Disfunción del transportador del surfactante pulmonar ABCA3: reporte de un caso peruano

Héctor Nuñez-Paucar¹, Carlos Valera-Moreno¹, Mariela K. Zamudio-Aquise¹, Roxana Lipa-Chancolla², Fabio Pérez-Garfías¹, Ana G. Moncada-Arias³ y Noé Atamari-Anahui^{1,4*}

¹Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, Lima; ²Instituto Nacional de Salud del Niño-San Borja, Lima; ³Escuela Profesional de Medicina Humana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Cusco; ⁴Universidad San Ignacio de Loyola, Vicerrectorado de Investigación, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Lima. Perú

Resumen

Introducción: Los trastornos genéticos que afectan la homeostasis del surfactante pulmonar son una causa importante del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido a término y de enfermedad pulmonar intersticial difusa en niños. El transportador ABCA3 (ATP binding cassette A3) interviene en la producción normal del surfactante que recubre el interior de las paredes alveolares y funciona como agente tensioactivo. **Caso clínico:** Recién nacido a término que presentó dificultad respiratoria a los 3 días de vida y requirió ventilación mecánica. Los estudios para determinar otras causas de enfermedad pulmonar fueron negativos. Se realizó una biopsia de pulmón para realizar estudios de microscopía óptica y microscopía electrónica. Esta última mostró pequeños cuerpos lamelares anómalos, además de condensaciones electrodensas periféricas, características de las mutaciones del transportador ABCA3. Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona, hidroxiquina, azitromicina y corticoides inhalados a dosis altas, y la respuesta clínica y radiológica fue favorable durante el seguimiento. **Conclusiones:** La correlación de las características clínicas y de las imágenes (tomografía y microscopía electrónica) puede ser útil para el diagnóstico de la disfunción del surfactante pulmonar, especialmente en los países de bajos y medianos recursos que no disponen de estudios genéticos para determinar las diferentes mutaciones del transportador ABCA3. Este es uno de los primeros casos reportados en Perú con respuesta adecuada al tratamiento y evolución favorable durante el seguimiento.

Palabras clave: Surfactante pulmonar. Transportador ABCA3. Enfermedades pulmonares. Niño. Recién nacido.

Surfactant ABCA3 transporter dysfunction: a case report from Peru

Abstract

Background: Genetic disorders affecting pulmonary surfactant homeostasis are a major cause of respiratory distress syndrome in full-term newborn and childhood interstitial lung disease. The ABCA3 transporter (ATP binding cassette A3) intervenes in the normal production of surfactant that covers the interior of alveolar walls and plays a fundamental role as a surfactant. **Case report:** Male term newborn who presented respiratory distress 3 days after birth and required mechanical ventilation. Studies to determine other causes of lung disease were negative. Lung biopsy was performed for the study with

Correspondencia:

*Noé Atamari-Anahui
E-mail: noe.atamari@gmail.com

Fecha de recepción: 06-05-2020
Fecha de aceptación: 03-07-2020
DOI: 10.24875/BMHIM.20000123

Disponible en internet: 12-01-2021
Bol Med Hosp Infant Mex. 2021;78(3):239-244
www.bmhim.com

1665-1146/© 2020 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*light microscopy and electron microscopy. Electron microscopy showed small abnormal lamellar bodies in addition to peripheral electrodense condensations characteristic of ABCA3 transporter mutation. Treatment was started with pulses of methylprednisolone, hydroxychloroquine, azithromycin, and high-dose inhaled corticosteroids, finding a favorable clinical and radiological response to follow-up. **Conclusions:** Correlation of clinical characteristics and images (tomography and electron microscopy) can be useful for the diagnosis of lung surfactant dysfunction, especially in low and medium-income countries where genetic studies to determine the different ABCA3 transporter mutations are not available. This is one of the first cases reported in Peru with an adequate response to treatment and favorable evolution to follow-up.*

Key words: Pulmonary surfactants. ATP binding cassette A3. Lung diseases. Child. Newborn.

Introducción

El surfactante es un agente tensioactivo secretado por los neumocitos de tipo II presentes en los alvéolos. Está conformado por un complejo lipoproteico, cuya función fundamental es reducir la tensión superficial de las paredes alveolares, evitando el colapso de los alvéolos al final de la espiración¹. Existen trastornos genéticos que alteran el metabolismo del surfactante; aunque son poco frecuentes, pueden causar una morbilidad significativa en la población neonatal y pediátrica^{2,3}.

El transportador ABCA3 (*ATP binding cassette A3*) es una proteína transmembrana encontrada en los cuerpos lamelares de los neumocitos de tipo II, cuya función es el transporte, desde el citosol hacia el interior de los cuerpos lamelares, de las proteínas y los fosfolípidos que conforman el surfactante^{4,5}. Las mutaciones genéticas que afectan la expresión del transportador ABCA3, la síntesis de las proteínas surfactantes B y C, y las mutaciones del gen NKX2-1 originan la enfermedad pulmonar intersticial de gravedad variable en el recién nacido. Debido a la superposición de signos clínicos y radiológicos, es necesario plantearse diagnósticos diferenciales^{1,4,6}.

Aunque se desconoce la verdadera incidencia, las mutaciones del gen que codifica el transportador ABCA3 son la causa más frecuente de disfunción del surfactante^{7,8}. Se ha estimado una frecuencia de presentación de 1/3100 a 1/18,000 en individuos de diferentes grupos étnicos⁹.

La prueba diagnóstica definitiva para los errores innatos del metabolismo del surfactante es el estudio genético de las mutaciones específicas de estos genes^{4,10}. Sin embargo, las características clínicas y radiológicas de la enfermedad, asociadas con los hallazgos de la biopsia pulmonar en la microscopía óptica, la identificación de las proteínas del surfactante por inmunohistoquímica y el estudio ultraestructural de los cuerpos lamelares de los neumocitos de tipo II mediante microscopía electrónica son de gran ayuda para el diagnóstico de estas disfunciones del surfactante, en especial en

países con escasos recursos, donde no se dispone de estudios genéticos para identificar las mutaciones causantes¹¹.

Debido a la infrecuente presentación de los errores innatos del metabolismo del surfactante y el mal pronóstico que, en general, acompaña a esta patología, el objetivo del presente caso fue reportar una adecuada respuesta terapéutica de un recién nacido a término con cuadro clínico, imágenes y estudio de microscopía óptica y electrónica compatibles con una mutación del transportador ABCA3.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, recién nacido a término por parto eutócico con 39 semanas de edad gestacional (primera gestación), con peso al nacer de 2480 g y Apgar 8¹⁻⁹⁵, sin complicaciones durante el parto. A los 3 días de nacido presentó dificultad respiratoria marcada, por lo cual fue intubado y conectado a un equipo de ventilación mecánica; además, se le administró nutrición parenteral durante 2 semanas. Posteriormente dejó la ventilación mecánica y se observó taquipnea persistente, incremento progresivo del esfuerzo respiratorio, hipoxemia persistente y dependencia de oxígeno para mantener una saturación adecuada. Debido a la falta de mejoría clínica, el paciente fue transferido al Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña (Lima, Perú) a los 24 días de nacido. No tenía antecedentes familiares de enfermedades pulmonares o congénitas, y tampoco se reportaron interurrencias durante la gestación.

A su ingreso al servicio de emergencia se le encontró taquipneico, con frecuencia respiratoria de 90 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno al 95% y oxígeno suplementario con fracción inspirada de oxígeno al 50%. En la exploración física se le encontró despierto, reactivo a estímulos, con tórax excavado y politirajes. En la auscultación pulmonar se encontraron subcrépitos difusos en ambos hemitórax. El resto de la exploración fue normal.

En los exámenes de laboratorio se encontró en rango normal el título de anticuerpos IgM-IgG para perfil TORCH (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple), adenovirus y *Mycoplasma pneumoniae*. La serología para el virus de inmunodeficiencia humana fue negativa. Los hemocultivos seriados fueron negativos. La inmunofluorescencia para virus sincitial respiratorio, adenovirus, influenza tipo A y B y parainfluenza tipo 1, 2 y 3 fue negativa. El dosaje de inmunoglobulinas séricas totales fue normal para IgM, IgG, IgA e IgE. La citometría de flujo con recuento y fenotipo de linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK estaba en rango normal para la edad. También se realizaron fondo de ojo y ecocardiografía, con resultados normales.

La radiografía de tórax y la tomografía espiral multicorte de tórax mostraron compromiso intersticial difuso bilateral con patrón de vidrio esmerilado (Fig. 1).

Debido a la hipoxemia y la taquipnea persistente, y ante la sospecha de enfermedad pulmonar intersticial difusa de la infancia, el paciente fue programado para una biopsia de pulmón a cielo abierto. La microscopía óptica de la biopsia de pulmón mostró engrosamiento de los septos alveolares, constituido fundamentalmente por hiperplasia de los neumocitos de tipo II, y la presencia de macrófagos espumosos PAS (ácido peryódico de Schiff) positivos en el interior de la luz alveolar. La microscopía electrónica de la biopsia de pulmón mostró cuerpos lamelares pequeños y anómalos, con presencia de condensaciones electrondensas periféricas, muy características de la deficiencia del transportador ABCA3 (Fig. 2).

A los 3 meses de edad, con resultados de la biopsia de pulmón sugerente de disfunción del surfactante, se inició un tratamiento con pulsos de metilprednisolona (dosis de 30 mg/kg al día por 3 días consecutivos), que se repitió mensualmente durante 6 meses y luego fue espaciado con intervalos de 2 meses. Además de los pulsos de metilprednisolona se indicó tratamiento coadyuvante antiinflamatorio e inmunomodulador con hidroxicloroquina (dosis de 10 mg/kg al día fraccionados en dos tomas) y azitromicina (dosis de 10 mg/kg tres veces por semana). Adicionalmente se indicaron corticoides inhalados a dosis altas.

Como la evolución clínica-radiológica fue favorable, el paciente dejó el oxígeno luego del tercer ciclo de pulsos de metilprednisolona. El paciente no requirió atención en la unidad de cuidados intensivos y no presentó infecciones agregadas ni otro tipo de complicaciones, por lo que fue dado de alta. Toleró adecuadamente los pulsos de metilprednisolona,

Figura 1. A: Radiografía de tórax en la que se observa un patrón intersticial moderado en ambos campos pulmonares. **B:** Tomografía de tórax en la que se observa compromiso intersticial difuso bilateral moderado con patrón en vidrio esmerilado y pequeñas imágenes quísticas intraparenquimales (1 mes de edad).

recibiendo seis ciclos mensuales seguidos de seis ciclos bimensuales de manera ambulatoria. Asimismo, toleró la hidroxicloroquina por 18 meses sin complicaciones. Se le realizó un fondo de ojo basal y luego controles periódicos, los cuales fueron normales. Actualmente el paciente se encuentra estable en tratamiento con azitromicina tres veces por semana y corticoides inhalados a dosis altas.

Durante el seguimiento, el paciente ingresó brevemente al hospital por una infección viral intercurrente sin complicaciones, a la edad de 1 año. Actualmente, a los 3 años de edad, se sigue periódicamente en el consultorio ambulatorio de neumología y su evolución clínica y radiológica es estacionaria (Fig. 3).

Discusión

Se presenta el caso de un recién nacido a término, con signos de dificultad respiratoria, cuyas manifestaciones clínicas y radiológicas fueron compatibles con enfermedad pulmonar intersticial difusa.

En los niños menores de 2 años, la causa más frecuente de enfermedad pulmonar intersticial difusa es la disfunción del surfactante o error innato del metabolismo del surfactante. La disfunción del surfactante se origina por mutaciones genéticas que afectan la síntesis de las proteínas precursoras del surfactante o su transporte^{12,13}. La familia de transportadores ABC consta de más de 40 proteínas; la subfamilia ABCA está involucrada en el transporte de fosfolípidos y colesterol, dentro y entre las células. El ABCA3 es un transportador de fosfatidilcolina, el ABCA1 transporta colesterol y fosfolípidos, el ABCA4 transporta fosfatidiletanolamina, el ABCA7 transporta fosfatidilcolina

Figura 2. Microscopía óptica. **A:** Septos alveolares engrosados constituidos fundamentalmente por hiperplasia de neumocitos de tipo II y leve infiltrado inflamatorio linfohistiocitario. Ausencia de fibrosis intersticial (tinción de hematoxilina-eosina, $\times 200$). **B:** Macrófagos espumosos PAS positivos en el interior de la luz alveolar ($\times 400$). Microscopía electrónica. **C:** Cuerpos lamelares pequeños y anómalos con presencia de condensaciones electrondensas periféricas concéntricas (flechas) (tamaño de barra: 500 nm).

Figura 3. **A:** Radiografía de tórax en la que se observa un tenue patrón intersticial en ambos campos pulmonares. **B:** Tomografía de tórax en la que se observa un tenue patrón intersticial en vidrio esmerilado (3 años de edad).

y esfingomielina, pero no colesterol, y el ABCA12 participa en el flujo de lípidos. Por tanto, la familia de transportadores ABCA posee especificidad por determinados sustratos lipídicos. Al tener esta especificidad por sustratos lipídicos, los pacientes con mutaciones en el transportador ABCA3 presentarían una disminuida proporción de fosfatidilcolina en el surfactante pulmonar, además de ciertas características que se pueden identificar por microscopía electrónica, como los cuerpos lamelares anormales, lo que respalda el diagnóstico en el paciente^{7,11}.

El transportador ABCA3 desempeña un papel fundamental en la homeostasis del surfactante pulmonar, pues es el encargado de transportar las proteínas y los fosfolípidos precursores del surfactante desde el citosol del neumocito de tipo II hacia el interior de los cuerpos lamelares y a través de la membrana celular

a la superficie alveolar. Las mutaciones del gen ABCA3 son la causa más frecuente de enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a disfunción del surfactante. La gravedad y el pronóstico de la enfermedad dependen del tipo y la zigocidad de la mutación, de la expresión fenotípica y de factores asociados, por lo que la patología puede manifestarse por primera vez en el niño mayor o el adulto^{4,5}.

Se deben sospechar deficiencias genéticas de las proteínas surfactantes en todo recién nacido a término y en aquellos prematuros que no siguen un curso clínico normal, que presentan dificultad respiratoria progresiva inexplicable, hipoxemia y alteraciones radiológicas difusas, siempre que se hayan excluido causas comunes y de acuerdo con los protocolos internacionales sobre el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial en niños. En el paciente de este caso se realizaron diferentes estudios que incluyeron exámenes de laboratorio, radiografía y tomografía de tórax, ecocardiografía y biopsia pulmonar. La biopsia pulmonar proporciona un diagnóstico histopatológico cuando el diagnóstico genético no es concluyente y la progresión de la enfermedad no da tiempo para estudios genéticos, o cuando no se dispone de estos¹³.

En la tomografía se evidenció compromiso pulmonar intersticial con patrón en vidrio esmerilado y algunos quistes pequeños intraparenquimales, similar a lo reportado por Doan, et al.¹⁴ en nueve niños con deficiencia en el transportador ABCA3. Debido a que estos hallazgos no son exclusivos de la deficiencia del transportador ABCA3, fue necesario realizar una biopsia

pulmonar para su análisis por microscopía óptica y electrónica; esta última para realizar el estudio ultraestructural de los cuerpos lamelares en el interior de los neumocitos de tipo II¹⁵.

Cuando no se dispone de estudios genéticos, las características de las anomalías de los cuerpos lamelares identificadas mediante microscopía electrónica permiten realizar una aproximación diagnóstica bastante cercana de la mutación del transportador ABCA3 como causa de la disfunción del surfactante¹¹. En los casos de mutación del transportador ABCA3 son característicos los cuerpos lamelares pequeños con membranas de fosfolípidos densamente empaquetados y formaciones electrondensas periféricas (excéntricas), lo que la diferencia de otras disfunciones del surfactante^{3,10}.

Por otro lado, no fue posible realizar el estudio de fosfolípidos y proteínas del surfactante en el líquido del lavado broncoalveolar. Se sabe que los pacientes con mutaciones de ABCA3 presentan una proporción significativamente disminuida de fosfatidilcolina en el lavado broncoalveolar. Si se hubiera realizado este estudio, podría haber orientado el diagnóstico⁷.

Se conoce que la producción de surfactante aumenta notablemente al final de la gestación y se acelera con los glucocorticoides. Los estudios en modelos animales han demostrado que los glucocorticoides regulan la expresión de la proteína ABCA3 presente en la membrana limitante de los cuerpos lamelares. Este mecanismo se debe a la unión del receptor del glucocorticoide a un sitio específico en la región promotora del gen ABCA3, denominada elemento de respuesta de glucocorticoide (GRE), que induce la activación transcripcional y la subsecuente expresión de la proteína ABCA3¹⁵. También se han descrito otros factores de transcripción que regulan la expresión del gen ABCA3 en el pulmón, como la proteína de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP) y el factor de transcripción tiroideo-1 (Nkx2.1)¹⁶.

La eficacia terapéutica en pacientes con disfunción del transportador ABCA3 es variable. Ocasionalmente se observa una respuesta transitoria a la administración de surfactante exógeno¹⁷. No existen ensayos clínicos aleatorizados sobre el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa en niños; sin embargo, algunas instituciones con experiencia en el manejo de patologías pulmonares en niños recomiendan pulsos de metilprednisolona, prednisona y terapias complementarias con hidroxiclороquina y azitromicina¹³. Estos medicamentos han sido utilizados en diferentes reportes de casos con una respuesta clínica variable^{14,17-20}.

El paciente del presente caso recibió terapia combinada triple con metilprednisolona, hidroxiclороquina y azitromicina por un periodo prolongado, logrando una mejoría clínica significativa. En la actualidad, el paciente no requiere oxígeno suplementario y se mantiene estable. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo es incierto y varía de acuerdo con el tipo de mutación²¹. En algunos centros europeos se realiza el trasplante combinado de corazón y pulmón en pacientes que no responden al tratamiento². En Perú no se ha realizado trasplante pulmonar en niños, por lo que debe optarse por el tratamiento médico prolongado.

Los pacientes con esta afección presentan episodios hipóxicos intermitentes, nutrición subóptima y disminución de la estimulación del desarrollo psicomotor, y deben recibir apoyo ventilatorio cuando lo requieran, terapia respiratoria, soporte nutricional y terapia física²².

La mutación del gen que codifica al transportador ABCA3 es una causa infrecuente de enfermedad pulmonar intersticial secundaria a disfunción del surfactante en recién nacidos y niños. La confirmación diagnóstica se consigue mediante estudios genéticos para determinar la presencia de mutaciones en el gen ABCA3. Sin embargo, a falta de estos estudios, la correlación de las características clínicas, radiológicas y tomográficas con los hallazgos en la microscopía óptica y electrónica de la biopsia de pulmón permiten realizar el diagnóstico presuntivo cercano de la mutación del transportador ABCA3.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Ninguno.

Bibliografía

1. Gower WA, Nogee LM. Surfactant dysfunction. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12:223-9.
2. Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:23-9.
3. Griese M. Chronic interstitial lung disease in children. *Eur Respir Rev*. 2018;27:170100.
4. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*. 2004;350:1296-303.
5. Beers MF, Mulugeta S. The biology of the ABCA3 lipid transporter in lung health and disease. *Cell Tissue Res*. 2017;367:481-93.
6. Schindlbeck U, Wittmann T, Höppner S, Kinting S, Liebisch G, Hegermann J, et al. ABCA3 missense mutations causing surfactant dysfunction disorders have distinct cellular phenotypes. *Hum Mutat*. 2018;39:841-50.
7. Garmany TH, Moxley MA, White FV, Dean M, Hull WM, Whitsett JA, et al. Surfactant composition and function in patients with ABCA3 mutations. *Pediatr Res*. 2006;59:801-5.
8. Garmany TH, Wambach JA, Heins HB, Watkins-Torrey JM, Wegner DJ, Bennet K, et al. Population and disease-based prevalence of the common mutations associated with surfactant deficiency. *Pediatr Res*. 2008;63:645-9.
9. Wambach JA, Wegner DJ, DePass K, Heins H, Druley TE, Mitra RD, et al. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2012;130:e1575-82.
10. Wert SE, Whitsett JA, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol*. 2009;12:253-74.
11. Comité Nacional de Neumonología, Sociedad Argentina de Pediatría. [Childhood interstitial lung disease in infancy. Classification, diagnosis and management]. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117:S120-34.
12. Hamvas A. Evaluation and management of inherited disorders of surfactant metabolism. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123:2943-7.
13. Bush A, Cunningham S, De Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015;70:1078-84.
14. Doan ML, Guillermin RP, Dishop MK, Nogee LM, Langston C, Mallory GB, et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax*. 2008;63:366-73.
15. Yoshida I, Ban N, Inagaki N. Expression of ABCA3, a causative gene for fatal surfactant deficiency, is up-regulated by glucocorticoids in lung alveolar type II cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323:547-55.
16. Besnard V, Xu Y, Whitsett JA. Sterol response element binding protein and thyroid transcription factor-1 (Nkx2.1) regulate Abca3 gene expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293:L1395-405.
17. Kröner C, Wittmann T, Reu S, Teusch V, Klemme M, Rauch D, et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax*. 2017;72:213-20.
18. Akil N, Fischer AJ. Surfactant deficiency syndrome in an infant with a C-terminal frame shift in ABCA3: a case report. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53:E12-4.
19. Mitsiakos G, Tsakalidis C, Karagianni P, Gialamprinou D, Chatziioannidis I, Papoulidis I, et al. A new ABCA3 gene mutation c.3445G>A (p.Asp1149Asn) as a causative agent of newborn lethal of newborn lethal respiratory distress syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55:389.
20. Williamson M, Wallis C. Ten-year follow up of hydroxychloroquine treatment for ABCA3 deficiency. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:299-301.
21. Peca D, Cutrera R, Masotti A, Boldrini R, Danhaive O. ABCA3, a key player in neonatal respiratory transition and genetic disorders of the surfactant system. *Biochem Soc Trans*. 2015;43:913-9.
22. Gupta A, Zheng SL. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch Dis Child*. 2017;102:84-90.