

Protocolos de Patología respiratoria

Deficiencia genética de proteínas surfactantes y patología pulmonar

A. BLANCO QUIRÓS

Area de Pediatría. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid. Valladolid

BIOLOGÍA DE LAS PROTEÍNAS SURFACTANTES (PS)

En el pulmón se sintetizan fosfolípidos y proteínas que de forma conjunta rebajan la tensión superficial alveolar evitando que ocurra una atelectasia al final de la espiración. Aunque los lípidos son los que ejecutan la acción directa sobre la tensión superficial, hay varias proteínas que regulan esa actividad surfactante^(1,2). Entre las proteínas identificadas hasta ahora hay dos glicoproteínas de la familia de las colectinas, denominadas surfactantes A y D (PS-A y PS-D) y otras dos pequeñas proteínas, muy hidrofóbicas, la PS-B y la PS-C, que son las incluidas en los preparados comerciales⁽³⁾. Además, también participan unas moléculas transportadoras denominadas ABCA (ATP-Binding Cassette A). (Fig. 1).

Proteína surfactante A

- **Bioquímica y genética.** La PS-A es la más abundante y, como la PS-D, pertenece a la familia de las colectinas caracterizadas por tener un dominio de tipo colágeno⁽²⁾. Es una molécula muy compleja con 18 cadenas peptídicas enlazadas entre sí en forma helicoidal⁽³⁾. Está codificada por dos genes muy relacionados. Hasta ahora no se comunicó ninguna deficiencia genética de PS-A⁽²⁾.
- **Fisiopatología.** La PS-A se sintetiza principalmente en las células alveolares tipo II, pero en el pulmón fetal también se expresa en tráquea y otras localizaciones respiratorias⁽²⁾. Participa con las restantes PS en la adhesión

de lípidos a la pared alveolar. Es un agente protector del factor surfactante frente a proteasas e inhibidores, por lo que su principal función ocurre en alteraciones y situaciones de agresión⁽³⁾. Es una pieza fundamental de la inmunidad innata local pulmonar. Se ha señalado su actividad de opsonina, favoreciendo la fagocitosis de bacterias y virus, al menos herpes e influenza, y produciendo radicales de oxígeno con capacidad bactericida⁽³⁾.

- **Deficiencia de SP-A.** En ratones carentes de PS-A, y normalidad de las restantes PS, no hay alteraciones respiratorias mecánicas. Es probable que la deficiencia de PS-A repercute más sobre las infecciones que sobre la función respiratoria⁽²⁾.

Proteína surfactante B

- **Genética.** Está codificada por un pequeño gen de unas 2.000 pares de bases (pb) situado en el brazo corto del cromosoma 2 (Fig. 2). Tiene 11 exones y el RNAm definitivo codifica un péptido de 381 aminoácidos que actúa como molécula pre-activa (proPS-B), luego pierde gran parte de su composición hasta adquirir la estructura de la PS-B madura que tiene 79 aminoácidos⁽⁴⁾. Esta molécula activa prácticamente solo conserva la porción codificada por los exones 6 y 7. Se conocen más de una treintena de mutaciones repartidas por todos los exones, excepto el 3, siendo su mecanismo de todos los tipos, mutaciones de lectura errónea, sin sentido, inserciones

Correspondencia: Prof. Alfredo Blanco Quirós. Facultad de Medicina Pediatría. C/ Ramón y Cajal, Nº 5. 47005 Valladolid.
Correo electrónico: ablanco@ped.uva.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

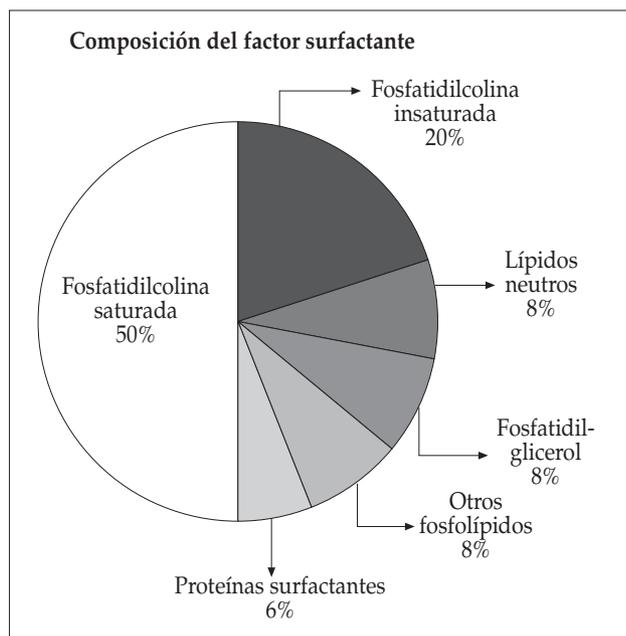


Figura 1. Porcentaje de los distintos componentes del factor surfactante. Las proteínas surfactantes solo suponen un 6%, pero su importancia funcional es muy alta.

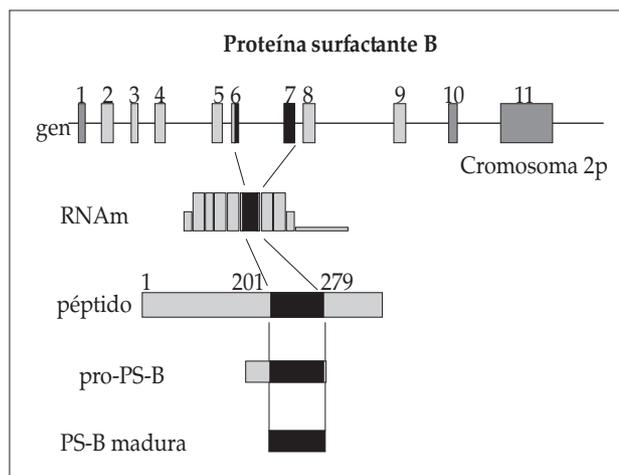


Figura 2. El gen de la PS-B tiene 11 exones, de los que el 11 y parte del 1 y del 10 no son copiados en RNAm. El péptido precursor tiene 381 aminoácidos y por proteólisis se convierte en una pequeña molécula de pro-PS-B. La PS-B madura, de 79 aminoácidos es guardada en los cuerpos lamelares y finalmente eliminada a la interfase aire-líquido de los alveolos donde reacciona con los lípidos formando monocapas y bicapas estables (en negro se señalan los exones que codifican la proteína madura y en punteado los que no se copian en RNAm).

con cambio de marco, etc. Sin embargo, en casi dos tercios de los casos se encuentra la misma mutación (121ins2) que consiste en la eliminación de 1 par de bases y su sustitución por otras 3, o sea inserción de 2 pb en el exon 4, en el lugar que corresponderá al codón 121 del RNAm⁽⁵⁾. Las mutaciones del gen PS-B son raras. En EEUU se calculó que la mutación 121ins2 ocurre en 1/1.000 cromosomas, como supone un 60% de todas las mutaciones y es un proceso recesivo, el resultado es que la deficiencia ocurriría en <1 caso / millón de habitantes. Sin embargo hay diferencias raciales siendo más común en otras zonas, como el norte de Europa.

- **Fisiopatología.** La PS-B aunque también aparece en epitelio bronquiolar no ciliado, sólo alcanza funcionalidad plena en las alveolares de tipo II⁽⁶⁾. Los corticoides son el estímulo más potente conocido, mientras que el ON, la insulina y el TGFb inhiben la síntesis de PS-B⁽⁶⁾. Algunas mutaciones ocasionan la ausencia de PS-B, otras codifican una proPS-B anómala, incapaz de convertirse en PS-B funcionante. En ciertas deficiencias de PS-B hay cantidades anormales de PS-C indicando una relación funcional entre la síntesis de ambas proteínas.

- **Deficiencia de PS-B.** El primer caso de SDR neonatal letal de causa genética precisamente se debió a una deficiencia de PS-B⁽⁷⁾. Para que haya repercusión clínica se precisa la afectación de ambos alelos, por consiguiente el patrón de herencia es autosómico recesivo⁽⁴⁾. En ratones heterocigotos se vieron minusvalías, como peor defensa al trauma oxidativo, lo que no fue comprobado en humanos, aunque los estudios son todavía insuficientes, de momento se continúa aceptando sólo el patrón recesivo. En los neonatos fallecidos las lesiones más comunes son depósito de material eosinofílico PAS-positivo, descamación epitelial, grandes macrófagos con inclusiones lamelares y acúmulo de PS-A y de PS-C⁽⁶⁾.

Proteína surfactante C

- **Genética.** La PS-C está codificada por un gen de unos 3.500 pb con 6 exones, situado en el brazo corto del cromosoma 8, que se transcribe en un RNAm de unos 900 pb⁽⁷⁾ (Fig. 3). La proteína codificada tiene 191 aminoácidos y corresponde a la proPS-C que posteriormente se modifica y se convierte en la forma activa (PS-C) de 34 aminoácidos en los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II⁽⁹⁾.

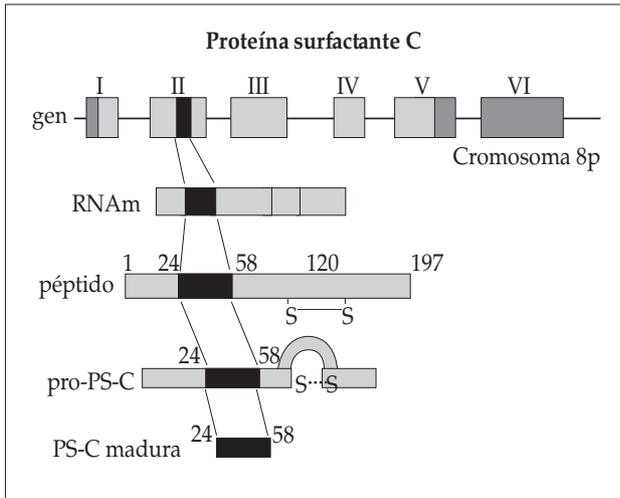


Figura 3. El gen de la PS-C tiene 6 exones de los cuáles el 6 y parte del 1 del 5 no traducen en RNAm. El péptido primitivo contiene 197 aminoácidos y sufre una curvatura helicoidal provocada por enlaces S-S. Finalmente, tras un proceso proteolítico quedará reducido a una PS-C madura de tan solo 34 aminoácidos que corresponden a la primitiva codificación de una porción del exon 2 (en negro se señalan los exones que codifican la proteína madura y en punteado los que no se copian en RNAm).

- **Deficiencia de PS-C.** Los ratones transgénicos sin gen PS-C no desarrollan enfermedad pulmonar neonatal y en la mayoría la alteración aparece en la edad adulta⁽¹⁰⁾. Se publicó un niño con EPI familiar y mutación en el exon 4 con herencia dominante⁽¹¹⁾, algo que también apoyan otros datos. Posteriormente se comunicó otra familia con fibrosis pulmonar y mutación L188Q, siendo muy llamativo la diferente expresividad clínica presentada por individuos que compartían el mismo defecto genético⁽¹²⁾. En algunos enfermos la neumopatía se inicia a continuación de una virasis, sugiriendo un papel decisivo para los desencadenantes ambientales⁽⁵⁾. Es fundamental poder pronto identificar estos factores modificadores y las familias portadoras de anomalías genéticas con susceptibilidad para padecer EPI.
- **Fisiopatología.** Se supone que la ausencia de PS-C madura causa inestabilidad alveolar y con ello atelectasias recurrentes, inflamación y eventual fibrosis, pero hasta ahora solo se comprobó la alteración de la pro-PS-C, sin datos concluyentes sobre los niveles de PS-C, aunque se habla de una influencia genética "negativa-dominante" que acelera la degradación de la pro-PS-C sin ocasión

de madurar a PS-C^(8,9). Otro posible mecanismo de enfermedad, que gana adeptos, es que cualquier de las dos moléculas (pro-PS-C y PS-C) en su anómala expresión estructural se comporten como tóxicos, quizás por su elevada hidrofobia^(4,8,13). Sería un mecanismo lesional parecido al presente en la deficiencia de α -1 antitripsina en el hígado⁽⁵⁾.

- **Ensayos terapéuticos.** Al sospecharse que se trata de una enfermedad causada por depósito de una molécula conformacionalmente anómala se ensayó tratar esta neumopatía con fenilbutirato que rompe las proteínas mal dobladas, como ya se había hecho en la deficiencia de α -1 antitripsina o en la fibrosis quística por depósito de proteína FQ anómala⁽⁵⁾.

Proteína surfactante D

- **Genética.** La PS-D es muy similar a la PS-A, también es una colectina, como la conglutina, la MBL (mannose binding lectin), la colectina-43 o la propia PS-A⁽¹⁴⁾. Consiste en monómeros de 43kD que se unen en tetrámeros y luego en polímeros en forma de cruz⁽³⁾.
- **Fisiopatología.** Al contrario que la PS-A, la PS-D está ampliamente distribuida por los epitelios corporales, pero no solo en el pulmón también en glándulas lacrimales, ovario, útero, estómago, tiroides, corazón o riñón⁽¹⁴⁾.
- **Inmunidad.** Aunque la PS-D interviene en la mecánica respiratoria es una función menos relevante que la antiinfecciosa. Se adhiere a bacterias y virus, promoviendo su opsonización y fagocitosis por macrófagos⁽²⁾. Particularmente se adhiere a *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*. Interviene en las fases precoces de la infección por neumococo. Los ratones transgénicos, sin PS-D son susceptibles de sufrir infecciones neumocócicas respiratorias, neumonías y bacteriemias⁽¹⁴⁾. Es posible que la PS-D, y quizás la PS-A, además de colaborar con los macrófagos, tengan su propia actividad microbicida, aumentando la permeabilidad de la membrana de algunas cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* K12 y *Enterobacter aerogenes*^(15,16). En otro orden de cosas, la PS-D protege al pulmón de la inflamación causada por ciertos polutantes como el ozono (O₃) y por stress oxidativo^(17,18,19) y de la inflamación alérgica^(20,21). La tasa de PS-D en suero es cuantificable, aumentando con el sexo varón, la edad y el tabaquismo y con deter-

minantes genéticos como el polimorfismo Met 11⁽²²⁾. Una característica distintiva es que aumenta en ciertas neumopatías neonatales como SDR, o postnatales como pro-teinosis alveolar pulmonar, fibrosis o neumonitis intersticial, en lugar de disminuir como lo hacen otras PS⁽³⁾.

- **Deficiencia de SP-D.** No se han descrito deficiencias de PS-D en humanos. Los ratones transgénicos sin PS-D no muestran problemas neonatales, pero desarrollan luego enfisema y tienen tendencia a procesos inflamatorios crónicos con aumento de macrófagos alveolares⁽³⁾. La posible participación, primaria o secundaria, de la PS-D en patología pulmonar humana todavía no está suficientemente evaluada

ABCA3 (ATP-Binding cassette A3)

Es una molécula de 1.704 aminoácidos que pertenece a una familia de proteínas transportadoras de diferentes sustancias a través de membranas celulares⁽⁶⁾. Se encuentra en la membrana de los cuerpos lamelares de los neumocitos II (Fig. 4). Está relacionada con otras proteínas implicadas en al menos 14 enfermedades, tales como fibrosis quística, enfermedad de Tangier, ciertas retinitis y anomalías de la queratinización^(4,23). Todos los casos descritos tenían herencia autosómica recesiva. La ausencia de ABCA3 altera el transporte y el metabolismo de las proteínas surfactantes B y C⁽²⁴⁾, por lo que generalmente aparece un SDR neonatal grave, que no responde al tratamiento exógeno, pero también se han descrito mutaciones con EPI de presentación más tardía⁽⁴⁾. En la microscopía electrónica se ven depósitos densos en los cuerpos lamelares.

- **Deficiencia de ABCA3.** Se encontraron mutaciones de ABCA3 en 16/21 recién nacidos con SDR neonatal por deficiencia o anomalías de PS-B y PS-C, pero sin mutación de sus respectivos genes codificantes, lo que indica que la frecuencia de mutaciones de ABCA3 en la patología citada puede que sea bastante considerable^(25,26). En microscopía electrónica los cuerpos lamelares son muy pequeños, lo que sugiere que la ABCA3 participa en su desarrollo estructural⁽⁶⁾. Los hallazgos clínicos y radiológicos, con patrón de vidrio esmerilado, son similares a los habituales en deficiencias de PS-B⁽⁶⁾. Aunque los primeros enfermos publicados fallecieron en el período postnatal, también se describió un caso de supervivencia a los 6 años con una neumonitis intersticial desca-

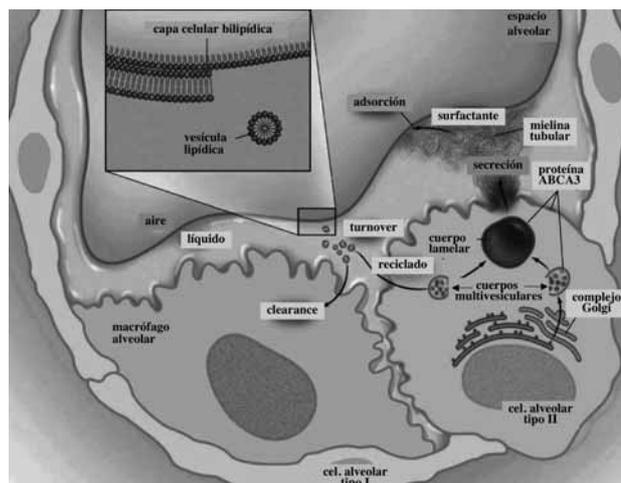


Figura 4. Las proteínas surfactantes (PS) se forman en el complejo de Golgi y son transportadas en cuerpos multivesiculares que se fusionan entre sí para formar los cuerpos lamelares, en su interior las PS, hasta entonces globulares, se hacen tubulares. Para esta modificación estructural se necesita la presencia de PS-A. El ABCA3 se cree que participa en el traslado de las vesículas y proteínas tubulares hacia la interfase aire-líquido del alveolo. El exceso molecular no utilizado es retirado por los macrófagos alveolares (*Modificado de M Hallman*).

mativa⁽⁶⁾. Luego, en un estudio seriado a 195 niños con EPI de etiología desconocida se identificaron 10 portadores de la mutación E292V, frente a ningún en los controles. En tres de ellos se pudo identificar una segunda mutación⁽²⁷⁾. Se cree que hay genotipos, quizás homocigotos para E229V, que presentan SDR neonatal incompatible con la vida, mientras que otras combinaciones genéticas ocasionan formas más leves que llevan a diferentes formas de EPI⁽²⁷⁾.

Deficiencia de ABCA1

En estudios in vitro y en ratones transgénicos se comprobó que la molécula ABCA1 también participa en el transporte y metabolismo de surfactante pulmonar^(28,29). Sin embargo hasta el año 2005 no se había descrito ninguna mutación ABCA1 en patología humana⁽⁶⁾.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI) Y PROTEÍNAS SURFACTANTES (PS)

Aspectos generales y clínicos

La EPI es rara en el niño y la mayoría de la información procede de la patología del adulto^(30,31). No obstante, cada

vez parece más evidente que constituye una entidad diferente de las diferentes neumonías intersticiales del adulto, y se han descrito formas específicas del niño como la glucogenosis pulmonar intersticial o la hiperplasia de células neuro-endocrinas, además de las asociadas a deficiencias de PS⁽⁶⁾. A pesar de su rareza, las formas pediátricas son actualmente objeto de especial atención; se espera que la información de las formas genéticas aporte luz sobre la patogenia de la EPI, que mejore su diagnóstico y que facilite una clasificación más objetiva⁽³²⁾.

- La etiología genética es más común en niños siendo la enfermedad familiar en un 16% de los casos⁽³¹⁾, pero no aparecieron diferencias entre las formas familiares y las esporádicas⁽³³⁾. En un amplio estudio, con 111 familias, se observó la coincidencia de diferentes formas clínicas dentro de la misma familia⁽³⁴⁾, lo que indica que la actual clasificación de las entidades en base histológica es bastante artificial.
- La histología presenta inflamación de alveolos y estructura peri-alveolar, que progresa más o menos rápidamente hacia una fibrosis con gran dificultad para la normal función alveolo-capilar⁽³⁰⁾.
- La clínica suele consistir en tos seca, taquipnea y disnea, con estertores a la auscultación, siempre más acusados en las bases. Cuando el curso empeora aparece hipoxia, cianosis, dedos en palillo de tambor y retraso de crecimiento. La variabilidad clínica y evolutiva es mayor en el niño que en el adulto, lo que dificulta aún más el diagnóstico y la clasificación.
- El diagnóstico es complejo porque se dispone de pruebas de laboratorio útiles, si bien se avanza en el estudio genético. Únicamente las pruebas de imagen ofrecen información sugerente, por lo que la biopsia pulmonar es el principal criterio⁽⁶⁾.
- La clasificación de las neumonías intersticiales se basa en datos procedentes de adultos que posiblemente no se adapten a los niños. Además, se duda si las formas clínicas aceptadas son entidades independientes o diferentes estadios evolutivos de la misma enfermedad⁽³⁰⁾. Entre las formas clínicas idiopáticas del adulto están la neumonía intersticial habitual (NIH), la neumonitis intersticial descamativa (NID), la neumonitis intersticial linfocítica (NIL), la neumonía intersticial de células gigantes y la neumopatía intersticial con bronquiolitis oblite-

rante^(30,35). La NIH, también llamada fibrosis pulmonar idiopática se caracteriza por depósitos proteicos y membrana hialina, algo que no se describe en la NID. La NIL es frecuente en infección infantil por VIH o en colagenosis, pero también hay formas idiopáticas⁽³¹⁾. En la bronquiolitis obliterante hay una intensa infiltración de mastocitos que quizás cause la peculiar afectación bronquiolar y además un depósito de colesterol en macrófagos e intersticio, que le justifica el nombre de neumonía lipodea^(30,35).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y deficiencia de PS

- **Fibrosis pulmonar intersticial (FPI).** En una amplia familia de 97 miembros en 5 generaciones, con 6 adultos con FPI o NIH confirmada y 5 probable, y 3 niños con neumonitis intersticial no específica, se encontró asociación con un polimorfismo del exon 5 (L188Q) del gen PS-C⁽¹²⁾. Por el contrario en 133 casos esporádicos de FPI solo 1 presentó una mutación en el gen de PS-C, señalando que las alteraciones de la PS son raras, aunque posibles, en los casos no familiares⁽³⁶⁾. Sin duda la FPI es una entidad compleja y multifactorial de origen genético y no genético. Entre las causas genéticas, es posible que la alteración de la PS-C no sea ni la única, ni siquiera la más común. Entre las potenciales asociaciones de la FPI se incluyen alteraciones genéticas del receptor de IL-1 y TNF α ^(37,38), el receptor del C1⁽³⁹⁾, la convertasa de la angiotensina⁽⁴⁰⁾ o el TGF β ⁽⁴¹⁾. La mutación I73T, la más común del gen PS-C se halló en 7/232 niños con EPI, todos tenían de 3-5 años de edad y el patrón predominante fue el de neumonitis crónica de la infancia⁽⁴²⁾. Lo más llamativo del estudio fue hallar la mutación en dos padres asintomáticos, lo que no es habitual, y que indica las diferencias de penetrancia son mayores de lo que se creía (Tabla I).
- **Proteinosis alveolar pulmonar (PAP).** En algunos niños con neumopatía familiar y mutaciones de PS-B se encontró material granular eosinofílico en los macrófagos alveolares que se identificó como PS-A o pro-PS-C, precisamente esto sucedió en el primer caso descrito⁽⁷⁾. Las lesiones histológicas son parecidas a las propias de adultos afectados de PAP⁽⁴⁾. Sin embargo, el depósito proteico no es un hallazgo constante en la deficiencia hereditaria de

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A MUTACIONES GENÉTICAS.

	PS-B	PS-B parcial	PS-C	ABCA-3
Locus	2p	2p	8p21	16p13.3
Herencia	Recesivo	Recesivo	Dominante / Esporádico	Recesivo
Mutación más frecuente	121ins2		I73T	E292V
Causa	Ausencia PS-B	Disminución PS-B	Pro PS-C anormal PS-C madura disminuida	Desconocido
Edad de inicio	Neonatal	Neonatal	Variable	Neonatal / <3 m.*
Clínica	Distrés neonatal	Variable Distrés neonatal Hipertensión pulmonar	Taquipnea, cianosis Retraso crecimiento	Taquipnea, cianosis Retraso crecimiento
Diagnóstico	Proteinosis alveolar SDR	Fibrosis pulmonar SDR	Proteinosis alveolar NCI, NID, NII	Proteinosis alveolar NID, NIH
Histología	*Material eosinófilico alveolar *Acúmulo de PS-A y de pro PS-C	*Depósito proteico extracelular *Macrófagos atípicos *Displasia epitelial *Fibrosis intersticial	*Hiperplasia cel. II *Acúmulo de macrófagos espumosos *Depósitos proteico *Engrosamiento intersticial *Fibrosis pulmonar	*Hiperplasia cel. II *Acúmulo de macrófagos espumosos *Depósitos proteico *Engrosamiento intersticial *Fibrosis pulmonar
Microsc. electrónica	*Abundantes C. lamelares y vesículas *Macrófagos grandes con múltiples gránulos y C- lamelares		*Cuerpos lamelares normales	*C. lamelares pequeños con depósitos electrón -densos

SDR: Síndrome de Distrés Respiratorio Neonatal; NCI: Neumopatía crónica infantil; NID: Neumonía intersticial descamativa; NII: Neumonitis intersticial inespecífica; NIH: Neumonitis intersticial habitual.

PS-B y estas dos situaciones no deben considerarse unitariamente. Fisiopatológicamente, el depósito proteico se debe a un fallo en su eliminación, algo que podría depender de múltiples causas; del propio material anómalo, o de la función de los macrófagos, tanto si es celular como si fallan las citoquinas (IL-3 o IL-5 ó GM-CSF)

- **Marcadores de actividad.** El diagnóstico y la valoración evolutiva de las distintas formas de EPI es complejo y se basa principalmente en la biopsia. Por ello se buscan biomarcadores con suficiente especificidad y sensibilidad para ser incorporados a la rutina clínica⁽⁴³⁾. Recientemente se hizo una revisión de todos los ensayos hasta ahora⁽⁴⁴⁾. Los más experimentados son la PS-A, PS-D y la KL-6 (Krebs von den Lungen-6) que es una molécula asociada a la mucina. Varios grupos coinciden en señalar que los niveles de PS-D, tanto en suero como en lavado broncoalveolar, ofrecen un valor pronóstico mayor que la KL-6, y ésta mayor que la PS-A y que las

citoquinas séricas^(44,45,46), aunque debe remarcar que la utilidad de cada uno de los marcadores varía según se aplique al diagnóstico, correlación con la histología, pronóstico, etc. Por lo que seguramente sea necesario utilizar varios conjuntamente. Similares resultados fueron corroborados en un estudio realizado específicamente en niños con EPI⁽⁴⁷⁾ (Tablas II y III).

OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS A DEFICIENCIA DE PS

Síndrome de distrés respiratorio (SDR) del recién nacido

Los niveles de PS-B aumentan en el líquido amniótico con la edad de gestación. La PS-B y la PS-C están disminuidas en líquido traqueal de recién nacidos con SDR, aunque hay dificultad para distinguir esta segunda proteína. El carácter altamente hidrofóbico de la PS-C dificulta la reacción antígeno-anticuerpo y por ello el uso de técnicas inmu-

TABLA II. RELACIÓN DE BIOMARCADORES SÉRICOS ENSAYADOS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI).

I. Proteínas específicas del epitelio pulmonar	
-	Proteínas surfactantes
	PS-A (proteína surfactante-A)
	PS-D (proteína surfactante-D)
-	Antígenos asociados a la mucina
	KL-6 (Krebs von den Lugen-6)/mucina
-	Proteínas de células clara
	CC16 (Clara-cell protein)
-	Otras proteínas epiteliales
	CK-19 (Cytokeratin fragment - 19)
	Ca 19-9 (Carbohydrate antigen Sialyl Lewis a)
	SLX (Carbohydrate antigen Sialyl Lewis X)
II. Citoquinas y otras moléculas no locales	
-	Citoquinas y quimoquinas
	MCP-I (Monocyte chemoattractant protein-I)
	MIP-1a (Monocyte inflammatory protein-1a)
	ITAC / CXCL-II (Interferon-inducible T cell chemoattractant)
	TNF (Factor de necrosis tumoral)
-	Enzimas antioxidantes y péptidos de colágeno
	Glutacion
	Péptido procolágeno tipo-III
-	Marcadores de activación de cel. T
	IL2-Rs
-	Marcadores de actividad de macrófagos
	ACE (Angiotensin converting enzyme)
	Neopterin
	beta-glucuronidasa
	LDH (Lactato dehidrogenasa)

nitarias⁽⁵⁾. En el pulmón de los enfermos se detecta PS-B en tasas del 5-10% de las hallada en controles, calculándose que el límite crítico para ocasionar lesiones está en el 20-25%⁽⁶⁾.

En el SDR las mutaciones del gen PS-B son las mejor estudiadas. Se calcula que el 10% de los recién nacidos a término con distrés respiratorio inexplicado son portadores de una genopatía PS-B⁽¹⁾. La deficiencia de PS-B habitualmente causa una neumopatía difusa en recién nacidos a término que simula, clínica y radiológicamente, un típico SDR del prematuro⁽⁴⁾. La evolución suele ser rápida y fatal. El motivo de la falta de respuesta al tratamiento con surfactante exógeno o con corticoides no está clara. Se barajan varias causas, quizás porque sea necesaria la presencia de precursores (pro-PS-B), por efecto negativo del acúmulo de PS-C aberrante o por una alteración del reciclado de la PS-B⁽⁶⁾. El tratamiento con corticoides y factor surfactante puede conseguir mejorías transitorias y retrasar el desenlace, pero la única solución definitiva es el trasplante pulmonar⁽⁹⁾.

Las deficiencias importantes o completas de PS-B originan un SDR intratable, pero hay formas menores con distrés neonatal transitorio⁽⁴⁸⁾. Se han publicado formas más benignas sin que todavía se conozca si hay factores ambientales capaces de modificar la expresión genética⁽⁴⁹⁾. Cada vez es más aceptada la existencia de deficiencias parciales de PS-B, hasta ahora se han descrito unos 4 casos con diferentes mutaciones y aunque el fenotipo fue menos agresivo, solo uno sobrevive a los 3 años de edad, sin trasplante⁽⁶⁾.

La I73T es la mutación más común pero en España se comunicaron dos hermanos portadores de una nueva (P115L) en el exon 4⁽⁵⁰⁾. Con independencia de las mutaciones que causan deficiencia completa, se piensa que también hay polimorfismos menores que entrañan susceptibilidad o protección para el SDR. Quizás esta hipótesis está mejor establecida para el gen de PS-A^(51,52). Se sugirió que polimorfismos del gen PS-B que alteran la glicosilación de la pro-PS-B causen SDR más grave⁽⁵³⁾, y aunque no se probó,

TABLA III. COMPARACIÓN DE LA UTILIDAD DE MARCADORES SÉRICOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI).

Utilidad clínica	Biomarcador						
	KL-6	PS-A	PS-D	CC16	IL-2Rs	ACE	TNFa
Diagnóstico de enfermedad pulmonar	(++)	(++)	(++)	(+)	N.E.	(++)	(++)
Coincidencia con la histología	(+/-)	(+)	(+/-)	N.E.	(+)	(+)	(+)
Correlación con la gravedad	(++)	(+)	(++)	(+)	(++)	(+)	(++)
Predicción de la respuesta terapéutica	(+)	(+/-)	(+/-)	N.E.	N.E.	(+/-)	N.E.
Predicción de evolución fatal	(+)	(+/-)	(+)	(+/-)	(+)	(+/-)	(+/-)

N.E.: No ensayado; (++): utilidad elevada; (+): utilidad moderada; (+/-): utilidad baja. (Tzouveleakis y col. 2005).

sí lo fue recientemente, la “asociación de protección” o la “asociación de riesgo” con ciertos haplotipos del gen PS-B⁽⁵⁴⁾. Son datos que deben confirmarse en estudios multicéntricos, con muestras más numerosas y genéticamente más amplias.

La aparición de un SDR en un prematuro depende en gran manera del grado de inmadurez pulmonar, pero también participan más factores, entre ellos los genéticos, por lo que su estudio podría utilizarse para identificar subgrupos de riesgo o con mayor dificultad a la terapéutica sustitutiva⁽⁵⁴⁾. También podría explicar la incidencia familiar de algunos casos.

Bronquiolitis por VSR

En el gen PS-C, se compararon los polimorfismos Asn138Thr y Asn186Ser en pacientes con bronquiolitis grave y en asmáticos. No hubo diferencia con los controles al estudiar estos polimorfismos por separado, pero sí las había al estudiar los haplotipos. Lo más llamativo, y no explicado, es que la significación resultó inversa para el asma y para la bronquiolitis, dos entidades que suele aceptarse que se asocian entre sí⁽⁵⁵⁾.

En el gen de la PS-D, se halló asociación entre bronquiolitis y un polimorfismo en Met11Thr. La homocigosis para Met 11 era más frecuente en los niños con bronquiolitis grave que en los controles, y además tenían niveles superiores de PS-D en suero⁽⁵⁶⁾.

Asma

Se ha afirmado que el factor surfactante desempeña un cierto papel en la fisiopatología del asma⁽⁵⁷⁾. Parece comprobado el papel protector de la PS-D tanto en el asma alérgico como en la inflamación por polutantes, al menos en ratones carentes de PS-D se comprobó una desviación Th2 e inflamación eosinofílica⁽²¹⁾ y una mayor susceptibilidad a la aspergilosis que era reversible con la administración de PS-D exógena, hallazgo que abre nuevas perspectivas terapéuticas para la alergia respiratoria⁽²⁰⁾.

Otitis media aguda (OMA)

La PS-A tiene una importante función en la inmunidad innata y además de la síntesis alveolar, se produce en la trompa de Eustaquio. Se encontraron diferencias en genotipos y en haplotipos en 147 niños con otitis media recu-

rrente, comparado a controles con otitis agudas aisladas o con niños sanos⁽⁵⁸⁾. Particularmente, la PS-A se une in vitro a *Streptococcus pneumoniae* y a *Haemophilus influenzae*, facilitando su fagocitosis⁽⁵⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2003; 347:2141-2148.
- Jobe AH, Ikegami M. Biology of surfactant. *Clin Perinatol* 2001; 28: 655-669.
- Curley AE, Halliday HL. The present status of exogenous surfactant for the newborn. *Early Human Development* 2001; 61: 67-83.
- Whitsett JA. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7 (Supl 1):S240-S242.
- Nogee LM. Alterations in SP-B and SP-C expression in neonatal lung disease. *Annu Rev Physiol* 2004; 66:601-23.
- Hartl D, Griese M. Interstitial lung disease in children - genetic background and associated phenotypes. *Respir Res* 2005; 6:32.
- Nogee LM, deMello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report – Deficiency of pulmonary surfactant protein-B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 406-410.
- Beers MF, Mulugeta S. Surfactant protein C biosynthesis and its emerging role in conformational lung disease. *Annu Rev Physiol* 2005; 67:663-96.
- Nogee LM. Genetics of pediatric interstitial lung disease. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:287-292.
- Glasser SW, Burhans MS, Korfhagen TR, Na CL, Sly PD et al. Altered stability of pulmonary surfactant in SP-C deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6366-71.
- Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001; 344:573-579.
- Thomas AQ, Lane K, Phillips J, Prince M, Markin C, Speer M et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial Pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in the kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1322-28.
- Lawson WE, Loyd JE. The genetic approach in pulmonary fibrosis: can it provide clues to this complex disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:345-349.
- Jounblat R, Clark H, Eggleton P, Hawgood S, Andrew PW, Kadioglu A. The role of surfactant protein D in the colonisation of the respiratory tract and onset of bacteraemia during pneumococcal pneumonia. *Respir Res* 2005; 6:126-138.
- Wu H, Kuzmenko A, Wan S, Schaffer L, Weiss A, Fisher JH, et al. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of gram-negative

- bacteria by increasing membrane permeability. *J Clin Invest* 2003; 111:589-1602.
16. Kuzmenko AI, Wu H, Wan S, McCormack FX. Surfactant protein A is a principal and oxidation-sensitive microbial permeabilizing factor in the alveolar lining fluid. *J Biol Chem* 2005; 280:25913-9.
 17. Kierstein S, Poulain FR, Cao Y, Grous M, Mathias R, Kierstein G, et al. Susceptibility to ozone-induced airway inflammation is associated with decreased levels of surfactant protein D. *Respir Res* 2006; 7:85-94.
 18. Crouch EC. Surfactant protein-D and pulmonary host defense. *Respir Res* 2000; 1:93-108.
 19. Finkelstein JN, Johnston CJ. Enhanced sensitivity of the postnatal lung to environmental insults and oxidant stress. *Pediatrics* 2004; 113 (supl.4):1092-1096.
 20. Madan T, Reid KB, Singh M, Sarma PU, Kishore U. Susceptibility of mice genetically deficient in the surfactant protein (SP)-A or SP-D gene to pulmonary hypersensitivity induced by antigens and allergens of *Aspergillus fumigatus*. *J Immunol* 2005; 174:6943-54.
 21. Haczku A, Cao Y, Vass G, Kierstein S, Nath P, Atochina-Vasserman EN, et al. IL-4 and IL-13 form a negative feedback circuit with surfactant protein-D in the allergic airway response. *J Immunol* 2006; 176:3557-65.
 22. Sorensen GL, Hjelmberg JB, Kyvik KO, Fenger M, Hoj A, Bendixen C, Sorensen TI, Holmskov U. Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290:L1010-7.
 23. Piehler AP, Wenzel JJ, Olstad OK, Haug KBF, Kierulf P, Kaminski WE. The human ortholog of the rodent testis-specific ABC transporter *Abca17* is a ubiquitously expressed pseudogene (*ABCA17P*) and shares a common 5' end with *ABCA3*. *BMC Molecular Biology* 2006; 7:28-39.
 24. Brasch F, Schimanski S, Muhlfeld C, Barlage S, Langmann T, Aslanidic C, et al. Alteration of the pulmonary surfactant system in full-term infants with hereditary *ABCA3* deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 571-580.
 25. Shulenin S, Noguee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. *ABCA3* gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 2004; 350: 1296-03
 26. Garmany TH, Moxley MA, White FV, Dean M, Hull WM, Whitsett JA, Noguee LM, Hamvas A. Surfactant composition and function in patients with *ABCA3* mutations. *Pediatr Res* 2006; 59:801-5.
 27. Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, Dean M, Noguee LM. *ABCA3* mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1026-1031.
 28. Zhou JM, You Y, Ryan AJ, Mallampalli RK. Upregulation of surfactant synthesis triggers *ABCA1*-mediated basolateral phospholipid efflux. *J Lipid Res* 2004; 45; 1758-67.
 29. Bates SR, Tao JQ, Collins HL, Francone OL, Rothblat GH. Pulmonary abnormalities due to *ABCA1* deficiency in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289:L980-L989.
 30. Sánchez Madriñán AO. Enfermedad pulmonar intersticial en pediatría. En, Reyes, Aristizábal, Leal, *Neumología Pediátrica*. Ed. Panamericana 2001; pag 419-431.
 31. Dinwiddie R. Enfermedad pulmonar intersticial en niños. En, N Cobos y EG Pérez-Yarza, *Tratado de Neumología Infantil*. Ed. Ergón (Madrid) 2003; pag. 731-735.
 32. Lawson WE, Loyd JE. The genetic approach in pulmonary fibrosis: can it provide clues to this complex disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:345-9.
 33. Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, Lymp JF, Tazelaar HD, Limper AH. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest* 2005; 127: 2034-2041.
 34. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 172: 1146-1152.
 35. Beers MH, Berkow R. *Neumopatías intersticiales idiopáticas*. El Manual Merck. Elsevier 10ª ed (esp) 1999; pag 637-642.
 36. Lawson WE, Grant SW, Ambrosini V, Womble KE, Dawson EP, Lane KB, et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax* 2004; 59:977-80.
 37. Whyte M, Hubbard R, Meliconi R, Whidborne M, Eaton V, Bingle C et al. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 755-758.
 38. Riha RL, Yang IA, Rabnott GC, Tunnicliffe AM, Fong KM, Zimmerman PV. Cytokine gene polymorphisms in idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med J* 2004; 34: 126-129.
 39. Zorzetto M, Ferrarotti I, Trisolini N, Agli LL, Scabini R, Novo M, et al. Complement receptor 1 gene polymorphisms are associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168; 330-334.
 40. Morrison CD, Papp AC, Hejmanowski AQ, Addis VM, Prior TW. Increased D allele frequency of the angiotensin-converting enzyme gene in pulmonary fibrosis. *Hum Pathol* 2001; 32:521-528.
 41. Xaubet A, Marin-Arguedas A, Lario Ancochea J, Morell F, Ruiz-Manzano J, Rodríguez-Arias JM, et al. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168: 431-435.
 42. Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, Hamvas A, Whitsett JA, Wert SE, Deutsch G, Noguee LM. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease. *J Pediatr* 2005; 146:370-375.
 43. Inoue Y, Nakata K, Arai T, Tazawa R, Hamano E, Nukiwa T, et al. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology* 2006; 11 Supl:555-60.

44. Tzouvelekis A, Kouliatsis G, Anevlavis S, Bouros D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respir Res* 2005; 6:78-102.
45. Takahashi H, Shiratori M, Kanai A, Chiba H, Kuroki Y, Abe S. Monitoring markers of disease activity for interstitial lung diseases with serum surfactant proteins A and D. *Respirology* 2006; 11 Supl: S51-5.
46. Daimon T, Tajima S, Oshikawa K, Bando M, Ohno S, Sugiyama Y. KL-6 and surfactant proteins A and D in serum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with acute eosinophilic pneumonia. *Intern Med* 2005; 44:811-817.
47. Al-Salmi QA, Walter JN, Colasurdo GN, Sockrider MM, Smith EO, Takahashi H, Fan LL. Serum KL-6 and surfactant proteins A and D in pediatric interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127:403-7.
48. Tredano M, Griese M, de Blic J, Lorant T, Houdayer C, Schumacher S, et al. Analysis of 40 sporadic or familial neonatal and pediatric cases with severe unexplained respiratory distress: relationship to SFTPB. *Am J Med Genet* 2003; 119A: 324-339.
49. Dunbar AE, Wert SE, Ikegami M et al. Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency associated with a novel splicing mutation. *Pediatr Res* 2000; 48:275-282.
50. Alzina de Aguilar V, Gaboli M, Bastero Minon P, Romero Montero A, de Alava E. Fallo respiratorio neonatal asociado con mutación en el gen de la proteína de surfactante C. *An Pediatr* 2005; 62:210-4.
51. Ramet M, Haataja R, Marttila R, Floros J, Hallman M. Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finish population. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1569-1579.
52. Haataja R, Ramet M, Marttila R, Hallman M. Surfactant proteins A, and B as interactive genetic determinants of neonatal respiratory distress syndrome. *Hum Mol Gen* 2000; 9: 2751-2760.
53. Wang G, Christensen ND, Wigdahl B, Guttentag SH, Floros J. Differences in N-linked glycosylation between human surfactant protein-B variants of the C or T allele at the single-nucleotide polymorphism at position 1580: implications for disease. *Biochem J* 2003; 369:179-184.
54. Floros J, Thomas NJ, Liu W, Papagaroufalis C, Xanthou M, Pereira S, et al. Family-based association tests suggest linkage between surfactant protein B (SP-B) (and flanking region) and respiratory distress syndrome (RDS): SP-B haplotypes and alleles from SP-B-linked loci are risk factors for RDS. *Pediatr Res* 2006; 59:616-21.
55. Puthothu B, Krueger M, Heinze J, Forster J, Heinzmann A. Haplotypes of surfactant protein C are associated with common paediatric lung diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:572-7.
56. Lahti M, Lofgren J, Marttila R, Renko M, Klaavuniemi T, Haataja R, Ramet M, Hallman M. Surfactant protein D gene polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Ped Res* 2002; 51:696-699.
57. Hohlfeld JM. The role of surfactant in asthma. *Resp Res* 2002; 3:4
58. Ramet M, Lofgren J, Alho O-P, Hallman M. Surfactant protein-A gene locus associated with recurrent otitis media. *J Pediatr* 2001; 138:266-168.
59. Tino MJ, Wright JR. Surfactant protein A stimulates phagocytosis of specific pulmonary pathogens by alveolar macrophages. *Am J Physiol* 1996; 270: 677-688.