

# El intersticio pulmonar y sus enfermedades en la infancia. Deficiencia de ABCA3. Seguimiento durante doce años. Perspectivas ¿Un nuevo paradigma genético?

Dres Eduardo R Lentini,<sup>1</sup> Carolina Grilli,<sup>3</sup> José Picco,<sup>4</sup> Lic Adriana López Millán<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neumólogo Pediatra. Ex Jefe Servicio Neumonología y Centro F. Q. Hospital H. J. Notti.

<sup>2</sup> Licenciada en Administración. Excoordinadora del Servicio Neumonología y Centro F. Q. Hospital H. J. Notti.

<sup>3</sup> Neumóloga Pediatra. Neumonología Hospital H. J. Notti.

<sup>4</sup> Médico Cardiólogo. Instituto Wolff para estudios cardiológicos complejos. Mendoza, Argentina.

Autores Norteamericanos: Brody Alan,<sup>1</sup> Dischop Megan K,<sup>2</sup> Noguee Lawrence M<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Thoracic Imaging . Department of Radiology, Cincinnati Children 's Hospital and Medical Center.

<sup>2</sup> Department of Pathology . The children 's Hospital and University, Colorado.

<sup>3</sup> Department of Pediatrics. Johns Hopkins University School of Medicine.

## Resumen

**Introducción.** Sobre la base de un caso clínico, se presenta la descripción del cuadro intersticial por deficiencia de ABCA3, de una paciente de catorce años de edad, en seguimiento durante doce años. **Método.** Evaluación clínica con extensos estudios para descartar otras patologías semejantes. El diagnóstico definitivo fue determinado por el estudio genético para deficiencias de ABCA3 y otros defectos genéticos realizados por el Dr. Larry Noguee, Hospital Johns Hopkins, EE. UU. **Objetivos.** Describir detalladamente la evolución de la paciente durante doce años, con énfasis en los estudios anteriormente mencionados. Sugerir la presencia de un cambio de paradigma pronóstico en lo que se conocía sobre la evolución de esta enfermedad intersticial pulmonar grave, tratar de mejorar la calidad de vida y posiblemente el pronóstico. Presentar los hallazgos de genética, anatomía

patológica y radiología en consultas y evaluaciones por centros de referencia. **Resultados.** Realizado su diagnóstico de deficiencia genética de ABCA3, presentamos su seguimiento actualizado hasta el año 2020. Esta debe ser sospechada en niños pequeños desde el nacimiento y durante los primeros años ante la persistencia de cuadros pulmonares crónicos con desaturación de oxígeno e imágenes tomográficas que sugieren cuadro intersticial. Se decidió tratar el cuadro en los años 2019-2020, durante seis meses, según bibliografía y consultas con centros de referencia en los Estados Unidos, con la finalidad de determinar la posible mejoría de su patología y decidir la continuación o suspensión de la medicación. Se usaron pulsos con metilprednisolona- hidroxiclороquina y azitromicina. Se logró mantener estable su función pulmonar y mejorar notablemente su calidad de vida.

**Palabras claves.** Patología intersticial pulmonar, niños, genética, evolución, ABCA3.

**The pulmonary interstitium and its diseases in childhood. ABCA3 deficiency. Follow-up for 12 years. Perspectives A new genetic paradigm?**

## Summary

**Introduction.** A clinical case diagnosed with ABCA3

**Correspondencia.** Dr Eduardo R Lentini  
Correo electrónico: doclentini@gmail.com

deficiency is described. Patient is now fourteen years old. She's being followed up since she was two years old. **Methodology.** clinical follow – up with extensive studies to rule out other similar pathologies . Final diagnosis was done through genetic studies done at Johns Hopkins Hospital by Noguee LM. **Objective.** To present a detailed evolution description of twelve years' follow-up with the support of the aforementioned studies, to suggest a change in diagnostic – prognostic paradigm on what was known of mortality in this severe pulmonary interstitial pathology to improve life quality and possibly prognosis. Present the findings of genetics, pathological anatomy and radiology in consultations and evaluations by reference centers. **Results.** Having made her diagnosis of genetic ABCA3 deficiency, we present her up dated follow-up until 2020. This should be suspected in young children from birth and during the first years due to the persistence of chronic pulmonary symptoms with oxygen desaturation and tomographic images that suggest interstitial symptoms. It was decided to treat the condition in the years 2019-2020, for six months, according to the bibliography and consultations with reference centers in the United States, in order to determine the possible improvement of her pathology and decide to continue or suspend the medication. Pulses with methylprednisolone hydroxychloroquine and azithromycin were used. Her lung function was stable and her quality of life significantly improved.

**Key words.** Pulmonary interstitial pathology, children, genetics, evolution, ABCA3.

## Introducción

Ampliando con ejemplos de nuestra casuística<sup>3, 8</sup> en evaluación y seguimiento de pacientes con patología pulmonar intersticial, completaremos aquí otro de los ejemplos de cuadros intersticiales de origen genético. Presentamos a una paciente de catorce años con diagnóstico genético de deficiencia de ABCA3. A continuación se detallan los hitos principales de su evolución y seguimiento por los autores durante doce años y se hacen consideraciones sobre genética avanzada y las perspectivas de un nuevo posible paradigma diagnóstico – evolutivo para estos grupos de enfermos que seguramente no están siendo diagnosticados con la debida frecuencia. Lo que no se conoce no se diagnostica. Debemos conservar la mente abierta a los posibles cambios de paradigma que presenta la nueva tecnología genética para que no pasen a nuestro lado sin detectarlos.

## Objetivos

Presentar el primer caso descrito en la literatura argentina con diagnóstico confirmado de deficiencia de ABCA3 acabadamente estudiado, describir detalladamente la evolución durante doce años

de esta paciente con cuadro pulmonar de compromiso intersticial sobre todo en vértice izquierdo, sin desaturación de oxígeno, con diagnóstico de deficiencia de ABCA3 por centro especializado de los Estados Unidos. Presentar las características clínicas de función pulmonar, y los distintos resultados de laboratorio y evolución clínica. Destacar los signos, síntomas y resultados de laboratorio que hacen sospechar este cuadro así como los posibles diagnósticos diferenciales.

Sugerimos la presencia de un cambio de paradigma pronóstico en lo que se conocía sobre la evolución de esta enfermedad intersticial pulmonar grave. También conseguimos mejorar la calidad de vida y posiblemente el pronóstico. La paciente fue evaluada mediante Cuestionario de Calidad de Vida *ad-hoc*.

## Metodología

A continuación presentamos la evolución clínica sintomatológica, de laboratorio y espirométrica realizada por nuestro equipo desde los dos años de edad cuando fue hecho el diagnóstico.

Actividad física: al diagnóstico presenta disnea al caminar, tose al correr. La situación actual es diferente, sin disnea y puede realizar actividad física normal (básquet).

Examen físico: hipocratismo digital desde los dos años. Oxígeno dependiente. Deformación torácica con hipodesarrollo de hemitórax derecho. Actualmente no es oxígeno dependiente.

Auscultación: respiración ruda en zona interes-cápulo vertebral derecha. (14-11-18)

A partir del 21-8-19 la auscultación es normal y así continúa hasta la fecha.

Síntomas: epigastralgia importante. Durante el año 2019 refiere precordialgia y sensación de desvanecimiento con el ejercicio. Describe visión de imágenes oscuras esporádicas y angustia. Mucha de esta sintomatología fue de origen psicológico, aunque los estudios que se hicieron para descartarla fueron necesarios.

## Estudios realizados y resultados

### Espirometría (se detalla solamente el VEF1)

LVEF1: 1,39 ltr: 57% del valor teórico (14-11-18).

VEF1: 50% del teórico (no varía con broncodilatores) (22-5-19).

VEF1: 1,58 ltr: 63% del teórico (24-7-19).

VEF1: 1,48 ltr: 58% del teórico (21-8-19).

Saturaciones de oxígeno: 96% (14-11-18); 96% (22-5-19); 96% (21-8-19).

### Estudios cardiovasculares

Tensión arterial: 106/56. Presenta hipotensión ortostática.

Informe de cardiólogo: 7-12-2018. Saturación ba-

sal: 96% O<sub>2</sub>. Postesfuerzo: 96%. Frecuencia cardíaca basal: 80 x minuto; postesfuerzo 100 x minuto.

Electrocardiograma: ritmo sinusal. Sin signos de sobrecarga ventricular derecha.

Ecodoppler: normal. No muestra signos de hipertensión en arteria pulmonar.

Test de marcha 6 minutos: "reporte leve disnea no significativa".

### Estudios gastrointestinales

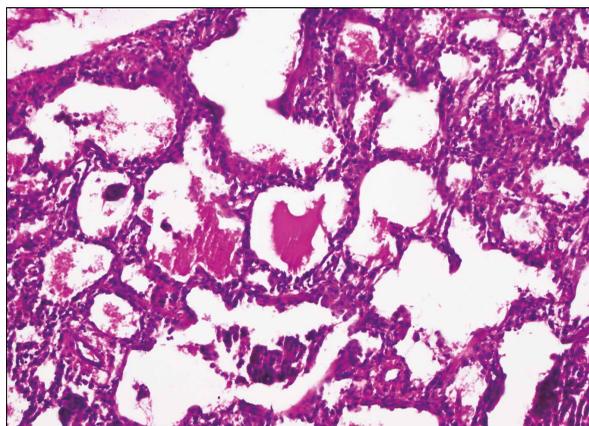
Ecografía abdominal y biopsia de duodeno: hígado con forma y estructura conservada. Vía biliar y vesícula normales. Páncreas y bazo homogéneos, ecoestructura conservada y adecuada relación parénquima-senos. Contrastada de esófago normal, pedida por epigastralgia. Biopsia de duodeno (tercera porción): fragmentos mucosos que conservan la relación vellosidad-cripta sin aumento de los linfocitos intraepiteliales. En la lámina propia moderado infiltrado linfo plasmocitario difuso.

**Conclusión:** no se observan lesiones histopatológicas significativas.

**Biopsia pulmonar:** se realizó a cielo abierto evitando los bordes del lóbulo medio. La muestra se insufló apropiadamente previo a la fijación. Fue enviada a la Dra. Megan.

Dischop M.D. (Colorado Children's Hospital),<sup>2</sup> Informe de la biopsia: "pienso que la biopsia tiene un patrón compatible con los defectos del surfactante. Es compatible con un defecto de surfactante C. Los corpúsculos lamelares parecen normales en la microscopía electrónica. Esto va algo en contra de deficiencia de ABCA3. Hay alguna pequeña cantidad de material de proteinosis alveolar. No hay 'clefts' de colesterol (neumonía lipóidica endógena). Pienso que coincide con la llamada 'neumonitis crónica de la infancia'".

**Figura 1.** Biopsia.



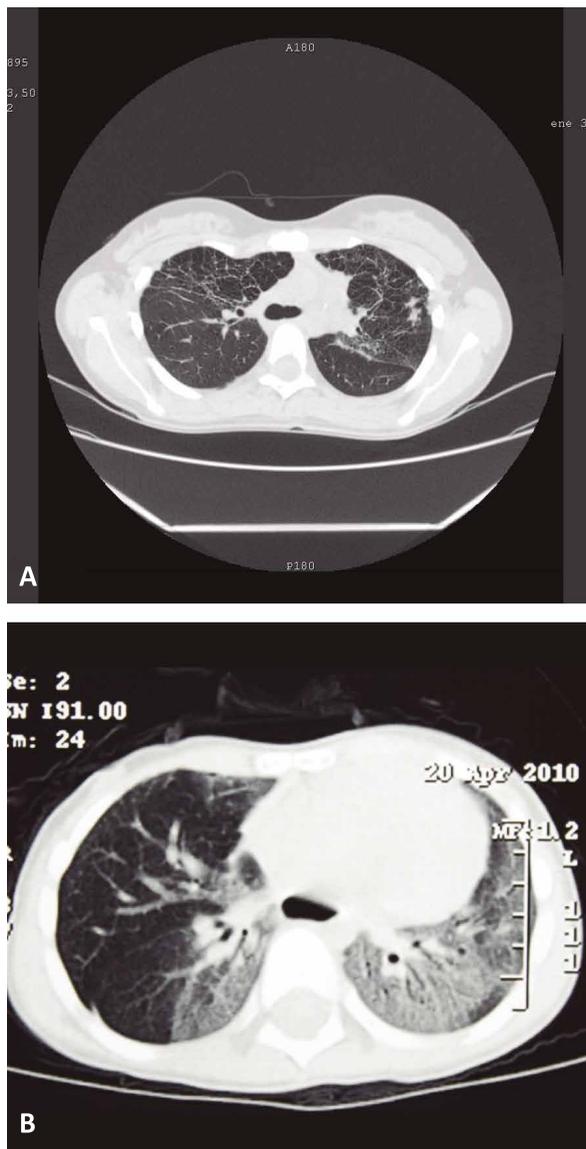
### Informe radiológico

Fue consultado el Dr. Alan Brody M.D., jefe de Radiología del hospital de Niños de Cincinnati (EE. UU.). Se enviaron copias de TAC de los años

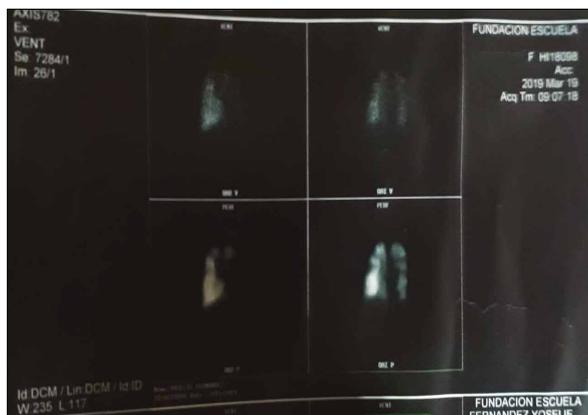
2007 y 2010. Respuesta del Dr. Alan Brody:<sup>4</sup> "... pienso que las imágenes que se incluyen son consistentes con deficiencia del surfactante. La primera TAC (2007) presenta imágenes de vidrio esmerilado y engrosamientos septales consistentes con el llamado *crazy pavement* (anexo). La segunda (2010) llama la atención en la diferencia del compromiso intersticial entre ambos pulmones sin embargo pienso que es consistente con el diagnóstico".

En las imágenes obtenidas de ventilación y perfusión se observa una distribución heterogénea del radiofármaco en ambos campos pulmonares tanto en ventilación como en perfusión, con mayor compromiso del campo pulmonar izquierdo con respecto al contralateral e impresiona discreto mayor compromiso de la perfusión, hallazgos en relación con intersticiopatía ya conocida.

**Figura 2.** Imágenes TAC. **A)** TAC AR. **B)** TAC Control.



**Figura 3.** Centellografía pulmonar (gammaografía ventilación/perfusión) 19-3-2019. Imágenes obtenidas tras inhalación de radio-aerosol y tras la inyección de 5mCi-deMAA-Tc99mm.



### Estudios genéticos

**Intercambios Neumo-Notti (Dr. E. Lentini) con The Johns Hopkins Hospital (Dr. Larry M. Nogee). Agosto de 2008.**

#### Resultados de la paciente:

No hemos encontrado ninguna deficiencia genética que codifique para defecto del surfactante C (SFTP-C). Sí hemos encontrado una novel mutación (A1107V) en la región de codificación para ABCA3 que es potencialmente significativa.

Hemos encontrado una segunda mutación que sería significativa. Es una compleja inserción/delección al comienzo del exón 12 que resulta en la delección de pares de bases, lo que resultaría en la eliminación de dos codones. Esta mutación sería de tipo *frame-shift* (anexo) lo cual seguramente implica alguna gravedad.

#### Resultado de los padres:

La madre es heterocigota para una de las mutaciones identificadas en la paciente. Es una compleja inserción/delección que resultaría en la delección de dos aminoácidos en el exón 12.

El padre es heterocigota para otra mutación: A1107V.

Esto significaría que las dos mutaciones están en diferentes cromosomas y que la niña es un heterocigota compuesto para dos mutaciones de ABCA3, lo cual es consistente en que hay deficiencia de ABCA3 originando el cuadro de esta pequeña.

**Tratamientos:** en reunión consensuada con la familia se decide el uso de la siguiente medicación; se les aclara que es un tratamiento que presenta incertidumbre con respecto a su inocuidad, y que lo que se intenta fundamentalmente es mejorar la calidad de vida y pronóstico de la paciente. Se evaluó también con Cuestionario de Calidad de Vida.

Se usó: hidroxicloroquina, seis pulsos de metilprednisolona, deltisona y azitromicina. Antibióticos según necesidad.

---

### Hallazgos principales

---

**Espirometría: 21-8-19:** VEF1 1,48 ltr: 58% del teórico.

**Centellografía pulmonar:** gammaografía ventilación/perfusión (19-3-2019) Informe:

En las imágenes obtenidas de ventilación y perfusión se observa una distribución heterogénea del radiofármaco en ambos campos pulmonares tanto en ventilación como en perfusión, con mayor compromiso del campo pulmonar izquierdo con respecto al contralateral, e impresiona discreto mayor compromiso de la perfusión, hallazgos en relación a intersticiopatía ya conocida.

**Biopsia pulmonar:** patrón compatible con defectos del surfactante.

**Radiología:** imágenes consistentes con deficiencia del surfactante.

**Genética:** paciente: novel mutación (A1107V) y una compleja inserción/delección al comienzo del exón 12. Padres: madre compleja inserción/delección que resultaría en la delección de dos aminoácidos en el exón 12. Padre: mutación: A1107V.

**Cardio vascular:** electrocardiograma ritmo sinusal. Sin signos de sobrecarga ventricular derecha.

---

## Discusión

En un centro neumonológico muy activo seguramente no es la enfermedad con mayor demanda, como sí lo son la muy frecuente patología obstructiva y el asma, la fibrosis quística, las displasias broncopulmonares, etc. No hemos encontrado en la literatura argentina otro caso confirmado por genética precisa y con el seguimiento durante doce años como el realizado en esta paciente.

Un cuadro intersticial debe sospecharse, según la definición de la *American Thoracic Society*, en presencia de tres de los siguientes cuatro criterios, y en ausencia de otros síndromes conocidos.

a) Síntomas respiratorios (tos, disnea o disnea de ejercicio).

b) Signos respiratorios (taquipnea, rales, tiraje, hipocratismo digital). Se puede sumar dificultad en la progresión de peso.

c) Hipoxemia.

d) Anomalías difusas en radiografías de tórax o TAC.

Como observamos, nuestra paciente satisface ampliamente los requisitos anteriores.

## Cuadro anatomopatológico

La evolución histórica de la clasificación clínica-anatomopatológica de los cuadros pulmonares intersticiales ha pasado por una primera etapa centrada en el adulto, que comenzó con Liebow, siendo luego clasificada en cuatro entidades anatomopatológicas por Katzenstein.<sup>5</sup> Clasificaciones de procesos que se denominaban simplemente fibrosis pulmonar idiopática o alveolitis fibrosante criptogénica han probado ser de escasa utilidad en la infancia.

El término “intersticial” es algo limitado ya que actualmente se reconoce que la afectación puede abarcar además las vías aéreas, alveolos, vasos sanguíneos pulmonares linfáticos y la pleura; es por eso que algunos autores prefieren llamarla “enfermedad pulmonar difusa infrecuente”.

Dentro de las enfermedades pulmonares difusas de la infancia – en menores de dos años– que abarcan múltiples estructuras del pulmón y descartando las más frecuentes (fibrosis quística, aspiración a vía aérea, displasia bronco-pulmonar etc.), queda un grupo que en la literatura inglesa se ha dado en llamar “chILD” (*childhood interstitial lung disease*) dentro de las cuales se destacan los defectos del surfactante B-C y el ABCA3, que causan patología aguda o crónica, de evolución frecuentemente fatal.<sup>1, 2, 5</sup>

## La genética en la deficiencia de ABCA3

La síntesis, secreción, reciclaje y catabolismo del surfactante pulmonar en sus diferentes componen-

tes comienza con su producción en las células alveolares tipo II, donde a partir de microvesículas que produce el aparato de Golgi –que confluyen– se constituyen los “corpúsculos lamelares” donde se acumula el ABCA3. Estos corpúsculos entran en fusión con la membrana de las células alveolares tipo II y liberan en la interfase **células – capa líquida de la luz alveolar** la mielina tubular con cuatro constituyentes. Esta evita el colapso alveolar por disminución de la tensión superficial del alvéolo y la mielina que, una vez utilizada, puede ser eliminada por macrófagos o reingresar a la célula alveolar tipo II para ser reincorporada al ciclo. Se explica mejor este mecanismo en la Figura 4.

El ABCA3 es una familia de proteínas que hidrolizan el ATP para mover substratos a través de membranas celulares. La mutación del ABCA3 se encuentra en el cromosoma 16 y presenta 30 exones. Se han detectado ciento cincuenta mutaciones hasta el momento.<sup>6</sup> Generalmente son autosómicas recesivas, privadas; por lo que en general no se reconocen antecedentes familiares salvo en matrimonios consanguíneos. Tipos de mutaciones: la más común es la p. E292V. Hay que estudiar a los padres ya que el 11% tenían mutaciones en CIS (deben estar en TRANS, es decir en diferentes cromosomas).<sup>7</sup> También se describen los siguientes tipos de mutaciones; null etc.<sup>6</sup> (ver anexo).

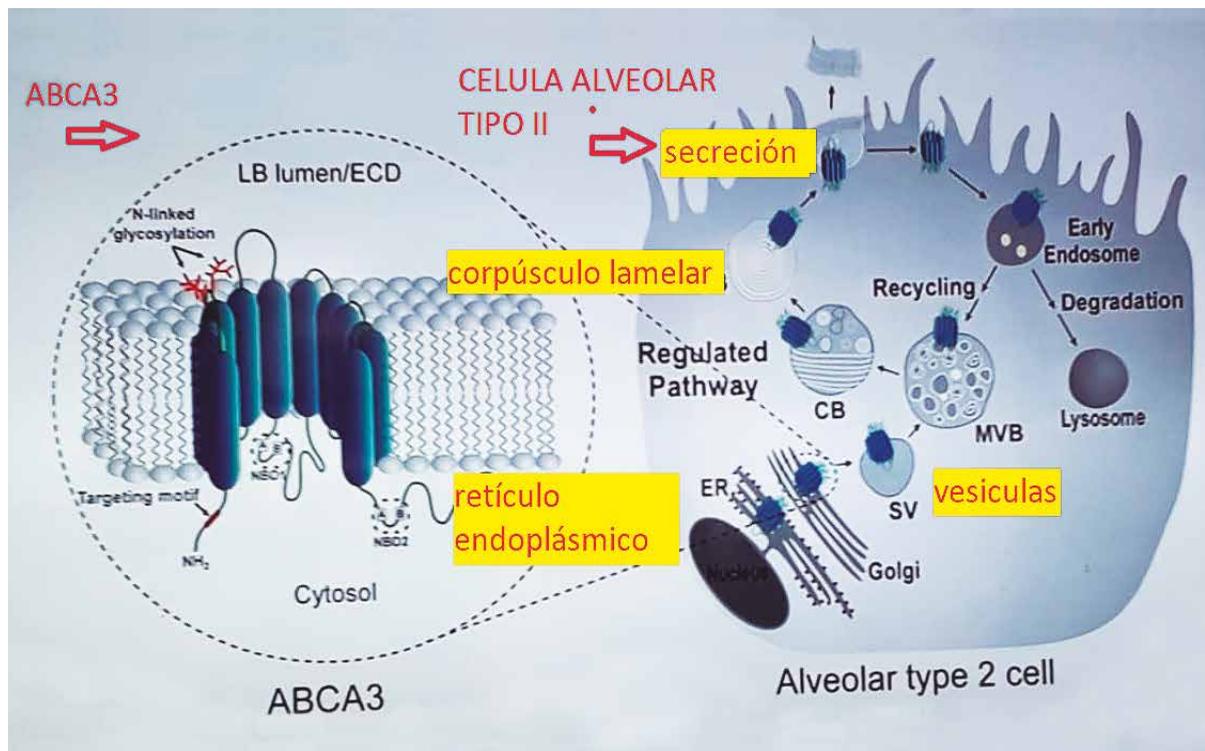
Hay grandes deleciones que deben buscarse en niños con estos síntomas pero con genética estándar negativa, ya que la falta de material genético no acusa defecto. “La clínica y radiología del defecto de ABCA3 pueden superponerse con otros errores del metabolismo del surfactante: el distress atípico y prolongado del recién nacido puede ser debido a deficiencias, por ejemplo: de SFTP-B y ABCA3. El stress de origen pulmonar en mayores y más crónico es por ABCA3 y SFTP-C”.<sup>9</sup> En un caso la madre había tenido síntomas en la infancia que se creyeron “asma”. (Henderson).<sup>10, 11</sup>

## Evolución del cuadro clínico según la literatura

**Edad de comienzo:**<sup>9</sup> desde recién nacido a los 4 años. Es evidente que algunos nacen asintomáticos por lo tanto hay en algunos casos un intervalo libre; sin embargo, las mutaciones de ABCA3 deben incluirse en el diagnóstico del recién nacido con distress respiratorio inexplicable y persistente que no responde a la medicación.

Ninguna característica sintomática tuvo relación con la evolución. La mortalidad al año es de 61%; 10% de 185 pacientes fueron trasplantados. De los sintomáticos que comenzaron después de recién nacido, al año había sobrevivido el 72%. De los 185 pacientes, 23 sobrevivieron hasta la adolescencia y 24 hasta la adultez.<sup>12</sup>

**Figura 4. A)** Representa el ciclo celular del ABCA3. Estructura, proceso biosintético y ciclo biológico en la célula alveolar tipo II. **B)** Representa la célula alveolar tipo II. El ABCA3 es inicialmente vehiculizado al aparato de Golgi como vesículas y subsiguientemente adquiere una estructura multivesicular para constituir un corpúsculo lamelar. Desde allí es transportado a la membrana plasmática. Los fosfolípidos y proteínas del surfactante del corpúsculo lamelar son liberados a través de la exocitosis a la luz alveolar; allí son reciclados o degradados en los lisosomas del retículo endoplasmático.



**Síntomas:** Se describe tos, crepitantes, taquipnea, sibilancias, hipoxemia; en distintas combinaciones y aparición temporal. La mayoría presentó hipoxemia en reposo.<sup>9</sup>

Los síntomas y signos de los pacientes se pueden superponer con otros errores genéticos del metabolismo del surfactante: SFTP-B y SFTP-C y **obligan a hacer el diagnóstico diferencial.**

**Signos:** se describe falta de progresión de peso, *pectus excavatum*. La mayoría de los pacientes después del período de recién nacido presentaron falta de progresión de peso.

#### Estudios realizados en la literatura

**Función pulmonar:** se encontró enfermedad pulmonar restrictiva grave: la media del VEF1 fue de 41,2% del teórico y la CVF 43,6%. Las espirometrías tendían a mantenerse estables.<sup>9</sup>

**Hipertensión Pulmonar:** ECO y electrocardiograma<sup>9</sup> fueron normales.

**Diagnóstico:** se necesita un enfoque combinado

usando microscopía electrónica (búsqueda de corpúsculos lamelares anómalos), inmunohistoquímica y análisis de mutaciones.

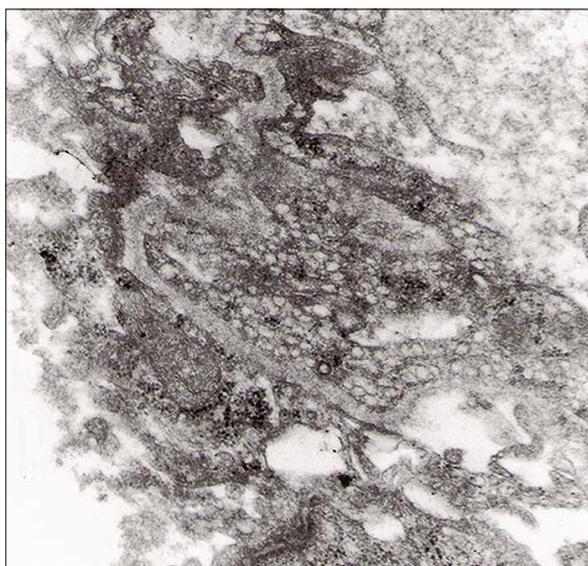
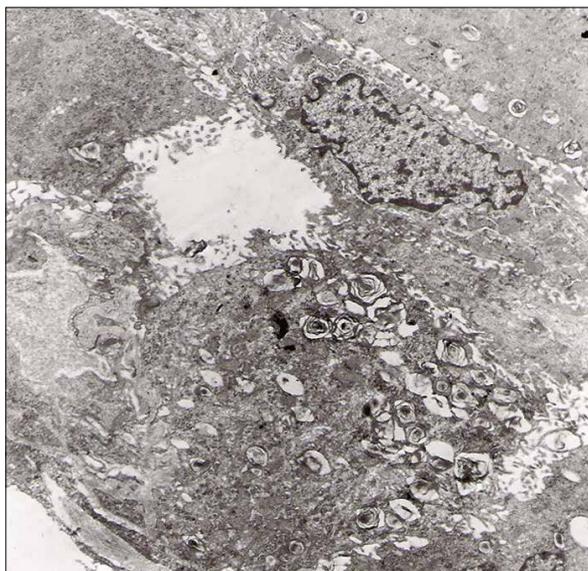
#### Microscopía electrónica

**Radiología:** todos los pacientes tenían imágenes (TAC) de vidrio esmerilado difuso o en parches en todos los lóbulos o algunos. La opacidad disminuía con la edad pero sin relación con la función pulmonar o la hipoxemia. Todos tenían engrosamiento septal fino o grueso. La microscopía electrónica puede ser un indicador sensible de ABCA3.<sup>4</sup>

Es necesaria para ver los corpúsculos lamelares.

#### Histopatología

Se han descrito en Anatomía Patológica: PAP, DIP, NSIP y neumonía lipoídica endógena (Anexo). “Niños y adultos jóvenes con formas de o con historia familiar de distress atípico del RN deben ser evaluados para deficiencia de ABCA3”. Estos diferentes cuadros anatómo patológicos dependen del momento en que se hace la biopsia; requieren una gran experiencia del centro que las realiza.

**Figura 5.** Microscopía electrónica.

## Conclusiones

Se ha presentado a una paciente de catorce años de edad en seguimiento desde los dos años, cuando se diagnosticó su cuadro de deficiencia de ABCA3. Se realizaron complejos estudios de genética, tomografía computada y biopsia pulmonar. La colaboración desinteresada de varios centros de los Estados Unidos permitió aclarar esta infrecuente patología pulmonar. Su evolución satisfactoria a través de doce años de cuidadoso seguimiento y evaluaciones que incluso agregaron calidad de vida, nos permite decir que esta joven representa seguramente un cambio en el paradigma que signaba a esta enfermedad como fatal.

El conocimiento de esta patología a partir de esta presentación seguramente aumentará el número de casos descritos en nuestro país. Permitirá así ampliar el horizonte de cuadros intersticiales que describimos en "Enfermedad pulmonar intersticial en la niñez 8 años de experiencia".<sup>8</sup>

Los tratamientos utilizados (hidroxicloroquina, corticoides, azitromicina) están avalados por estudios como el de: DOAN<sup>9</sup> hidroxicloroquina, pulsos de metilprednisolona, luego de pulsos hidroxi y corticoides -deltisona- oral a largo plazo.<sup>9, 11</sup>

Los signos síntomas y estudios que deben hacer sospechar esta patología son refrendados por la literatura como: DOAN:<sup>9</sup> En lactantes mayores y niños pequeños con patología intersticial crónica también deben suponerse cuando se encuentran en la radiología y tomografía axial computada, imágenes tipo vidrio esmerilado más engrosamiento septal y microquistes parenquimatosos. No solo debe estudiarse ABCA3 sino simultáneamente SFTP-B y C. No solo debe estudiarse ABCA3 sino simultáneamente SFTP-B y C, que producen un cuadro semejante. El estudio genético puede ahorrar la biopsia.

*Nota: El presente trabajo cuenta con la autorización de la paciente y de sus padres.*

## Bibliografía

1. Noguee LM. Genetic Basis of Children's Interstitial Lung Disease. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology*. 2010; 23 (1).
2. Dishop MK. Diagnostic Pathology of Diffuse Lung Disease in Children. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology* 2010; 23 (1).
3. Lentini ER, López Millán A. El intersticio pulmonar y sus enfermedades en la infancia. Confusión diagnóstica en el recién nacido Enfermedades genéticas del surfactante pulmonar. A propósito de un caso clínico: clínica, radiología, estudios y diagnóstico diferencial. *Rev. Asoc. Méd. Argent* 2019; 132 (1)
4. Brody AS. Imaging Considerations: Interstitial Lung Disease in Children. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 391-403.

5. Katzenstein AL, Myers J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical relevance of Pathologic Classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
6. Carrera P, Ferrari M, Presi S BSc, et al. Null ABCA3 in Humans: Large Homozygous ABCA3 Deletion, Correlation to Clinical – Pathological Findings. *Pediatric Pulmonol* 2014; 49: E116-E120.
7. Wambach JA, Casey A, Fishman MP, et al. Genotype-Phenotype Correlations for Infants and Children with ABCA3 Deficiency. *Am J Respir Care Med* 2014; 189 (12): 1538-1543.
8. Lentini E, Oliva J, López Millán A, y col. Enfermedad Pulmonar en la niñez. Ocho años de experiencia. *Rev Asoc Médica Arg* 2014; 127: 8-13.
9. Doan ML, Guillerman RP, Dishop M, Nogee LM, et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax* 2008; 63: 366-373. doi: 10.1136/thx.2007.083766
10. Henderson Lindsay B, Melton K, Wert S, et al. Large ABCA3 and SFTPC Deletions Resulting in Lung Disease. *Annals ATS* 2013; 10 (6).
11. Surendram T, Cutz E, Manson D, Nogee LM, et al. Variable Clinical Outcome of ABCA3 Deficiency in Two Siblings. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 1035-1038.
12. Wambach JA, Casey AM, Fishman MP, et al. Genotype-Phenotype Correlations for Infants and Children with ABCA3 Deficiency. *American Journal of respiratory and critical care medicine* 2014; 189 (12).

## ANEXO: vocabulario

**PAP:** *pulmonary alveolar proteinosis* o proteinosis alveolar pulmonar: es un hallazgo en el cual se acumula material lipo-proteínico en alvéolos. La proteinosis pulmonar alveolar se produce en tres instancias: congénita, secundaria y adquirida. La forma congénita comprende un heterogéneo grupo de alteraciones causado por los genes que codifican la deficiencia de surfactantes B o C o los que codifican para el “granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)”;

La PAP secundaria se produce en condiciones que afectan o reducen el número de macrófagos alveolares como: cáncer hematológico, inmunosupresión farmacológica, inhalación de polvos inorgánicos (sílice), vapores tóxicos y ciertas infecciones.

La PAP adquirida: se cree debida a un fenómeno autoinmune que involucra al GM-CSF. La prevalencia de la PAP se estima en 0,37/ 100.000 personas.

**DIP:** *desquamative interstitial pneumonia* o neumonía intersticial descamativa: lo más llamativo es la acumulación de grandes números de macrófagos dentro de los espacios alveolares.

**NSIP:** *non specific interstitial pneumonia* o neumonía intersticial no específica; se caracteriza por la presencia de grados variables de inflamación y fibrosis en la luz alveolar. La mayoría de las biopsias tienen inflamación con mínima fibrosis o una mezcla de inflamación y fibrosis. El proceso puede ser en “parches” con áreas normales.

**Neumonía Lipóidica Endógena:** La neumonía lipóidica endógena, también llamada neumonía por colesterol o neumonía de oro, es una neumonitis obstructiva. La neumonía lipóidica endógena es un diagnóstico histopatológico que se basa en el aspecto característico de la neumonitis obstructiva. Macroscópicamente, existe una consolidación parenquimatosa que presenta una decoloración ca-

racterística amarillenta debido a la acumulación de lípidos en los alvéolos. Histológicamente, hay una acumulación de macrófagos llenos de lípidos y material proteináceo eosinófilo derivado de células degenerativas, incluido el surfactante de neumonocitos de tipo II en los alvéolos distales a la obstrucción bronquial.

La neumonía lipóidica endógena se manifiesta radiológicamente como opacidades de consolidación distales a una lesión obstructiva central.

#### **ANEXO: Vocabulario genético**

**Mutación “privada”:** son mutaciones infrecuentes que generalmente se producen en una sola familia o población reducida. Se transmite a algunos familiares pero no a generaciones futuras.

**Frame-shift:** es una mutación por desplazamiento, desfase, corrimiento o cambio del marco de lectura. Es un tipo de mutación causada por la inserción o delección de un número de nucleó-

tidos que no es múltiplo de tres en una secuencia de ADN.

Debido a la naturaleza ternaria del código genético comprendido como una sucesión de codones; la inserción o delección de un número de nucleótidos no divisible por tres puede cambiar el marco de lectura del gen, provocando una traducción completamente diferente a la original. Cuanto antes aparezca la inserción o delección en el gen, mayor es la alteración que sufre la proteína.

**Una delección,** en genética, es un tipo especial de anomalía estructural cromosómica que consiste en la pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma.

#### **ANEXO: vocabulario radiológico**

**TAC:** tomografía axial computada.

**Crazy pavement (pavimento loco):** suma de imágenes de tomografía computada que comprende imágenes de vidrio despulido rodeadas de septos pulmonares engrosados en forma irregular.