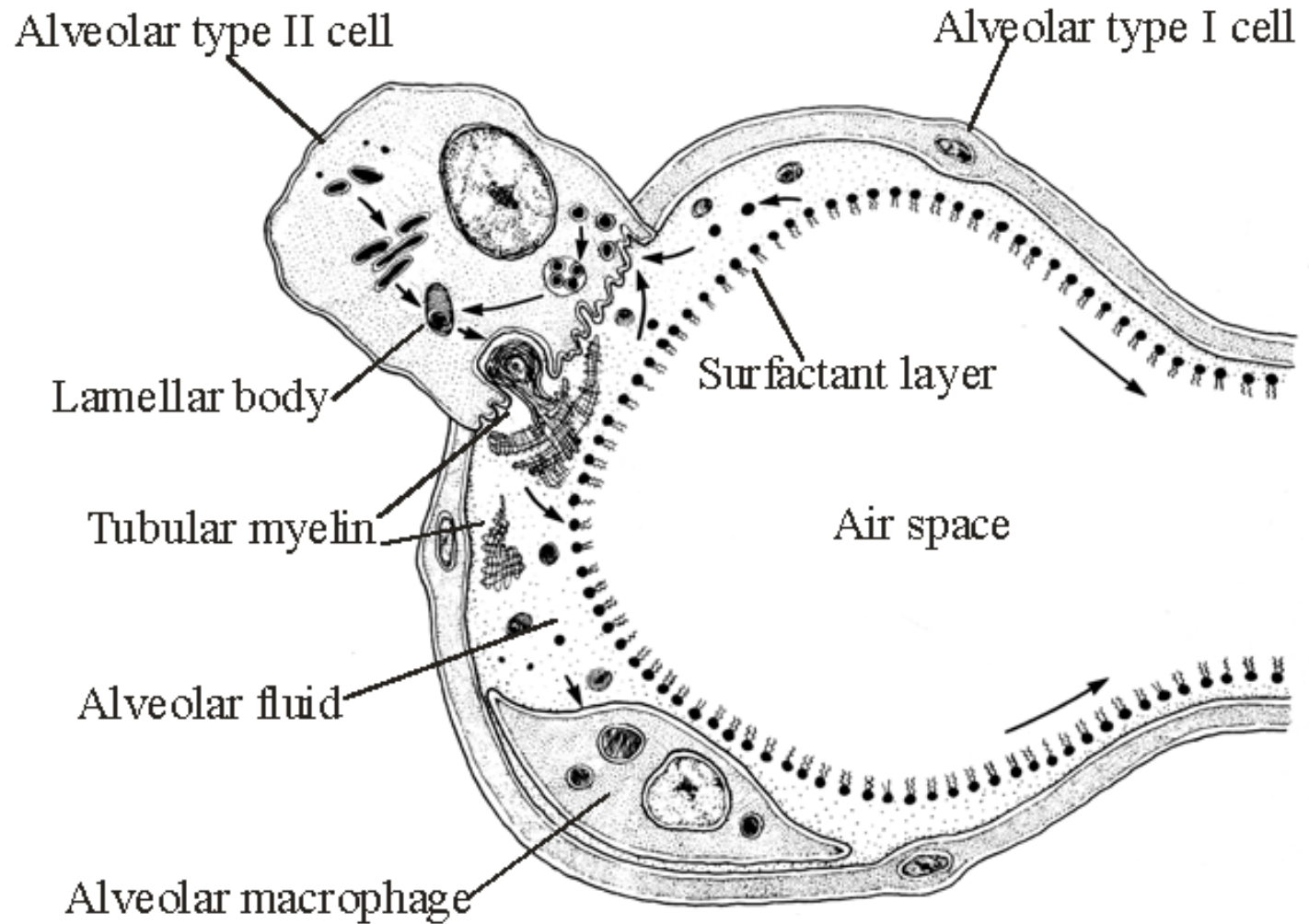


Déficit congénito de surfactante

Dr. Jaime García

Surfactante

- El surfactante es una mezcla de fosfolípidos en un 90%, y proteínas en un 10%; que se sintetiza, almacena y secreta por los neumocitos tipo 2.
- Los lípidos son mayoritariamente fosfatidilcolina (80%). La mitad de las proteínas son específicas, se denominan SPA, SPB, SPC y SPD.
- Las proteínas SPB y SPC se combinan con dipalmitilfosfatidilcolina, disminuyendo la tensión superficial en el alvéolo y evitando el colapso a final de la espiración.



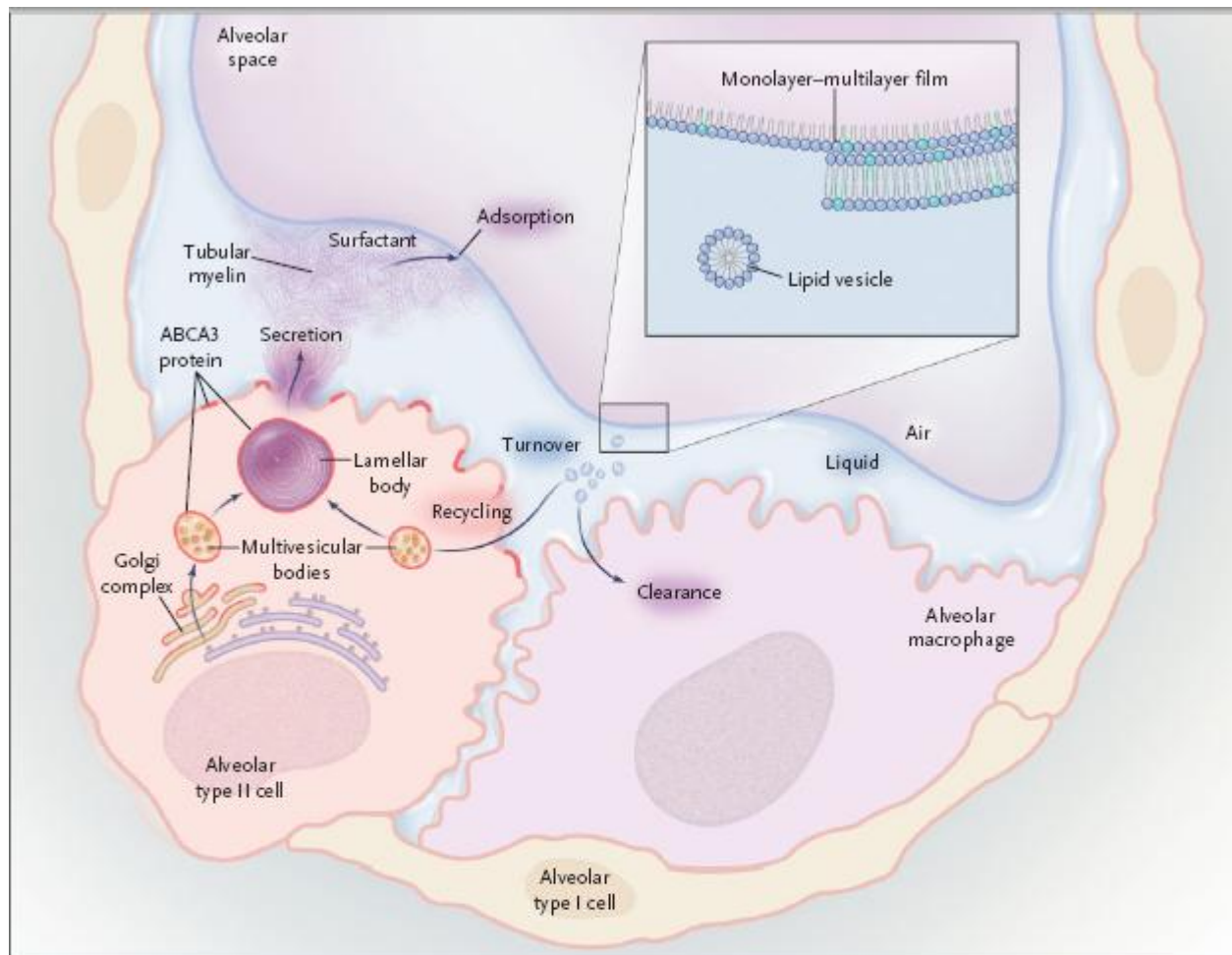


Figure. Lung Surfactant and the Lamellar Body.

The composition of lung surfactant is critical to lung function, and the subcellular lamellar body of the type II alveolar cell has a major role in maintaining the composition of surfactant. The distribution of ATP-binding cassette (ABC) transporter A3 (ABCA3) is shown in red. It is possible that ABCA3 targets surfactant-containing vesicles to the lamellar bodies. The lamellar body is formed through the fusion of several multivesicular bodies, and its lipid bilayers are converted to tubular myelin as they are turned out into the alveolar space. Surfactant protein A, secreted primarily by a constitutive pathway that does not involve the lamellar body, is required for the formation of tubular myelin. Surfactant aggregate, such as tubular myelin, is the precursor of surfactant at the air–water interface (inset). Cationic transmembrane proteins (surfactant protein B or surfactant protein C or both [not depicted in the monolayer–multilayer film]) together with anionic phospholipids (phosphatidylglycerol or phosphatidylinositol or both [green]) facilitate the entry of dipalmitoyl phosphatidylcholines (blue) into the monolayer at the interface, maintaining a low surface tension. During tidal breathing, tubular myelin surfactant is converted to smaller aggregates that are taken up by type II cells and alveolar macrophages. Arrows depict the direction of surfactant flux.

- SPA y SPD participan en el sistema de defensa pulmonar; SPA también actúa en el catabolismo y reciclado del surfactante. No se ha reportado patología neonatal asociada al déficit de estas dos proteínas. Se ha asociado déficit de SPA en fibrosis idiopática en el adulto.
- La proteína de transporte ABCA3 (ATP binding cassette member A3), está involucrada en el transporte de fosfolípidos al interior de los cuerpos lamelares en los neumocitos tipo 2. También se ha detectado en corazón, cerebro, páncreas, riñones y plaquetas.
- El factor tiroideo de transcripción(codificado por el gen NKX2.1) regula la expresión de los genes de SPB y SPC

Cuadro clínico

- Son infrecuentes, su incidencia es difícil de estimar por lo complejo de su diagnóstico.
- El primer diagnóstico se hizo en 1993, un déficit de SPB en un RNT con SDR fatal
- Son una causa minoritaria de SDR en el RN. En general se sospechan en un SDR de evolución tórpida en el cual se han descartado otras causas pulmonares, infecciosas y cardíacas

- Dos formas clínicas:
- Una forma aguda en período neonatal, indistinguible de un EDS, con SDR antes de las 72 horas, severo, con HTPP, respuesta parcial y transitoria a surfactante exógeno. Múltiples tratamientos (VAFO; ECMO; óxido nítrico, ATB, corticoides), seguidos de deterioro persistente de función pulmonar. Se ve en déficit de SPB y ABCA3, ocasionalmente en déficit de SPC y NKX2.1
- Una forma más crónica, de curso variable, asociada a SPC, ABCA3 y NKX2.1 Cuadro similar a TTNN o BN, otros presentan cuadros más tardíos de enfermedad pulmonar intersticial (insuficiencia respiratoria crónica, hipoxia, desnutrición, Rx con compromiso intersticial)

Déficit de SPB

- Autosómico recesivo, no se han identificado mutaciones espontáneas
- Sobre 30 mutaciones identificadas, el 70% es la 121ins2; el gen se ubica en el cromosoma 2
- 1/1.000.000 RN en EEUU de enfermedad
- 1/1000 de portador asintomático
- 20% de los SDR sin causa aparente, y 1/3 de los que fallecen
- Consejo genético
- Cuadro clínico de SDR agudo

Déficit de SPC

- El gen se ubica en el cromosoma 8; se han descrito 35 mutaciones
- 45% heredado autosómico dominante, 55% mutación espontánea. La mutación más común es la 173T. El defecto en el gen provoca disfunción del surfactante, acumulación intracelular de un precursor de SPC, daño celular y apoptosis
- Frecuencia desconocida; en un estudio en 639 RNT con patología pulmonar aguda y crónica inexplicable, un 8% tenía mutación en el gen

- Cuadro clínico variable; ocasionalmente puede dar un cuadro de SDR NN, igual al déficit de SPB; lo más frecuente es un cuadro crónico, con compromiso intersticial o neumonitis crónica. La severidad es variable, desde fatal a mejoría que no requiere O2 extra.

Déficit de ABCA3

- El gen se encuentra en el cromosoma 16; se han identificado más de 180 mutaciones en relación con SDR NN e insuficiencia respiratoria crónica.
- Autosómico recesivo
- Frecuencia desconocida
- Un estudio italiano realizado entre 1997 y 2005, registró 15 RNT y 2 RNPreT con SDR inexplicable. 12 tuvieron déficit de ABCA3 y 2 de SPB

- Cuadro clínico. Puede dar una forma de SDRNN, de evolución fatal, similar al déficit de SPB. También puede presentarse como una enfermedad pulmonar crónica del lactante.
- Debe diferenciarse de cuadros de origen viral, aspiración crónica, inmunodeficiencias con compromiso pulmonar, neumonitis químicas

SP-B deficiency and SP-C associated disease

Table 1 Clinical Characteristics of a Cohort of Children with SFTPC Mutations ($n = 13$)

Mutation	
173T	4
others	8
Parent carriers	3 of 5 sets tested, all asymptomatic
Age of onset	Birth-14 mo (median 1 month)
Histopathology	CPI-4 ILD-4 PAP-1
Status at 2-15 yr of age	
Supplemental O ₂	1
Mechanical ventilation	1
Lung transplant	
Transplanted	2
Listed*	3
Died waiting	1
Off oxygen	5

CPI, chronic pneumonitis of infancy; ILD, interstitial lung disease; PAP, pulmonary alveolar proteinosis.

*All require supplemental oxygen.

Características del déficit de surfactante

	Déficit de SPB	Déficit de ABCA3		Déficit de SPC	NKX2.1
		Agudo	Crónico		
Presentación	Aguda en período NN	Período NN	Enfermedad pulmonar intersticial L y PE	Enfermedad pulmonar intersticial L y PE	SDR NN o tardío crónico
Frecuencia	1/1000000	Desconocida	Desconocida	Desconocida	Desconocida
Historia natural	Letal en período NN	Letal	Variable	Variable	Variable con hipotiroidismo y corea
Herencia	Recesiva	Recesiva	Recesiva	Dominante Esporádico y heredado	Dominante
Diagnóstico	Análisis genético	Análisis genético		Análisis genético	Análisis genético

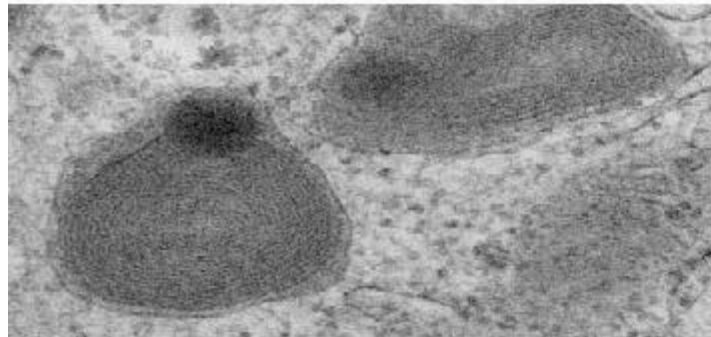
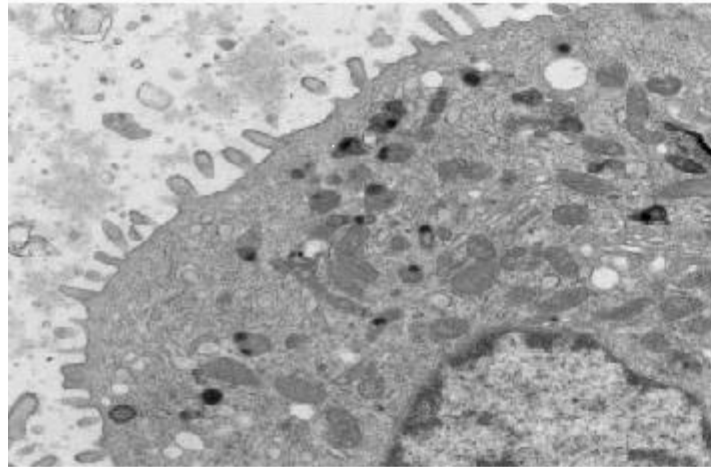
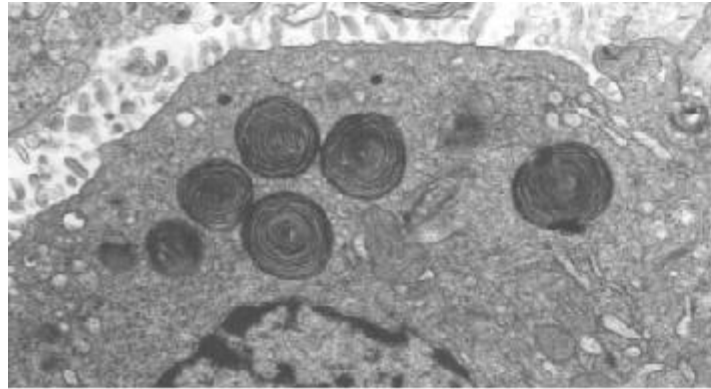
Diagnóstico

- Debe sospecharse en un SDR severo NN, refractario a tratamiento y de mal pronóstico, en el que se hayan descartado otras causas pulmonares (displasia alveolo capilar, linfangectasia pulmonar congénita) , cardíacas, infecciosas
- Realizar en la historia familiar, buscando otros casos previos de SDR, consanguinidad.
- El estudio radiológico no permite confirmar el diagnóstico, ya que se ven imágenes que pueden corresponder a EDS o BN

- Se puede realizar estudio molecular en muestras de lavado broncoalveolar o aspirado traqueal para detectar SPB, SPC y sus precursores, mediante Western blot o ELISA. Esto permite orientar el estudio genético.

- El estudio anatomopatológico con microscopía tradicional no sirve; las lesiones que muestran son inespecíficas (proteínosis alveolar, engrosamiento o fibrosis intersticial, hiperplasia de neumocitos). Además la toma de la muestra es un procedimiento agresivo en un paciente grave. En caso de hacerse, el ideal es congelar inmediatamente la muestra en hielo seco, para posterior análisis con microscopía electrónica.

- En trastornos de SPB se ve desorganización de los cuerpos lamelares.
- En déficit de SPC se ven inclusiones densas en los cuerpos lamelares.
- En el déficit de ABCA3 se ven cuerpos lamelares densos
- Usando el material de la biopsia se pueden realizar técnicas inmunohistoquímicas para detectar SPB, SPC y sus precursores.



- En el material biopsiado se puede estudiar la expresión génica de SPB, SPC y ABCA3, mediante el estudio de ARNm por PCR o Northern blot.
- La confirmación diagnóstica se realiza con estudio genético al enfermo, a sus padres y a casos previos en la familia. Generalmente se usa sangre periférica, se purifica e ADN y se amplifican los fragmentos del gen usando PCR.
- El estudio de SPB se realiza sobre 11 regiones, SPC sobre 6 regiones y ABCA3 sobre 30 regiones

- Se identifican las secuencias de los nucleótidos, se comparan con la secuencia de consenso para cada gen. Si hay diferencias, se compara con la de los padres, así se identifican las mutaciones de cada uno de los genes y se confirma el diagnóstico
- Dado lo lento del estudio genético, se sugiere orientarlo según la presentación clínica. En formas precoces y severas, realizar análisis genético para SPB y ABCA3; en enfermedad pulmonar intersticial crónica progresiva, estudiar el gen de SPC

Tratamiento

- No hay un tratamiento específico, el uso de surfactante exógeno. VM, ECMO, óxido nítrico tiene efectos transitorios.
- El trasplante pulmonar tiene resultados inciertos a largo plazo; 50% de mortalidad a 5 años, y morbilidad severa (rechazo, bronquiolitis obliterante, trastornos linfoproliferativos) de un 50%, junto a una mala calidad de vida, hace que la mitad de las familias rechacen el trasplante.

Bibliografía

- 1.- J Pediatr. 2007 Jun;150(6):649-53, 653.e1.
- **Unexplained neonatal respiratory distress due to congenital surfactant deficiency.**
- Somaschini M, Nogee LM, Sassi I, Danhaive O, Presi S, Boldrini R, Montrasio C, Ferrari M, Wert SE, Carrera P.
- Division of Neonatology, Bolognini Hospital, Seriate, Italy.
marco.somaschini@bolognini.bg.it.-
- **2.-Evaluation and management of inherited disorders of surfactant metabolism**
- Aaron Hamvas
- *Chinese Medical Journal 2010;123(20):2943-2947*
- **3.- Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease.**
- J.A. Whitsett, M.D. and T.A. Weaver, Ph.D.
N Engl J Med, Vol. 347, No. 26 December 26, 2002
- **4.-Diagnóstico molecular de los defectos del surfactante**
- MILAGROS GONZÁLEZ-RIVERA Y M. ÁNGELES MUÑOZ-FERNÁNDEZ
- Hospital General. Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España
- An Pediatr Contin. 2006;4(5):302-5

- 5.- Inherited Surfactant Protein-B Deficiency and Surfactant Protein-C
- Associated Disease: Clinical Features and Evaluation
- Aaron Hamvas, MD
- Semin Perinatol 30:316-326 © 2006
-

6.- *ABCA3* Gene Mutations in Newborns with Fatal Surfactant Deficiency
 Sergey Shulenin, Ph.D., Lawrence M. Nogee, M.D., Tarmo Annilo, Ph.D.,
 Susan E. Wert, Ph.D., Jeffrey A. Whitsett, M.D., and Michael Dean, Ph.D.
 N Engl J Med 2004;350:1296-303

7.- Lung Surfactant, Respiratory Failure, and Genes

Mikko Hallman, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 350; 13. March 25,2004

8.- Insuficiencia respiratoria neonatal asociada a mutación en el gen de la proteína C del surfactante
 V. Alzina de Aguilera, M. Gabolib, P. Bastero Miñona, A. Romero Monteroa y E. de Álavac
 An Pediatr (Barc) 2005;62(3):210-4

Muchas gracias