RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

RELATO DE CASO

Bronquiolitis obliterante tratada con hidroxicloroquina

Rafaela Baroni[1], Giselle Ribeiro[2], Cláudia Magela[3], Mônica de Cássia Firmida[4]

Palabras-clave:
bronquiolitis obliterante, bronquiolitis viral, hidroxicloroquina.

Resumen

Introducción: Bronquiolitis obliterante post infecciosa (BOPI) es una secuela de una infección del trato respiratorio inferior, con alteraciones estructurales permanentes y síndrome clínica de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En la infancia, en su mayoría, es una complicación de la bronquiolitis viral aguda (BVA). Se debe pensar en BOPI, en niños menores de tres años, saludables, que tras un episodio de infección respiratoria aguda, generalmente grave, permanecen con síntomas por más de dos meses, diariamente, con intensidad variable y periodos de exacerbación. **Relato del caso:** 17 meses, sexo femenino, previamente saludable, con cuando de sibilancia persistente asociada a la dependencia de oxígeno tras neumonía grave. Iniciado tratamiento con corticoterapia sistémica e inhalatoria, además de broncodilatadores sin respuesta. Sometida a la pulsoterapia, con remisión parcial de la enfermedad. Solo hubo mejora tras inicio de hidroxicloroquina, droga en la que el empleo en niños es todavía poco relatado en la literatura. **Conclusión:** BOPI es una complicación rara, de una enfermedad común de la infancia, en que el diagnóstico y tratamiento precoces pueden cambiar el curso de la enfermedad, disminuyendo así el número de reinternaciones y mejorando la calidad de vida.

[1] Maestría en Clínica Médica por la UFRJ - Médica Neumóloga Pediatra del IPPMG/UFRJ.
[2] Residencia Médica - Médica Neumóloga Pediátrica.
[3] Residencia Pediátrica - Médica Neumóloga Pediatra.
[4] Maestría en Ciencias Médicas por la Universidad Federal Fluminense - Profesor Asistente de la Universidad del Estado de Río de Janeiro.
Dirección:
Mônica de Cássia Firmida.
Hospital Federal de Bonsucesso. Av. Londres, nº 616, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP:21041-030. E-mail: mfirmida@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Bronquiolitis obliterante postinfecciosa (BOPI) es una secuela de una infección del trato respiratorio inferior, con alteraciones estructurales permanentes y síndrome clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En la infancia, en su mayoría, es una complicación de la bronquiolitis viral aguda (BVA)[1,2].

Aunque el Virus Sincicial Respiratorio (VSR) sea el agente etiológico más frecuente de BVA, el Adenovirus es el que se destaca como agente causador de BOPI por ser altamente virulento, especialmente los serotipos 3, 7, 11 y 21. Otros virus también pueden estar asociados: Sarampión, Influenza, Parainfluenza y VSR. Hay relatos de etiología bacteriana, con destaque para *Mycoplasma pneumoniae*[1,2].

BVA se define como el primer evento de sibilancia asociado a una infección por virus, en menores de 2 años. Acomete al 10% de los niños en el primer año de vida y el 1% puede evolucionar para BOPI[1-4].

Se debe pensar en BOPI, en niños menores de tres años, saludables, que tras un episodio de infección respiratoria aguda, generalmente grave, permanecen con síntomas por más de dos meses, diariamente, con intensidad variable y periodos de exacerbación. Sin embargo, es importante el diagnóstico diferencial con otras enfermedades como: fibrosis cística, tuberculosis, malformación congénita, deficiencia de α-1 anti-tripsina e inmunodeficiencia[1].

El presente artículo describe un caso de BOPI en un niño que mama, con respuesta insatisfactoria a la terapéutica habitual y responsiva al tratamiento con hidroxicloroquina, medicamento todavía poco utilizado para esta finalidad[1]. Nuestro objetivo es destacar la importancia de estar alerta para esta posibilidad diagnóstica y mostrar la evolución satisfactoria del paciente tras el tratamiento con hidroxicloroquina.

RELATO DE CASO

Niña de 17 meses, hija de padres no consanguíneos, con baja escolaridad y usuarios de cocaína, nació prematura de 36 semanas, sin causa definida, con peso 2.135g y APGAR 9 y 10. Alimentada exclusivamente al seno materno hasta los 6 meses, presentaba vacunación en día, incluyendo vacunas para *Haemophilus influenzae tipo b*, Neumococo e Influenza.

Saludable hasta los 14 meses, cuando fue internada en otro hospital por neumonía grave, con insuficiencia respiratoria aguda, parada cardiorrespiratoria y neumotórax hipertensivo a la derecha. Sometida a esquemas sucesivos de antibioticoterapia con cefepima y vancomicina por 16 días, vancomicina y meropenem por 21 días y levofloxacin por 16 días, además de ventilación mecánica por 10 días y drenaje torácica por el mismo periodo. Tras extubación, fue mantenida en oxigenoterapia por macronebulización hasta alta hospitalaria, que ocurrió después de 2 meses. Mantuvo incómodo respiratorio y sibilancia, según relato de la madre.

Dos semanas después del alta realizó su primera consulta en nuestro servicio. Había relato de empeora evolutiva, con rechazo alimentario, vómitos postprandiales y disnea. Se presentaba en mal estado general, pálida, enflaquecida, con diámetro antero posterior del tórax aumentado, baqueteamiento digital, cianosis central, 54 incursiones respiratorias por minuto, tiraje subcostal, intercostal y retracción de fúrcula esternal. A la ausculta, murmurio vesicular globalmente disminuido crepitaciones finas difusas, además de silbos más intensos a la derecha, y saturación del 85% a la oximetría de pulso. Indicada internación.

Radiografía de tórax (Figura 1): hiperinsuflación pulmonar, atelectasia retrocardiaca a la izquierda, hipertransparencia en tercio superior de hemitórax derecho con trama vascular desorganizada. Gasometría arterial (con catéter nasal de O_2, 1 litro/min con pH 7,37, pCO_2 48,1 mmHg, PO_2 72,4, HCO_3 27,4, BE 1,5 y saturación 93,1%, hemograma con el 34,5% de hematocrito, 10,9 g/dl de hemoglobina, 24.800 leucocitos/mm^3, 0/0/0/0/0/77/16/7, 550 mil plaquetas/mm^3.



Figura 1: Radiografía de tórax: hiperinflación pulmonar, atelectasia retrocardíaca a izquierda, hipertransparencia bilateral y en la basis derecha.

En la internación recibió fisioterapia respiratoria, corticoide oral (1-2 mg/kg/día) e inhalatorio (budesónida 750 mcg/día). Mantuvo atelectasia y dependencia de oxígeno por 70 días. Evolucionó con neumonía siendo

necesarios diferentes esquemas antimicrobianos (15 días de ceftriaxona, amikacina y oxacilina; 10 días de cefepima, 10 días de vancomicina e imipenem) y dieta hipercalórica para suplir las necesidades metabólicas, así como medidas de protección gástrica.

En la investigación: dosificación de inmunoglobulinas normales, prueba tuberculínica no reactiva y prueba de BAAR en el lavado gástrico negativo. Ecocardiograma sin señales de hipertensión pulmonar. Funciones renal y hepática normales; serologías para toxoplasmosis, sífilis, *Epstein-Barr* y VIH negativos. Prueba del sudor normal (peso del sudor 110 mg, sodio 23 mEq/L, cloruro 20 mEq/L). Hemocultivos y parasitológico de heces negativos. Tomografía de tórax (Figura 2): múltiples áreas de atenuación en vidrio fosco bilaterales en el parénquima pulmonar, con reducción volumétrica del lobo inferior izquierdo, compatible con atelectasia y bronquiectasias de permeo, además de perfusión en mosaico difusa.



Figura 2. Tomografía computarizada de tórax - múltiples áreas de atenuación en vidrio despolido bilateral, perfusión en mosaico y bronquiectasias.

Tras el largo curso de corticoterapia sistémica e inhalatoria sin respuesta se optó por la pulsoterapia con metilprednisolona (30 mg/Kg/día), con desmame de la oxigenoterapia. Recibió alta con corticoides inhalatorio y sistémico (Budesónida 600 mcg/día y Prednisolona 2 mg/kg/día) y salbutamol regular (400 mcg/día 6/6 horas), en aire ambiente.

Hubo nuevas internaciones posteriores por agudización del cuadro respiratorio, necesidad de retornar oxigenoterapia. Iniciada azitromicina esta época, tras 8 meses en seguimiento, en esquema de 10 mg/Kg/día, tres veces por semana, con finalidad antiinflamatoria e inmunomoduladora. Esta droga fue mantenida en uso continuo desde entonces[1].

Verificadas hipertensión arterial y dislipidemia (colesterol total 236 mg/dl; triglicéridos 129 mg/dl) tras 7 meses de corticoterapia. Examen de fondo de ojo, evaluación cardiológica y ultrasonografía de vías urinarias sin alteraciones. Cintilografía de perfusión: distribución heterogénea del radiofármaco por el árbol arteriolar de perfusión en ambos los pulmones, destacándose área de hipoconcentración en el lobo superior del pulmón derecho, déficit de perfusión de grado discreto en el tercio superior del pulmón derecho.

Iniciada hidroxicloroquina (10 mg/kg/día) como inmunomodulador, y tras 1 semana evolucionó con buena respuesta del cuadro de sibilancia, permitiendo reducción gradual del corticoide oral. Al momento se encuentra en acompañamiento semanal en el servicio de neumología, pediatría, nutrición, fisioterapia y con asistencia social.

COMENTARIOS

BOPI se caracteriza por lesión de las células epiteliales del trato respiratorio durante el episodio infeccioso agudo. Dicha lesión lleva a la necrosis del epitelio bronquiolar, ocurriendo depósito de células epiteliales descamadas y células inflamatorias en el lumen de los bronquíolos, proliferación de fibroblastos y depósito de colágeno formando masas polipoides en la luz de los bronquíolos. Esas alteraciones llevan a una obstrucción parcial o total de la pequeña vía aérea. Asociado a ese proceso de cicatrización intraluminal, hay formación de fibrosis, llevando a la disminución de la ventilación colateral y obstrucción del flujo aéreo[3].

Son comunes tos, sibilancia, taquipnea, hipoxemia, deformidad torácica y baqueteamiento digital; en la ausculta, se pueden observar silbos, crepitaciones, disminución de la entrada de aire, como en el presente caso[5].

Desnutrición y pérdida de masa muscular están frecuentemente asociadas, debido al gasto energético por el trabajo respiratorio aumentado. Identificar el déficit nutricional puede ser más difícil en individuos bajo corticoterapia sistémica prolongada debido a síndrome de Cushing que se sobrepone y cursa con retención hídrica y facies "de luna llena"[5,6].

La hipertensión pulmonar puede estar presente, así como la hiperreactividad brónquica, neumonías de repetición, atelectasias recurrentes, aprisionamiento de aire localizado, desarrollo del síndrome del pulmón hiperlucente unilateral y bronquiectasias[1].

La radiografía de tórax puede presentar hallazgos inespecíficos, variando desde hiperinsuflación pulmonar, rarefacción de trama vascular, aprisionamiento aéreo a atelectasias e imágenes sugestivas de bronquiectasias. La tomografía de tórax de alta resolución (TCAR) en cortes inspiratorios y espiratorios se considera el mejor método de diagnóstico hasta el momento, siendo la señal más sugestiva de BOPI la presencia de perfusión en mosaico, más evidente en la espiración, detectada en el presente caso. Se pueden encontrar bronquiectasias, aprisionamiento de aire, atelectasias e impactación mucoide[1,7].

La cintilografía de perfusión y ventilatoria evalúa el grado de comprometimiento pulmonar, localizando las áreas del parénquima con perfusión/ventilación inadecuadas dimensionando así la extensión de las lesiones. El caso relatado permitió apenas la fase de perfusión reducida en las áreas afectadas[5,7].

Las pruebas de función pulmonar caracterizan un estándar obstructivo fijo y grave al flujo de aire, con resistencia pulmonar aumentada, disminución de la complacencia y respuesta broncodilatadora variable, no realizada en ese caso por la poca edad[1,5,8].

La biopsia pulmonar puede ser definidora de la BOPI, pero en el caso que sea negativa, no la excluye, una vez que el estándar de acometimiento pulmonar es heterogéneo. Su indicación es reservada para los casos de pacientes que presentan empeora clínica a pesar del tratamiento[5].

Mientras la enfermedad presente característica de obstrucción fija cuando instalada, en los periodos de agudización presentan un componente obstructivo variable que responde a broncodilatador. Así el uso de corticoide regular tiene la costumbre de ser necesario por periodos prolongados, en el intento de disminuir la hiperreactividad brónquica. Algunos autores sugieren la posibilidad del corticoide por vía oral ser más eficaz que por vía inhalatoria en la BOPI, debido al menor depósito de las partículas inhaladas en las pequeñas vías aéreas en consecuencia de la reducción de la ventilación pulmonar. En contrapartida, los efectos colaterales de la corticoterapia sistémica se deben recordar, como la hipertensión arterial, como ocurrió con la paciente relatada. Un intento de disminuir esos daños en los casos más graves es el uso de pulsoterapia[9]. Cada 30 días se administra metilprednisolona IV, 30 mg/Kg/día, por tres días consecutivos. Hay relato del uso de hidroxicloroquina en algunos casos, pero sin comprobación de respuesta terapéutica[1,5]. En el caso relatado, aunque en dosis inmunosupresora, no hubo respuesta a la corticoterapia, y fue necesario el uso de inmunomodulador.

Los broncodilatadores pueden presentar efecto parcial en los síntomas obstructivos, especialmente en pacientes menores de 2 años[5].

La antibioticoterapia se debe utilizar en las infecciones respiratorias, principalmente en los pacientes con bronquiectasias, por 14 a 21 días. El uso continuo de azitromicina (10mg/Kg) en días alternados, mostró buena respuesta como antiinflamatorio en la BOPI post trasplante, siendo así considerada como una alternativa con la intención de inhibir la progresión de la enfermedad[5].

La fisioterapia es fundamental para los pacientes, tanto en la re expansión de atelectasias y movilizaciones de las secreciones de las bronquiectasias, como en el fortalecimiento de la musculatura ventilatoria[5,9].

Debido al gran esfuerzo respiratorio que la enfermedad impone, el gasto energético alto se debe compensar con una dieta hipercalórica e hiperproteica[6].

El trasplante es reservado a aquellos pacientes con deterioración clínica, con empeora de la función pulmonar y aumento de la necesidad de oxígeno inhalatorio[5].

Actualización del calendario vacunal, dando mayor atención a las vacunas para *Haemophilus influenzae tipo b*, neumococo e influenza, es de gran importancia como profilaxis[5,9].

CONCLUSIÓN

Ante niños con historial de internación por bronquiolitis, en especial si asociadas a la neumonía grave, que evolucionan con señales de enfermedad obstructiva crónica y broncoespasmo de difícil control, se destaca la importancia de pensarse en el diagnóstico de BOPI. Se trata de una complicación grave, asociada a otras comorbilidades, principalmente en consecuencia de corticoterapia sistémica prolongada. En los casos más graves, la hidroxicloroquina puede ser una opción terapéutica, a pesar de todavía necesitar estudios que comprueben las evidencias de su beneficio.

REFERENCIAS

1. Champs NS, Lasmar LMLBF, Camargos PAM, Marguet C, Fischer GB, Mocelin HT. Bronquiolite obliterante pós-infecciosa em crianças. J Pediatr. 2011;87(3):187-98.
2. Zhang L, Silva FA. Bronquiolite obliterante em crianças. J Pediatr. 2000;76(3):185-92. DOI: http://dx.doi.org/10.2223/JPED.49
3. Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, Azevedo I, Vaz LG, Aguiar A. Pos-infectious bronchiolitis obliterans in children. Rev Port Pneumol. 2007;13(4):495 509. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30361-5
4. Milner AD, Murray M. Acute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis. Thorax. 1989;44(1):1-5. PMID: 2648640 DOI:http://dx.doi.org/10.1136/thx.44.1.1
5. Teper A, Fischer GB, Jones MH. Seqüelas respiratórias de doenças virais: do diagnóstico ao tratamento. J Pediatr. 2002;78 Suppl 2:S187-94. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572002000800009
6. Bosa VL, Mello ED, Mocelin HT, Benedetti FJ, Fischer GB. Avaliação nutricional de crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa. J Pediatr. 2008;84(4):323-30.
7. Santos RV, Rosário NA, Ried CA. Bronquiolite obliterante pós-infecciosa: aspectos clínicos e exames complementares de 48 crianças. J Bras Pneumol. 2004;30(1):20-5. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132004000100006
8. Mattiello R, Mallol Javier, Fische GFB Mocelin HT, Rueda B, Sarr ia EE. Avaliação funcional durante o exercício em crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa. J Pediatr (Rio J.). 2008;84(4):337-43.
9. Rodrigues JC, Adde FV, Silva Filho LVRF. Doenças Respiratórias. São Paulo: Manole; 2008.