

Bronquiolitis. No todo es lo que parece

Bronkiolitisa. Ez da beti dirudiena

M. Arenaza Oreja, A.L. Martínez de Morentin Navarcarena, L. Díaz Munilla, U. Izpura Bueno

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

LABURPENA

Immunoeskasi primarioak (IDP) ez-ohiko gaixotasunak diren arren, morbidimortalitate handia suposa dezaketen patologiak dira. Infekzio konplexuak eta organoen kalte itzulezinak ekiditeko, garrantzitsua da diagnostikoa era goiztiarrean egitea. Eritasun hauen sintoma nagusia infekzioak badira ere, anamnesian zein esplorazio fisikoan diagnostikoa antzematen lagundu dezaketene beste alarma zeinu batzuk ager daitezke: pisu eta altueraren atzerapena, timorik ez izatea, zilbor-hestearen erorketa atzeratzea, ohiko tratamendu antibiotikoei erantzunik ez izatea, mikroorganismo oportunisten parte hartzea edota hepatomegalia azaltzea.

Jarraian, hilabete bateko adina duen bularreko haur baten kasu kliniko aurkezten da. Hasiera batean bronkiolitis larriaren diagnostikoa egin arren, eboluzioan, zitomegalobirusagatiko pneumonitisa eta arnas distres akutua, baita shock septikoa ere garatzen ditu. Diagnostiko diferentzial zabal baten ostean, exomaren sekuentziazioak STAT 1 genearen mutazioa erakusten du homozigosian. Immunoeskasi primario hau duten gaixoei, etiologia biriko mikobakterioen ondoriozko infekzioak larriak izan ohi dituzte. Gaixotasun honen behin betiko tratamendua hezur-muineko transplantea izaten da.

Hitz gakoak: Immunoeskasi primarioa; Zitomegalobirusagatiko pneumonitisa; Shock septikoa; Arnas distres akutua.

RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades poco frecuentes, pero conllevan una elevada morbidimortalidad. Es importante su diagnóstico precoz, que ayude a prevenir la aparición de infecciones complicadas y daños irreversibles. Aunque las infecciones son la seña de identidad principal, existen otros signos de alarma en historia clínica y exploración física que deben hacer sospechar su diagnóstico: retraso pondero-estatural, ausencia de timo, caída retardada del cordón, mala respuesta a tratamiento antibiótico convencional, participación de gérmenes oportunistas y/o hepatomegalia.

A continuación, se presenta el caso clínico de una lactante de un mes de vida, con diagnóstico inicial de bronquiolitis grave que desarrolla síndrome de distrés respiratorio agudo en contexto de neumonitis por citomegalovirus y shock séptico. Tras un diagnóstico diferencial amplio, la secuenciación de exoma completo muestra una mutación en homocigosis en el gen STAT1. Esta enfermedad condiciona una inmunodeficiencia primaria grave, con mayor susceptibilidad a infecciones víricas y por micobacterias, cuyo tratamiento definitivo y curativo es el trasplante de médula ósea.

Palabras clave: Inmunodeficiencia primaria; Neumonitis por citomegalovirus; Shock séptico; Síndrome de distrés respiratorio agudo.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de enfermedades del sistema inmune que condicionan una mayor susceptibilidad a infecciones, fenómenos de autoinmunidad y tumores. Son relativamente infrecuentes en la población general, ya que se estima una prevalencia de 1:2.000 habitantes, siendo las formas graves muy poco frecuentes (1:60.000). Es importante su sospecha y diagnóstico precoz, para evitar la aparición de infecciones complicadas que impliquen gravedad y comprometan daño irreversible en los órganos afectados (pulmón, riñón...)⁽¹⁾.

Aunque las infecciones son el signo de identidad principal de las IDP, existen claves diagnósticas en la historia clínica y exploración física que pueden orientarnos a su diagnóstico. Son síntomas constantes la participación de gérmenes oportunistas y una mala respuesta terapéutica. Otras expresiones clínicas frecuentes son el retraso pondero-estatural, síntomas de malabsorción, lesiones en la piel, sensibilidad alérgica y autoinmunidad. Existen además, otros síntomas que son menos frecuentes, pero que podrían hacernos sospechar una IDP: fiebre mantenida, caída retardada del cordón umbilical (> 4 semanas), adenopatías y/o hepato-esplenomegalia⁽²⁾.

A continuación, se presenta el caso clínico de una lactante con bronquiolitis grave complicada con neumonía y shock séptico en la que se diagnostica una inmunodeficiencia primaria.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Lactante de un mes de vida que consulta por cuadro respiratorio y dificultad para las tomas de 24 de evolución, sin fiebre asociada.

Como antecedentes perinatales, destaca prematuridad tardía por parto precipitado en domicilio en semana 36+1 de gestación. *Streptococcus agalactiae* positivo sin profilaxis antibiótica intraparto, sin otros factores de riesgo infeccioso. Administrado al nacimiento anticuerpo monoclonal frente a virus respiratorio sincitial. Alimentación con lactancia mixta con escasa ganancia ponderal, sin recuperar al mes de vida aún peso al nacimiento.

En los antecedentes familiares destaca consanguinidad entre ambos progenitores, hermano mayor de 19 meses sano y un aborto en el embarazo previo.

A su llegada a Urgencias presenta TEP inestable por fallo respiratorio: dificultad respiratoria y alteración de la apariencia. Se decide canalizar acceso venoso periférico y extraer analítica sanguínea en la que destaca leucocitosis $42 \times 10^9/L$ con elevación de parámetros de infección, PCR 199 mg/L y PCT 1,17 ng/ml. Se inicia antibioterapia empírica con ampicilina y cefotaxima, previa extracción de cultivos (hemocultivo, urocultivo y cultivo de LCR).

A nivel respiratorio presenta empeoramiento progresivo que requiere escalada de soporte respiratorio desde oxigenoterapia de alto flujo hasta ventilación mecánica no invasiva con doble nivel en las primeras 48 horas de ingreso. Posteriormente destaca hipoxemia y desarrolla síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con índice SpO_2/FiO_2 135 y radiografía de tórax con infiltrado intersticial bilateral con mayor afectación del hemitórax derecho (Fig. 1).

Se decide intubación e inicio de ventilación mecánica invasiva con estrategia de “pulmón abierto” (PEEP máxima 11 cmH₂O y Pmeseta

máxima 30 cmH₂O), sedoanalgesia profunda y bloqueo neuromuscular. En su evolución presenta además, datos clínicos de shock séptico que requiere inicio de terapia vasoactiva.

Analíticamente destaca leucocitosis y eosinofilia muy llamativas, desarrollando reacción leucemoide con cifra máxima de leucocitos de $117 \times 10^9/L$ y eosinófilos $34,4 \times 10^9/L$. Se realiza reunión multidisciplinar con Oncohematología e Infecciosas pediátricas para decidir manejo diagnóstico-terapéutico. Se realiza aspirado de médula ósea en la que se objetiva hiper celularidad reactiva, sin presencia de blastos. Se revisa extensión de sangre periférica que es normal, descartándose posible proceso hematológico.

Continúa con empeoramiento clínico progresivo y desarrolla SDRA grave (PaFi mínima 68 e índice de oxigenación máximo de 20) y shock séptico que requiere doble terapia vasoactiva. Ante inestabilidad clínica y sospecha de inmunodeficiencia, se decide escalar antibioterapia empírica a meropenem, amikacina, vancomicina y añadir profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol. Se amplía estudio microbiológico, realizándose lavado broncoalveolar en el que se detecta por PCR citomegalovirus (CMV) con 189.682.550 UI/ml de copias. La PCR de CMV en orina y sangre resultan positivas, siendo negativa en sangre del talón; con lo que se confirma infección adquirida por CMV y se inicia tratamiento dirigido con ganciclovir.

Se completa estudio de inmunodeficiencia con determinación de subpoblaciones linfocitarias que muestra linfocitos en el límite alto de la normalidad con CD4 discretamente disminuidos ($1.528/mm^3$), linfocitos B ($2.473/mm^3$) y NK ($4.525/mm^3$) elevados con recuento de inmunoglobulinas normales y serología VIH negativa. En la radiografía de tórax impresiona ausencia de timo que se confirma por ecografía. Se realiza estudio genético con secuenciación de exoma completo, detectándose en homocigosis la variante patogénica c 1927dup en el gen STAT1 (ambos progenitores portadores en heterocigosis), que condiciona una inmunodeficiencia grave autosómica recesiva con mayor susceptibilidad a infecciones víricas y por micobacterias.



Figura 1. Radiografía de tórax que muestra patrón alveolo-intersticial bilateral mayor afectación del campo pulmonar derecho.

La paciente presenta mejoría progresiva, del SDRA y shock séptico pudiendo ser extubada a los 10 días a VNI electiva y retirar el soporte inotrópico. Una vez alcanzada estabilidad clínica, se decide traslado a centro de referencia de inmunodeficiencias para trasplante de médula ósea. Se realiza trasplante que resulta curativo para la paciente.

DISCUSIÓN

Ante un lactante con distrés respiratorio el diagnóstico diferencial que podemos plantear es amplio. En la mayoría de las ocasiones, se debe a causas respiratorias como obstrucción nasal por catarro de vías altas, siendo relativamente frecuente la afectación de las vías respiratorias bajas en los lactantes de menor edad, dando lugar a cuadros de bronquiolitis. En lactantes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y/o alteraciones en la deglución debe incluirse la posibilidad de una neumonía aspirativa y pensar en la aspiración de cuerpo extraño en los niños que puedan tener acceso a objetos. La dificultad respiratoria también puede ser secundaria a una afección cardíaca como cardiopatía congénita, insuficiencia cardíaca o miocarditis, aunque estos cuadros suelen acompañarse de otros síntomas como anomalías en la auscultación cardíaca o signos de insuficiencia cardíaca (fatiga con las tomas, hepatomegalia...)⁽³⁾.

En el caso expuesto, tras haberse descartado posible proceso oncohematológico, la evo-

lución tórpida de la bronquiolitis y desarrollo de shock séptico con mala respuesta a tratamiento convencional, hacen sospechar una posible IDP. Atendiendo a la historia clínica encontramos además signos que apoyan la sospecha diagnóstica: estancamiento ponderal, consanguinidad entre ambos progenitores, ausencia de timo y reacción leucemoide con hiperleucocitosis y eosinofilia marcadas.

Dada la baja prevalencia de las IDP, es difícil establecer un algoritmo diagnóstico-terapéutico con la evidencia suficiente; sin embargo, es crucial el diagnóstico temprano. Se han elaborado guías en las cuales se incluyen síntomas de alarma que deben hacernos sospechar una inmunodeficiencia e iniciar su estudio. En la tabla I se recogen los síntomas de alarma de IDP en la población pediátrica⁽⁴⁾.

La edad de aparición de los procesos infecciosos y el tipo de microorganismo aislado, nos pueden ayudar a orientar el tipo de IDP subyacente.

Las inmunodeficiencias humoresales suelen iniciarse a de los 6 meses de vida, cuando desaparecen los anticuerpos maternos. En cambio, una inmunodeficiencia combinada o celular puede manifestarse desde el nacimiento. Las infecciones recurrentes por bacterias encapsuladas extracelulares (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*...) suelen originar infecciones de vía aérea superior y son frecuentes en déficit humoresales y de complemento. En las IDP de tipo celular, suelen estar implicados virus (*Virus Epstein-Barr*, *Citomegalovirus*, *Virus herpes simple*...) y protozoos (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*...) así como bacterias intracelulares de crecimiento lento (*Mycobacterium spp.*). Los déficit fagocitarios sin embargo, suelen padecer infecciones producidas por bacterias que están presentes en la piel y superficie de mucosas (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*...), además de infecciones fúngicas invasivas⁽⁴⁾.

La neumonía por CMV que desarrolla la paciente, sugiere afectación de la inmunidad celular que se confirma tras estudio genético con secuenciación de exoma completo.

La deficiencia STAT 1 implica al factor de transcripción STAT-1, clave en la respuesta

TABLA I. SIGNOS DE ALARMA PARA SOSPECHAR IDP EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA. LA PRESENCIA DE DOS O MÁS DE LAS SIGUIENTES HACE SOSPECHAR LA POSIBILIDAD DE UNA IDP.

- 8 o más episodios de otitis media aguda en un año
- 2 o más neumonías (confirmadas radiológicamente) en un año
- 2 o más sinusitis en un año
- 2 o más infecciones profundas en un año o de localización no habitual
- Infecciones recurrentes cutáneas profundas o abscesos viscerales
- Necesidad frecuente de usar antibioterapia endovenosa para curar infecciones
- Infecciones por organismos no habituales u oportunistas
- Historia familiar de inmunodeficiencias o infecciones recurrentes
- Fenómenos autoinmunes frecuentes
- Muguet o candidiasis cutánea en paciente mayor de un año
- Rasgos dismórficos asociados a infecciones frecuentes
- Infecciones postvacunales en vacunas a virus vivos
- Retraso en la caída del cordón umbilical (> 4 semanas de vida)
- Ig E > 2.000 UI/L sin otra causa aparente especialmente si asocian a patología cutánea o procesos respiratorios de repetición
- Aftas orales recurrentes
- Fiebre con sospecha de periodicidad
- Bronquiectasias sin causa aparente
- 2 o más meningitis

intracelular mediada por interferones (IFN) de tipo I (IFN- α/β), tipo II (IFN- γ) y tipo III (IFN- λ). Se han descrito varias mutaciones en este gen. Las autosómicas dominantes son de buen pronóstico y afectan a la inmunidad mediada por IFN- γ que predispone a infecciones por micobacterias. Las formas autosómicas recesivas parciales, dañan la respuesta de IFN- α/β e IFN- λ y por tanto confieren una mayor vulnerabilidad tanto a infecciones por micobacterias como por virus. Finalmente, la deficiencia autosómica recesiva completa como la que padece la paciente, se caracteriza por ausencia completa en la expresión de la proteína y por tanto una respuesta celular suprimida, lo que confiere una susceptibilidad a infecciones graves tanto víricas como por micobacterias.

En cuanto a la infección por CMV, la infección congénita por este virus es la más frecuente en los países desarrollados. Suele presentarse tras una primoinfección materna en el embarazo y puede dar lugar a sordera y retraso psicomotor. En la infección adquirida o postnatal sin embargo, la leche materna es la principal fuente de transmisión. Generalmente, la infección en recién nacidos a término es asintomática, ya que suele estar causada por una reactivación en la madre y el niño nace

con anticuerpos que lo protegen. No obstante, en niños prematuros o con enfermedades que comprometan la inmunidad puede ocasionar patología grave y desarrollar cuadros de trombocitopenia, sepsis y/o neumonitis como ocurre en el caso expuesto. El diagnóstico se basa en el aislamiento del virus o la identificación de su genoma mediante PCR en muestras biológicas coincidiendo con la clínica. El diagnóstico diferencial con una infección congénita puede realizarse retrospectivamente, realizando PCR de CMV en gota de sangre seca que se emplea para la realización del cribado metabólico. El tratamiento más empleado para tratar el CMV adquirido de forma posnatal es el ganciclovir intravenoso, en todos los casos parece que acorta el curso natural de la enfermedad⁽⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Méndez Echeverría A, del Rosal Rabes T. Sospecha de inmunodeficiencia primaria. Orientación diagnóstica y manejo básico. En: Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 6ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 161-9.
2. Soler Palacín P, Martín Nalda A. Protocolo diagnóstico-terapéutico y seguimiento de las inmunodeficiencias primarias en pediatría. Unitat de

- Patología Infecciosa i Immunodeficiències Pediàtriques Hospital Vall d'Hebron. 2009. Disponible en: https://scpediatria.cat/docs/ciap/2009/pdf/PSoler_ciap2009.pdf
3. Pérez Sanz J. Bronquitis y bronquiolitis. *Pediatr Integral*. 2016; XX(1): 28-37.
 4. Soler Palacín P, Martín Nalda A. Protocolo diagnóstico-terapéutico y seguimiento de las inmunodeficiencias primarias en pediatría. Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències Pediàtriques Hospital Vall d'Hebron. 2009. Disponible en: https://scpediatria.cat/docs/ciap/2009/pdf/PSoler_ciap2009.pdf
 5. Chapgier A, Wynn RF, Jouanguy E, Filipe-Santos O, Zhang S, Feinberg J, et al. Human complete Stat-1 deficiency is associated with defective type I and II IFN responses in vitro but immunity to some low virulence viruses in vivo. *J Immunol*. 2006; 176(8): 5078-83.
 6. Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr*. 2011; 74(1): 52.e1-13.