




## Disfunciones del metabolismo del surfactante pulmonar: caso clínico pediátrico

Carlos Cambaceres<sup>a</sup>, Victoria Viggiano<sup>a</sup>, Camila Parellada<sup>a</sup>, Florencia Esteguy<sup>a</sup>,  
Sebastián García<sup>a</sup>, Claudio Castaños<sup>a</sup> 

### RESUMEN

Las enfermedades pulmonares intersticiales son patologías poco frecuentes en pediatría. Dentro de ellas, se incluyen las disfunciones del metabolismo del surfactante pulmonar, molécula anfipática cuya función es disminuir la tensión superficial y evitar el colapso alveolar.

Se presenta el caso de un lactante de 6 meses, en seguimiento por bajo peso, que presentó dificultad respiratoria aguda y cianosis; la radiografía de tórax evidenció infiltrado intersticial, neumomediastino y neumotórax bilateral. Al interrogatorio, surgió antecedente materno de internación al año de vida, con requerimiento de oxigenoterapia prolongada y diagnóstico desconocido; presenta signos de hipoxia crónica. El paciente cursó internación con requerimiento de oxigenoterapia. Se realizaron estudios complementarios en búsqueda de etiología, sin resultados positivos. La tomografía de tórax evidenció opacidades en vidrio esmerilado, engrosamiento del intersticio septal y áreas de atrapamiento aéreo; con resultado de biopsia pulmonar y estudio genético se llegó al diagnóstico de disfunción del metabolismo del surfactante pulmonar.

**Palabras clave:** surfactantes pulmonares; metabolismo; enfermedades pulmonares intersticiales.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10084>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10084.eng>

**Cómo citar:** Cambaceres C, Viggiano V, Parellada C, Esteguy F, et al. Disfunciones del metabolismo del surfactante pulmonar: caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2024;122(3):e202310084.

<sup>a</sup> Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Victoria Viggiano:** [victoria.viggiano@gmail.com](mailto:victoria.viggiano@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 4-5-2023

**Aceptado:** 11-9-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) son un grupo de patologías poco frecuentes en pediatría, que engloban aquellos trastornos en la remodelación del intersticio pulmonar y de los espacios aéreos distales, con el consiguiente intercambio anormal de gases.<sup>1,2</sup> Existen ILD en las cuales la patología primaria puede ocurrir fuera del intersticio y, por esta razón, algunos grupos de referencia utilizan el término “enfermedades difusas pulmonares” (DLD).

El primer sistema de clasificación de la enfermedad pulmonar intersticial se desarrolló para enfermedades pulmonares difusas del adulto, principalmente basadas en su histología. Posteriormente, un enfoque multidisciplinario resultó en una mejor terminología estandarizada y criterios de diagnóstico. Un grupo de EE. UU. propone el término *chILD* para hacer referencia a las enfermedades intersticiales pulmonares de la infancia y adolescencia. Estas son un grupo heterogéneo caracterizadas por hallazgos radiológicos anormales y alteración del intercambio gaseoso, una vez que se hayan descartado enfermedades comunes primarias del pulmón o extrapulmonares. Estas incluyen fibrosis quística, inmunodeficiencia, cardiopatía, displasia broncopulmonar, infecciones, discinesia ciliar primaria y aspiración recurrente.

No existen estimaciones fiables de enfermedades pulmonares intersticiales en niños (*chILD*), pero la prevalencia es probablemente menor a 1 en 100 000, en comparación con 60-80 en 100 000 en adultos.

Dentro de las *chILD*, se incluyen las disfunciones del metabolismo del surfactante pulmonar conocidas también como déficit congénito de proteínas del surfactante.<sup>1</sup> Esta es una molécula que disminuye la tensión superficial y evita el colapso alveolar. Está compuesta mayormente por fosfolípidos y un 2-3 % por proteínas específicas sintetizadas por los neumocitos tipo II, denominadas A, B, C y D.<sup>2</sup> Alteraciones en su composición dan lugar a distintas manifestaciones, desde cuadros graves rápidamente evolutivos hasta escenarios de inicio insidioso, lentamente progresivos.<sup>3</sup> Esta variedad en la presentación clínica está determinada por la proteína afectada.<sup>4,5</sup>

El objetivo de este estudio es la presentación de un caso clínico de un paciente pediátrico con disfunción del metabolismo del surfactante pulmonar.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 6 meses de edad, nacido de término a las 38 semanas con bajo peso al nacer (2200 g), embarazo mal controlado expuesto a sífilis perinatal. En seguimiento ambulatorio por bajo peso sin otros antecedentes personales de relevancia, consultó en hospital local por dificultad respiratoria aguda, cianosis generalizada y registro febril único. Se evidenció en mal estado general, taquicárdico, taquipneico y con mala mecánica respiratoria. Se constató en radiografía de tórax neumomediastino y neumotórax e infiltrado intersticial bilateral, motivo por el cual se solicitó la derivación a centro de mayor complejidad.

Ingresó a nuestra institución en mal estado general, con tiraje universal, taquicárdico, taquipneico y con regular mecánica ventilatoria por lo que se indicó oxigenoterapia de alto flujo (CAFO). Se decidió la internación en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Durante las primeras 24 horas presentó empeoramiento clínico con mayor dificultad respiratoria y cianosis sin respuesta a la ventilación no invasiva (VNI), motivo por el cual se decidió su ingreso en asistencia respiratoria mecánica (ARM). Se solicitó virológico en aspirado nasofaríngeo (negativo), dos hemocultivos y nueva radiografía de tórax con infiltrado intersticial bilateral sin signos de escape de aire. Se indicó antibioticoterapia con ceftriaxona (10 días). El paciente cursó internación con requerimiento de ARM durante 18 días, VNI durante 24 días y oxigenoterapia permanente con múltiples intentos frustrados en el destete; permaneció sin enfermedad intercurrente y clínicamente estable con marcada taquipnea (50-60 respiraciones/min).

Se realizaron diversos estudios de búsqueda etiológica: ecocardiograma Doppler color (normal), búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en aspirado traqueal, determinación de inmunoglobulinas (normal), mutación Delta F508 y alfa 1 antitripsina, los cuales resultaron negativos.

Se constató que la madre del paciente presenta signos de hipoxia crónica (acropaquia) (*Figura 1*) y antecedente de internación al año de vida, con requerimiento de oxigenoterapia prolongada y diagnóstico desconocido sin otros datos para destacar de la anamnesis.

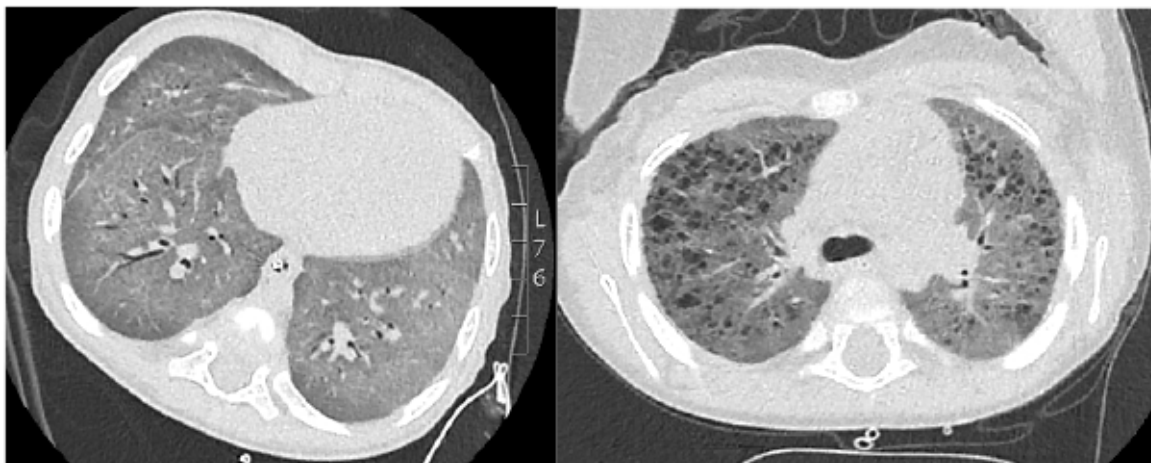
Ante la sospecha diagnóstica de enfermedad pulmonar intersticial, se realizó tomografía de tórax de alta resolución (*Figura 2*), que evidenció

**FIGURA 1. Fotografía de mano izquierda de la madre**



Se observan dedos en palillo de tambor (acropaquia), con agrandamiento redondeado de falanges distales.

**FIGURA 2. Tomografía axial computada de tórax**



Opacidades bilaterales en vidrio esmerilado de distribución homogénea, engrosamiento del intersticio septal y áreas de atrapamiento aéreo.

opacidades bilaterales en vidrio esmerilado, engrosamiento del intersticio septal y áreas de atrapamiento aéreo. Se decidió de forma interdisciplinaria realizar biopsia pulmonar que informó histoarquitectura del parénquima distorsionada con remodelación lobular, defectos artefactuales por colapso, hiperplasia de neumocitos tipo II y ensanchamiento intersticial difuso, cambios histológicos compatibles con disfunciones del metabolismo del surfactante pulmonar.

Posterior a la realización de la biopsia y con el informe de la anatomía patológica, se realizó estudio molecular genético que informó variable probablemente patogénica en el gen *SFTPC* (exón 3): c.218T>C p.(Ile73Thr) (PS3/PM2/PP3/pp4) heterocigota de transmisión autosómica dominante que codifica la proteína C del surfactante.

Durante su internación, recibió 3 pulsos de metilprednisolona, con escasa respuesta clínica, y permaneció con taquipnea basal. Posterior a 3

meses de internación, fue contrarreferenciado al hospital local para continuar internación en sala de Pediatría, con requerimiento de oxigenoterapia por cánula nasal, a la espera de provisión de insumos de oxigenoterapia domiciliaria.

## DISCUSIÓN

Se describe el caso de un paciente con déficit de proteína C del surfactante, una enfermedad poco frecuente que requiere alto índice de sospecha para su diagnóstico oportuno. Los síntomas cardinales incluyen tos, taquipnea y retraso en el crecimiento, asociados en menor medida a cianosis y crepitantes. Esta patología debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales en el estudio de pacientes con hipoxemia crónica, luego de haberse descartado otras etiologías más frecuentes. Particularmente, el déficit de la proteína C del surfactante se manifiesta preferentemente en los primeros meses de vida, aunque se han reportado casos en niños mayores o incluso en adultos.<sup>3,4</sup> Las manifestaciones clínicas de las disfunciones del metabolismo del surfactante así como su pronóstico están determinados por la proteína afectada.<sup>6,7</sup>

Actualmente, frente a un paciente con enfermedad respiratoria crónica y habiendo descartado las patologías más frecuentes, es necesaria la sospecha diagnóstica de un grupo de enfermedades denominadas enfermedades difusas pulmonares (DLD), dentro de las cuales se encuentran las disfunciones del metabolismo del surfactante.<sup>8,9</sup>

Dentro de los estudios complementarios, es característico en las tomografías de alta resolución el hallazgo de imágenes con patrón de vidrio esmerilado a predominio de las bases pulmonares y engrosamiento del intersticio pulmonar periférico.<sup>10,11</sup> Continuando con la realización de estudios menos invasivos, el paso siguiente sería el estudio genético. En la actualidad, hay mayor accesibilidad a este estudio y nos puede ayudar a lograr mayor certeza diagnóstica. Se realiza con muestras de sangre periférica, se purifica el ADN, sobre el cual se realizan amplificaciones de distintos fragmentos del gen mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).<sup>12</sup> Con el resultado del estudio genético, se puede dar un adecuado consejo genético familiar, ya que existen formas autosómicas dominantes y formas recesivas. Algunas veces no se logra el diagnóstico con un estudio genético o la enfermedad progresa

rápida, y los estudios suelen tener una demora de 4 semanas, por lo que en estos casos podría realizarse una biopsia pulmonar para su análisis histológico;<sup>13,14</sup> los hallazgos más frecuentes son hiperplasia celular alveolar de neumocitos tipo II asociada a engrosamiento del intersticio y fibrosis.

En el caso descrito, se arribó al diagnóstico de déficit de proteína C, entidad que suele presentar un patrón radiológico de afectación intersticial con inicio en el primer año de vida y curso insidioso, que podría beneficiarse con corticoides e hidroxicloroquina.<sup>15</sup>

Las enfermedades respiratorias crónicas en la infancia presentan un amplio espectro de patologías que varían en gravedad y afectación, pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los niños y su desarrollo pulmonar a largo plazo. Es esencial que los pediatras mantengan un alto nivel de sospecha clínica y consideren la posibilidad de estas enfermedades en su diagnóstico diferencial. Dada la mayor accesibilidad a los estudios genéticos, se alienta a los profesionales a considerar esta opción previa a procedimientos invasivos como la biopsia pulmonar.

En síntesis, las enfermedades pulmonares intersticiales pediátricas engloban trastornos raros, con infiltrados difusos y alteraciones en el intercambio gaseoso. Los pacientes suelen manifestar taquipnea, crepitantes e hipoxemia. Es esencial un examen exhaustivo para lograr un diagnóstico certero. Cabe destacar que, en contraste con métodos invasivos como la biopsia pulmonar, los estudios genéticos ofrecen una alternativa menos intrusiva y más segura para obtener un diagnóstico preciso. Se requiere un consenso en la clasificación de chILD para respaldar el diagnóstico y permitir comparaciones basadas en evidencia. Dada la baja incidencia, resulta necesario establecer registros locales (en Latinoamérica) de pacientes para avanzar en la comprensión y manejo de estas afecciones. ■

## Agradecimiento

Al Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. Cesar Bergadá (CEDIE), Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez.

## REFERENCIAS

1. Milet M, Mena N, Pérez H, Espinoza, T. Déficit congénito de proteína de surfactante: caso clínico. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(6):500-3.
2. Blanco Quiroz A. Deficiencia genética de proteínas surfactantes y patología pulmonar. *Bol Pediatr.*

- 2007;47(Supl 2):38-47.
3. Hong D, Dai D, Liu J, Zhang C, et al. Clinical and genetic spectrum of interstitial lung disease in Chinese children associated with surfactant protein C mutations. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):117.
  4. Bush A, Griese M, Seidl E, Kerem E, et al. Early onset children's Interstitial Lung Diseases: discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity?. *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:65-71.
  5. Thompson M. Surfactant protein B deficiency: insights into surfactant function through clinical surfactant protein deficiency. *Am J Med Sci*. 2001;321(1):26-32.
  6. Gupta A, Zheng SL. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch Dis Child*. 2017;102(1):84-90.
  7. Magnani JE, Donn SM. Persistent Respiratory Distress in the Term Neonate: Genetic Surfactant Deficiency Diseases. *Curr Pediatr Rev*. 2019;16(1):17-25.
  8. Cazzato S, di Palma E, Ragazzo V, Ghione V. Interstitial lung disease in children. *Early Hum Dev*. 2013;89 (Suppl 3):S39-43.
  9. Thouvenin G, Taam RA, Flamein F, Guillot L, et al. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. *Arch Dis Child*. 2010;95(6):449-54.
  10. Nogee L. Interstitial lung disease in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):227-33.
  11. Mechri M, Epaud R, Emond S, Coulomb A, et al. Surfactant protein C gene (SFTPC) mutation-associated lung disease: high-resolution computed tomography (HRCT) findings and its relation to histological analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(10):1021-9.
  12. Hamvas A. Inherited surfactant protein-B deficiency and surfactant protein-C associated disease: clinical features and evaluation. *Semin Perinatol*. 2006;30(6):316-26.
  13. Doan M, Guillerman R, Dishop K, Nogee L, et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax*. 2008;63(4):366-73.
  14. Comité Nacional de Neumonología. Enfermedades del intersticio pulmonar en niños menores de 2 años. Clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(Supl 2):S120-34.
  15. Rosen D, Waltz D. Hydroxychloroquine and Surfactant Protein C Deficiency. *N Engl J Med*. 2005;352(2):207-8.