

# Taquipnea persistente como manifestación inicial de hiperplasia de células neuroendocrinas: reporte de un caso clínico

MABEL MORENO D.<sup>1</sup> y JUANA HERNÁNDEZ R.<sup>2</sup>

## Persistent tachypnea as initial manifestation of hyperplasia of neuroendocrine cells: case report

*A review of the literature and presentation of a clinical case of Neuroendocrine Cell Hyperplasia in a male infant patient who begins his condition at 3 months of age with respiratory distress characterized by subcostal retractions and persistent tachypnea is presented. After 8 months of age hypoxemia is added requiring continuous oxygen therapy. He has a history of three hospitalizations, with a diagnosis of bronchiolitis and atypical pneumonia, respiratory viral panel has a negative report. The patient persists with respiratory symptoms despite medical treatments, so it is referred to pediatric pulmonology, initiating study protocol for interstitial lung disease of the infant. A high resolution chest tomography is performed, which evidences images in polished glass in the middle lobe and lingular region, in addition to air entrapment. The diagnosis of neuroendocrine cell hyperplasia is concluded based on clinical and tomographic findings. Neuroendocrine Cell Hyperplasia is a rare interstitial pulmonary pathology, whose diagnosis is clinical and radiological. Lung biopsy is required only in the minority of cases for confirming diagnosis. It can be easily confused with other common respiratory diseases, so it is important to suspect it to make an early diagnosis. Most cases evolve with decline in symptoms, improving spontaneously in the first years of life.*

**Key words:** Infant; Lung diseases interstitial; Neuroendocrine Cells Hyperplasia; Tachypnea; Hypoxia.

## Resumen

*Se realiza revisión de la literatura y presentación de un caso clínico de Hiperplasia de Células Neuroendocrinas en paciente lactante masculino que inicia su padecimiento a los 3 meses de vida con dificultad respiratoria caracterizada por retracciones subcostales y taquipnea persistente, posteriormente a los 8 meses de edad se agrega hipoxemia respirando aire ambiente que requiere uso de oxígeno suplementario continuo. Tiene antecedente de tres hospitalizaciones, con diagnóstico de Bronquiolitis y Neumonía atípica, realizándose panel viral respiratorio con reporte negativo. El paciente persiste con sintomatología respiratoria a pesar de tratamientos médicos, por lo que se deriva a neumología pediátrica, unidad de enfermedad pulmonar intersticial del lactante, iniciando protocolo de estudio, se realiza tomografía tórax de alta resolución, que evidencia imágenes en vidrio despulido en lóbulo medio y región lingular, además de atrapamiento aéreo. Se concluye el diagnóstico de Hiperplasia de Células neuroendocrinas con base a la clínica y hallazgos tomográficos. La Hiperplasia de Células Neuroendocrinas es una patología pulmonar intersticial poco frecuente, cuyo diagnóstico es clínico y radiológico, en la minoría de los casos se requiere biopsia pulmonar para confirmación. Puede ser fácilmente confundida con otras enfermedades respiratorias comunes, por lo que es importante sospecharla para realizar un diagnóstico precoz. La mayor parte de los casos evolucionan con declinación de los síntomas, mejorando espontáneamente en los primeros años de vida.*

**Palabras clave:** Lactante; Enfermedad pulmonar intersticial; Hiperplasia de células neuroendocrinas; Taquipnea; Hipoxia.

<sup>1</sup> Médico, Postgrado de Pediatría Universidad Nacional Autónoma de México, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE.

<sup>2</sup> Neumóloga Pediatra, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

## Introducción

La hiperplasia de células neuroendocrinas (NEHI, por sus siglas en inglés), es un trastorno respiratorio poco frecuente, se clasifica y describe por primera vez en el año de 2005, es la forma más común de la enfermedad pulmonar intersticial en lactantes (EPI-L)<sup>1</sup>.

Se desconoce la incidencia y prevalencia de esta enfermedad debido a la insuficiente estandarización. Aunque el reporte inicial realizado en el año 2005 incluyó 15 casos provenientes de dos centros de referencia<sup>1</sup>. Se diagnostica con más frecuencia en lactantes (con una media de edad de 3,8 meses) se han descrito algunos casos en niños mayores<sup>2</sup>. Se ha reportado una prevalencia mayor en varones (66%), siendo la mayoría casos esporádicos; en el 10-16% de los casos se asocia a historia familiar<sup>10</sup>. En un estudio realizado en Alemania la incidencia de casos nuevos fue de 1,32 por millón de niños y año, y la prevalencia probablemente es inferior a 1/100.000, en contraste con la prevalencia en adultos, de 60-80/100.000. Se pueden presentar en todas las edades, aunque la edad de inicio más frecuente es el primer año de vida, que en el estudio alemán incluyó el 37% de los casos<sup>3</sup>.

Entre los síntomas característicos se encuentra la taquipnea persistente, asociada a retraso ponderal y desaturación de la oxihemoglobina, ocasionalmente presentan tos, la cual es seca y de leve intensidad. A la exploración física se auscultan estertores crepitantes bilaterales y ocasionalmente sibilancias<sup>3</sup>. Frecuentemente el diagnóstico se confunde con infección de vías respiratorias bajas o asma, por su clínica similar. Sin embargo, en los pacientes con NEHI no se ha demostrado respuesta al manejo con esteroides ni broncodiladores<sup>7</sup>.

En la mayoría de los casos el diagnóstico de NEHI es clínico, la biopsia pulmonar en las formas clásicas de HNE no es necesaria, solo en casos con diagnóstico incierto o atípico<sup>3-7</sup>.

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son: causas infecciosas, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, displasia broncopulmonar, así como cardiopatías congénitas. El consorcio americano chiILD (Children Interstitial Lung Disease), ha propuesto una clasificación de las neumopatías intersticiales idiopáticas propias de los lactantes y otras enfermedades pulmonares intersticiales, no específicas de los lactantes<sup>3</sup>; entre las cuales encontraremos la NEHI dentro los trastornos específicos de etiología no definida. (Tablas 1 y 2).

Para el diagnóstico la escala de NEHI CLI-

NICAL SCORE<sup>5</sup>, es una herramienta altamente sensible para evaluar clínicamente la presencia de hiperplasia de células neuroendocrinas. La cual consta de 10 criterios: inicio de los síntomas antes de los 12 meses de edad, retraso en el desarrollo, ausencia de hipocratismo, ausencia de tos cuando está bien, ausencia de sibilancias cuando está bien, pared torácica anormal (tórax en tonel o pectus excavatum), crepitantes, hipoxemia, taquipnea y retracciones<sup>5</sup>. La puntuación es la suma de estos valores, con una puntuación máxima de 10, una puntuación de 7 o más se considera compatible con NEHI<sup>5</sup>.

**Tabla 1. Clasificación de las neumopatías intersticiales idiopáticas propias de los lactantes<sup>3</sup>**

<b>Trastornos específicos de etiología no definida</b>
Taquipnea persistente de la infancia/hiperplasia de células neuroendocrinas
Glucogenosis intersticial pulmonar
<b>Enfermedades por defectos de la función del surfactante</b>
Mutaciones de la proteína B del surfactante: patrón histológico dominante, proteinosis alveolar pulmonar y variantes
Mutaciones de la proteína C del surfactante: patrón histológico dominante, neumonitis crónica de la infancia; también neumonía intersticial descamativa e inespecífica
Mutaciones ABCA3: patrón histológico dominante, proteinosis alveolar pulmonar y variantes. También neumonitis crónica de la infancia, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial inespecífica
Histología compatible con defectos del surfactante, pero sin etiología genética reconocida: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinosis pulmonar alveolar</li> <li>• Neumonitis crónica de la infancia</li> <li>• Neumonitis intersticial descamativa</li> <li>• Neumonía intersticial inespecífica</li> </ul>
<b>Anomalías difusas del desarrollo pulmonar</b>
Displasia acinar
Displasia alveolar congénita
Displasia alveolocapilar con mala alineación de las venas pulmonares
<b>Anomalías de crecimiento pulmonar con alveolarización deficiente</b>
Hipoplasia pulmonar
Enfermedad neonatal crónica pulmonar
Relacionadas con anomalías cromosómicas
<b>Relacionadas con cardiopatías congénitas</b>

Tabla 2. Otras enfermedades pulmonares intersticiales, no específicas de los lactantes.<sup>3</sup>

<b>Enfermedades sistémicas con participación pulmonar</b>	Enfermedades de base inmune Histiocitosis Enfermedades de depósito Síndromes neurocutáneos Infiltrados neoplásicos Sarcoidosis
<b>Enfermedades del huésped normal (otras enfermedades pulmonares primarias)</b>	Procesos infecciosos-postinfecciosos Relacionadas con agentes ambientales Neumonitis por hipersensibilidad Inhalación de tóxicos Síndromes aspirativos Neumonía eosinofílica
<b>Enfermedades del huésped inmunodeprimido</b>	Infecciones oportunistas Efectos secundarios de tratamientos (fármacos, radiación) En relación con trasplante y rechazo Daño alveolar difuso de etiología desconocida Neumonitis intersticial linfoide
<b>Enfermedades que simulan enfermedades intersticiales</b>	Vasculopatía hipertensiva arterial Vasculopatía congestiva incluyendo la enfermedad venooclusiva Cambios congestivos relacionados con disfunción cardíaca Trastornos linfáticos

Además de complementar el diagnóstico con estudios de imagen como tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) cuyos hallazgos típicos es la presencia de opacidad en vidrio despulido, que afecta predominantemente lóbulo medio y región lingular, así como atrapamiento aéreo. Con una sensibilidad reportada del 83% y especificidad del 100%<sup>6</sup>.

El tratamiento es de soporte, reportando un pronóstico favorable<sup>3-6</sup>, siempre y cuando se limiten los procesos infecciosos de vías áreas bajas.

### Caso clínico

Se trata de paciente masculino de 11 meses de edad, con antecedentes perinatales de ser primer hijo, madre de 35 años al momento de embarazo, con diagnóstico de trombofilia hereditaria, con adecuado control prenatal acudiendo a 12 consultas, ingesta de ácido fólico y multivitaminicos desde la segunda semana del embarazo, ultrasonidos reportados sin alteraciones; cursó con diabetes gestacional tratada con metformina. Obtenido por vía abdominal a las 36 semanas de gestación por antecedentes maternos, APGAR

9/9, con adecuado peso al nacer para la edad gestacional. Leche materna exclusiva hasta el 5 mes de vida. Desarrollo psicomotor: sostén cefálico a los 4 meses de edad, sedestación 9 meses y gateo a los 11 meses, actualmente bipedestación con apoyo, balbuceo presente. Tiene esquema de vacunación completo, además de recibir esquema de Palivizumab como profilaxis para infección por virus sincitial respiratorio.

Inicia padecimiento según la madre desde los 3 meses de edad, con taquipnea, cianosis, desaturación de la oxihemoglobina y sibilancias audibles a distancia, requiere manejo intrahospitalario por 5 días, con mejoría de síntomas. A los 5 meses de edad presenta nuevo episodio de dificultad respiratoria y desaturación, por lo cual se hospitaliza, se realiza prueba COVID-19 con reporte negativo, se da diagnóstico de bronquiolititis, se egresa en las primeras 12 horas. Presenta nuevo episodio de dificultad respiratoria a los 8 meses de edad, con retracción supraesternal, tiraje subcostal, rinorrea, sin fiebre, integran diagnóstico de Neumonía atípica, requiere manejo con oxígeno suplementario, tratamiento con claritromicina y prednisolona oral por 7 días, sin necesitar oxígeno domiciliario; a los 9 meses presenta nueva

desaturación de hasta 86%, asociado a dificultad respiratoria, descartan infección por COVID-19, manejada con paracetamol, prednisolona, toma de panel viral respiratorio y se realiza toma de anticuerpos para Toxoplasmosis, Rubeola, Citomegalovirus y Herpes tipo I-II, con resultado negativo. Se inicia esquema de Palivizumab. Egres a domicilio con salmeterol/fluticasona inhalado, aporte de oxígeno suplementario de forma inicial a 1 L/min y posteriormente se disminuye a 0,5 L/min.

Ante sintomatología respiratoria y requerimiento de oxígeno suplementario, se refiere a neumología pediátrica, inician abordaje del estudio. A su ingreso presenta como síntomas cardinales: taquipnea persistente, disminución de saturación de oxígeno al aire ambiente y requerimiento de oxígeno suplementario a bajo flujo. Se descartan las patologías más frecuentes como fibrosis quística mediante electrolitos en sudor negativos, causas cardiacas con toma de Ecocardiograma reportando Presión sistólica arteria pulmonar (PSAP) 35 mmHg (valor normal: < 30 mmHg) y Presión media arterial pulmonar (PMAP) 22 mmHg (valor normal: < 20 mmHg), conducto arterioso persistente pequeño con boca pulmonar de 1 mm, concluyendo hipertensión pulmonar leve, sin repercusión a nivel cardiovascular.

Dentro de su abordaje diagnóstico se realiza tomografía tórax de alta resolución, que evidencia imágenes en vidrio despulido en lóbulo medio y región lingular, además de atrapamiento aéreo. (Figuras 1 y 2).

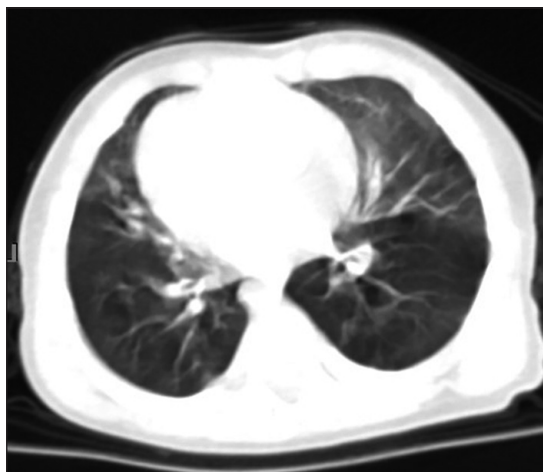
Se realiza gamagrafía de perfusión pulmonar, con resultado normal. Exámenes de laboratorio de control sin evidencia de reacción inflamatoria o cuadro infeccioso.

Una vez descartadas las patologías pulmonares más comunes, se concluye el diagnóstico de Hiperplasia de Células Neuroendocrinas en base a la clínica y hallazgos tomográficos. Además de basarnos en la escala NEHI CLINICAL SCORE, la cual obtenía 7 puntos, confirmando diagnóstico de Hiperplasia de Células Neuroendocrinas.

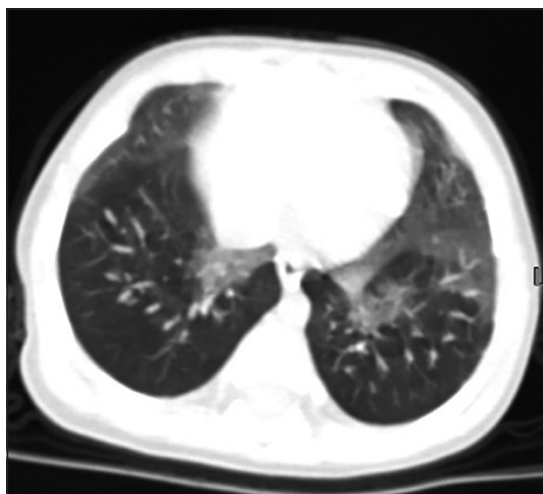
Actualmente el paciente se encuentra con mejoría de patrón respiratorio y uso intermitente de oxígeno suplementario al presentar infecciones de vías respiratorias altas, sin nuevos procesos infecciosos de vías aéreas inferiores.

## Discusión

La hiperplasia de células neuroendocrinas (NEHI) es un trastorno de etiología desconoci-



**Figura 1.** Tomografía tórax. Ventana para parénquima pulmonar: Patrón en vidrio despulido, que afecta lóbulo medio y región lingular “Alas de mariposa”.



**Figura 2.** Tomografía tórax. Ventana para parénquima pulmonar: Patrón de vidrio deslustrado lóbulo medio y lingula, así como atrapamiento aéreo.

da que típicamente se manifiesta con taquipnea persistente, retracciones, hipoxemia y retraso en el crecimiento, apareciendo de forma insidiosa principalmente en el primer año de vida. Los estertores crepitantes son los hallazgos más frecuentes en la auscultación torácica, mientras que las sibilancias son poco frecuentes<sup>6</sup>.

Suele confundirse con otras patologías respiratorias principalmente infecciones de vías aéreas bajas, por lo cual es importante plantearla en pacientes menores de 2 años, que no cuenten con antecedentes patológicos de importancia, y que tengan síntomas respiratorios recurrentes,

sin mejoría a tratamientos médicos; como es el caso de nuestro paciente que inicia con taquipnea persistente desde los 3 meses de vida y posteriormente hipoxemia al aire ambiente, sin sospechar esta patología a pesar que no hay resolución de los síntomas con tratamientos establecidos. Los pacientes que cumplen criterios de enfermedad pulmonar intersticial del lactante se les debe realizar una tomografía de tórax de alta resolución como parte de su abordaje y en caso de hiperplasia de células neuroendocrinas los hallazgos compatibles es la presencia de patrón en vidrio esmerilado (despulido) que afecta predominantemente al lóbulo medio derecho y lingula (deformidad en alas de mariposa), así como un patrón de mosaico y datos de atrapamiento de aire<sup>9</sup>; los datos clínicos y hallazgos tomográficos mencionados limitan en algunos casos la realización de una biopsia pulmonar confirmatoria, la cual está indicada en casos atípicos<sup>7</sup>; la única alteración histológica reportada es la presencia del 70% de células neuroendocrinas en los bronquiolos, lo cual se demuestra con tinción de inmunohistoquímica para bombesina<sup>7</sup>. Las pruebas de función pulmonar muestran un patrón de hiperinflación y obstrucción del flujo de aire. La broncoscopia con lavado alveolar desempeña un papel en la exclusión de infección, aspiración o hemorragia y en la identificación de proteinosis alveolar pulmonar como diagnósticos diferenciales<sup>3</sup>.

No hay consenso sobre el tratamiento para NEHI por lo que su manejo es de soporte principalmente oxigenoterapia según requerimientos con la finalidad de mantener oximetrías normales que puede ser durante meses e incluso años, nutrición adecuada, inmunización adecuada, evitar contaminantes ambientales y tratamiento oportuno de infecciones respiratorias<sup>6</sup>; no hay evidencia de respuesta al uso de medicamentos broncodilatadores o corticoides por lo que su uso no está indicado; su pronóstico en la mayoría de los casos es favorable<sup>7-9</sup>.

En nuestro caso, el paciente fue hospitalizado por un cuadro respiratorio con desaturación de O<sub>2</sub> sin tener un diagnóstico claro, con historial de hospitalizaciones por exacerbación de estos síntomas, que condujo a diagnósticos como bronquiolititis y neumonía; en sus primeros meses de vida no presentó retraso en el crecimiento, que es una de las características clave en la enfermedad pulmonar intersticial del lactante, siendo necesario excluir otras patologías pulmonares y cardiacas, causantes de los síntomas, lo cual se realizó en nuestro paciente, aunado a hallazgos tomográficos encontrados se concluyó diagnóstico de NEHI.

## Conclusión

La hiperplasia de células neuroendocrinas es una enfermedad poco conocida debido a su reciente descripción, es por ello que probablemente se encuentre infradiagnosticada, por lo que es importante tener la sospecha ante un paciente menor de 2 años de edad sin antecedentes de importancia, que presente síntomas respiratorios persistentes, asociado a una pobre respuesta a broncodilatadores y/o esteroides. Las enfermedades pulmonares intersticiales del lactante representan un reto para los pediatras y/o neumólogos pediatras debido a su baja frecuencia, la complejidad de su mecanismo fisiopatológico, el manejo terapéutico y sus resultados variables. Un mayor conocimiento sobre esta enfermedad puede permitir un diagnóstico y tratamiento oportuno, pudiendo mejorar el pronóstico de la enfermedad.

## Referencias bibliográficas

1. YOUNG LR, MALLORY GB, HOPPIN AG. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI). Literature review current through: Apr 2018. This topic last updated: Mar 26, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/neuroendocrine-cell-hyperplasia-of-infancy-nehi>
2. GRIESE M, HAUG M, BRASCH F, FREIHORST A, LOHSE P, VON KRIES R, et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4: 26. doi: 10.1186/1750-1172-4-26.
3. MORENO GALDÓ A, DE MIR MESSA I, LIÑÁN CORTES S. Neumopatía intersticial. Sospecha clínica y abordaje. *Protoc diagn ter pediatr.* 2017; 1: 221-35. Disponible en [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/) ISSN 2171-8172.
4. TORRENT-VERNETTA A, GABOLI M, CASTILLO-CORULLÓN S, MONDÉJAR-LÓPEZ P, SANZ SANTIAGO V, COSTA-COLOMER J, et al. ChILD-Spain Group. Incidence and Prevalence of Children's Diffuse Lung Disease in Spain. *Arch Bronconeumol.* 2022; 58(1): 22-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.06.001.
5. LIPTZIN DR, PICKETT K, BRINTON JT, AGARWAL A, FISHMAN MP, CASEY A, et al. Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy. Clinical Score and Comorbidities. *Ann Am Thorac Soc.* 2020; 17(6): 724-8. doi: 10.1513/AnnalsATS.201908-617OC.
6. CAIMMI S, LICARI A, CAIMMI D, RISPOLI A, BARALDI E, CALABRESE F, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: an unusual cause of hypoxemia in children. *Ital J Pediatr.* 2016; 42(1): 84.

- doi: 10.1186/s13052-016-0295-y. PMID: 27629751; PMCID: PMC5024443.
7. GRANDA GD, MOREIRA MF, LASCANO VY. Hiperplasia de células neuroendocrinas: reporte de caso. *Neumol Pediatr* 2020; 15 (3): 402-5. Disponible en <http://www.neumologia-pediatria.cl>
  8. YOUNG LR, MALLORY GB, HOPPIN AG. Classification of diffuse lung disease (interstitial lung disease) in infants and children. *UpToDate*; 2018. Last updated: Mar 07, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/classification-of-diffuse-lung-disease-interstitial-lung-disease-ininfants-and-children>
  9. GOMES VC, SILVA MC, MAIA FILHO JH, DALTRO P, RAMOS SG, BRODY AS, et al. J Bras Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series. *Pneumol*. 2013; 39(5): 569-78. doi: 10.1590 / S1806-37132013000500007.
  10. PÉREZ J, COLOMA, BALINOTTI J, CÁRDENAS M, MEDÍN M, MAFFEY A, et al. Taquipnea persistente de la infancia: Hiperplasia de células neuroendocrinas, una revisión. *Neumol Pediatr* 2022; 17 (2): 52-5.
  11. YOUNG LR, MALLORY GB, HOPPIN AG. Approach to the infant and child with diffuse lung disease (interstitial lung disease). Literature review current through: Apr 2018. This topic last updated: May 09, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-infant-and-child-with-diffuse-lung-disease-interstitial-lung-disease>.
  13. LÁINEZ RAMOS-BOSSINI AJ, RUIZ DE ARÉVALO Á, FERRER SORIANO JF. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy diagnosed by imaging techniques. *Arch Bronconeumol*. 2021; 57(9): 587. doi: 10.1016/j.arbr.2021.06.001.

---

Correspondencia a:

Dra. Mabel Moreno Durán  
Residente de Pediatría, UNAM  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.  
ISSSTE. Ciudad de México  
México  
Email: [maroma203@hotmail.com](mailto:maroma203@hotmail.com)