

Disfunción de la proteína surfactante C en pacientes pediátricos: Caso Clínico

Surfactant protein C dysfunction in pediatric patients: Clinical Case

Héctor Nuñez-Paucar^{a,b}, Carlos Valera-Moreno^a, Noé Atamari-Anahui^{a,b},
Mariela Katherine Zamudio-Aquise^a, Juan Carlos Torres-Salas^a, Roxana Lipa-Chancolla^c,
Fabio Pérez-Garfias^a, Víctor Gómez-Ponce^c, Alex Untiveros-Tello^a

^aInstituto Nacional de Salud del Niño-Breña. Lima, Perú.

^bUniversidad San Ignacio de Loyola, Vicerrectorado de Investigación, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud. Lima, Perú.

^cInstituto Nacional de Salud del Niño-San Borja. Lima, Perú.

Recibido: 04 de junio de 2021; Aceptado: 02 de julio de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La disfunción de la proteína surfactante C se encuentra dentro de las enfermedades intersticiales pulmonares difusas. Esta enfermedad poco frecuente ocasiona una mortalidad significativa en los niños que lo padecen debido a las complicaciones respiratorias a las que son susceptibles.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Presentamos 3 casos clínicos en los cuales la edad de inicio, la edad de inicio de esta enfermedad fue variada y respondieron al tratamiento instaurado similar a otros reportes publicados. Las características clínicas, radiológicas, histológicas y ultraestructura lamelar pueden orientar al diagnóstico de disfunción de la proteína surfactante C.

Resumen

Los desórdenes de disfunción del surfactante pulmonar se producen por defectos genéticos que alteran el metabolismo del surfactante pulmonar. Son trastornos poco frecuentes y causan morbi-mortalidad significativa en la población neonatal y pediátrica. **Objetivo:** Describir los hallazgos clínicos, histopatológicos y ultraestructura del cuerpo lamelar que orientan hacia disfunción de la proteína surfactante C (SP-C), en lugares donde no se disponen de estudios genéticos confirmatorios. **Caso Clínico:** Reportamos tres casos pediátricos de desórdenes de disfunción del surfactante pulmonar procedentes de un hospital pediátrico de Perú. En todos los casos se realizó biopsia pulmonar video asistida. Los estudios de ultraestructura del cuerpo lamelar fueron compatibles con disfunción del surfactante pulmonar tipo C. El tratamiento utilizado fueron pulsos de metilprednisolona mensualmente por seis meses, luego cada dos meses, variando la duración según la evolución clínica. También recibieron hidroxicloroquina diario y azitromicina tres veces por semana. Se realizaron evaluaciones

Palabras clave:

Surfactante Pulmonar;
Proteína surfactante C;
Cuerpo Lamelar;
Enfermedad Insterticial
Pulmonar

clínicas, fondo de ojo, ecocardiograma, electrocardiograma y bioquímica periódicas. Al seguimiento hubo buena respuesta al tratamiento y no se observaron efectos adversos. Un caso falleció a pesar de las terapias recibidas. **Conclusiones:** En 3 pacientes con disfunción del surfactante tipo C el tratamiento con corticoides, hidroxichloroquina y azitromicina fue exitoso en 2 de ellos. Este es una de las primeras series de casos reportados en Perú que contribuye al estudio de estas enfermedades especialmente en países de bajos y medianos recursos.

Abstract

Pulmonary surfactant dysfunction disorders are caused by genetic defects that alter pulmonary surfactant metabolism. They are rare disorders and cause significant morbidity and mortality in the neonatal and pediatric populations. **Objective:** To describe the clinical, histopathological, and ultrastructural findings of the lamellar body that suggest surfactant protein C (SP-C) dysfunction, where confirmatory genetic studies are not available. **Clinical Case:** We report three pediatric cases of pulmonary surfactant dysfunction disorders from a pediatric hospital in Peru. Video-assisted lung biopsy was performed in all cases. Ultrastructural studies of the lamellar body were compatible with type-C pulmonary surfactant dysfunction. The treatment used was methylprednisolone pulses monthly for six months, then every two months, varying the duration according to the clinical evolution. They also received daily hydroxychloroquine and azithromycin three times a week. Clinical evaluations, eye fundus, echocardiogram, electrocardiogram, and biochemistry were performed periodically. At follow-up, there was a good response to treatment and no adverse effects were observed. One case died despite the therapies received. **Conclusions:** In 3 patients with type-C surfactant dysfunction, treatment with corticosteroids, hydroxychloroquine, and azithromycin was successful in 2 of them. This is one of the first case series reported in Peru that contributes to the study of these diseases, especially in low- and medium-income countries.

Keywords:

Pulmonary Surfactant;
Protein surfactant C;
Lamellar Body;
Pulmonary Interstitial Disease

Introducción

El surfactante pulmonar es un complejo molecular de lípidos y proteínas localizado en la interfase aire-líquido de los alvéolos pulmonares cuya función principal es disminuir la tensión superficial, evitar el colapso alveolar al final de la espiración y regular el intercambio de gases^{1,2}.

Las proteínas representan el 10% de peso del surfactante pulmonar. Las proteínas hidrófilas del surfactante tipo A (SP-A) y tipo D (SP-D) desempeñan un papel importante en la inmunidad innata y adaptativa pulmonar. Las proteínas hidrofóbicas del surfactante tipo B (SP-B) y tipo C (SP-C) tienen como función estabilizar la película tensioactiva sobre la superficie alveolar, aumentar la inmunidad innata del pulmón y catabolismo del surfactante pulmonar^{2,3}. El transportador ABCA3, el factor de transcripción tiroideo (NKX2-1) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), también forman parte integral de la estructura y funcionamiento normal del surfactante^{2,4}.

Los desórdenes de disfunción del surfactante pulmonar son un grupo de enfermedades poco frecuentes dentro del grupo de enfermedades intersticiales pulmonares difusas del niño (chILD), causados por mutaciones de los genes que sintetizan las proteínas surfactantes y causan morbi-mortalidad significativa en pre-

maturos tardíos, recién nacidos a término y niños^{1,5,6}. Las variaciones genéticas se han descrito principalmente en los genes que codifican SP-C y ABCA3, con menor frecuencia en los genes que codifican NKX2-1, SP-B, SP-A y los receptores de GM-CSF².

El curso de la enfermedad es muy variable, algunos presentan insuficiencia respiratoria grave en el periodo neonatal que requieren trasplante de pulmón; mientras que otros tienen enfermedad intersticial pulmonar crónica que requieren apoyo con oxígeno a largo plazo y otro grupo permanecen relativamente asintomáticos⁴.

La histopatología de la disfunción de SP-C muestra daño alveolar difuso, inflamación linfocítica, muscularización de los septos alveolares, macrófagos alveolares espumosos e hiperplasia de neumocitos tipo II^{1,7}. También se asocia con patrones histopatológicos de proteinosis alveolar pulmonar neonatal (PAP), neumonitis intersticial no específica (NINE), neumonitis intersticial descamativa de la infancia (NID), neumonitis crónica de la infancia (NCI). Asimismo, en la microscopía electrónica se evidencia agregados membranosos intracelulares, cuerpos lamelares grandes de apariencia normales con vesículas electrodensas, cuerpos lamelares compuestos y cuerpos lamelares desorganizados^{1,7}.

Los tratamientos para la disfunción de la SP-C son limitados e inespecíficos y para la mayoría de pacientes el trasplante de pulmón es la única opción de sobre-

vida, incluso con un alto riesgo de complicaciones y mortalidad⁸.

El objetivo de presente reporte es describir los hallazgos clínicos, histopatológicos y ultraestructura del cuerpo lamelar que orientan hacia disfunción de la SP-C, en lugares donde no se disponen de estudios genéticos confirmatorios.

Caso Clínico

Caso 1

Infante de un año de edad de género femenino acude a consulta por dificultad respiratoria marcada de una semana de evolución asociada a fiebre. No tuvo enfermedades previas, tampoco hospitalizaciones, ni complicaciones durante el embarazo y el parto. Al examen físico tenía frecuencia respiratoria en 60/min, múltiples retracciones intercostales, crepitacio-

nes difusas en ambos campos pulmonares y saturación de oxígeno de 67% (FiO₂ 21%). Los hemocultivos, el estudio de sospecha de enfermedades congénitas (TORCH), la medición de inmunoglobulinas en sangre y la citometría de flujo para evaluar población linfocitaria fueron normales. En la radiografía de tórax se encontró opacidades intersticiales reticulares bilaterales y en la tomografía de tórax patrón reticular difuso y opacidades en vidrio deslustrado subpleurales (figura 1A y 1B). La histopatología y microscopía electrónica de biopsia pulmonar fueron sugestivas de disfunción de la SP-C (figura 1C, 1D y 1E). Se iniciaron pulsos de metilprednisolona a dosis 30 mg/kg/día (por tres días), recibiendo 12 ciclos mensuales y luego cada dos meses, 12 ciclos más. Se asoció hidroxicloroquina oral 5 mg/kg/dosis cada 12h y azitromicina 10 mg/kg cada 48 h; ambos de forma permanente. Con el tratamiento disminuyó su taquipnea, aunque no se normalizó y requirió oxígeno suplementario a 4 L/min permanente que

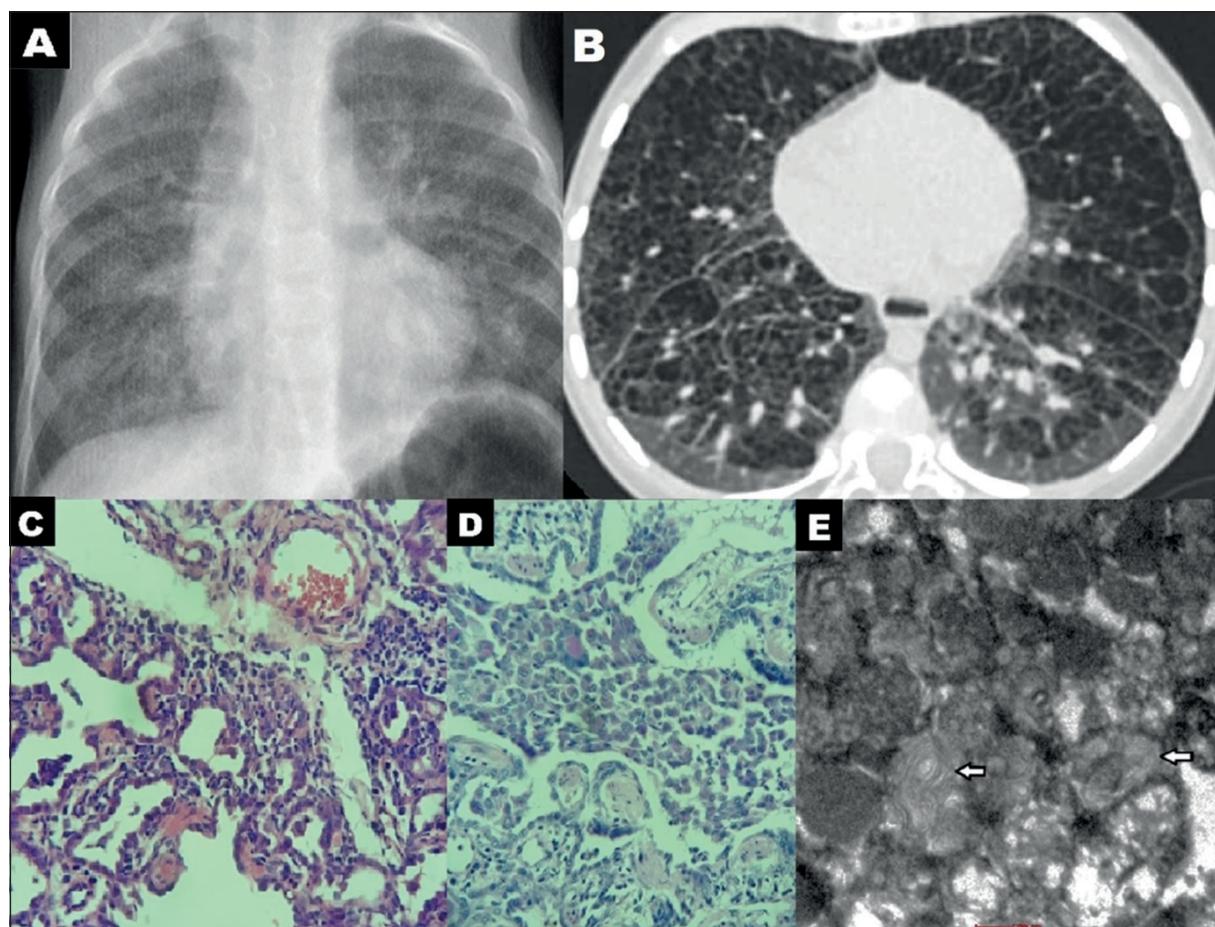


Figura 1. **A:** Radiografía de tórax. Opacidades intersticiales reticulares difusas bilaterales. **B:** Tomografía de tórax en ventana pulmonar y plano axial. Patrón reticular difuso bilateral asociado a opacidades en vidrio deslustrado subpleurales a predominio de lóbulos inferiores. **C:** Hiperplasia epitelial alveolar prominente, presencia de macrófagos alveolares espumosos e infiltrado linfocitario intersticial (Tinción Hematoxilina-Eosina) (Aumento x 200). **D:** Tinción PAS positivo para material proteináceo alveolar (Tinción Ácido Peryódico de Schiff o PAS) (Aumento x 400). **E:** En la ultraestructura por microscopía electrónica se observa dos cuerpos lamelares disminuidos en número, aumentados de tamaño y de apariencia normal (flechas) (Tamaño de barra 200 nm).

progresivamente se ha ido disminuyendo hasta dejar su uso. La paciente fue evaluada periódicamente por consulta ambulatoria para el control del progreso de la enfermedad y la administración de ciclos de metilprednisolona. Tuvo dos ingresos hospitalarios breves por infecciones respiratorias virales, requirió manejo para sibilancias y un ingreso por neumonía viral severa que requirió manejo en la unidad de cuidados intensivos. Tuvo controles periódicos de electrocardiograma y fondo de ojo los cuales fueron normales. Actualmente la paciente tiene seis años y se ha mantenido clínicamente estable sin requerimiento de oxígeno.

Caso 2

Escolar de sexo femenino de cinco años de edad con antecedente de prematuridad 31 semanas y glomerulosclerosis focal y segmentaria diagnosticada a los cuatro años con múltiples hospitalizaciones por complicaciones renales. A los cinco años fue referida

a nuestra institución por presentar neumonía que no mejoraba con el tratamiento antibiótico. Al examen físico tenía frecuencia respiratoria 70/min, saturación de oxígeno de 80% (FiO₂ 21%), dedos hipocráticos, retracciones intercostales y a la auscultación pulmonar crepitaciones difusas. Se realizaron hemocultivos, perfil de inmunoglobulinas y citometría de flujo para evaluar la población linfocitaria los cuales fueron normales. En la radiografía de tórax se encontró opacidades intersticiales reticulares bilaterales y en la tomografía de tórax patrón reticular y opacidades en vidrio deslustrado difusos con engrosamiento de la pared bronquial (figura 2A y 2B). Por hipoxemia persistente se decidió realizar biopsia pulmonar, con resultado histopatológico y de ultraestructura sugestiva de disfunción de la SP-C (figura 2C, 2D y 2E). El ecocardiograma mostró hipertensión pulmonar moderada a severa. Se inició un ciclo de metilprednisolona 30 mg/kg/día por tres días, hidroxicloroquina 5 mg/kg/dosis cada 12 h, azi-

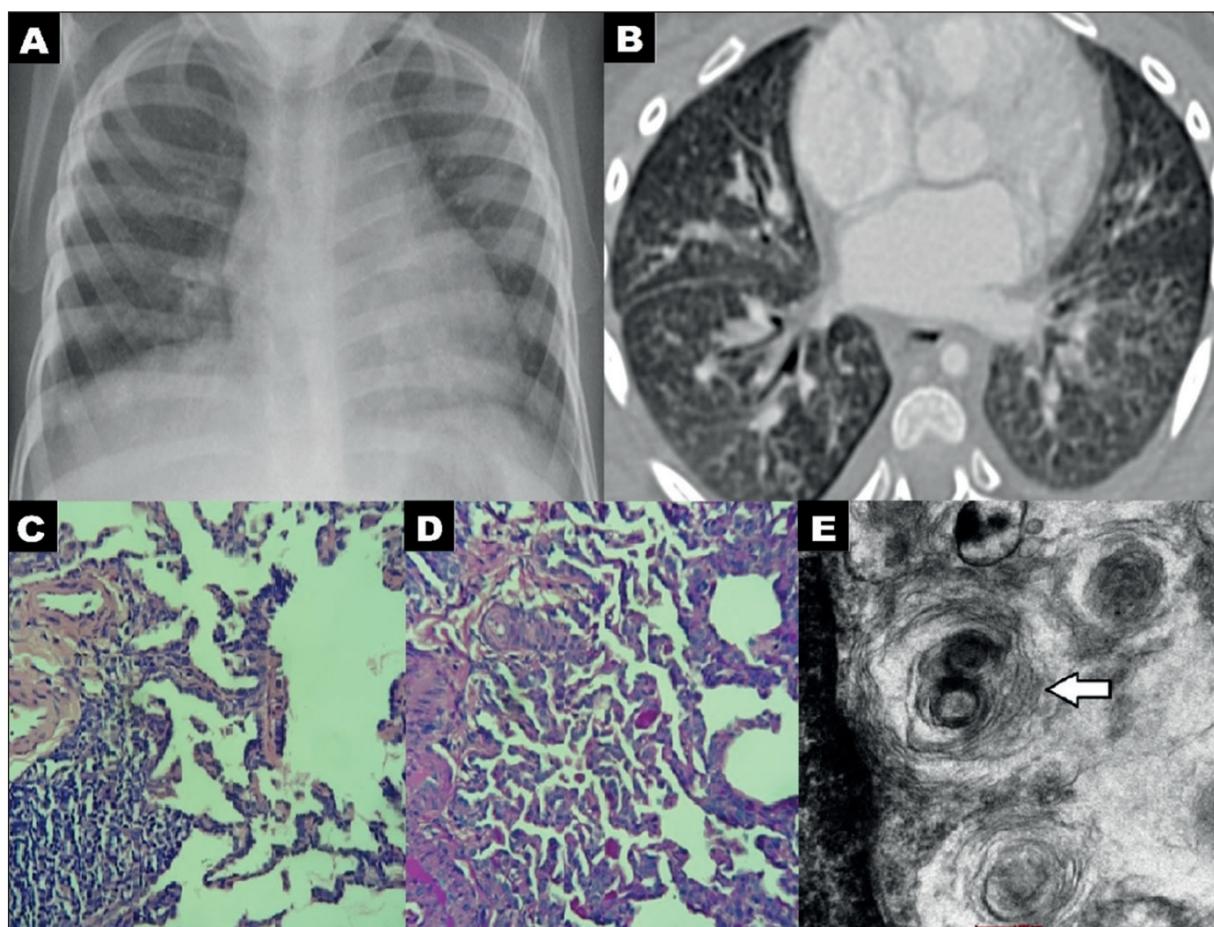


Figura 2. **A:** Radiografía de tórax. Opacidades intersticiales reticulares bilaterales. **B.** Tomografía de tórax en ventana pulmonar y plano axial. Patrón reticular y opacidades en vidrio deslustrado difusos con engrosamiento de la pared bronquial. **C:** Hiperplasia epitelial alveolar prominente, expansión intersticial variable, macrófagos alveolares espumosos de escasa cantidad y presencia de acúmulo linfoide (Tinción Hematoxilina-Eosina) (Aumento x 200). **D:** Tinción PAS positivo en macrófagos espumosos (Tinción Ácido Peryódico de Schiff o PAS) (Aumento x 400). **E:** En la imagen por microscopía electrónica se observa un cuerpo lamelar grande y compuesto (flecha) (Tamaño de barra 700 nm).

tromicina 10 mg/kg cada 48 h y sildenafilo 1 mg/kg/dosis cada 8h; los cuales los recibió por un mes. Hubo poca mejoría clínica, requirió oxígeno permanente a 3 L/min. A pesar del tratamiento, falleció después de un mes del ingreso por insuficiencia respiratoria.

Caso 3

Lactante varón de 45 días de vida, con antecedente de prematuridad (36 semanas). Nació de parto eutóxico y presentó dificultad respiratoria marcada desde el nacimiento. Es referido a nuestra institución a los veinte días de vida por persistencia de la dificultad respiratoria que no mejoraba con oxigenoterapia. Al examen físico tenía frecuencia respiratoria 70/min con múltiples retracciones intercostales, saturación de oxígeno 85% (FiO₂ 21%). A la auscultación pulmonar se encontró crepitaciones difusas en ambos hemitórax. El

resto del examen clínico fue normal. Los exámenes de laboratorio para sospecha de enfermedades congénitas (TORCH), infecciones bacterianas (hemocultivos) fueron negativos, al igual que la medición de inmunoglobulinas y citometría de flujo para evaluar alguna inmunodeficiencia primaria. En la radiografía de tórax se encontró opacidades intersticiales reticulares bilaterales y en la tomografía de tórax patrón en vidrio deslustrado difusos bilaterales con áreas de engrosamiento septal (figura 3A y 3B). Por hipoxemia persistente se realizó biopsia pulmonar, con resultados de histopatología y ultraestructura sugerente de disfunción de la SP-C (figura 3C, 3D y 3E). Se iniciaron ciclos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día (por tres días) mensualmente, recibiendo seis ciclos y luego cada dos meses, seis ciclos más. También recibió hidroxicloroquina 5 mg/kg/dosis dos veces al día y azitromicina 10 mg/kg

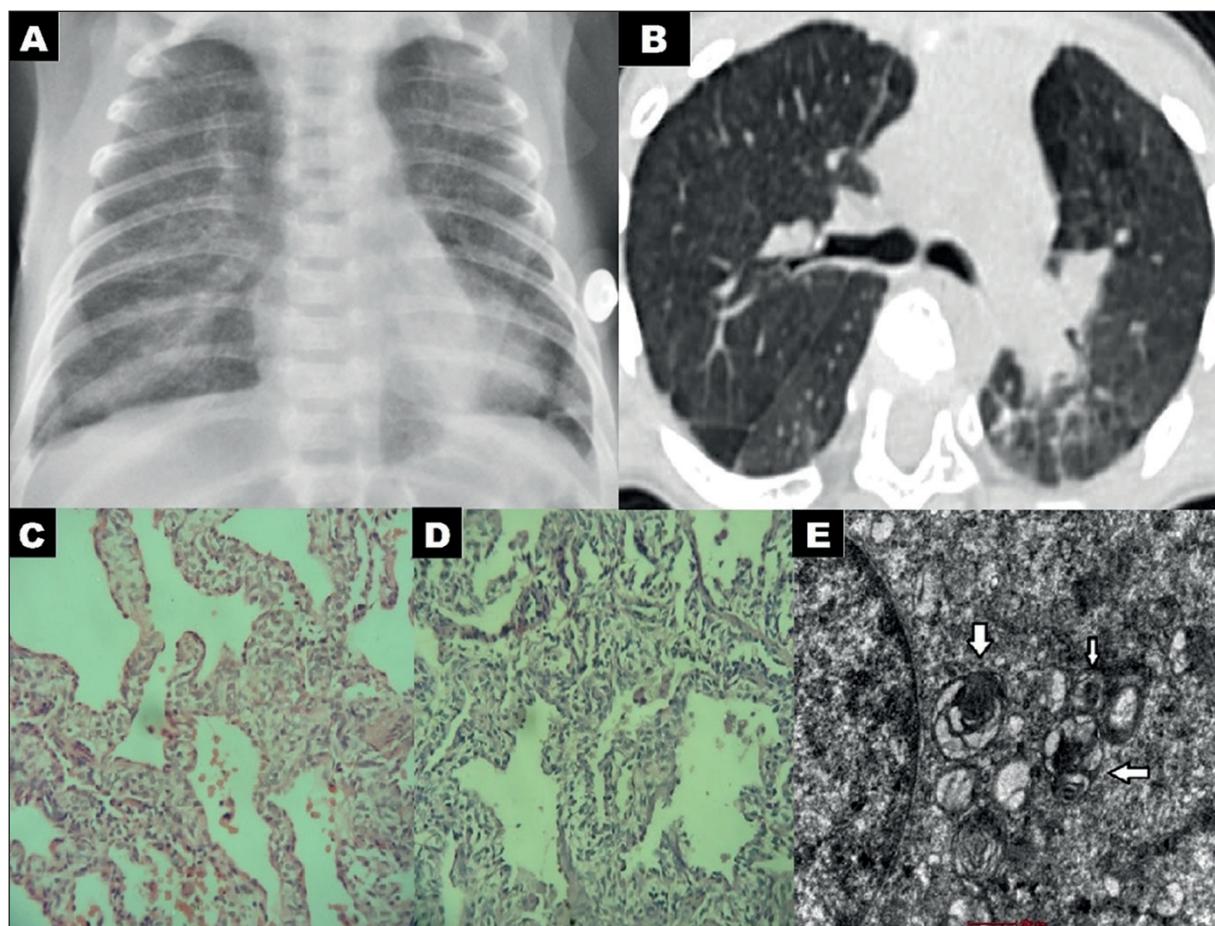


Figura 3. A: Radiografía de tórax. Opacidades intersticiales reticulares bilaterales. B: Tomografía de tórax en ventana pulmonar y plano axial. Patrón en vidrio deslustrado difusos bilaterales con áreas de engrosamiento septal en segmentos posteriores izquierdos. C: Hipertrofia epitelial alveolar con expansión intersticial, presencia de escasos macrófagos alveolares espumosos e infiltrado intersticial leve (Tinción Hematoxilina-Eosina) (Aumento x 200). D: Tinción PAS resalta los escasos macrófagos (Tinción Ácido Peryódico de Schiff o PAS) (Aumento x 400). E: Microscopía electrónica donde se observa cuerpos lamelares mal conformados, con membrana de fosfolípidos desestructuradas, otros de tamaño grande con capas poco identificables y desorganizadas (flechas grandes); ocasionalmente se observan cuerpos lamelares empaquetados sin core denso (flecha pequeña) (Tamaño de barra 500 nm).

cada 48 h; ambos por 18 meses. El paciente a los dos meses y quince días, luego del primer pulso de metilprednisolona dejó el oxígeno suplementario (requería 1 L/min para mantener adecuada saturación). Tuvo dos ingresos hospitalarios breves por infecciones virales. Actualmente el paciente tiene 3 años, tiene controles ambulatorios y esta clínicamente estable.

Discusión

Las mutaciones genéticas que codifican las proteínas del surfactante causan una importante enfermedad pulmonar primaria en prematuros tardíos, recién nacidos a término y niños. La mutación de estos genes provoca la alteración de la función del surfactante occasionando cambios histológicos que dificultan el intercambio de gases en el pulmón, lo que se traduce en insuficiencia respiratoria crónica⁸. El estudio genético es importante para establecer el diagnóstico específico ante la sospecha de disfunción de la SP-C; sin embargo, una historia clínica de dificultad respiratoria crónica, el examen inmunohistoquímico y la ultraestructura del tejido pulmonar son de importancia para la orientación diagnóstica de estos trastornos^{1,9}. En nuestro país no se dispone de estudios genéticos; sin embargo, la experiencia del neumólogo pediatra y el uso de la microscopía electrónica en los últimos años ha mejorado la sospecha y el diagnóstico de este tipo de enfermedades como visto en reportes previos¹⁰. La prevalencia de las mutaciones de la SP-C se desconoce pues es una enfermedad autosómica dominante con un fenotipo muy variable, siendo la inducción del estrés del retículo endoplásmico, la citotoxicidad y la apoptosis posibles mecanismos de la enfermedad¹¹.

La presentación clínica varía según el gen afectado. En la disfunción de la SP-C, la presentación de dificultad respiratoria neonatal está bien descrita y no se asocia necesariamente a un mal pronóstico como en el déficit de la SP-B; sin embargo, la presentación puede ser a cualquier edad, retrasándose incluso hasta la edad adulta^{11,12}. En nuestra serie las manifestaciones clínicas respiratorias se iniciaron en el período neonatal (caso 3) y durante la niñez (caso 2 y 3) (tabla 1).

Los hallazgos en la radiografía de tórax en la disfunción de la SP-C, incluyen infiltrados intersticiales o alveolares difusos que afectan todos los lóbulos pulmonares. En la tomografía destacan el patrón de vidrio deslustrado, engrosamiento de los tabiques interlobulares e intralobulares, consolidación parenquimal, ocasionalmente quistes subpleurales, nódulos pulmonares y con el tiempo pueden evolucionar a quistes parenquimatosos^{11,13}. También se ha reportado pectus excavatum en niños como secuela muscular esquelética en relación con cambios en el desarrollo del tórax por

enfermedad pulmonar restrictiva crónica. En nuestra serie, solo el caso 3 presentó pectus excavatum. Asimismo, en todos los casos las radiografías de tórax mostraron opacidades reticulares difusas; mientras que en las tomografías destacó el patrón de vidrio deslustrado y patrón reticular difuso (tabla 1).

La biopsia pulmonar puede mostrar patrones histológicos que orientan a una mutación de la proteína surfactante en particular, cuando el diagnóstico genético no es concluyente, en los casos donde la progresión de la enfermedad no da tiempo para estudios genéticos o cuando no se disponga de ella¹¹. Los patrones histopatológicos más comunes son neumonitis intersticial descamativa (NID), neumonitis crónica de la infancia (NCI) y neumonía intersticial inespecífica (NINE), todos los cuales pueden superponerse^{1,5,14}. En nuestros casos la biopsia pulmonar mostró patrones histológicos de NID y NINE (caso 1) y NCI (caso 2 y 3) (tabla 1).

La microscopía electrónica revela anomalías específicas de los cuerpos lamelares en los casos de disfunción de la SP-C y debe realizarse sistemáticamente debido a que la información es limitada con la histología convencional. Asimismo, orienta a estudios moleculares y genéticos para diagnósticos específicos de disfunción del surfactante pulmonar^{1,5,7}. En nuestra serie los tres casos tuvieron estudios de microscopía electrónica de biopsia pulmonar, los cuales orientaron a disfunción de la SP-C (tabla 1).

El estudio genético en los trastornos de disfunción del surfactante permite una mayor certeza en el pronóstico y un adecuado consejo genético; sin embargo, no siempre está disponible en países de bajos y medios recursos económicos como el nuestro^{10,15}.

Dada la infrecuente presentación de los desórdenes del surfactante pulmonar, no hay ensayos controlados aleatorizados sobre terapéutica médica en niños y la evidencia actual deriva de informe de casos, serie de casos, observaciones clínicas y de experiencias^{16,17}. En nuestra serie todos los pacientes tuvieron hipoxemia crónica y requirieron oxígeno suplementario prolongado. En un cuadro agudo con incremento del esfuerzo respiratorio e hipoxemia, las medidas de apoyo pueden variar desde suplementación con oxígeno, ventilación no invasiva e incluso invasiva. También el estado nutricional se ve afectado y el apoyo nutricional debe incluir suplementos nutricionales a largo plazo¹². La mayoría de los pacientes con estos problemas tienen episodios hipóticos intermitentes, nutrición subóptima y alteración del desarrollo psicomotor¹⁸.

En nuestra serie los tratamientos utilizados fueron pulsos de metilprednisolona a 30 mg/Kg/día (por tres días) mensualmente por seis meses, luego cada dos meses durante el tiempo que fuera necesario valorando el control de síntomas. También recibieron hi-

Tabla 1. Características clínicas, radiológicas e histopatológicas de pacientes con desórdenes de disfunción del surfactante pulmonar en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, Lima-Perú

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad gestacional (semanas)	38	31	36
Peso al nacer (g)	2.710	900	2.100
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino
Edad de evaluación respiratoria	1 año	5 años	1 mes 15 días
Edad al momento de biopsia pulmonar	1 año	5 años 7 meses	2 meses
Características clínicas al ingreso	Taquipnea (FR 60/min) Retracciones intercostales SatO ₂ 67% FiO ₂ 0,21 Crepitaciones Hipocratismo digital	Taquipnea (FR 70/min) Retracciones intercostales SatO ₂ 80% FiO ₂ 0,21 Crepitaciones Hipocratismo digital	Taquipnea (FR 70/min) Retracciones intercostales SatO ₂ 85 % FiO ₂ 0,21 Crepitaciones No hipocratismo digital
Estado nutricional al ingreso	Desnutrición crónica	Desnutrición crónica	Desnutrición crónica
Investigaciones generales	Estudio para enfermedades congénitas, infecciones asociadas, perfil inmunológico negativo.	Diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Estudio de infecciones e inmunológico negativo.	Estudio para enfermedades congénitas, infecciones asociadas, perfil inmunológico negativo.
Radiografía de tórax	Opacidades intersticiales reticulares bilaterales.	Opacidades intersticiales reticulares bilaterales.	Opacidades intersticiales reticulares bilaterales.
Tomografía de tórax	Patrón reticular difuso y opacidades en vidrio deslustrado subpleurales.	Patrón reticular y opacidades en vidrio deslustrado difusos con engrosamiento de la pared bronquial.	Patrón en vidrio deslustrado difusos bilaterales con áreas de engrosamiento septal.
Ecocardiograma	Normal	PSAP 60 mmHg (HTP)	PSAP 45 mmHg (HTP)
Histopatología	NID, NINE	NCI	NCI
Microscopia electrónica	Septos alveolares con celularidad incrementada, agregados membranosos intracelulares, neumocitos II muestran cuerpos lamelares disminuidos en número, grandes y de apariencia normal.	Algunos espacios alveolares colapsados, algunos neumocitos II tienen varios cuerpos lamelares grandes y compuestos.	Intersticio con incremento de fibras colágenas. Neumocitos II con cuerpos lamelares disminuidos en número, de tamaño grande, mal conformados y algunos empaquetados sin "core densa"

PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar. NID: neumonitis intersticial descamativa. NINE: neumonitis intersticial no específica. NCI: neumonitis crónica de la infancia. HTP: hipertensión pulmonar.

droxicloroquina 10 mg/Kg/día y azitromicina 10 mg/Kg/48 horas, siendo muy bien tolerada y sin efectos secundarios significativos. El caso 1 y 3 se mantuvieron estacionarios con la terapia instaurada y el caso 2 falleció de insuficiencia respiratoria a pesar de las terapias recibidas.

Se han observado respuestas variables a terapias empíricas con hidroxicloroquina, azitromicina y dosis altas de corticoesteroides. Dependerá mucho de la variedad de mutaciones para que algunos casos desarrollen fibrosis pulmonar y progresen a trasplante pulmonar o muerte a pesar de la terapia médica^{19,20}. Las dosis de hidroxicloroquina es 10 mg/kg/día, la azitromicina 10 mg/kg tres veces por semana y la respuesta

al tratamiento debe valorarse después de tres meses de tratamiento. La metilprednisolona debe iniciarse con 10 mg/kg o 500 mg/m² (algunos centros usan 30 mg/kg) diariamente durante tres días consecutivos y se repite mensualmente hasta por seis meses. Otros optan por usar prednisolona 1 mg/kg/día entre los ciclos de metilprednisolona o 2 mg/kg/día de prednisolona en lugar de los ciclos de metilprednisolona. A pesar de ello, las respuestas a los mismos son variables y en todos los casos el monitoreo de efectos secundarios debe ser estricto por el uso prolongado de estas terapias^{16,21}.

La correlación genotipo-fenotipo variables hace necesarios estudios de factores genéticos, ambientales, estudios funcionales de mecanismos de la enfer-

medad, ensayos clínicos aleatorizados de farmacoterapéutica para explicar la supervivencia prolongada sin trasplante pulmonar²². El trasplante pulmonar es una opción cuando se desarrolla fibrosis pulmonar en etapa terminal; sin embargo, determinar el momento exacto es difícil pues la evolución natural de la enfermedad es poco descrita y difícil de predecir¹⁷. En centros europeos y americanos se realizan trasplante combinado de corazón y pulmón en los casos que responden mal al tratamiento; sin embargo, la mortalidad sigue siendo importante¹⁸. Esto nos incentiva para seguir valorando los aportes de manejo farmacológico en lugares con limitados recursos.

La terapia génica con estrategias de edición o reemplazo de genes, es una opción prometedora para tratar los trastornos genéticos de la disfunción de la SP-C, SP-B y el transportador ABCA3 del surfactante pulmonar^{4,11}.

Finalmente, durante el seguimiento de nuestra serie observamos estabilidad clínica durante los ciclos con corticoides, terapia coadyuvante con hidroxicloroquina y azitromicina. En el caso 1, el tratamiento se suspendió al año; sin embargo, se evidenció deterioro clínico posterior por lo que se reinició los ciclos de corticoides. En todos los casos se mantuvo terapia coadyuvante prolongada; sin embargo, la falta de ensayos clínicos sólidos hace que sea difícil conocer la verdadera efectividad de la terapéutica médica a largo plazo sin descuidar su potencial efectos adversos.

En conclusión, las características clínicas, radiológicas, histopatológicas y estudio de la ultraestructura del cuerpo lamelar de nuestra serie fueron compatibles

con disfunción de la SP-C. Estos componentes permiten orientar hacia el diagnóstico de disfunción de la SP-C en países de bajos y medianos recursos económicos como el nuestro, donde no se dispone del estudio genético. Es importante la participación de un equipo multidisciplinario para el diagnóstico y tratamiento temprano de estas enfermedades pulmonares genéticas.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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 y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Wert SE, Whitsett JA, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12(4):253-74.
- Nathan N, Borensztajn K, Clement A. Genetic causes and clinical management of pediatric interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(3):253-9.
- van Moorsel CHM, van der Vis JJ, Grutters JC. Genetic disorders of the surfactant system: focus on adult disease. *Eur Respir Rev.* 2021 Feb 16;30(159):200085.
- Cooney AL, Wambach JA, Sinn PL, et al. Gene Therapy Potential for Genetic Disorders of Surfactant Dysfunction. *Front Genome Ed.* 2022 Jan 14;3:785829.
- Gower WA, Nogee LM. Surfactant Dysfunction. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(4):223-9.
- Singh J, Jaffe A, Schultz A, et al. Surfactant protein disorders in childhood interstitial lung disease. *Eur J Pediatr.* 2021;180(9):2711-21.
- Citti A, Peca D, Petrini S, et al. Ultrastructural characterization of genetic diffuse lung diseases in infants and children: a cohort study and review. *Ultrastruct Pathol.* 2013;37(5):356-65.
- Liptzin DR, Patel T, Deterding RR. Chronic ventilation in infants with surfactant protein C mutations: an alternative to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(11):1338-40.
- Griese M. Chronic interstitial lung disease in children. *Eur Respir Rev.* 2018;27(147).
- Nuñez-Paucar H, Valera-Moreno C, Zamudio-Aquise MK, et al. Surfactant ABCA3 transporter dysfunction: a case report from Peru. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(3):239-44.
- Bush A, Gilbert C, Gregory J, et al. Interstitial lung disease in infancy. *Early Hum Dev.* 2020;150:105186.
- 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.
- Mechri M, Epaud R, Emond S, 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.
- Spagnolo P, Bush A. Interstitial Lung Disease in Children Younger Than 2 Years. *Pediatrics.* 2016;137(6):e20152725.
- Milet MB, Mena NP, Pérez HI, et al. Deficiency of surfactant protein: Case report. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(6):500-3.
- Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015;70(11):1078-84.

17. Nogee LM. Genetic causes of surfactant protein abnormalities. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(3):330-9.
18. Eldridge WB, Zhang Q, Faro A, et al. Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism. *J Pediatr.* 2017;184:157-164.e2.
19. Rosen DM, Waltz DA.
20. Hydroxychloroquine and surfactant protein C deficiency. *N Engl J Med.* 2005;352(2):207-8.
21. Thouvenin G, Nathan N, Epaud R, et al. Diffuse parenchymal lung disease caused by surfactant deficiency: dramatic improvement by azithromycin. *BMJ Case Rep.* 2013;bcr2013009988.
22. Fan LL, Dishop MK, Galambos C, et al. Diffuse Lung Disease in Biopsied Children 2 to 18 Years of Age. Application of the chILD Classification Scheme. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(10):1498-505.
- al. Genetic testing in children with surfactant dysfunction. *Arch Dis Child.* 2013;98(7):490-5.