

BOALA INTERSTITIALĂ PULMONARĂ LA COPIL: O PROBLEMĂ DE DIAGNOSTIC PENTRU CLINICIAN

Conf. Dr. Laura Larisa Dracea^{1,2}

¹*Secția Clinică II, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Brașov, România*

²*Departamentul de Specialități Medicale și Chirurgicale, Facultatea de Medicină,
Universitatea Transilvania, Brașov, România*

REZUMAT

Boala interstițială pulmonară a copilului (BIPC) este reprezentată de un grup foarte heterogen de afecțiuni genetice și de dezvoltare rare, care sunt distincte față de cele descrise în patologia pulmonară a adultului (1,2). Cu toate că mecanismele care generează aceste afecțiuni sunt încă puțin înțelese, în ultima perioadă s-au făcut progrese în clasificarea acestora (3).

Termenul de BIP (boală interstițială pulmonară) este nespecific și descrie caracteristici de remodelare ale interstițiului pulmonar și ale spațiilor aeriene distale. Pentru diagnostic este necesară o abordare sistematică, cu o anamneză și examinare clinică minuțioasă, excluderea afecțiunilor comune care se prezintă cu caracteristici similare și referirea pacienților suspecți către centre cu expertiză (1). Diagnosticul precoce este important pentru stabilirea tratamentului și prognostic, chiar dacă intervențiile standardizate și eficiente lipsesc de multe ori.

Una dintre afecțiunile mai recent descrise, hiperplazia celulară neuroendocrină a sugarului (HNES), va fi prezentată ca exemplificare a necesității de recunoaștere clinică.

Cuvinte cheie: boala interstițială pulmonară, copii, prognostic, hiperplazie celulară neuroendocrină

INTRODUCERE

Boala pulmonară interstițială a copilului este reprezentată de un grup foarte heterogen de afecțiuni rare genetice și de dezvoltare pulmonară, asociate cu morbiditate și mortalitate semnificativă. Cu toate că s-au înregistrat progrese semnificative în înțelegerea proceselor fiziopatologice la sugar și la copil, procese care diferă considerabil de cele întâlnite în patologia adultului, totuși înțelegerea acestora rămâne limitată. Afecțiunile care apar precoce la sugar pot fi distincte față de cele care apar mai târziu în copilărie, chiar dacă există unele suprapuneri între acestea. Simptomele nespecifice respiratorii și infiltratele difuze pulmonare fac ca excluderea unor afecțiuni comune care se prezintă în moduri similare să fie un pas preliminar esențial în definitivarea diagnosticului (1,2). Termenul de boală interstițială pulmonară (BIP) este nespecific și descrie caracteristici de remodelare ale interstițiului pulmonar și ale spațiilor aeriene distale. Une-

le dintre aceste afecțiuni sunt caracterizate de leziuni primare în afara interstițiului (vase sanguine, epitelii) și, din acest motiv, sunt definite ca boli difuze pulmonare (BDP) (3).

Procesele patologice care conduc la BIPC sunt reprezentate de probleme de dezvoltare și de mecanisme imune compromise sau ineficiente (4).

Abordările noi în clasificare, diagnostic și tratament fac referire la următoarele etape: recunoașterea unui istoric natural diferit de cel al adultului (a), recunoașterea unor fenotipuri unice, mai ales la sugari (b), descoperirea unor cauze genetice în BIPC (c) și progrese în abordarea diagnostică (d) (3).

Semne clinice ca tahipneea, ce apare la 75-93% dintre pacienți (5,6), hipoxemia, ralurile bronșice și tusea (6) sunt caracteristicile principale ale BDP, dar unii dintre copii pot prezenta wheezing și sunete normale ale respirației. Falimentul creșterii poate să fie o trăsătură comună la pacienții sugari (5).

Termenul de „sindrom BIPC” a fost adoptat pentru a urgenta investigații ale fenotipurilor co-

Adresa de corespondență:

Conf. Dr. Laura Larisa Dracea, Secția Clinică II, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Str. Nicopole nr. 45, Brașov, România
E-mail: dracea.laura@yahoo.com, laura.dracea@unitbv.ro

mune caracterizate de cel puțin 3 dintre următoarele 4 criterii: (a) simptome respiratorii (ex., respirație rapidă/dificilă, tuse, intoleranță la efort); (b) semne respiratorii (ex., tahipnee de repaus, tiraj, raluri, hipocratism digital, falimentul creșterii, detresă respiratorie); (c) hipoxemie, și (d) anomalii difuze pe radiografia toracică sau tomografia computerizată.

PREZENTARE DE CAZ

Pacientul nostru, de sex masculin, născut la termen, cu dezvoltare și creștere normală, hiperactiv, s-a prezentat la vârsta de 3 ani și 6 luni cu un istoric de tahipnee și hipoxemie corelate cu episoade de infecții de tract respirator inferior, uneori acompaniate de wheezing. Unele episoade mai severe au necesitat spitalizare și au fost mai frecvente în perioada de sugar. Episoadele acute au fost însoțite de detresă respiratorie și au avut ameliorare incompletă după tratament cu antibiotice și corticoterapie sistemică. Copilul s-a dezvoltat normal și a prezentat în evoluție episoade de hipoxemie și tahipnee în timpul somnului.

Istoricul medical anterior, la vârsta de 2 ani, cu tentativa de a stabili o cauză a tahipneei persistente și a episoadelor recurente de desaturare, a dus la investigarea unei suspiciuni de aspirație de corp străin intrabronșic, cu bronhoscopie negativă. Evaluarea cardiologică a fost normală. S-a suspectat wheezing recurent indus viral, pentru care s-a inițiat tratament cu Flixotide 125 mcg la 12 ore și Sinuglair, care însă nu au influențat evoluția.

La prezentarea actuală, în timpul unei infecții ușoare de tract respirator, copilul a prezentat episoade de tahipnee în timpul zilei, cu desaturări predominant nocturne între 83% și 91% și discret wheezing, care s-au ameliorat după administrarea

de oxigen. Parametrii inflamatori și hemoleucograma în valori normale au determinat tratament minim, fără antibioterapie. Nu s-a observat ameliorare clinică sub corticoterapie sistemică.

Excluderea altor afecțiuni cronice respiratorii a fost mandatorie. Evaluarea unui reflux gastroesofagian și cea a unei sensibilizări la alergeni respiratori au fost negative, nu s-a evidențiat niciun deficit imun. Testul sudorii normal a exclus diagnosticul de fibroză chistică. Radiografia toracică a relevat interstițiul accentuat și hiperinflație la bazele plămânilor. Polisomnografia a demonstrat existența unor perioade de desaturare nocturnă și alternarea unor cicluri de hipoventilație/hiperventilație. Rezonanța magnetică nucleară cerebrală a fost normală.

Tahipneea persistentă instalată în perioada de sugar, declanșată de infecții de tract respirator, a dus la ridicarea suspiciunii de BIP, care a determinat efectuarea tomografiei pulmonare (Fig. 1).

Conform descrierilor de la examinarea computer tomografică cu rezoluție înaltă și ale simptomelor clinice, s-a stabilit diagnosticul de „sindrom HNES“, cu ajutorul expertizei unui specialist radiolog și pneumolog pediatru.

După rezoluția spontană a simptomelor intercurenței respiratorii, pacientul a fost externat cu recomandarea de suplimentare a oxigenului la domiciliu.

În perioada următoare, starea clinică s-a îmbunătățit considerabil, cu perioade lungi fără necesar suplimentar de oxigen. O exacerbare recentă, la vârsta de 6 ani, declanșată de o infecție virală respiratorie, a determinat o nouă internare în spital. Saturația în oxigen a scăzut ușor în timpul zilei și mai accentuat în timpul nopții. La prezentare au fost observate wheezing discret și tuse rară, câteva raluri bronșice la auscultația pulmonară. Pe radiografia pulmonară au fost observate desen interstițial



FIGURA 1. "Air-trapping" la nivelul lobului inferior stâng și al lobului inferior drept. Aparență neomogenă a lobului superior stâng, lobului mediu și lobului superior drept, opacități hiperdense nesistematizate de tip geam mat. Bronșiectazii ale segmentului medial al lobului mediu și lingulei.

accentuat și bronșiectazii discrete la nivelul lobului mediu și lingulei, cu hipetransparență la bazele plămânului bilateral. Markerii inflamatori au fost discret modificați.

Prezentarea clinică a determinat suplimentarea cu oxigen în timpul spitalizării, precum și o cură scurtă de corticoizi sistemici, sub care evoluția s-a ameliorat și pacientul a fost externat cu indicație de oxigenoterapie nocturnă pentru câteva zile. S-a recomandat efectuarea unei tomografii computerizate pulmonare și a explorării funcționale pulmonare în viitorul apropiat.

DISCUȚII

Descrisă prima dată de către Robin Deterding în 2005 (7), HNES, cunoscută și ca „tahipneea persistentă a sugarului“, rămâne deseori nedagnosticată din cauza variabilității fenotipice și a simptomelor ușoare, cât timp nu se „deghizează“ în infecții respiratorii recurente întâlnite în perioada de sugar.

NHES este o formă rară de BIP care afectează căile aeriene mici, în care suspiciunea clinică, bazată pe tahipnee și perioade de hipoxemie, este importantă pentru diagnostic. Ea poate debuta în perioada de sugar cu tuse persistentă, tahipnee și hipoxemie după o infecție respiratorie și tinde spre ameliorare lentă în timp.

Diagnosticul se bazează pe evaluarea clinică, imagistică și biopsie pulmonară. Așa cum este menționat în literatura recentă, tomografia cu rezoluție înaltă a toracelui pare să fie cea mai importantă metodă imagistică neinvazivă care poate să sugereze diagnosticul (8,9) și care poate anula potențial nevoia de biopsie pulmonară. Descoperirile de opacități multilobulare cu aspect de „geam mat“ afectând predominant lobul mediu și lingula, precum și aspectul de mozaic sunt caracteristice (senzitivitatea de 83% și specificitatea de 100% fiind raportată de către radiologi), făcând posibilă diferențierea între alte tipuri de BIP (10).

În unele cazuri, ca NHES, modificările de la examinarea tomografică sunt înalt sugestive sau chiar caracteristice și pot, de asemenea, oferi informații prognostice (NHES are un prognostic evolutiv favorabil, în timp ce alte anomalii de dezvoltare pulmonară sau mutații în proteinele surfactantului conferă o mortalitate semnificativă).

Diagnosticul prin biopsie pulmonară se bazează pe aspectul histologic normal în fixările standardizate, cu creșterea celulelor pozitive la bombesină în fixările specifice. Oricum, această unică modificare histologică poate fi observată într-o varietate de

afecțiuni, ca displazia bronhopulmonară, bronșiolită, hemosideroză pulmonară, care au caracteristici specifice ce vor duce la evitarea confuziilor de diagnostic.

Cazuri familiale de HNES au sugerat existența unei origini genetice, dar până în prezent nu au fost identificate mutații genetice. Cu toate acestea, a fost descoperită o asociație cu mutații în categoria „NK2 homeobox 1“ (NKX2.1/TTF-1), care este implicată în dezvoltarea pulmonară, homeostazia surfactantului și mecanismele imune înăscute (11).

Evoluția pe termen lung este de obicei favorabilă, cu majoritatea pacienților care prezintă îmbunătățirea graduală a statusului pulmonar, ca și în cazul ilustrat. Uneori, poate persista obstrucția căilor aeriene, mimând astmul sever cu recăderi declanșate de infecții respiratorii.

CONCLUZII

BIP a copilului, cu un spectru larg de afecțiuni heterogene și rare, este în mare parte subdiagnosticată și diferă substanțial de cea ale adultului.

O abordare sistematică și etapizată a pacienților cu suspiciune clinică de BIP este crucială în stabilirea diagnosticului. Contextul clinic poate ușura diagnosticul diferențial, când se începe cu evaluarea istoricului și o examinare clinică minuțioasă a acelor pacienți care îndeplinesc criteriile menționate prin care pot fi incluși în categoria de sindrom de BIP a copilului. Investigații ulterioare – ca testarea genetică, CT-ul toracic, bronhosopia și lavajul bronho-alveolar, explorarea funcțională pulmonară la copilul mai mare – pot garanta definitivarea unui diagnostic.

În prezent, se fac eforturi conjugate în cercetare, diagnosticul clinic și tratament pentru a oferi introspecțiuni în bazele moleculare ale BIP, în vederea identificării țintelor pentru intervenții terapeutice.

MULȚUMIRI

Prof. Andrew R. Colin, Director of the Division of Pediatric Pulmonology, Miller School of Medicine, University of Miami, USA.

Prof. Dr. Robert P. Guillerman, Radiology Department, Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, USA.

Colaboratorilor de la Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Grigore Alexandrescu București: Dr. Simona Moșescu (Pediatrie), Dr. Tania Butufei (Radiologie); Centrul Medicover București: Dr. Mihaela Oros.