético.

Dada la precoz presentación del cuadro, es muy probable que se trate de una anomalía genética. También habría que descartar la intolerancia a la proteína, causando lisinuria que se asocia también con PAP. Notar que no hay evidencia de infección con *Pneumocystis jiroveci*”.

**Figura 3.** Imágenes histológicas.

**Medicaciones utilizadas:** (2-12-15, indicaciones al enviarlo a UTI).

**Antibióticos:** de amplio espectro utilizados en varias oportunidades, sobre todo en razón de hiperleucocitosis (38.000). Ceftazidima, amikacina. Se utilizaron también pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día, e hidroxycloquina.

### Discusión

En la convicción de que los cuadros intersticiales pulmonares<sup>8,9</sup> son más frecuentes de lo que se creía, presentamos aquí a un paciente con una patología genética totalmente inusual, con aneuploidia de la parte pseudoautosómica de los cromosomas sexuales con un cariotipo probable XX-YY 48 del gen denominado CSF2RA.

Nuestro Servicio de Neumonología y Centro de Fibrosis Quística sistematizó el estudio de estos cuadros a través de un arduo trabajo de estructuras, capacidad para estudios avanzados, contactos con el exterior y la convicción nuevamente repetida que “lo que no se conoce no se diagnostica”. El paciente en cuestión representa una acabada muestra de esta sistematización y colaboración. La evaluación en centros internacionales de primer orden en cuanto a su genética, la histopatología revisada por el Dr. Julio Oliva Otero de nuestro Hospital (ref) y los detalles de sus tomografías computadas junto con los estudios locales permitieron llegar a un diagnóstico certero, si bien no a un resultado feliz.

#### A destacar en nuestros hallazgos:

En cuanto a la tomografía computada, el análisis minucioso del Dr. Alan Brody permitió ya, en primera instancia, sugerir el posible diagnóstico. También el cuidadoso estudio de sus biopsias por la Dra. Megan K. Dischop permitió lo mismo. Debemos aclarar que todas las biopsias pulmonares se hicieron según la técnica sugerida por la misma autora.<sup>2</sup> Finalmente, el Dr. Lawrence Nogee en el Hospital Johns Hopkins circunscribió el diagnóstico final. En nuestro

medio ya habían sido descartados diagnósticos más frecuentes de cuadros semejantes (fibrosis quística, displasia broncopulmonar, aspiración de alimento, linfangiectasia pulmonar, etc.). Solo un importante trabajo de colaboración internacional y una ardua tarea permiten este tipo de diagnósticos.

Hemos propuesto alguna vez en nuestro país funcionar en red para que los patólogos, radiólogos y neumonólogos concentren por área estos casos tan infrecuentes. De otra manera seguiremos sin acumular suficiente experiencia, presentando casos aislados. Los estudios genéticos en el nivel en que se realizaron en este pequeño no son posibles en nuestro país, y allí si es imprescindible la colaboración internacional.

Queremos destacar algunos puntos que sí es necesario definir en muchos lugares.

**Radiología:** deben establecerse protocolos para tomografías computadas en inspiración/espирación. La necesidad de realizar tomografías en inspiración/espирación enfatiza la necesidad de coordinar el accionar de radiólogos, neumonólogos y anestesiistas, sobre todo en niños pequeños en quienes –cuando menos– se necesitará cierto grado de sedación y uso de la hiperventilación con bolsa-máscara para lograr apneas en inspiración/espирación en pacientes que presentan una hipersensibilidad del reflejo de Hering-Breuer. No es menos cierta la necesidad de contar con tomógrafos avanzados multicorte para estudiar mejor los tiempos espiratorios y disminuir la dosis de radiación en los niños, así como para guiar mejor la toma biopsica.

La biopsia pulmonar (toracoscópica) en estos pequeños permite seleccionar áreas sanas, comprometidas y dudosas. La adecuada fijación y tinciones avanzadas permiten el diagnóstico más certero.<sup>2</sup>

**Tratamiento:** No es posible establecer normas de tratamiento generales, ya que la diversidad de cuadros, sus innumerables y posibles etiologías y, la evolución impredecible de cada uno de ellos, así como las casuísticas reducidas, obligan a un manejo individualizado con múltiples medicaciones y sus combinaciones, por ejemplo: corticoides, hidroxycloquina, azatioprina, azitromicina y antibióticos en algunas de sus “recaídas”. Es por esto que estas enfermedades requieren un tratamiento personalizado y de acuerdo con el momento evolutivo (recaída) del paciente.

**Conclusión:** Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de PAP. El diagnóstico se logró a través del esfuerzo mancomunado de los autores locales y la inestimable ayuda de destacados autores de los Estados Unidos. El diagnóstico final fue de aneuploidia en zona pseudo-autosómica de cromosomas sexuales con un cariotipo probable XX-YY 48.

### Anexo

Se explicarán los siguientes términos:

**White-out:** suma de términos radiológicos. Vidrio esmerilado que es la imagen producida por procesos

que ocupan el intersticio con alguna ocupación del espacio alveolar, disminuyendo el volumen de aire alveolar. A través de estos procesos de ocupación parcial pueden verse los vasos pulmonares. La neumonía en cambio produce una opacificación total del alveolo y a través suyo no pueden verse los vasos pulmonares.

**Crazy-pavement** (pavimento alocado): engrosamiento irregular y desordenado de septos pulmonares sobre un fondo de "vidrio esmerilado".

**Vidrio esmerilado:** vidrio esmerilado es una zona del pulmón que se muestra opaca en la tomografía de tórax, pero que no obscurece por completo la posibilidad de ver el tejido pulmonar que se encuentra por debajo de ella. Este hallazgo puede encontrarse tanto en una tomografía computada como en una radiografía de tórax. La diferencia está en que la tomografía computada es capaz de ver este tipo de imagen debido a que posee una mayor resolución.

**PAP** (proteínosis alveolar pulmonar): una de las características histológicas de los procesos de disfunción del surfactante pulmonar es la acumulación de material eosinofílico granular en los espacios aéreos distales. Este hecho semeja a la PAP del adulto, cuyo comienzo es más insidioso y lentamente progresivo. La arquitectura pulmonar está conservada sin la hiperplasia de neumonocitos, engrosamiento mesenquimatoso y fibrosis terminal que puede observarse en la PAP de los defectos genéticos del surfactante.

La base molecular para la PAP del adulto y niño mayor se debe a la presencia de anticuerpos neutralizantes al GM-CSF, a diferencia del recién nacido y niños menores donde el origen es genético.

**Aneuploidia:** cambio en el número normal de cromosomas por cromosoma(s) extra.

**SNP** (*single nucleotide polymorphism*): es una variación en la secuencia del ADN que afecta a una sola base (adenina-guanina-timina o citosina de una secuencia del genoma).

## Referencias

1. Noguee LM. Genetic Basis of Children's Interstitial Lung Disease. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology* 2010; 23 (1): 15-24.
2. Dishop MK. Diagnostic Pathology of Diffuse Lung Disease in Children. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology*. 2010; 23 (1): 69-85.
3. Brody AS. Imaging Considerations: Interstitial Lung Disease in Children. *Radiol Clin N Am*. 2005; 43: 391-403.
4. Lentini ER, López Millán A. La fibrosis quística "en el mundo en eterno desarrollo" (subdesarrollo). Creación y organización de un centro de fibrosis quística desde la nada. ISBN 978-987-42-9357-2. Ayelén Simón. 1ª edición: Mendoza, Argentina 2018.
5. Shahid Sheik MD, Goldsmith LJ, Howell L, *et al*. Lung Function in Infants With Wheezing and Gastroesophageal Reflux. *Pediatric Pulmonology* 1999; 27: 236-241.
6. Lentini ER, López Millán A. El intersticio pulmonar y sus enfermedades en la infancia. Confusión diagnóstica en el recién nacido. Enfermedades genéticas del surfactante pulmonar. A propósito de un caso clínico: clínica, radiología, estudios y diagnóstico diferencial. *Revista de la Asociación Médica Argentina* 2019; 132 (1): 7
7. Tabaj G, Enghelmayer JE, Ernst G, y cols. Proteínosis Alveolar Pulmonar. Una puesta al día. *RAMR* 2014; 3: 282-288.
8. Kurland G, Deterding R, *et al*. American Thoracic Society Documents. Evaluation and Management of Childhood interstitial Lung Disease in Infancy. *Am J Crit Care Med* 2013; 188 (3): 376-394.
9. Deterding RR. Infants and Young Children with Children's Interstitial Lung Disease. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology* 2020; 23 (1): 25-31.
10. DeMello DE, Lin Z. Pulmonary Alveolar Proteinosis: a review. *Pediatric Pathology and Molecular Medicine* 2001; 20: 413-432.
11. Dr. Julio Oliva Otero. Jefe de Anatomía Patológica, Hospital de niños H. J. Notti. Mendoza, Argentina.